ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

USES
Edizioni Scientifiche
Firenze

Digitized by Google

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Seconda edizione

USES
Edizioni Scientifiche
Firenze

Digitized by Google

Comitato Scientifico Consultivo

GIUSEPPE GIUNCHI
Presidente

MASSIMO ALOISI
Professore f. r. di Patologia generale, Università di Padova

ETTORE AMBROSIONI
Professore di Farmacologia clinica, Università di Bologna

MICHELE ARSLAN
Professore ordinario f. r. della Clinica otorinolaringoiatrica, Università di Padova

ANTONIO ASCENZI
Direttore del I Istituto di Anatomia e Istologia patologica, Università «La Sapienza», Roma

GIUSEPPE C. BALBONI
Direttore dell'Istituto di Anatomia umana normale, Università di Firenze

CARISSIMO BIAGINI
Direttore dell'Istituto di Radiologia medica, Università «La Sapienza», Roma

PAOLO BIOCCA
Professore f. r. di Clinica chirurgica e Terapia chirurgica, Università «La Sapienza», Roma

BRUNO BOLES-CARENINI
Direttore della Clinica oculistica, Università di Torino

MARIO BONI
Direttore della Clinica ortopedica, Università di Pavia

ROBERTO G. BURGIO
Direttore della Clinica pediatrica, Università di Pavia

LUIGI CAPOZZI
Direttore della Clinica odontostomatologica, Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi dentaria, Università «La Sapienza», Roma

ADRIANO CASTELLI
Direttore dell'Istituto di Chimica biologica, Università Cattolica «Sacro Cuore», Roma

SERGIO CERQUIGLINI
Direttore dell'Istituto di Fisiologia umana, Università «La Sapienza», Roma

CORNELIO FAZIO
Professore ordinario f. r. di Clinica delle Malattie nervose e mentali, Università «La Sapienza», Roma

CESARE GERIN
Emerito di Medicina legale, Università «La Sapienza», Roma

GIUSEPPE GIUNCHI
Professore f. r. di Clinica medica generale e Terapia medica, Università «La Sapienza», Roma

FRANCESCO INGRAO
Libero docente in Malattie Respiratorie, Università «La Sapienza», Roma

PIER LUIGI IPATA
Professore ordinario di Chimica biologica, Università di Pisa

PAOLO LARIZZA
Professore ordinario f. r. della Clinica medica generale e Terapia medica, Università di Perugia

GUERRINO LENARDUZZI
Professore f. r. di Radiologia, Università di Padova

BRUNO MAGNANI
Direttore dell'Istituto di Malattie dell'Apparato cardiovascolare, Università di Bologna

CARLO MAURI
Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica I, Università di Pavia

GIUSEPPE MONTALENTI
Professore emerito di Genetica, Università «La Sapienza», Roma

GIAN GASTONE NERI SERNERI
Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica I, Università di Firenze

ADRIANO OSSICINI
Ordinario di Psicologia dell'Età evolutiva, Università «La Sapienza», Roma

EMILIANO PANCONESI
Direttore della Clinica dermatologica, Università di Firenze.

VITO PATRONO
Libero docente di Patologia medica, Università «La Sapienza», Roma

GIANCARLO REDA
Direttore dell'Istituto di Clinica psichiatrica, Università «La Sapienza», Roma

VINCENZO RICCI
Professore di Clinica otorinolaringoiatrica, Università di Padova, sede di Verona

GEO RITA
Direttore dell'Istituto di Virologia, Università «La Sapienza», Roma

CARLO ALFONSO ROSSI
Direttore dell'Istituto di Chimica biologica, Università di Bologna

LORENZO SARTI
Già primario chirurgo cardiotoracico, Ospedale Buzzi, Milano

UMBERTO SERAFINI
Professore ordinario f. r. di Clinica medica generale e Terapia medica, Università «La Sapienza», Roma

Digitized by Google

Collaboratori del XIV volume

Luigi ABBATE
Psicologo, Scuola Romana Rorschach, Roma – STOCCOLMA, SINDROME DI; TESTIMONIANZA, PSICOPATOLOGIA DELLA.
Pasquale ABETE
Medico interno, I Cattedra di Medicina interna, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – TACHICARDIA.
Neri ACCORNERO
Professore associato di Clinica neurologica, Dipartimento di Scienze neurologiche, Univ. «La Sapienza», Roma – TERMINALE NERVO.
Enrico ADAMI
Farmacologo, Milano – SOLFORICO ACIDO.
Romano AIRÒ
Primario Servizio di Patologia, Ospedale generale provinciale, Chiari-Rovato, Brescia – SPLENOMEGALIA.
Giovanni ALEMÀ
Primario neurologo, Ospedale «S. Camillo», Roma – SPORT, MEDICINA DELLO.
Alfonso ALFIERI
Primario medico; Ospedale «S. Filippo Neri», USL RM 19, Roma – STENOSI.
Francesco AMENTA
Ricercatore universitario, Dipartimento di Sanità pubblica e Biologia cellulare, Univ. «Tor Vergata», Roma – TALAMENCEFALO.
Mario ANDREOLI
Professore ordinario di Endocrinologia; Direttore I Scuola di Specializzazione in Endocrinologia, Univ. «La Sapienza», Roma – SHEEHAN, MORBO DI; SIMMONDS, MALATTIA DI; TIROIDE.
Massimo ANDREONI
Clinica medica III, Univ. «La Sapienza», Roma – TOGAVIRUS.
Matilde ANGELINI ROTA
Professore associato di Medicina legale e delle Assicurazioni, Univ. «La Sapienza», Roma – SESSO E SESSUALITÀ; SESSUALI REATI.
Luciano ANGELUCCI
Professore ordinario di Farmacologia medica, Univ. «La Sapienza», Roma – STUPEFACENTI; TESSUTALE TERAPIA; TIOSEMICARBAZONE.
Ferruccio ANTONELLI
Presidente Associazione Italiana Psicologia dello Sport – SPORT, MEDICINA DELLO.
Ferdinando ANTONIOTTI
Professore ordinario di Medicina legale e delle Assicurazioni, Univ. «La Sapienza», Roma – SUICIDIO.
Italo ANTONOZZI
Professore associato di Neuropsichiatria infantile, Dipartimento di Medicina sperimentale, Univ. «La Sapienza», Roma – TIROSINOSI.
Marcello ARCA
Assistente Cattedra di Terapia medica sistematica, Univ. «La Sapienza», Roma – TANGIER, MALATTIA DI.
Renzo ARDITO
Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali e in Psichiatria, Univ. di Pisa – SPORT, MEDICINA DELLO.
Sandro ARDIZZONE
Assistente Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, Ospedale «L. Sacco», Milano – SUCRALFATO.
Giuseppe ARMANI
Professore associato di Igiene, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Pisa – SIERODIAGNOSTICA; STREPTOCOCCUS GENERE; STREPTOLISINE; TETANO.
Francesco ASCANI
Professore di Fisiologia dello Sport, ISEF, Perugia – SPORT, MEDICINA DELLO.
Giovanni ASTALDI
Direttore «The Blood Research Foundation Center», Pavia; lib. doc. in Patologia speciale medica e Metodologia clinica e in Clinica medica generale, e Terapia clinica, Univ. di Pavia – SPLENOMEGALIA.
Sergio BABUDIERI
III Clinica medica, Univ. «La Sapienza», Roma – SODOKU; SPIROCHAETA GENERE; SPIROCHETE; SPIROCHETOSI DISCROMICA.
Aldo BACCAREDDA-BOY
Emerito di Clinica dermatologica, Univ. di Genova – SQUAMA; STROFULO.
Bruno BAGOLINI
Direttore Clinica oculistica, Univ. cattolica «Sacro Cuore», Roma – STRABISMO.
Tatiana BANI SACCHI
Professore ordinario di Istologia ed Embriologia generale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Firenze – TIROIDE.
Vincenzo BARBARO
Dirigente di ricerca, Ist. Superiore di Sanità, Roma – TELEMETRIA; TELEVISIONE.

Digitized by Google

Giovanna BARBAZENI
Medico interno, Ist. di Radiologia, Univ. di Verona – TERMOGRAFIA.
Luigi BARTALENA
Ricercatore universitario confermato, Cattedra di Endocrinologia e Medicina costituzionale, Univ. di Pisa – TIROXINA.
Ivo BASCHIERI
Professore straordinario di Medicina nucleare, Univ. dell'Aquila – TIROIDE.
Francesco BASSETTI
Aiuto Ospedale dermatologico «S. Gallicano», Roma – SICOSI TRICOFITICA; SICOSI VOLGARE; SPORT, MEDICINA DELLO; STEVENS-JOHNSON, SINDROME DI; TIGNA.
Leontino BATTISTIN
Direttore II Cattedra neurologica, Univ. di Padova – TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI SINGOLI FOTONI.
Maurizio BEJOR
Assistente, Ist. di Cultura a Carattere scientifico, Policlinico «S. Matteo», Pavia – TERMOTERAPIA.
Giuseppe BENAGIANO
Direttore Ist. I Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. «La Sapienza», Roma – STERILITÀ; STERILIZZAZIONE (nella specie umana).
Francesco BENAZZO
Assistente ospedaliero, Ist. di Clinica ortopedica e traumatologica, Univ. di Pavia, Ospedale «S. Matteo» I.R.C.C.S., Pavia – SPORT, MEDICINA DELLO.
Gaetano BENEDETTI
Professore emerito di Psicoigiene e Psicoterapia, Facoltà medica, Univ. di Basilea – SESSUALI PSICOPATIE; SUGGESTIONE.
Renzo BENIGNI
Lib. doc. in Farmacologia, Milano – STEARICO ACIDO E STEARATI; STRAMONIO.
Pietro BENIGNO
Professore ordinario di Farmacologia, Facoltà di Medicina, Univ. di Palermo – SULFAMIDICI.
Bruno BEOMONTE ZOBEL
Borsista, Cattedra di Radiologia, Univ. dell'Aquila – TIMO.
Giuliano BERTAZZONI
Professore associato di Medicina d'Urgenza, Univ. «La Sapienza», Roma – TELEMEDICINA.
Roberto BETTINI
Aiuto Divisione di Cardiologia e Centro aritmologico, Trento – SPORT, MEDICINA DELLO.
Sergio BETTINI
Professore ordinario di Parassitologia, Facoltà di Scienze M.F.N., Univ. di Cagliari – TARANTOLE.
Gabriele BIANCHI PORRO
Direttore Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, Ospedale «L. Sacco», Milano – STOMACO; SUCRALFATO.
Flavio BIGI
Clinica medica II, Univ. «La Sapienza», Roma – TESAURISMOSI.
Patrizio BLANDINA
Ricercatore universitario, Ist. di Farmacologia e Tossicologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Firenze – STROFANTO.
Giuliano BONANNI
Assistente Divisione di Ematologia, Ospedale civile, Pescara – TALASSEMIE.
† Mario BONI
Direttore Clinica Ortopedica e Traumatologia, Univ. di Pavia – SPORT, MEDICINA DELLO.
Gianfranco BORTOLETTI
Professore associato di Parassitologia, Univ. di Cagliari – SIMBIOSI; SIMULIDI; SIMULIUM GENERE; SPARGANOSI; STRONGILOIDOSI; STRONGYLOIDES GENERE; SYNGAMUS GENERE; TENIASI; TERNIDENS GENERE; THELAZIA GENERE.
Enrico BOVERO
Assistente Divisione di Gastroenterologia, Ospedale «S. Martino», Genova – STIPSI.
Luigi BOZZAO
Dipartimento di Scienze neurologiche, Servizio speciale di Neuroradiologia I, Univ. «La Sapienza», Roma – TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE; TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.
Mauro BROGI
Aiuto Divisione neurologica, Ospedale civile, Viterbo – TABE.
Franco BRUNA
Docente in clinica oculistica, Univ. «La Sapienza», Roma – STAFILOMA.
Massimo G. BUCCI
Direttore Clinica oculistica, Univ. dell'Aquila – TIMOLOLO.
Emilio BURATTINI
Ist. nazionale di Fisica nucleare, Laboratori nazionali di Frascati – SINCROTRONE.
G. Roberto BURGIO
Direttore Clinica pediatrica, Univ. di Pavia – SPASMOFILIA; STOMATITI; TETANIA.
Stefano CAGLIANO
Specialista in Neurologia, Roma – SPASMO DI TORSIONE; SPASTICITÀ; STEELE-RICHARDSON-OLSZEWSKI, SINDROME DI; STURGE-WEBER, MALATTIA DI; TIC; TOLOSA-HUNT, SINDROME DI.
Domenico CALUORI
Specialista in Anatomia e Istologia patologica, Roma – SITUS VISCERUM INVERSUS.
Giovanni CAMA
Docente di Fisiologia umana e di Valutazione funzionale generale e specifica dell'Atleta, Corsi di Specializzazione in Tecnica e Pratica sportiva, ISEF, Roma – SPORT, MEDICINA DELLO.
Rocco CAPORALE
Professore di Clinica otorinolaringoiatrica, Univ. «La Sapienza», Roma – SINUSITI; SORDITÀ.
Stefano F. CAPPA
Assistente neurologo Ospedale «Niguarda-Ca' Granda», Milano – SORDITÀ VERBALE.
Ugo CARCASSI
Direttore II Cattedra di Reumatologia, Univ. «La Sapienza», Roma – SPONDILITI.
Augusto CARDUCCI
Primario Servizio di Medicina nucleare ed Ecografia, Ospedale «S. Salvatore», L'Aquila – TIROIDE.
Antonio CAROLEI
Ricercatore confermato, III Cattedra di Clinica neurologica, Dipartimento di Scienze neurologiche, Univ. «La Sapienza», Roma – SHY-DRAGER, SINDROME DI.
Giuseppe CAROLI
Professore straordinario di Igiene; Direttore Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina preventiva, Univ. di Pisa – SIERODIAGNOSTICA; STREPTOCOCCUS GENERE; TETANO.
Sergio CAROLI
Dirigente di Ricerca, Laboratorio di Tossicologia applicata, Ist. Superiore di Sanità, Roma – SPETTROMETRIA; SPETTROSCOPIA.
M. Giulia CARTECHINI
Assistente Divisione di Medicina, Ospedale civile, Camerino – SURRENALI GHIANDOLE.

Digitized by Google

Gian Carlo CASALENA
II Cattedra di Radiologia, Univ. «La Sapienza», Roma – SPLANCNICI VASI.
Marco CASTRUCCI
II Cattedra di Radiologia, Univ. «La Sapienza», Roma – SPLANCNICI VASI.
Nicola CAVALLO
Specialista in Urologia, Univ. di Palermo – TESTICOLO ED EPIDIDIMO.
Carlo CAVALLOTTI
Professore di Anatomia umana normale; titolare III Cattedra di Anatomia umana normale, Univ. «La Sapienza», Roma – TELENCEFALO.
Luciano CECILIANI
Direttore Ist. di Clinica ortopedica e traumatologica, Univ. di Pavia, Ospedale «S. Matteo» I.R.C.C.S. – SPORT, MEDICINA DELLO.
Enrico CHELI
Professore ordinario di Clinica pediatrica, Univ. di Modena – STIPSI.
Rodolfo CHELI
Primario gastroenterologo Ospedale «S. Martino», Genova – STIPSI.
Massimo CHIARIELLO
Professore ordinario di Cardiologia, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – SHOCK.
Giovanni CHIEFFI
Professore ordinario di Biologia generale, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – SESSO E SESSUALITÀ.
Antonio CHIESA
Direttore Cattedra di Radiologia, Univ. di Brescia – STRATIGRAFIA; TOMOGRAFIA.
Carlo CHIESI
Ricercatore Clinica oculistica, Univ. di Modena – STRABISMO.
Luca CHIOVATO
Ricercatore universitario, Cattedra di Endocrinologia e Medicina costituzionale, Univ. di Pisa – TIROIDITI.
Enrico CINGOLANI
Dirigente di Ricerca, Ist. Superiore di Sanità, Roma – SOLUZIONI INFUSIONALI.
Giulio Alberto CINOTTI
Titolare Cattedra di Nefrologia medica, Univ. «La Sapienza», Roma – SODIO.
Giorgio COCCAGNA
Direttore III Cattedra di Clinica neurologica, Univ. di Bologna – SONNO.
Clelia COLLOTTI
Dirigente di Ricerca, Ist. Superiore di Sanità, Roma – SIERI IMMUNI; STERILITÀ, CONTROLLO DI.
Ivano COLOMBO
Lib. doc. in Fisioterapia e Riabilitazione, Milano – TALASSOTERAPIA.
Fernando COLTORTI
Medico interno, I Cattedra di Medicina Interna, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – TACHICARDIA.
Pietro COMPAGNUCCI
Aiuto Divisione di medicina, Ospedale civile, Camerino – SURRENALI GHIANDOLE.
Mario CONDORELLI
Direttore Ist. di Clinica medica; Direttore Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato cardiovascolare, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – SHOCK.
Salvatore CONDORELLI
Professore associato di Fisiologia umana, Univ. «La Sapienza», Roma – SFIGMOGRAFIA; STOMACO.
Domenico CONTE
Ricercatore confermato, Univ. «La Sapienza», Roma – SESSUALI ORMONI.
Laura CONTI
Specialista in Ematologia generale, Ist. di VI Clinica medica generale e Terapia medica, Univ. «La Sapienza», Roma – SÉZARY, SINDROME DI; STAMINALI CELLULE.
Francesco COZZI
Titolare e primario di Chirugia pediatrica, Ist. di Clinica pediatrica, Univ. «La Sapienza», Roma – STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO.
Massimo CUZZOLARO
Ricercatore Cattedra di Igiene mentale, Facoltà di Medicina, Univ. «La Sapienza», Roma – SHOCKTERAPIA; SONNAMBULISMO.
Gianfranco DACQUINO
Professore associato di Strumentazione biomedica, Politecnico di Milano – STRUMENTAZIONE BIOMEDICA.
Elena DALLA TOFFOLA
Ricercatore, Cattedra di Terapia fisica e Riabilitazione, Policlinico «S. Matteo», Univ. di Pavia – *termoterapia*.
Antonio DAL MONTE
Docente in Fisiologia umana e Medicina dello Sport; Capo Dipartimento di Fisiologia e Biomeccanica, Ist. Scienze dello Sport, Roma – SPORT, MEDICINA DELLO.
Elvira D'ALOJA
Specialista in Neurologia, Roma – SHY-DRAGER, SINDROME DI.
Ferdinando D'AMBROSIO
Professore associato di Otoneuroradiologia, Univ. «La Sapienza», Roma – SINUGRAFIA E RADIODIAGNOSTICA DEI SENI PARANASALI.
Vito D'ANDREA
Responsabile Laboratorio di Ricerca con Radioisotopi, III Cattedra di Anatomia umana normale, Univ. «La Sapienza», Roma – SPERMATICHE VIE.
Pietro D'ARCANGELO
Professore associato di Fisiologia umana e dell'Apparato stomatognatico, Univ. «La Sapienza», Roma – SETE.
Giorgio DE ANGELIS
Professore ordinario di Chimica analitica, Univ. «La Sapienza», Roma – SISTEMA INTERNAZIONALE (SI).
Enrico DE ANTONI
III Clinica chirurgica, Univ. «La Sapienza», Roma – TIMO; TIROIDE.
Luciano DE BIASE
Tecnico laureato, Cattedra di Angiologia, Univ. «La Sapienza», Roma – TABAGISMO.
Roberto DE CASTRO
Ricercatore universitario, aiuto Clinica chirurgica pediatrica, Univ. di Bologna – STIPSI.
Piero DE GIACOMO
Professore ordinario di Psichiatria; Direttore Ist. di Clinica psichiatrica, Univ. di Bari – STEREOTIPIE; STUPORE.
Albano DEL FAVERO
Professore associato di Terapia medica sistematica, Ist. di I Clinica medica, Univ. di Perugia – SISOMICINA; SPECTINOMICINA; SPIRAMICINA; STREPTOMICINA; SULFONI; TEICOPLANINA; TETRACICLINE; TOBRAMICINA.
Paolo DE LISO
Specialista in Clinica oculistica, Univ. «La Sapienza», Roma – SJÖGREN, SINDROME DI.
Sabino DELLA SALA
Medico interno Ist. di Radiologia, Univ. di Verona – TERMOGRAFIA.
Ugo DEL TORTO
Direttore Ist. di Clinica ortopedica e traumatologica, Univ. di Napoli – SPONDILOLISTESI E SPONDILOLISI.

Digitized by Google

Francesco DE PAULA
Urologo, Ospedale C.T.O., Roma – SPERMATICHE VIE; STRANGURIA.
Fosco DE PAULIS
Aiuto Servizio T.A.C., Ospedale «S. M. di Collemaggio», L'Aquila – TIROIDE.
Ennio DE RENZI
Direttore Clinica neurologica, Univ. di Modena – STEREOAGNOSIA.
Cesare DE SANCTIS
Già primario chirurgo Ospedale «S. Spirito in Sassia», Roma – SUBFRENICO ASCESSO; SURRENALI GHIANDOLE.
Pasquale DE SANTIS
Professore ordinario di Chimica fisica, Univ. «La Sapienza», Roma – STRUTTURISTICA.
Claudio DE SIMONE
Ricercatore I Clinica delle Malattie infettive, Univ. «La Sapienza», Roma – TIMOSINE E ALTRI FATTORI TIMICI.
Mario Umberto DIANZANI
Professore ordinario Ist. di Patologia generale, Univ. di Torino – STREPTOCHINASI E STREPTODORNASI.
Lucio DI GUGLIELMO
Direttore Ist. di Radiologia, Univ. di Pavia – TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.
Pietro DI LEO
Professore associato di Clinica ortopedica, Univ. «La Sapienza», Roma – SPORT, MEDICINA DELLO.
Natale Mario DI LUCA
Professore associato di Medicina legale e delle Assicurazioni, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. «La Sapienza», Roma – SPORT, MEDICINA DELLO.
Giorgio DI MATTEO
Professore ordinario di Clinica chirurgica, Direttore Ist. di III Clinica chirurgica, Univ. «La Sapienza», Roma – TIMO.
Concezio DI ROCCO
Professore associato di Neurochirurgia pediatrica, Ist. di Neurochirurgia, Univ. cattolica «Sacro Cuore», Roma – SIRINGOBULBIA E SIRINGOMIELIA.
Franco DONDERO
Professore associato di Fisiopatologia della Riproduzione umana, Univ. «La Sapienza», Roma – SPERMA; STERILITÀ; STERILIZZAZIONE (nella specie umana); TESTICOLO ED EPIDIDIMO; TESTOSTERONE.
Andrea DOTTI
Professore associato di Psicopatologia, Univ. «La Sapienza», Roma – SULPIRIDE.
Paolo FABBRI
Professore straordinario di Dermatologia, Univ. di Sassari – TEGUMENTARIO SISTEMA.
Sabatino FABRI
Professore associato Dipartimento di Scienze neurologiche, Univ. «La Sapienza», Roma – SINCINESIA; SINESTESIA; SOMATOAGNOSIA; SPASMI.
Pier Giorgio FALAPPA
Professore associato idoneo in Radiologia, Ist. di Radiologia, Policlinico «A. Gemelli», Univ. cattolica «Sacro Cuore», Roma – SURRENALI GHIANDOLE.
Andrea FALINI
Milano – STERILIZZAZIONE (in microbiologia).
Raffaele FALINI
Lib. doc. in Biochimica applicata; ingegnere, Milano – STERILIZZAZIONE (in microbiologia).
Angelo FANUCCI
Primario radiologo, Ospedale Nuovo «Regina Margherita», Roma; professore a contratto Scuola di Specializzazione in Radiologia, Univ. «Tor Vergata», Roma – STOMACO.
Gino FARCHI
Dirigente di Ricerca, Ist. Superiore di Sanità, Roma – STATISTICA SANITARIA.
Marcello FAZIO
Primario dermatologo, Ist. dermatologico «S. Maria e S. Gallicano», Roma – SUDAMINA; TATUAGGIO; TELEANGECTASIE.
Maria Luisa FAZZINI
Professore straordinario di Clinica dermatologica II, Univ. di Palermo – SIFILIDE.
Giovanni FEDERSPIL
Professore associato di Endocrinologia e Medicina costituzionale, Univ. di Padova – SOMATOMEDINE; SOMATOSTATINA; SOMATOTROPO ORMONE; STATURA.
Gianfranco FENZI
Professore associato di Patologia speciale medica, Univ. di Pisa – TIREOTOSSICOSI.
Giorgio FERLIN
Primario di Medicina nucleare, Ospedale Generale Castelfranco Veneto – TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI SINGOLI FOTONI.
Franco FERRACUTI
Professore ordinario di Medicina criminologica e Psichiatria forense, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. «La Sapienza», Roma – SIMULAZIONE E MALATTIE SIMULATE; STOCCOLMA, SINDROME DI; TERRORISMO; TESTIMONIANZA, PSICOPATOLOGIA DELLA.
Stefano FERRACUTI
Medico chirurgo, Roma – SIMULAZIONE E MALATTIE SIMULATE.
Stefano FIORUCCI
I Clinica medica, Univ. di Perugia – STEATORREA.
Flavia FRANCONI
Facoltà di Farmacia, Univ. di Sassari – STROFANTO.
Carlo FRANZINI
Primario Laboratorio di Analisi, Ospedale «F. Del Ponte», Varese – SISTEMA INTERNAZIONALE (SI).
Luigi FRIGHI
Titolare Cattedra di Igiene mentale, Facolta di Medicina e Chirurgia, Univ. «La Sapienza», Roma – SUICIDIO.
Francesco FURLANELLO
Primario Divisione di Cardiologia e Centro aritmologico, Ospedale «S. Chiara», Trento – SPORT, MEDICINA DELLO.
Pietro GALLO
Professore associato di Istituzioni di Anatomia e Istologia patologica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. «La Sapienza», Roma – TIROIDE.
Giuseppe M. GANDOLFO
Professore associato di Fisiopatologia dell'Emostasi, Univ. «La Sapienza», Roma – SULFINPIRAZONE.
Achille GASPARDONE
Borsista II Cattedra delle Malattie dell'Apparato cardiovascolare, Univ. «La Sapienza», Roma – TAMPONAMENTO CARDIACO.
Brunello GHELARDUCCI
Professore straordinario di Fisiologia umana, Dipartimento di Fisiologia e Biochimica, Univ. di Pisa – TALAMENCEFALO; TEMPERATURA CORPOREA; TERMICA SENSIBILITÀ; TERMOREGOLAZIONE.
Franco GHISELLINI
Lib. doc. in Clinica ortopedica; primario ortopedico traumatologo, Ospedale Maggiore, Novara – SINDING-LARSEN, SINDROME DI; SINOVIA; SINOVITE.
Aldo GIACHETTI
Professore ordinario f.r. di Fisiologia umana, Univ. di Firenze – SINGHIOZZO; STARNUTO.
Pier Agostino GIOFFRÈ
Titolare Insegnamento di Cardiologia pediatrica, Univ. «Tor Vergata», Roma – TAMPONAMENTO CARDIACO.
Mario GIORDANI
Primario chirurgo di ruolo, docente di Clinica chirurgica e di Anatomia chirurgica, Univ. cattolica «Sacro Cuore»,

Digitized by Google

Roma – STRUMENTARIO CHIRURGICO; SUTURE CHIRURGICHE; TANTALIO.
Martino GRANDOLFO
Dirigente di Ricerca, Ist. Superiore di Sanità, Roma – SOLIDO STATO; TENSIONE SUPERFICIALE; TERMOMETRIA.
Vittorio GRASSI
Cattedra di Semeiotica medica, Unità operativa predipartimentale di Scienze mediche, Univ. di Brescia – TABAGISMO.
Alfonso GRASSO
Laboratorio di Biologia cellulare, C.N.R., Roma – TARANTOLE.
Gian Franco GUALDI
Assistente radiologo, Policlinico Umberto I, Roma – SURRENALI GHIANDOLE.
Riccardo GUZZARDI
Responsabile Reparto di Bioimmagini nucleari, Ist. di Fisiologia chimica, C.N.R., Pisa – TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI.
Hedvig HRICAK
Associate Professor, Department of Radiology, University of California, S. Francisco – TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE.
Costantino IANDOLO
Primario medico Ospedali Riuniti, Roma; docente di Patologia speciale medica e Metodologia clinica, Univ. «La Sapienza», Roma – SINCOPE.
Pier Luigi INDOVINA
Dirigente di Ricerca, Laboratorio di Fisica, Ist. Superiore di Sanità, Roma – TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE.
Aldo ISIDORI
Titolare Cattedra di Andrologia, Univ. «La Sapienza», Roma – SESSUALI ORMONI.
Paola IZZO
Professore associato di Chimica biologica, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – TAURINA; TIOCTICO ACIDO; TIROSINA.
Gian Paolo JELMONI
Aiuto ospedaliero corresponsabile, Ist. di Clinica ortopedica e traumatologica, Univ. di Pavia, Ospedale «S. Matteo» I.R.C.C.S. – SPORT, MEDICINA DELLO.
Giovanni JERVIS
Medico psichiatra, professore associato, Univ. di Roma – TARANTOLISMO.
Emilio JIRILLO
Professore ordinario di Immunologia, Univ. di Bari – TIMOSINE E ALTRI FATTORI TIMICI.
Marco LAZZARONI
Assistente Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, Ospedale civile «L. Sacco», Milano – SUCRALFATO.
Vincenzo LEUZZI
Neuropsichiatra infantile, Ist. di Neuropsichiatria infantile, Univ. «La Sapienza», Roma – TIROSINOSI.
Gabriel LEVI
Professore ordinario di Neuropsichiatria infantile, Univ. «La Sapienza», Roma – SORDOMUTISMO.
Emanuele LEZOCHE
Professore straordinario di Chirurgia d'Urgenza, Univ. di Ancona – STOMACO.
Giovanni LIOTTI
Socio didatta Società Italiana di Terapia comportamentale e cognitiva, Roma – SESSUALE COMPORTAMENTO.
Flavia LONGO
Medico chirurgo, Roma – SPARTEINA.
Vincenzo G. LONGO
Dirigente di Ricerca, Capo Laboratorio di Farmacologia, Ist. Superiore di Sanità, Roma – TETRACLORURO DI CARBONIO.
Biagio LOSCALZO
Professore ordinario di Farmacologia, Direttore Ist. biosperimentale di Terapia, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – SIMPATICOLITICI FARMACI; SIMPATICOMIMETICI FARMACI; SOLFO; SPASMOLITICI.
Antonio LUCACCHINI
Direttore Ist. Policattedra di Discipline biologiche, Univ. di Pisa – SOLFO; STEROIDI; STEROLI; SUCCINICO ACIDO.
Elio LUGARESI
Professore ordinario di Clinica neurologica, Univ. di Bologna – SONNO.
Enrico MACCHIA
Ricercatore universitario, Cattedra di Endocrinologia e Medicina costituzionale, Univ. di Pisa – TIROIDE.
Giorgio MAGGIONI
Direttore Ist. di Puericultura, Univ. «La Sapienza», Roma – SUZIONE.
Roberto MAGNANIMI
Aiuto medico f.f. USL RM 19, Ospedale «S. Filippo Neri», Roma – SPALLA-MANO SINDROME.
Mauro MANCIA
Professore ordinario di Fisiologia umana, Direttore Ist. di Fisiologia umana II, Univ. di Milano – SINAPSI; SOGNO; SOLLETICO; SONNO; TATTILE SENSIBILITÀ.
Giancarlo MANSUETO
Medico Ist. di Radiologia, Univ. di Verona – TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.
Amelia MARADEI
II Cattedra di Radiologia, Univ. «La Sapienza», Roma – SPLANCNICI VASI.
Marco MARCHI
Professore associato di Statistica e Biometria, Univ. di Pisa – STATISTICA METODOLOGICA.
Claudio MARCOCCI
Ricercatore universitario, Cattedra di Endocrinologia e Medicina costituzionale, Univ. di Pisa – TIROIDE.
Alexander R. MARGULIS
Professor and chairman, Department of Radiology, University of California, S. Francisco – TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE.
Gabriella MARINI
Ricercatore C.N.R., Milano – SOLLETICO; TATTILE SENSIBILITÀ.
Stefano MARIOTTI
Ricercatore universitario confermato, Cattedra di Endocrinologia e Medicina costituzionale, Univ. di Pisa – TIROIDE.
Emilio MARMO
Direttore Ist. di Farmacologia e Tossicologia, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – TALCO; TALLIO; TAMARINDO; TANNICHE SOSTANZE; TARTARICO ACIDO E TARTRATI; TERPENI; TETRAETILTIOURAME BISOLFURO; TIABENDAZOLO; TIGLIO; TIMO; TIMOLO; TINTURE; TIROTRICINA; TOLAZOLINA; TOLÙ, BALSAMO DEL; TOLUENE.
Gianni MARONE
Professore associato di Immunologia clinica e Allergologia, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – SHOCK.
Alberto MARTINI
Professore associato di Clinica pediatrica, Univ. di Pavia – TETANIA.
Carlo MASCIOCCHI
Ricercatore, Cattedra di Radiologia, Univ. dell'Aquila – TIMO.
Ercole MATTEUCCI
Docente di Teoria dell'Allenamento, Scuola dello Sport, Roma; docente ISEF, Roma – SPORT, MEDICINA DELLO.

Digitized by Google

Fernando MAZZILLI
Assistente V Clinica medica, Univ. «La Sapienza», Roma – TESTICOLO ED EPIDIDIMO; TESTOSTERONE.

Alessandro F. MELE
Assistente I Clinica medica, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – SHOCK.

Laura MELE
Biologa, Roma – STRICNINA.

Paolo MENÈ
Cattedra di Nefrologia medica, Univ. «La Sapienza», Roma – SODIO.

Carmela MILANI MASSINI
Professore associato di Chimica clinica, Dipartimento di Biopatologia umana, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. «La Sapienza», Roma – SODIEMIA.

Eloisa MILLA
Professore ordinario di Fisiologia generale, Facoltà di Scienze M.F.N., Univ. di Milano – SUDORAZIONE; SUDORE; SUDORIPARE GHIANDOLE.

Salvatore MINISOLA
Tecnico laureato, II Clinica medica, Univ. «La Sapienza», Roma – TESAURISMOSI.

Paoletta MIRK
Ricercatore Ist. di Radiologia, Policlinico «A. Gemelli», Univ. cattolica «Sacro Cuore», Roma – SURRENALI GHIANDOLE.

Maria Antonia MODOLO
Professore di Igiene, Facoltà di Medicina, Univ. di Perugia; Direttrice Centro sperimentale per l'Educazione sanitaria – SESSUALE EDUCAZIONE.

Edoardo MONACO
Tecnico laureato, Cattedra di Medicina del Lavoro, Univ. «La Sapienza», Roma – SOLFOCARBONISMO.

Vittorio MONDA
Medico interno, I Cattedra di Medicina interna, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – TACHICARDIA.

Carlo MONTEMARTINI
Primario di Cardiologia, Policlinico «S. Matteo», Pavia – TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.

Antonio MORELLI
Professore associato di Gastroenterologia, Univ. di Perugia – STEATORREA.

Gino MORISI
Dirigente di Ricerca, Ist. Superiore di Sanità, Roma – TITANIO.

Aldo MORRONE
Assistente dermatologo, Ist. dermatologico «S. Maria e S. Gallicano», Roma – SUDAMINA; TATUAGGIO; TELEANGECTASIE.

Giacomo MOTTURA
Professore emerito, Univ. di Torino; già professore ordinario di Anatomia e Istologia patologica – TERATOMA.

Pier Luigi MOZZO
Collaboratore fisico Servizio di Fisica sanitaria, Policlinico di Verona – TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.

Agostino NAPPO
Aiuto neurologo, Divisione neurologica, Ospedale Grande degli Infermi, Viterbo – SGUARDO.

Francesco NARDI
Professore straordinario di Istituzioni di Anatomia e Istologia patologica, Univ. «La Sapienza», Roma – TIROIDE.

Giorgio NAVA
Primario medico emerito, Ospedale «S. Eugenio», Roma – SIGMOIDITI; SONDAGGIO; SPLANCNOPTOSI; STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO; TIFLITI E PERITIFLITI.

Paolo NENCINI
Ricercatore confermato, I Cattedra di Farmacologia, Univ. «La Sapienza», Roma – SPORT, MEDICINA DELLO; TESSUTALI SOSTANZE ATTIVE.

† Marcello NICOLI
Dirigente di Ricerca, Ist. Superiore di Sanità, Roma – SOLEGGIAMENTO; SPAZZATURE; SUOLO.

Antonio NOTARISTEFANO
Professore Medicina dello Sport, ISEF, Perugia – SPORT, MEDICINA DELLO.

Gastone G. NUSSDORFER
Professore ordinario di Anatomia umana normale, Univ. di Padova – SURRENALI GHIANDOLE.

Giorgio ODAGLIA
Professore ordinario e Direttore Scuola di Specializzazione in Medicina dello Sport, Univ. di Genova – SUBACQUEA MEDICINA.

Pietro OMODEO
Professore di Zoogeografia, Dipartimento di Scienze, Univ. «Tor Vergata», Roma – SPECIE.

Giovanni E. ORLANDINI
Professore ordinario di Anatomia umana normale, Univ. di Firenze – TESTICOLO ED EPIDIDIMO.

Errico ORSI
Ricercatore III Clinica chirurgica, Univ. «La Sapienza», Roma – TIMO.

Luigi ORTONA
Professore ordinario di Malattie infettive, Univ. cattolica «Sacro Cuore», Roma – SETTICEMIE.

Abraham G. OSLER
Ph. D., già Chief Dept. of Medical Immunology, Public Health Research Institute, New York – SIERO, MALATTIA DA.

Fabio PACE
Assistente Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, Ospedale «L. Sacco», Milano – STOMACO.

Guido PALLADINI
Professore straordinario di Biologia generale applicata agli Studi medici, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. «La Sapienza», Roma – SFINGOLIPIDOSI.

Giosué PALLAVICINI
Professore ordinario di Chimica e Propedeutica biochimica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Pavia – SIALICI ACIDI.

Riccardo PALLIOLA
Specializzando in Radiologia, Ist. di Radiologia, Univ. «La Sapienza», Roma – TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE.

Giorgio PALUDETTI
Docente di Clinica otorinolaringoiatrica, Univ. «La Sapienza», Roma – STROBOSCOPIA.

Paolo PANCHERI
Professore ordinario di Clinica psichiatrica, Univ. «La Sapienza», Roma – STRESS.

Vito PANSADORO
Primario Divisione di Urologia, Ospedale C.T.O., Roma – SPERMATICHE VIE; STRANGURIA.

Salvatore PAPPALARDO
Professore associato di Patologia dell'Apparato locomotore, Clinica ortopedica, Univ. «La Sapienza», Roma – TENDINI E GUAINE TENDINEE.

Fabrizio PARENTE
Assistente Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, Ospedale «L. Sacco», Milano – STOMACO.

Eugenio PAROLI
Direttore Ist. di Farmacologia medica, Univ. «La Sapienza», Roma – SPORT, MEDICINA DELLO.

Giorgio PASQUINI
Aiuto incaricato II Divisione chirurgica, Ospedale «S. Spirito in Sassia», Roma – TAMPONAMENTO.

Digitized by Google

Angelo PATRICOLO
Primario neurochirurgo, Ospedale «S. Camillo de Lellis», Roma – SOTTOCCIPITALE PUNTURA.
Pier Paolo PATTACINI
Medico interno, Ist. di Radiologia, Univ. di Verona – TERMOGRAFIA.
Sergio PAULUZZI
Direttore Ist. di Clinica delle Malattie infettive, Univ. di Perugia – STREPTOCOCCIE.
Paolo PAVONE
II Cattedra di Radiologia, Univ. «La Sapienza», Roma – SPLANCNICI VASI; SPLENOPORTOGRAFIA E SPLENOMANOMETRIA; TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE.
Michele PAVONE-MACALUSO
Direttore Clinica urologica e Scuola di Specializzazione in Urologia, Univ. di Palermo – TESTICOLO ED EPIDIDIMO.
Giovacchino PEDICELLI
Primario radiologo incaricato, Ospedale «C. Forlanini», Roma – SURRENALI GHIANDOLE.
Antonio PELLICCIA
Professore incaricato di Fisiopatologia e Semeiotica medico-sportiva, Scuola di Specializzazione in Medicina dello Sport, Univ. «La Sapienza», Roma – SPORT, MEDICINA DELLO.
Bernardo PENSA
Professore associato di Biochimica sistematica umana, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. «La Sapienza», Roma – TAMPONI.
Francesco PERFETTO
Medico interno, Ist. di Radiologia, Univ. di Verona – TERMOGRAFIA.
Giuseppe PERPIGNANO
Professore straordinario di Reumatologia, Univ. di Cagliari – SPONDILITI.
Trivedi V. N. PERSAUD
Professor and Head of Anatomy; Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Faculties of Medicine and Dentistry, University of Manitoba; Consultant in Teratology and Pathology, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canada – TERATOLOGIA.
Agostino PIERRO
Aiuto chirurgo pediatra, Ist. di Clinica pediatrica, Univ. «La Sapienza», Roma – STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO.
Aldo PINCHERA
Professore ordinario di Endocrinologia; Direttore Ist. di Metodologia clinica; Direttore Scuola di Specializzazione in Endocrinologia, Univ. di Pisa – TIREOTOSSICOSI; TIROIDE; TIROIDITI; TIROXINA.
Francesco PINCIROLI
Professore associato di Principi di Bioingegneria, Facoltà di Ingegneria, Politecnico di Milano – STRUMENTAZIONE BIOMEDICA.
Gian Franco PISTOLESI
Direttore Ist. di Radiologia, Univ. di Verona – TERMOGRAFIA; TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.
Alfredo POMPILI
Assistente Divisione di Neurochirurgia, Ist. «Regina Elena per lo studio e la Cura dei Tumori», Roma – STEREOTASSICA CHIRURGIA.
Giuseppe PORCELLATI
Direttore Ist. di Chimica biologica, Univ. di Perugia – SFINGOLIPIDI.
Franco PRATESI
Primario angiologo, Arcispedale «S. Maria Nuova», Firenze – TAKAYASU, MALATTIA DI.
Vittoria PRETO PARVIS
Direttore Ist. di Istologia ed Embriologia generale, Univ. di Milano – SPINALI NERVI.
Paolo PREZIOSI
Professore ordinario di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. cattolica «Sacro Cuore», Roma – TEOBROMINA; TEOFILLINA.
Francesco M. PRIMIERO
Ricercatore I Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. «La Sapienza», Roma – STERILITÀ.
Carlo PROCACCI
Aiuto Ist. di Radiologia, professore a contratto, Univ. di Verona – TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.
Aureliano PUGLIONISI
Professore ordinario e Direttore Ist. di Patologia chirurgica e Scuola di Specializzazione in Chirurgia vascolare, Univ. cattolica «Sacro Cuore», Roma – SPLANCNICI VASI.
Piero RAFFAELLI
Aiuto universitario Clinica ortopedica, Univ. di Ancona – SPALLA.
Sigvald REFSUM
Professor emeritus, Univ. di Oslo; M.D., Dr. med., Dr. Dr. Honoris causa, F.R.C.P. (London) – SJÖGREN-LARSSON, SINDROME DI.
Tindaro RENDA
Titolare IV Cattedra di Anatomia umana normale, Univ. «La Sapienza», Roma – SISTEMA APUD; STOMACO; SUDORIPARE GHIANDOLE; TESSUTO.
Franco RENGO
Professore ordinario di Medicina interna, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – TACHICARDIA.
Silvia RESTA
III Clinica medica, Univ. «La Sapienza», Roma – SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA.
Benedetto RICCI
Professore associato di Oftalmologia pediatrica, Univ. cattolica «Sacro Cuore», Roma – STRABISMO.
Giorgio RICCI
Professore ordinario di Terapia medica sistematica, Univ. «La Sapienza», Roma – TANGIER, MALATTIA DI.
Bruno RICCIARDELLI
Assistente I Clinica medica, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – SHOCK.
Fulvio M. RICCIERI
Professore ordinario di Tecnica e Legislazione farmaceutica, Univ. «La Sapienza», Roma – TENSIOATTIVI.
Carlo RIDOLA
Professore ordinario di Anatomia umana normale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Palermo – TESTA.
Giovanni ROCCHI
Professore straordinario di Clinica delle Malattie infettive, Univ. «Tor Vergata», Roma – SINCIZIALE RESPIRATORIO VIRUS.
Carlo ROMANINI
Direttore Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Ancona – TOCOGRAFIA.
Carlo Alfonso ROSSI
Professore ordinario di Chimica biologica; Direttore Dipartimento di Biochimica, Univ. di Bologna – SOLUZIONI.
Plinio ROSSI
Professore associato II Cattedra di Radiologia, Univ. «La Sapienza», Roma – SPLANCNICI VASI; SPLENOPORTOGRAFIA E SPLENOMANOMETRIA; TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE.
Domenicantonio ROTIROTI
Professore straordinario di Farmacologia e Farmacodinamica veterinaria, Facoltà di Medicina veterinaria, Univ. di Messina – STILBENICHE SOSTANZE.
Antonello RUJU
Professore di ruolo, Cattedra di Terapia fisica e Riabilitazione, Univ. di Pavia – TERMOTERAPIA.

Digitized by Google

Giuseppe SACCÀ
Lib. doc. in Parassitologia medica, Univ. di Roma; già primo ricercatore Ist. Superiore di Sanità, Roma – TAFANI.
Giulio SACCHETTI
Professore a contratto di Medicina legale in Ginecologia e Ostetricia, Univ. dell'Aquila; perito medico-legale della Procura della Repubblica presso il Tribunale di Roma – TANATOLOGIA.
Ulrico SACCHI
Già primario neurologo degli Ospedali Civili, Brescia; Professore incaricato di Clinica delle Malattie nervose e mentali, Ente universitario della Lombardia Orientale, Brescia – SPINA BIFIDA.
Ugo SALERA
Professore associato, Cattedra di Ematologia, Univ. di Ancona – SIDEREMIA.
Adelchi SALTARELLI
II Cattedra di Radiologia, Univ. «La Sapienza», Roma – SPLANCNICI VASI.
Cosimo SALVATORE
Urologo, Roma – SOVRAPUBICA PUNTURA.
Francesco SALVATORE
Professore ordinario di Chimica biologica, Ist. di Scienze biochimiche, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – TAURINA; TIOCTICO ACIDO; TIROSINA.
Fausto SANTEUSANIO
Professore associato di Endocrinologia, Ist. di Patologia speciale medica e Metodologia clinica, Univ. di Perugia – SURRENALI GHIANDOLE.
Maria SAVINO
Professore associato di Chimica fisica biologica, Dipartimento di Genetica e Biologia molecolare, Facoltà di Scienze M.F.N., Univ. «La Sapienza», Roma – TERMODINAMICA.
Oscar SCAGLIETTI
Già Direttore Clinica ortopedica, Univ. di Firenze – SPORT, MEDICINA DELLO.
Aristide SCANO
Docente di Fisiologia e Fisiopatologia aeronautica e spaziale, Univ. «La Sapienza», Roma – SPAZIALE MEDICINA; SPORT, MEDICINA DELLO.
Enrico SCARANTINO
Assistente chirurgo Ospedale «S. Filippo Neri», Roma – SPALLA-MANO SINDROME.
Marino SCHERILLO
Medico interno, I Cattedra di Medicina interna, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – TACHICARDIA.
Giorgio SEGRE
Direttore Ist. di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Siena – SINERGISMO FARMACOLOGICO.
Giuseppe SERMONTI
Professore ordinario di Genetica, Univ. di Perugia – STREPTOMYCES GENERE.
Vittorio SILANO
Direttore generale Ministero dell'Ambiente, Roma – TETRACLORODIBENZOPARADIOSSINA.
Carlo SILVAGNI
Professore associato di Clinica Otorinolaringoiatrica, Univ. «La Sapienza», Roma – SJÖGREN, SINDROME DI.
Pasquale SOLINAS
Primario cardiologo; professore Scuola di Specializzazione in Cardiologia, Univ. di Perugia – SPORT, MEDICINA DELLO.
Franco SORICE
Direttore Ist. di Malattie infettive, Univ. «La Sapienza», Roma – SHIGELLA GENERE; SHIGELLOSI; STAFILOCOCCIE; STAPHYLOCOCCUS GENERE.
Vincenzo SPERANZA
Professore ordinario di Clinica chirurgica generale e Terapia chirurgica, Univ. «La Sapienza», Roma – STOMACO.
Ottorino SQUARCIA
Cattedra di Immunologia clinica, Univ. dell'Aquila – SHULMAN, MALATTIA DI.
Mario TARANTINO
Primario Laboratorio di Chimica clinica e Microbiologia, Ospedale di Saronno, Varese – SORBITOLODEIDROGENASI; SUCCINATODEIDROGENASI.
Flavio TARTAGNI
Aiuto corresponsabile Ist. di Malattie dell'Apparato cardiovascolare, Univ. di Bologna – SPIRONOLATTONI.
Paolo TINAZZI-MARTINI
Medico interno Ist. di Radiologia, Univ. di Verona – TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.
Maurizio TONATO
Primario Divisione di Oncologia medica, Policlinico Monteluce, Perugia – TAMOXIFENE.
Mara TONEGUTTI
Aiuto Ist. di Radiologia, Univ. di Verona; professore a contratto – TERMOGRAFIA.
Giorgio TONIETTI
Professore ordinario di Immunologia clinica, Univ. dell'Aquila – SHULMAN, MALATTIA DI.
Giancarlo TOPI
Direttore Laboratorio di Biochimica e Centro Studi Porfirie, Ist. «S. Maria e S. Gallicano», Roma; specialista e lib. doc. in Scienza dell'Alimentazione – SPORT, MEDICINA DELLO.
Glauco TORLONTANO
Professore di Ematologia, Univ. di Chieti-Pescara – TALASSEMIE.
Antonio TOSTI
Professore ordinario di Clinica dermatologica, Univ. di Palermo – SIFILIDE.
Carlo TOSTI-CROCE
Ricercatore confermato, V Clinica medica, Univ. «La Sapienza», Roma – SESSUALI ORMONI.
Giancarlo TOTI
Specialista in Chirurgia generale, assistente ospedaliero Ospedale «S. Giuseppe», Marino, Roma – STRUMENTARIO CHIRURGICO; SUTURE CHIRURGICHE.
Andrea Luigi TRANQUILLI
Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Ancona – TOCOGRAFIA.
Giuseppe TRIDENTE
Direttore Ist. di Scienze immunologiche, Univ. di Verona – TIMO.
Bruno TRIMARCO
Aiuto I Clinica medica, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli – SHOCK.
Giuseppe TRINGALI
Professore straordinario di Igiene e Medicina preventiva, Univ. di Cagliari – SIFILIDE.
Luigi TRONCONE
Professore associato di Medicina nucleare, Policlinico «A. Gemelli», Univ. cattolica «Sacro Cuore», Roma – SURRENALI GHIANDOLE.
Vincenzo VAGNI
Aiuto chirurgo corresponsabile ospedaliero, USL VT/5, Orte – STOMACO.
Luigi VALENZANO
Consulente dermatologo Ospedali «S. Camillo», «C. Forlanini» e «L. Spallanzani», Roma – SNEDDON-WILKINSON, MALATTIA DI; STRIE ATROFICHE.
Guido VALESINI
Ricercatore I Clinica medica, Univ. «La Sapienza»,

Digitized by Google

Roma – SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI; SJÖGREN, SINDROME DI.
Maria Giuliana VANNUCCHI
Medico chirurgo, Firenze – TABACCO; TABAGISMO; TÈ; TEBAINA.
Stefano VELLA
III Clinica medica, Univ. «La Sapienza», Roma – SHOCK TOSSICO, SINDROME DA; SINCIZIALE RESPIRATORIO VIRUS; SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA.
Antonio VENERANDO
Professore incaricato stabilizzato in Medicina dello Sport, Univ. «La Sapienza», Roma – SPORT, MEDICINA DELLO.
Onorato VERONA
Professore emerito, Univ. di Pisa – SUOLO.
Enrico C. VIGLIANI
Professore emerito di Medicina del Lavoro, Univ. di Milano – SILOS, MALATTIA DA.
Andrea VILLA
Ist. di Radiologia Univ. di Verona, Policlinico «S. Matteo», Pavia – TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.
† Romeo VIRGILI
Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma – TETRAPLEGIA.
Vincenza VITI
Primo ricercatore, Laboratorio di Fisica, Ist. Superiore di Sanità, Roma – TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE.
Paolo VITTI
Ricercatore universitario confermato, Cattedra di Endocrinologia e Medicina costituzionale, Univ. di Pisa – TIROIDE.
Luciano VITTOZZI
Direttore Reparto di Biochimica tossicologica, Ist. Superiore di Sanità, Roma – TETRACLORODIBENZOPARADIOSSINA.
Antonio VOLPI
III Clinica medica generale, Univ. «La Sapienza», Roma – SPRUE.
Adriano ZAFFIRO
Aiuto di Medicina generale, Ospedale «S. Filippo Neri», Roma – SPALLA-MANO SINDROME.
† Raffaele ZANOLI
Già direttore Clinica ortopedica, Univ. di Bologna – SPALLA.
Silvio ZANOLI
Direttore Clinica ortopedica, Univ. di Ancona – SPALLA.
Paolo ZEPPILLI
Centro Studi di Medicina dello Sport, Ist. di Clinica medica, Univ. cattolica «Sacro Cuore», Roma – SPORT, MEDICINA DELLO.
Loretta ZONTA
Medico interno Ist. di Radiologia, Univ. di Verona – TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.

Digitized by Google

Abbreviazioni e simboli

A	ampère
Å	angström
a	accelerazione
ac.	acido; acidi
ACTH	ormone adrenocorticotropo
ADH	ormone antidiuretico
ADP	adenosindifosfato
AMP	adenosinmonofosfato
APD (o LAP)	leucina-arilamidasi
atm	atmosfera
ATP	adenosintrifosfato
bar	bar
Bq	becquerel (1 Bq = $2{,}7 \cdot 10^{-11}$ Ci)
C	coulomb
°C	grado Celsius
cal	caloria
cd	candela
cg	centigrammo
Ci	curie
cm	centimetro
cm^2	centimetro quadrato
cm^3	centimetro cubo
CP	creatinfosfato
CPK	creatinfosfochinasi
cpsec; cps	ciclo per secondo
d	dalton
d	densità relativa
dB	decibel
DE_{50}	dose efficace 50%
DL	dose letale
DL_{50}	dose letale 50%
DL-o (±)	racemico (otticamente inattivo per compensazione esterna)
dg	decigrammo
dl	decilitro
dm	decimetro
DML	dose minima letale
DNA	acido desossiribonucleico
dyn	dine
e	elettrone
e.v.	via endovenosa
η	viscosità
ECG	elettrocardiogramma
EDTA	acido etilendiaminotetracetico
EEG	elettroencefalogramma
EMG	elettromiogramma
ERG	elettroretinogramma
erg	erg
et al.	*et alii*
etc.	eccetera
eV	elettronvolt
E, W	energia
F	farad
F	forza
FAD	flavin-adenindinucleotide
FDP	fruttoso difosfato
FECG	elettrocardiogramma fetale
FEEG	elettroencefalogramma fetale
FMN	flavin-mononucleotide
FSH	ormone follicolostimolante
g	grammo
g/l	grammo a litro
g	accelerazione di gravità
Gy	gray (1 Gy = 100 rad)
GGT (o γGT)	γ-glutammiltransferasi
GLDH	glutammicodeidrogenasi
g./min	giri al minuto
GOT	transaminasi glutammico-ossalacetica
GPT	transaminasi glutammico-piruvica
gtt	gocce
G (*W*, *P*)	peso
G-6-PDH	glicoso-6-fosfatodeidrogenasi
γ	fotone
γ, σ	tensione superficiale
h	ora
Hb	emoglobina
HB_sAg	antigene di superficie del virus dell'epatite B
HCG	gonadotropina corionica umana
HGH (o STH)	ormone somatotropo
Hz	hertz
I	forza ionica
ICSH	ormone stimolante le cellule interstiziali
Ig (A, D, E, G, M)	immunoglobuline e relative classi
i.m.	via intramuscolare
I.R.	infrarosso
J	joule
°K	grado kelvin
kat	katal (attività catalitica)
kcal	chilocaloria (ora kJ; 1 kJ = 0,2389 kcal)
kg	chilogrammo
kgm	chilogrammetro
km	chilometro
l; L	litro
LAD (o LDH)	lattatodeidrogenasi
LAP (o APD)	leucina-arilamidasi
LH	ormone luteinizzante
lm	lumen
loc. cit.	luogo citato (riferimento bibliografico)
LPH	lipotropine
lx	lux
λ	lunghezza d'onda
M	molare
m	metro
m-	meta
m^2	metro quadrato
m^3	metro cubo
mbar	millibar
mCi	millicurie
mEq/l	milliequivalente al litro
MeV	megaelettronvolt
mg	milligrammo
mg/l	milligrammo a litro
min	minuto primo
ml	millilitro
mm	millimetro
mmHg	millimetro di mercurio; pressione (ora Pa [pascal]; 1 kPa = 7,50 mmHg)
mm^2	millimetro quadrato
mm^3	millimetro cubo
mol	mole
mol/l	mole a litro
msec; ms	millisecondo
MSH	ormoni melanotropi
mμ (o nm)	millimicron
μ (o μm)	micron
μbar (= dyn/cm^2)	microbar
μCi	microcurie
μg	microgrammo
μm	micrometro
μl	microlitro
N	normale (soluzione)
0,1 *N*	decinormale
n	neutrone
Na^+; Ca^{2+}; PO_4^{3-}	ionizzazione: indice dello stato di ionizzazione
n.a.	numero atomico
NAD	nicotinamide-adenin-dinucleotide
NADP	nicotinamide-adenin-dinucleotide fosfato
nm	nanometro
NEFA	ac. grassi non esterificati
N.R.	nome registrato
ν, *f*	frequenza
o-	orto
P	poise
Pa	pascal
p	pressione
p-	para
p.a.	peso atomico
p.e.	punto di ebollizione
p.f.	punto di fusione
pH	funzione della concentrazione idrogenionica ($\log \frac{1}{[H^+]}$)
PG	prostaglandine
PIK (o PK)	piruvatochinasi
p.m.	peso molecolare
p/p	peso/peso (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
ppm	parti per milione
PRL	prolattina
p.s.	peso specifico
PTH	paratormone
p/v	peso/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
Π	pressione osmotica
Q	quantità di calore
q	carica elettrica
R; r	roentgen
ρ	densità
	nome registrato
rad	rad (*r*adiation *a*bsorbed *d*ose)
rem	rem (*r*em *e*quivalent *m*an; dosimetria delle radiazioni)
rep	rep (*r*oentgen *e*quivalent *p*hysical; dosimetria delle radiazioni)
R.I.A.	dosaggio radio-immunologico
RNA	acido ribonucleico
SDH	sorbitolo deidrogenasi
s; sec	minuto secondo
Sv	sievert (1 Sv = 100 rem)
T.A.C.	tomografia assiale computerizzata
sin.	sinonimo
s.l.m.	sul livello del mare
T	temperatura termodinamica
t	tonnellata
t	temperatura
τ	vita media (*mean-life*)
$T_{1/2}$	tempo di dimezzamento (*half-life*)
TCT	tirocalcitonina
Torr	pressione in mmHg (ora Pa [pascal]; 1 kPa = 7,5 Torr)
TSH	ormone tirotropo
T_3	triiodotironina
T_4	tiroxina
U.	unità
U.I.	unità internazionale
U.V.	ultravioletto
V	volt
V	volume (come grandezza fisica)
VES	velocità di eritrosedimentazione
v/v	volume/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
W	watt
W, A	lavoro
Ω	ohm

Prefissi per indicare i multipli o i sottomultipli di una unità

d	deci	(10^{-1})
c	centi	(10^{-2})
m	milli	(10^{-3})
μ	micro	(10^{-6})
n	nano	(10^{-9})
p	pico	(10^{-12})
h	etto	(10^{2})
k	chilo	(10^{3})
M	mega	(10^{6})
G	giga	(10^{9})
T	tera	(10^{12})

Simboli matematici

circa uguale	≈, ≃
differente	‡, ≠
infinito	∞
maggiore	>
maggiore o uguale	⩾, ≧, ≥
meno	—
minore	<
minore o uguale	⩽, ≦, ≤
molto maggiore	≫
molto minore	≪
per cento	%
per mille	‰
più	+
più o meno	±
proporzionale	∼, ∝
uguale	=

Digitized by Google

ENCICLOPEDIA
MEDICA
ITALIANA

Volume XIV

SESAMOIDI OSSA - TOMOGRAFIA

Digitized by Google

S

SESAMOIDI OSSA

[ripreso mod. in lat. scient. dal gr. dei medici gr. *sēsamoeidḗs* 'simile (a seme di) sesamo', per la forma e la grandezza di alcuni di essi]. – F. *os sésamoïdes*. - I. *sesamoid bones*. - T. *Sesambeine*. - S. *huesos sesamoideos*.

Le *ossa sesamoidi*, *ossa sesamoidea*, sono piccole ossa rotonde od ovalari appartenenti al gruppo delle ossa brevi, le quali sono annesse ad alcune articolazioni della mano e del piede (*o. s. periarticolari*) o sono talora comprese nello spessore di alcuni tendini (*o. s. intratendinee*).

Si riscontrano *o. s. periarticolari* intorno alle articolazioni della mano e del piede e più precisamente in corrispondenza della faccia palmare e, rispettivamente, plantare in rapporto alle articolazioni metacarpofalangee, metatarsofalangee e interfalangee. Il loro numero varia, sia alla mano che al piede, da 2 a 7; 2 sono costanti in corrispondenza delle articolazioni metacarpofalangea del pollice e metatarsofalangea dell'alluce.

Sono situate nello spessore del legamento che ingrandisce dal lato flessorio la corrispondente cavità articolare, in rapporto alla quale presentano un sottile strato di cartilagine di rivestimento. Meno frequenti sono le o. s. della metacarpofalangea dell'indice, del mignolo e delle altre dita, della interfalangea del pollice o dell'alluce e della metatarsofalangea del 2°, 5°, 3° e 4° dito (in ordine di frequenza).

Le *o. s. intratendinee* sono alquanto più variabili di quelle periarticolari. Nell'arto superiore sono piuttosto rare e non vi è unanime accordo sull'assegnazione a questa categoria dell'osso pisiforme. Nell'arto inferiore se ne sono descritte nel contesto del tendine del muscolo gemello laterale (fabella), del tibiale posteriore e del peroniero lungo. Anche la patella (o rotula) è dalla maggior parte degli AA. considerata un o. s. del tendine distale del muscolo quadricipite crurale.

Le o. s., come tutte le ossa brevi, constano di tessuto osseo spugnoso rivestito di un sottile strato di tessuto osseo compatto e si sviluppano, precedute da un abbozzo per lo più cartilagineo, raggiungendo la completa ossificazione tra il 10° e il 25° anno di vita.

Quanto al loro significato, non sempre è semplice accertarlo. È possibile, in certi casi, che si tratti di situazioni filogeneticamente tramandate oppure, in altri casi, che la loro presenza risponda a determinate sollecitazioni funzionali che, per essere peculiari per ciascun individuo e per ciascun territorio, potrebbero render conto dell'estrema variabilità quanto a numero, grandezza e talvolta anche struttura.

RED.

SESSO E SESSUALITÀ

F. *sexe*; *sexualité*. - I. *sex*; *sexuality*. - T. *Geschlecht*; *Sexualität*. - S. *sexo*; *sexqualidad*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia e fisiologia dei singoli organi	ANNESSI UTERINI (II, 8); FECONDAZIONE (VI, 1040); FUNICOLO SPERMATICO (VI, 2050); MAMMELLA (IX, 222); OVAIO (XI, 439); PENE (XI, 1435); PROSTATA (XII, 1174); SCROTO E BORSE SCROTALI (XIII, 2322); SPERMATICHE VIE; TESTICOLO ED EPIDIDIMO; TUBA UTERINA; URETRA; UTERO; VAGINA; VULVA
Anatomia, embriologia, fisiologia e semeiotica generali dell'apparato genitale	GENITALE FEMMINILE APPARATO (VII, 16); GENITALE MASCHILE APPARATO (VII, 69)
Andropausa	ANDROPAUSA (I, 1808); CLIMATERIO, *climaterio maschile* (IV, 139)
Attribuzione medicolegale del sesso	SESSO E SESSUALITÀ
Cambiamento di sesso	SESSO E SESSUALITÀ
Caratteri sessuali secondari	SESSO E SESSUALITÀ
Castrazione	CASTRAZIONE (III, 1119)
Climaterio	CLIMATERIO (IV, 134); MENOPAUSA (IX, 907)

Digitized by Google

ARGOMENTI	RIMANDI
Coito	COITO (IV, 316)
Comportamento sessuale	SESSUALE COMPORTAMENTO; SESSO E SESSUALITÀ
Controllo delle nascite	CONTROLLO DELLE NASCITE (IV, 1002); ANTICONCEZIONALI FARMACI (II, 239)
Cromatina sessuale	CROMATINA SESSUALE (IV, 1534); GRAVIDANZA (VII, 670); SESSO E SESSUALITÀ
Cromosomi sessuali	GENETICA (VI, 2340); CARIOTIPO (III, 1088); CROMOSOMA (IV, 1592); GENETICA UMANA (VI, 2395); SESSO E SESSUALITÀ
Determinazione del sesso	SESSO E SESSUALITÀ
Differenziamento sessuale	GENITALE FEMMINILE APPARATO (VII, 16); GENITALE MASCHILE APPARATO (VII, 69); SESSO E SESSUALITÀ
Disgenesie gonadiche	GONADICHE DISGENESIE (VII, 549); KLINEFELTER, SINDROME DI (VIII, 897)
Eiaculazione	EIACULAZIONE (V, 846)
Eiaculazione precoce	SESSUALE COMPORTAMENTO
Eredità legata al sesso	GENETICA UMANA (VI, 2395); SESSO E SESSUALITÀ
Erezione	EREZIONE (VI, 26)
Ermafroditismo	ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO (VI, 105)
Eunucoidismo	EUNUCOIDISMO (VI, 439)
Fecondazione	FECONDAZIONE (VI, 1050); FECONDAZIONE ARTIFICIALE (VI, 1058); GRAVIDANZA (VII, 670)
Frigidità	FRIGIDITÀ (VI, 2007)
Gametogenesi	GAMETOGENESI (VI, 2103)
Gonadi	GONADI (VII, 538); IPERGONADISMO E IPOGONADISMO (VIII, 36); OVAIO (XI, 439); TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Gravidanza	GRAVIDANZA (VII, 670) e relativo quadro sistematico
Impotenza	IMPOTENZA (VII, 1692)
Intersessualità e inversione del sesso	ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO (VI, 106); SESSO E SESSUALITÀ
Ipergonadismo	IPERGONADISMO E IPOGONADISMO (VIII, 36)
Ipogonadismo	IPERGONADISMO E IPOGONADISMO (VIII, 44)
Masturbazione	MASTURBAZIONE E ONANISMO (IX, 473)
Meiosi	MEIOSI (IX, 723)
Menopausa	MENOPAUSA (IX, 907); CLIMATERIO (IV, 134)
Mestruazione	MESTRUAZIONE (IX, 966)
Omosessualità	OMOSESSUALITÀ (X, 1699)
Onanismo	MASTURBAZIONE E ONANISMO (IX, 473)
Orgasmo	ORGASMO (X, 1893)
Ormoni	ESTROGENE SOSTANZE (VI, 347); GONADOTROPI ORMONI (VII, 559); IPOTALAMICI FATTORI (VIII, 439); PROGESTERONE E PROGESTINICI (XII, 1081); SESSUALI ORMONI; TESTOSTERONE
Partenogenesi	PARTENOGENESI (XI, 1191)
Priapismo	GENITALI MASCHILI APPARATO (VII, 69); PRIAPISMO (XII, 1052)
Prostituzione	PROSTITUZIONE (XII, 1264)
Pseudoermafroditismo	ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO (VI, 105)
Psicopatie sessuali	SESSUALI PSICOPATIE; v. anche: PSICOANALISI (XII, 1701)
Pubertà	PUBERTÀ (XII, 2000)
Reati sessuali	SESSUALI REATI
Riproduzione	RIPRODUZIONE; MEIOSI (IX, 723); MITOSI (IX, 1802)
«Scelta» del sesso	SESSO E SESSUALITÀ
Sessualità nella specie umana	SESSO E SESSUALITÀ
Sindrome di Klinefelter	KLINEFELTER, SINDROME DI (VIII, 897)
Sindrome di Morris	MORRIS, SINDROME DI (IX, 1967); ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO (VI, 111)
Sindrome di Turner	GONADICHE DISGENESIE (VII, 549)
Sterilità	STERILITÀ
Sterilizzazione	STERILIZZAZIONE
Transessualità	TRANSESSUALITÀ
Transvestitismo	TRANSVESTITISMO
Vaginismo	VAGINISMO

SOMMARIO

Sessualità

La variabilità è una delle caratteristiche fondamentali degli organismi: infatti non esistono due organismi della stessa specie uguali per caratteristiche non solo morfologiche ma anche biochimiche (v. GENETICA). Grazie a questa caratteristica la specie si assicura la sopravvivenza nel caso che l'ambiente divenga più o meno improvvisamente sfavorevole. Vi saranno in questo caso alcuni individui predisposti a superare le condizioni avverse evitando in tal modo che la specie soccomba. Le cause della variabilità sono duplici: genetiche e ambientali.

La variabilità genetica si può realizzare in più modi: 1) anzitutto mediante il verificarsi delle *mutazioni* (v. GENETICA), cioè attraverso modificazioni del patrimonio genetico, anche limitate (ad es. per sostituzione di una singola base); 2) mediante la riproduzione sessuata, che comporta la mescolanza di due patrimoni genetici diversi portati dai gameti, maschile e femminile, preposti alla formazione di un nuovo individuo; 3) mediante lo scambio di materiale genetico nel processo di maturazione dei gameti (*crossing over*) (v. GENETICA; MEIOSI); tale scambio amplifica la variabilità che si realizza già di per sé nella riproduzione sessuata. Nelle specie a riproduzione sessuata tutti e tre questi fattori contribuiscono alla variabilità genetica (v. RIPRODUZIONE).

Nelle specie a riproduzione agamica, invece, l'unica causa di variabilità genetica resterebbe la mutazione. Peraltro in moltissime specie, anche molto semplici, come i virus, si verificano scambi di materiale genetico tra individui di una popolazione. Tale fenomeno prende il nome di *sessualità*. La sessualità, pertanto, non è legata al pro-

Digitized by Google

cesso di riproduzione sessuata in quanto può realizzarsi in specie che si riproducono agamicamente, come i virus, i batteri e molti protozoi. Nella riproduzione sessuata, invece, il fenomeno della sessualità e quello riproduttivo coincidono. Carattere comune ai fenomeni sessuali è la fusione di nuclei o almeno di materiale contenente DNA con la possibilità di riassortimento genetico. In tal modo un carattere vantaggioso portato da un individuo non è più appannaggio solo del suo diretto discendente, ma può associarsi a caratteristiche favorevoli di un altro individuo della stessa popolazione (fig. 1).

I fenomeni di sessualità, come è stato già detto, sono stati ormai dimostrati a tutti i livelli di organizzazione dei viventi. Nei virus lo studio delle mutazioni ha permesso di scoprire fenomeni di sessualità. Quando si infetta una cellula con virus forniti alcuni di alleli A e B e altri di alleli A′ e B′, si possono isolare, alla fine della lisi cellulare, virus con alleli A′ e B e virus con alleli A e B′. Ciò dimostra che esistono meccanismi che permettono anche nei virus scambi di materiale genetico tra individui di una popolazione garantendone la variabilità.

Nei batteri la sessualità può esplicarsi mediante meccanismi diversi: *trasformazione*, *coniugazione* e *trasduzione* (v. BATTERIOLOGIA). In tutte e tre le modalità di espressione della sessualità, parte del materiale genetico di una cellula batterica viene introdotto in un'altra cellula batterica integrandosi nel genoma di questa, probabilmente come parte del cromosoma (fig. 2). Il risultato di questi tre processi è la comparsa di ceppi batterici con caratteri comuni ai due ceppi tra cui è avvenuto lo scambio.

Nei Protozoi, che si riproducono agamicamente, il fenomeno della sessualità si manifesta con la *coniugazione*. Tale è il caso della coniugazione di alcuni protozoi ciliati (fig. 3). Questi organismi microscopici posseggono due nuclei, uno piuttosto grande (*macronucleo*), che presiede ai vari processi della vita vegetativa, e uno piccolo (*micronucleo*), che invece regola i processi riproduttivi. Durante il ciclo vitale di questi protozoi è possibile osservare, per lo più in rapporto al verificarsi di condizioni ambientali sfavorevoli (variazioni di temperatura, essiccamento, etc.), l'accostamento di individui due a due in corrispondenza dell'apertura orale (*citostoma*). Tale unione dura qualche tempo, durante il quale avvengono dei fenomeni interessanti a carico del micronucleo: questo si divide due volte, in modo che risultano 4 micronuclei in ciascun individuo; di questi, 3 degenerano, mentre il quarto si divide ancora in due. Uno dei micronuclei di ciascun ciliato migra attraverso il citostoma nell'altro organismo (*nucleo migrante*) e si fonde con quello che rimane fermo (*nucleo stazionario*). Avvenuta la fusione dei due micronuclei in ciascun individuo i due coniuganti si separano e riprendono la normale vita moltiplicandosi per via asessuata. Si consegue così lo stesso risultato che si osserva nel caso della riproduzione sessuata, cioè la fusione dei nuclei (nella fattispecie, dello spermatozoo e dell'ovulo).

Ai fenomeni di sessualità vengono assimilati i cosiddetti «fenomeni parasessuali» che consistono nella fusione di nuclei di cellule somatiche di funghi imperfetti a riproduzione agamica. Tra le muffe (*Neurospora*, *Aspergillus*, *Penicillium*, etc.), esistono specie in cui la riproduzione agamica si alterna con quella sessuale, in altre invece la riproduzione è esclusivamente agamica. In entrambi i tipi di muffe può verificarsi la fusione delle cellule somatiche con formazione di nuclei diploidi eterozigoti od omozigoti. Le cellule provviste di nuclei geneticamente diversi vengono chiamate *eterocarionti*, quelle con nuclei geneticamente identici *omocarionti*.

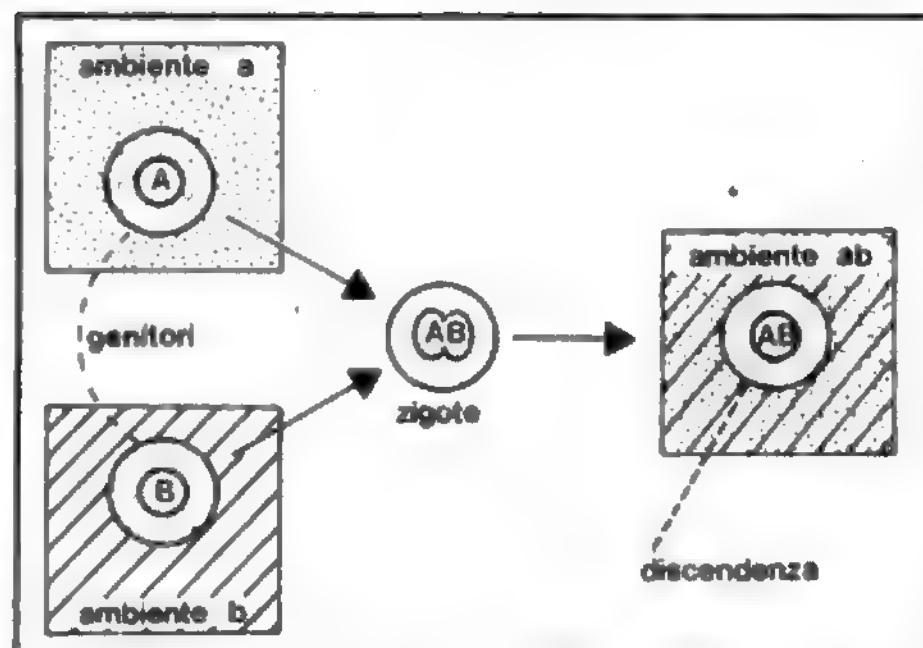



Fig. 1. Importanza della sessualità per la sopravvivenza della specie: *a* e *b* rappresentano due ambienti diversi in cui vivono due individui geneticamente differenti della stessa specie; A e B simboleggiano il loro patrimonio genetico. Attraverso i fenomeni di sessualità (per es. la riproduzione sessuata) si formano nuovi individui che posseggono i geni di entrambi i genitori e quindi la capacità di vivere sia nell'ambiente *a* che in quello *b*.

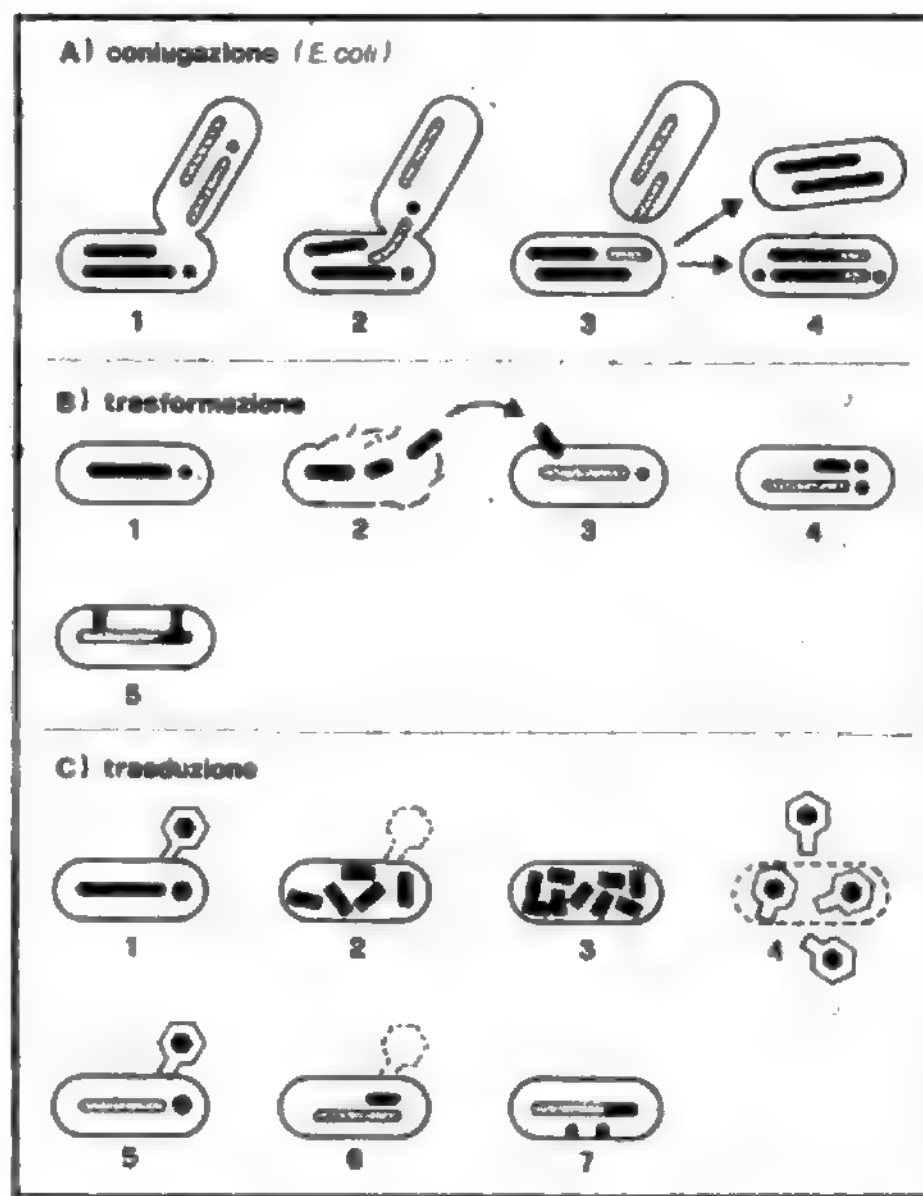



Fig. 2. Fenomeni di sessualità nei batteri. *A*) Coniugazione: due cellule batteriche, «maschile» e «femminile», si uniscono mediante un ponte citoplasmatico attraverso il quale da una (maschile) passa del materiale genetico nell'altra (femminile). *B*) Trasformazione: materiale genetico passa da una cellula batterica morta in un'altra viva, sostituendo una porzione di genoma. *C*) Trasduzione: il materiale genetico viene trasferito da un batterio all'altro per mezzo di un fago; il fago trasducente si integra nel cromosoma batterico portando con sé geni provenienti da precedenti ospiti batterici. Risultato comune di tutti e tre i fenomeni di sessualità nei batteri è la comparsa di ricombinanti genetici.

Digitized by Google

A B C D E

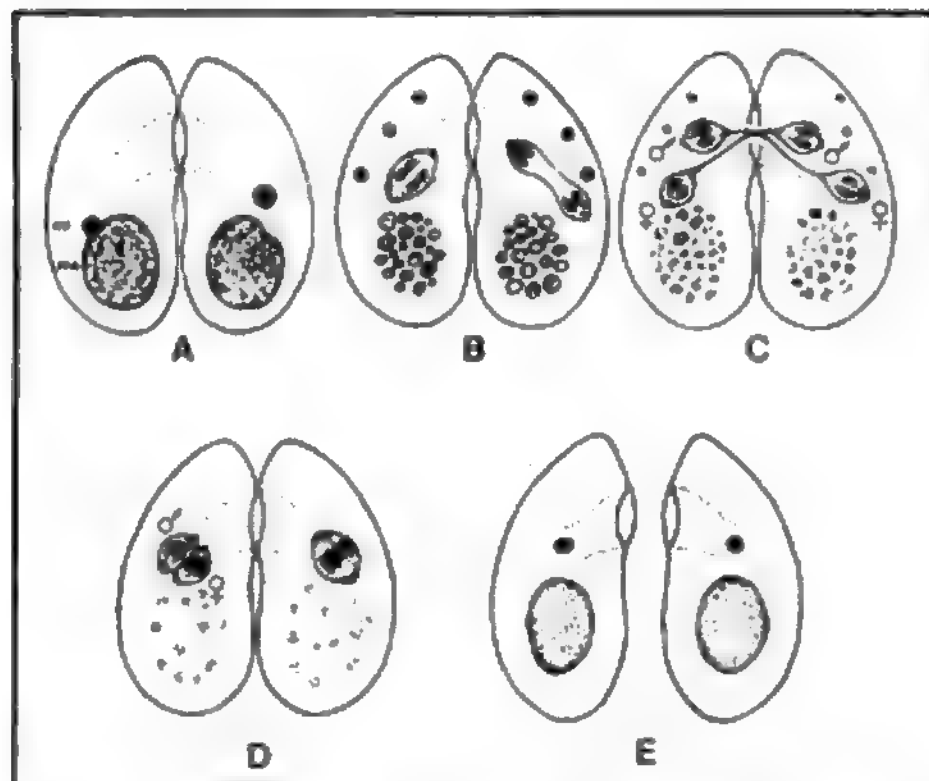



Fig. 3. Processo di coniugazione dei protozoi ciliati, semplificato. I Ciliati posseggono un macronucleo (ma) e un micronucleo (mi), il primo a funzione trofica, il secondo a funzione genetica. *A*) Due individui (coniuganti) si fondono in corrispondenza dell'apertura orale (citostoma); *B*) il micronucleo si divide in ciascuno dei due coniuganti; *C*) dopo la divisione, uno dei micronuclei migra attraverso il citostoma nell'altro individuo, per cui viene considerato come maschile (♂), mentre l'altro è sedentario e quindi viene considerato femminile (♀); *D*) il micronucleo migrante si fonde con quello sedentario; *E*) i due coniuganti quindi si separano; essi ora posseggono un patrimonio ereditario diverso da quello precedente alla coniugazione. Nel corso della coniugazione il macronucleo si dissolve per ricostruirsi alla fine del processo. (*Da Belar, semplificata*).

TAB. I. I VARI STADI DEL CICLO PARASESSUALE
(da Pontecorvo)

ceppo aploide omocariotico (*abc d*) ↘ ceppo aploide omocariotico (*ABC D*) ↙

anastomosi delle ife
↓
micelio aploide eterocariotico
(*abc d*) + (*ABC D*)
↓
fusione di due nuclei diversi
↓
micelio eterocariotico aplo - diploide
(*abc d*) + (*ABC D*) + $\begin{pmatrix} abc\ d \\ ABC\ D \end{pmatrix}$

↙ *crossing over* mitotico nei nuclei eterozigoti
$\begin{pmatrix} abC\ d \\ ABc\ D \end{pmatrix}\begin{pmatrix} aBC\ d \\ Abc\ D \end{pmatrix}$ ...etc.
↓
alcuni nuclei si aploidizzano
alcuni di essi sono ricombinanti
↓
si originano ceppi aploidi omocariotici

↘ micelio diploide omocariotico
$\begin{pmatrix} abc\ d \\ ABC\ D \end{pmatrix}$
(*abc D*) (*abc d*) (*ABc D*)
(*ABc D*) (*aBC d*) etc.

N. B. *abc*/*ABC* rappresentano tre geni associati; *d*/*D* un gene non associato ai precedenti (in parentesi sono indicati i vari tipi di nuclei).

Questi nuclei si moltiplicano per mitosi e possono coesistere con nuclei aploidi oppure possono dare origine a ife costituite solo da nuclei diploidi. Talora il nucleo diploide può dare origine a nuclei aploidi, non attraverso un processo di tipo meiotico, bensì per perdita di un certo numero di cromosomi.

La fusione di nuclei di cellule somatiche nei funghi garantisce un certo grado di variabilità genetica che viene amplificata dallo «scambio mitotico» (*crossing over* somatico). La dimostrazione dello scambio mitotico è basata esclusivamente sull'analisi genetica, in quanto i cromosomi di questi microrganismi non si prestano all'indagine citologica. È interessante notare che i fenomeni parasessuali sono molto più frequenti nelle specie a esclusiva riproduzione agamica.

I vari stadi del ciclo parasessuale sono schematizzati nella tab. I.

Ai fenomeni parasessuali si avvicinano le fusioni di cellule somatiche di Metazoi e Metafiti coltivate *in vitro*, ottenute da Barski e coll., nel 1960, presso l'Istituto Gustave Roussy di Parigi. La tecnica di Barski e coll. venne migliorata nel 1965 da H. Harris e J. F. Watkins dell'Università di Oxford. Questi, aggiungendo ai terreni di coltura virus parainfluenzale ceppo Sendai inattivato con i raggi U.V. ottennero ibridi somatici con una frequenza da 100 a 1000 volte superiore a quella dell'ibridazione spontanea. In entrambi i casi è stato possibile ottenere cellule eterocarionti, cioè fusioni nucleari derivanti da cellule di specie diverse (topo-ratto, topo-pollo; topo-uomo; etc.) (fig. 4).

La scoperta dell'ibridazione delle cellule somatiche ha dato l'avvio a una serie di esperimenti di notevole interesse sia teorico che pratico. Anzitutto sorprende la fusione di cellule appartenenti a specie differenti, separate evolutivamente da decine di milioni di anni. È infatti nota l'incompatibilità tra i gameti appartenenti a specie diverse. Interessante anche appare la possibilità da parte delle cellule ibride di sintetizzare enzimi ibridi, come la latticodeidrogenasi. La sintesi di molecole enzimatiche ibride è particolarmente interessante in quanto dimostra che i geni omologhi, così diversamente evoluti, producono proteine abbastanza simili da potersi associare in molecole la cui attività enzimatica soddisfa pienamente il metabolismo cellulare.

L'ibridazione delle cellule somatiche ha trovato immediata applicazione nello studio della genetica formale dell'uomo. La mappatura cromosomica, cioè la localizzazione dei geni sui cromosomi (v. GENETICA), si basa su dati ottenuti mediante incroci ripetuti. Tale metodica incontra ovviamente notevoli difficoltà in genetica umana; per tale motivo i fenomeni di segregazione e di ricombinazione rilevabili nelle cellule germinali vengono sostituiti, nel caso della fusione delle cellule somatiche, dalla perdita di cromosomi umani nelle successive generazioni di cellule somatiche ibride.

Gli ibridi cellulari sono risultati di grande interesse anche per lo studio della regolazione cellulare, per l'identificazione degli antigeni di membrana umana controllati da geni localizzati sul cromosoma residuo e, molto recentemente, nella produzione di anticorpi monoclonali.

Anche nel campo vegetale è stata ottenuta da Pover e coll. l'ibridazione di cellule somatiche intraspecifiche e interspecifiche. I protoplasti (cellule nude) vengono ottenuti trattando le foglie con enzimi che degradano la parete cellulare (pectinasi + cellulasi). La fusione dei protoplasti viene indotta da un trattamento con una soluzione di nitrato di sodio. È interessante notare che gli eterocarionti possono rigenerare la parete cellulare.

Digitized by Google

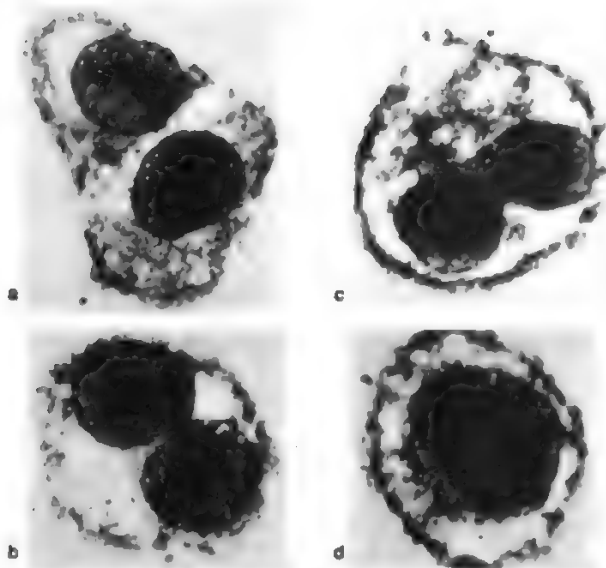



Fig. 4. Fasi successive di fusione dei nuclei omocarionti della linea eteroploide EUE, trattata con virus Sendai inattivato. (*Da De Carli*).

Nei fenomeni parasessuali, come in quelli sessuali veri e propri, si ottengono varianti di segregazione e/o ricombinazione; pertanto le differenze tra i due tipi di sessualità si annullano.

Sesso

Fin qui abbiamo trattato del processo di sessualità, che si mantiene distinto dalla riproduzione sessuata. Infatti la sessualità può verificarsi anche tra individui che si riproducono agamicamente; nella coniugazione dei Protozoi, ad es., due individui si associano per scambiarsi i nuclei e due individui derivano da tale processo. I Protozoi, nella maggioranza dei casi, si riproducono agamicamente per scissione binaria.

Anche negli animali e nei vegetali, sessualità e riproduzione sono fenomeni distinti, sebbene i due processi si verifichino contemporaneamente. In questo caso la riproduzione è detta *sessuata* in quanto avviene a spese di due individui di sesso diverso. Mentre non trova difficoltà, come abbiamo visto, la definizione di «sessualità», è invece difficile definire non tanto il «sesso» che è un'astrazione, ma i «sessi» con il qual termine s'indicano il maschio e la femmina che producono, nella maggioranza dei casi, due diversi tipi di cellule preposte alla riproduzione, dette gameti (rispettivamente lo *spermatozoo* e l'*ovocellula*), oppure si indicano direttamente, nei Protisti, la cellula sessuale maschile e quella femminile, cellule che fecondandosi danno origine a un nuovo individuo.

Negli organismi pluricellulari animali e vegetali (Metazoi e Metafiti) i gameti sono prodotti in speciali organi, le *gonadi*, e presentano un dimorfismo abbastanza accentuato: i gameti maschili sono per lo più allungati, molto mobili per la presenza di uno o più flagelli, mentre quelli femminili sono tondeggianti, in genere più voluminosi per l'accumulo di riserve nutritive che serviranno per lo sviluppo dell'embrione. In questi casi si parla di *anisogamia*. Più raramente, per lo più tra gli organismi unicellulari (Alghe, Protozoi, etc.), questo dimorfismo manca e i due gameti, quello maschile e quello femminile, sono morfologicamente identici (*isogamia*). L'isogamia è spesso solo apparente, comportandosi i gameti, all'atto della fecondazione, in modo diverso, alcuni come gameti maschili e altri come gameti femminili.

Va inoltre ricordato che la riproduzione sessuata, oltre a realizzarsi con la partecipazione di due individui (*gonocorismo*), o di un solo individuo (*ermafroditismo*), può realizzarsi con lo sviluppo del solo gamete femminile (cellula uovo) senza che sia fecondato da quello maschile (*partenogenesi*). Nel caso dell'ermafroditismo i gameti maschili e quelli femminili vengono prodotti dallo stesso individuo contemporaneamente (*ermafroditismo contemporaneo sufficiente* o *insufficiente*) o in tempi successivi (*ermafroditismo insufficiente proterandrico* nel caso che maturino prima i gameti maschili e poi quelli femminili, e *proteroginico* nel caso opposto).

La riproduzione sessuata può alternarsi in molti Protisti, in alcuni Metazoi e nella maggior parte delle piante pluricellulari, con la riproduzione asessuata, più o meno regolarmente (*metagenesi*), e in alcuni Nematodi, Insetti, Crostacei, etc., con la partenogenesi (*eterogonia*).

Di questo importante fenomeno biologico, qual è la riproduzione sessuata, tratteremo alcuni aspetti genetici ed embriologici che permettono di interpretare la maggior parte delle anomalie sessuali della specie umana fino a non molti anni fa piuttosto oscure.

La determinazione del sesso

Il sesso è un carattere che si eredita come tanti altri. Esso segrega con un rapporto maschi/femmine di 1:1, come se si trattasse di un caso di reincrocio per un carattere controllato da una coppia di geni allelomorfi con dominanza completa dell'uno sull'altro. Uno dei due sessi (il maschile o il femminile secondo i casi) potrebbe così essere eterozigote per l'allele dominante, mentre l'altro sarebbe sempre omozigote per l'allele recessivo (fig. 5).

A conferma di tale ipotesi esistono numerose prove. Anzitutto il rapporto numerico dei sessi, tanto vicino all'unità, è già di per se stesso una prova abbastanza convincente. Ma la dimostrazione più lampante dell'eterozigosi di un sesso ci è offerta dai cromosomi sessuali. Le ricerche citologiche hanno messo in evidenza nell'assetto cromosomico di molti organismi differenze tra i due sessi. Queste differenze possono essere morfologicamente evidenti, ad es. quando il corredo cromosomico diploide di un sesso presenta una coppia di cromosomi non ap-

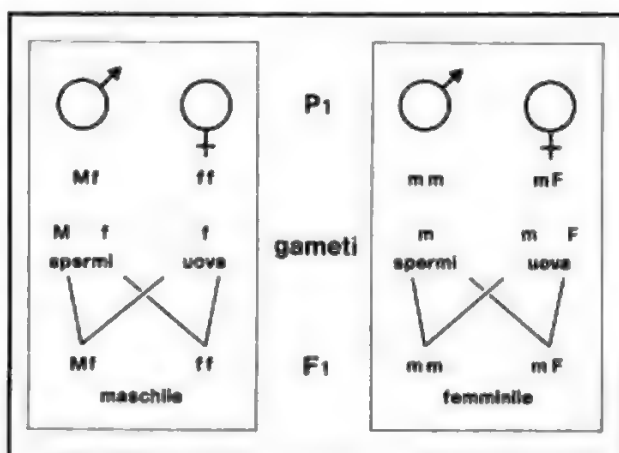



Fig. 5. Schema di trasmissione dei geni sessuali nei due casi di eterozigosi, maschile e femminile. (*Da Padoa, ridisegnata*).

Digitized by Google

paiabili (*eterocromosomi*), mentre nell'altro esistono coppie di cromosomi tutti morfologicamente identici (s'intende per ciascuna coppia).

È chiaro che il sesso con una coppia di eterocromosomi XY è da considerarsi eterozigote (o digametico), mentre l'altro, con una coppia di eterocromosomi XX, è omozigote. Differenze facilmente identificabili si hanno anche quando il sesso eterozigote presenta un numero dispari di cromosomi, dovuto alla mancanza di un cromosoma. Il sesso eterozigote, quindi, avrà un solo eterocromosoma X (per precisione, in questo caso il sesso eterozigote si indica con XO), mentre il sesso omozigote è regolarmente XX (fig. 6).

Purtroppo non sempre esiste una evidenza citologica della digametia, ma in tali casi sovviene l'analisi genetica a conferma della determinazione ereditaria del sesso, talvolta con la dimostrazione del sesso eterozigote.

Il sesso eterozigote può essere sia il maschile sia il femminile, secondo le specie. *Drosophila melanogaster*, che può considerarsi la specie più studiata dai genetisti, presenta la digametia maschile con una coppia di eterocromosomi, costituita da un cromosoma a bastoncino (identico a uno degli X della femmina) e da un cromosoma ricurvo (Y). L'analisi genetica conferma in pieno l'eterozigosi maschile. Come in *Drosophila*, l'eterozigosi maschile è dimostrabile nella maggior parte degli insetti e in alcune piante dioiche. L'eterozigosi maschile si osserva anche nell'uomo, che possiede 46 cromosomi, di cui 22 coppie di autosomi e una coppia di eterocromosomi (♀♀ = XX e ♂♂ = XY) (v. CROMOSOMA; GENETICA; GENETICA UMANA).

L'eterozigosi femminile (indicata con le lettere ZW, mentre il sesso omozigote è indicato con le lettere ZZ) è stata dimostrata negli Uccelli e nelle Farfalle. In assenza di sicure prove citologiche, la digametia di uno dei due sessi è stata stabilita in base all'analisi genetica dei caratteri legati al sesso. Si è potuto inoltre stabilire l'eterozigosi femminile anche in alcuni Anfibi (Humphrey, 1942 e segg.; Gallien, 1954; Witschi e Chang, 1956) studiando il rapporto dei sessi della discendenza di animali di sesso fisiologico invertito mediante trattamento con ormoni estrogeni. Si ottengono così femmine non genetiche (maschi invertiti) che, accoppiate con maschi genetici, danno nella discendenza il 100% di femmine (fig. 24, coll. 35-36).

	Spermio	Uovo	Zigote	Sesso dello zigote
Protenor belfragei	(A + X) +	(A + X)	= 2A+XX	Femminile
	(A + O) +	(A + X)	= 2A+XO	Maschile
Lygaeus turcicus	(A + X) +	(A + X)	= 2A+XX	Femminile
	(A + X) +	(A + Y)	= 2A+XY	Maschile
Abraxas grossulariata	(A + Z) +	(A + W)	= 2A+ZW	Femminile
	(A + Z) +	(A + Z)	= 2A+ZZ	Maschile
Fumea casta	(A + Z) +	(A + O)	= 2A+ZO	Femminile
	(A + Z) +	(A + Z)	= 2A+ZZ	Maschile

Fig. 6. Schema illustrante le combinazioni tra gameti maschili e femminili in diverse specie di insetti, nel caso di digametia maschile (*in alto*, per presenza di una coppia di eterocromosomi diversi [*Protenor*] o per assetto cromosomico dispari nel maschio [*Lygaeus*]) e della digametia femminile (*in basso*, anche in questo caso per presenza di una coppia di eterocromosomi diversi [*Abraxas*] o per assetto cromosomico dispari nella femmina [*Fumea*]).

Altre dimostrazioni della determinazione ereditaria del sesso ci sono offerte dai casi di gemellarità uniovulare, in cui il sesso dei gemelli è sempre identico, dai numerosi casi di eredità legata al sesso, in *Drosophila*, nell'uomo, nei polli, etc., dal fenomeno della «mancata disgiunzione» (*non-disjunction* dei cromosomi X in *Drosophila*, nell'uomo, etc.).

Un caso di determinazione sessuale che deve considerarsi ereditaria è quello che si osserva in alcuni Imenotteri, Omotteri, Rotiferi, etc. In questi il sesso ♀ o ♂ viene determinato secondo che l'uovo venga fecondato o meno. Esempio noto è quello dell'ape, le cui femmine si sviluppano da uova fecondate, quindi con un corredo cromosomico diploide, mentre i maschi, originando da uova non fecondate, cioè partenogeneticamente, sono aploidi (legge del Dzierzon).

La scoperta della natura quantitativa del determinismo genetico del sesso, grazie alle classiche esperienze del Goldschmidt in *Lymantria* e del Witschi in *Rana*, ha portato a considerare ogni individuo latore di fattori ereditari di sessualità sia maschili sia femminili: la prevalenza numerica degli uni sugli altri determinerebbe il sesso. Nel caso della digametia maschile, gli autosomi (AA) sarebbero i depositari dei fattori genetici di mascolinità (MM), mentre il cromosoma X, e un po' meno il cromosoma Y, sarebbero i latori dei fattori genetici di femminilità (FF). Quindi in un individuo geneticamente femmina con un corredo cromosomico diploide AA + XX, i fattori genetici di femminilità prevarranno su quelli di mascolinità (MM < FF); in un individuo con genotipo maschile (AA + XY), invece, i fattori genetici autosomici di mascolinità prevalgono su quelli di femminilità (MM > FF).

Nel caso della digametia femminile propria di *Lymantria*, dei polli, di *Ambystoma*, di *Pleurodeles*, etc. i cromosomi sessuali (indicati in tal caso con ZW) sarebbero i latori dei fattori genetici di mascolinità, mentre gli autosomi (probabilmente il citoplasma, secondo Goldschmidt) sarebbero i depositari dei fattori genetici di femminilità (AA + ZZ [FF < MM] = ♂; AA + ZW [FF > MM] = ♀).

Secondo Goldschmidt (1955) ci sarebbero geni o gruppi di geni da cui dipende la determinazione del sesso e altri che fungerebbero da *modificatori*. Così il gene recessivo *transformer* (*tra*), situato sul 3° cromosoma di *Drosophila* e appartenente a una serie di alleli multipli tra cui l'allele *Hermaphroditism* (*Hr*), può provocare uno squilibrio tra fattori M e F e conseguentemente uno spostamento del rapporto sessi come nello schema seguente (incrocio tra una femmina eterozigote e un maschio omozigote per *tra*):

♂	X *tra*	Y *tra*
♀ X *tra*	XX *tra tra* (maschio sterile)	XY *tra tra* (maschio)
X +	XX *tra* + (femmina)	XY *tra* + (maschio)

La diagnosi genetica (cromosomica) del sesso

Nel corso di ricerche sulla morfologia nucleare delle cellule nervose del gatto, Barr *et al.* (1954) hanno scoperto

Digitized by Google

Fig. 7. *In alto*, cromatina sessuale o corpo di Barr nel nucleo interfasico di due cellule della mucosa buccale di donna. *In basso*, nucleo interfasico di una corrispondente cellula di uomo, in cui è assente la cromatina sessuale. (*Da Moore e Barr*).

un dimorfismo sessuale fino allora ignorato, che permette la distinzione dei tessuti somatici maschili da quelli femminili. Tali ricerche sono state successivamente estese a diversi Mammiferi, tra cui l'uomo, ed è stato possibile distinguere i tessuti somatici femminili da quelli maschili per la presenza di una caratteristica masserella di cromatina pianoconvessa a ridosso della membrana nucleare, masserella che è assente, o solo occasionalmente presente, nelle cellule maschili (fig. 7). Per tale ricerca si prestano molto bene strisci di mucosa orale o vaginale, i leucociti e sezioni di cute. Questa masserella, denominata *cromatina sessuale* (v.) o *corpo di Barr*, venne inizialmente interpretata da Ohno come il risultato della fusione dei due cromosomi X della femmina. Successivamente venne fatta l'ipotesi che il corpo di Barr fosse dovuto all'eteropicnosi di uno dei due cromosomi X della femmina, cioè al fatto che questo cromosoma sia più condensato degli altri. A favore di questa ipotesi sta la presenza di più corpi di Barr nelle cellule poliploidi, in genere in numero corrispondente a quello degli X − 1 (fig. 8). Ricerche sperimentali hanno dimostrato che nelle cellule umane in coltura, in presenza di timidina tritiata, uno dei due cromosomi X è fortemente marcato, mentre nelle cellule poliploidi il numero di cromosomi X fortemente marcati è n − 1 (n = numero dei cromosomi X osservabili all'analisi del cariogramma).

Secondo la Mary Lyon (1961 e segg.) il cromosoma (o i cromosomi delle cellule poliploidi) eteropicnotico è inattivo. L'inattivazione di uno dei due cromosomi X avverrebbe a caso e indipendentemente nelle varie cellule, cioè nel 50% di queste si inattiverebbe l'X di provenienza materna e nell'altro 50% quello di provenienza paterna.

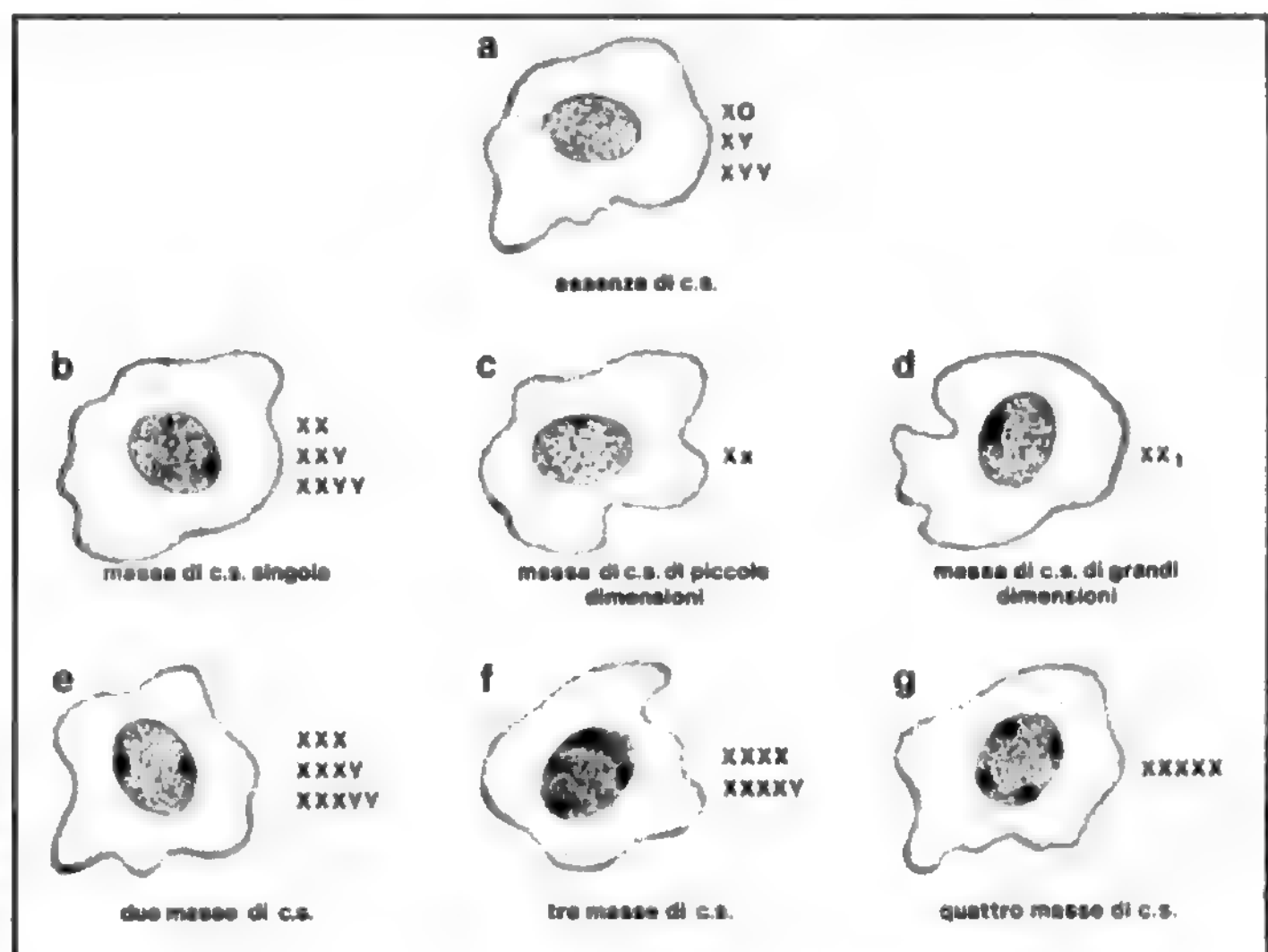
Negli Uccelli, il cui sesso eterogametico è quello femminile, la cromatina sessuale è presente nelle cellule somatiche della gallina.

È possibile eseguire la diagnosi di cromosoma del sesso anche a livello più fine, con la determinazione del cariogramma. Si tratta di coltivare le cellule bianche del sangue (ottenuto con un normale prelievo) e di aggiungere dopo alcuni giorni, al terreno di coltura, della colchicina per ottenere delle piastre metafasiche. La classificazione dei cromosomi si esegue utilizzando diversi tipi di colorazione, associata o meno alla microscopia di fluorescenza.

La diagnosi cromosomica del sesso ha certamente facilitato la classificazione dei vari stati intersessuali nell'uomo, consentendone una più appropriata terapia (v. anche: GENETICA; GENETICA UMANA; GONADICHE DISGENESIE).

Il rapporto numerico dei sessi

Le numerose ricerche sul rapporto numerico dei sessi hanno dimostrato, almeno nell'uomo e negli animali su-

Fig. 8. *a-g*) Rapporto tra numero dei cromosomi X (n) e numero di masserelle di cromatina sessuale (c.s.) (n-1) in diversi cariogrammi. (*Da Barr, ridisegnata*).

periori, un equilibrio tra i due sessi. È necessario però precisare che il rapporto dei sessi varia con il variare dell'età, per cui si distinguono: un rapporto dei sessi *primario*, all'atto della fecondazione, un rapporto *secondario*, alla nascita e un rapporto *terziario*, alla maturità. Il rapporto primario è praticamente impossibile a determinarsi; perciò i dati più precoci sul rapporto numerico dei sessi sono ricercati alla nascita. Il rapporto secondario si aggira intorno all'unità, con variazioni notevoli nelle varie specie (tab. II).

Alcuni tentativi sono stati fatti per risalire al rapporto primario, computando i nati morti e gli aborti. Tali statistiche hanno dimostrato una più alta mortalità per i maschi, dimodoché il rapporto primario sembrerebbe ancor più elevato del secondario a favore dei maschi. Interessanti al riguardo sono le ricerche di Austin e Amoroso (1957) sul rapporto primario dei sessi nel gatto mediante la ricerca della cromatina sessuale, in embrioni precocissimi, dallo stadio di due blastomeri fino al 20° giorno di gravidanza. È stato così possibile stabilire che il rapporto primario dei sessi è spostato sensibilmente verso il sesso maschile. Dopo la nascita, però, la più alta mortalità maschile porta all'equilibrio fra i due sessi all'epoca della pubertà e alla prevalenza delle femmine nell'età adulta e nella vecchiaia.

Per quanto riguarda la specie umana, in Europa e negli U.S.A. il numero di maschi per 100 femmine di razza bianca è di circa 105-106, in Gambia raggiunge il valore di 116,2 mentre nel Monserrato scende a 90,2. È interessante notare che il rapporto sessi sembra variare in rapporto a certe caratteristiche dei genitori e dell'ambiente.

Sono state supposte oltre 30 variabili associate alle variazioni del rapporto sessi, tra queste: l'aumento dei nati maschi durante e dopo le guerre; l'aumento dei nati femmine con l'aumento dell'età della madre; un aumento dei nati maschi con il migliorare delle condizioni socio-economiche dei genitori e in rapporto a una maggiore frequenza dei rapporti sessuali, in particolare in dati periodi dell'anno (per es., giugno negli U.S.A.); l'aumento dei nati femmine in seguito a epidemie. Molte di queste osservazioni sono state contestate, in particolare per la difficoltà di valutare le variabili prese di volta in volta in considerazione.

La «scelta» del sesso. – L'iniziale prevalenza dei maschi, abbastanza probativa, è stata attribuita a una mobilità differenziale degli spermatozoi; un ricercatore russo

TAB. II. RAPPORTO NUMERICO SECONDARIO DEI SESSI IN VARIE SPECIE ANIMALI
(da F. E. Crew, modificata da G. Montalenti)

Specie	N° di maschi per 100 femmine	Percentuale di maschi
Uomo	103-107	50,7-51,7
Cavallo	98,3	49,5
Cane	118,5	54,2
Bove	107,3	51,7
Pecora	97,7	49,3
Maiale	111,8	52,7
Coniglio	104,6	51,1
Topo	100-118	54,1
Pollo	93-95	48,7
Colombo	115	53,4
Drosofila	85-100	46-50
Asellus acquaticus	111,8	52,7

Fig. 9. Riconoscimento dei cromosomi Y (*frecce*) in spermatozoi umani colorati con cloruro di chinacrina e osservati al microscopio a fluorescenza. (*Da Barlow e Vosa*).

(Schröder, 1930), sottoponendo all'azione di un campo elettrico lo sperma di alcuni mammiferi (il cui sesso maschile è digametico) avrebbe ottenuto la separazione dei due tipi di spermatozoi X e Y, con spostamento all'anodo dei primi e al catodo di quelli portatori del cromosoma Y. Queste e altre ricerche condotte con metodi diversi (separazione degli spermatozoi X da quelli Y mediante sedimentazione oppure centrifugazione, mobilità differenziale, elettroforesi del liquido seminale) hanno incontrato difficoltà notevoli, principalmente per l'impossibilità di riconoscere gli spermatozoi portatori di X da quelli portatori di Y. Le frazioni di spermatozoi devono essere saggiate inseminando le femmine e poi determinando il rapporto sessi della progenie: tali tecniche, però, richiedono tempo e danaro. Forse una possibilità di riconoscere gli spermatozoi X da quelli Y è offerta dalla colorazione con chinacrina o con il suo cloruro: con questa colorazione il cromosoma Y degli spermatozoi dei Primati, compreso l'uomo, manifesta una fluorescenza molto intensa che si staglia dagli altri componenti cellulari (fig. 9). Questa tecnica potrebbe facilitare la separazione delle due frazioni degli spermatozoi prima di procedere alla fecondazione artificiale.

Infine vanno ricordati i procedimenti immunologici per selezionare solo femmine. Questi sono basati principalmente sulla preparazione di antisiero contro l'antigene di istocompatibilità codificato dal cromosoma Y (antigene H-Y). L'uso di questo antisiero nella femmina inattiverebbe gli spermatozoi portatori del cromosoma Y. Tale metodo, sperimentato nel topo con dubbio successo, è lungi dal trovare applicazione.

Il metodo più sicuro per la «scelta» del sesso è indubbiamente quello basato sulla precoce diagnosi del sesso dell'embrione mediante amniocentesi, seguita dall'aborto selettivo. Questa tecnica trova giustificazione solo in quanto eviti la nascita di vittime certe di malattie ereditarie legate al sesso. In tutti gli altri casi è assolutamente da condannare dal punto di vista sociale ed etico. Inoltre è stato calcolato da Etzioni (1968) che uno spostamento del rapporto sessi solo del 7% a favore del sesso maschile provocherebbe tra l'altro ritardi nei matrimoni, un aumento di uomini celibi, aumento della omosessualità e della prostituzione, minore attività intellettuale, aumento della criminalità.

Il differenziamento dei caratteri sessuali primari (gonadi)
Le cellule germinali che si differenziano più o meno precocemente nell'embrione in regione extragonadica migrano nelle pieghe genitali indifferenziate e ivi si trasformano in spermatogoni od ovogoni a seconda che si tratti di individui geneticamente maschili o femminili (fig. 10).

Digitized by Google

Fig. 10. Origine extragonadica delle cellule germinali nell'embrione umano. *A*) Embrione di circa 15 somiti: le cellule germinali sono localizzate nella parte ventrale dell'intestino posteriore, al confine con il sacco del tuorlo. *B*) Embrione alla fine della V settimana: le cellule germinali migrano nelle pieghe genitali attraverso la radice del mesentere. (*Da Langman*).

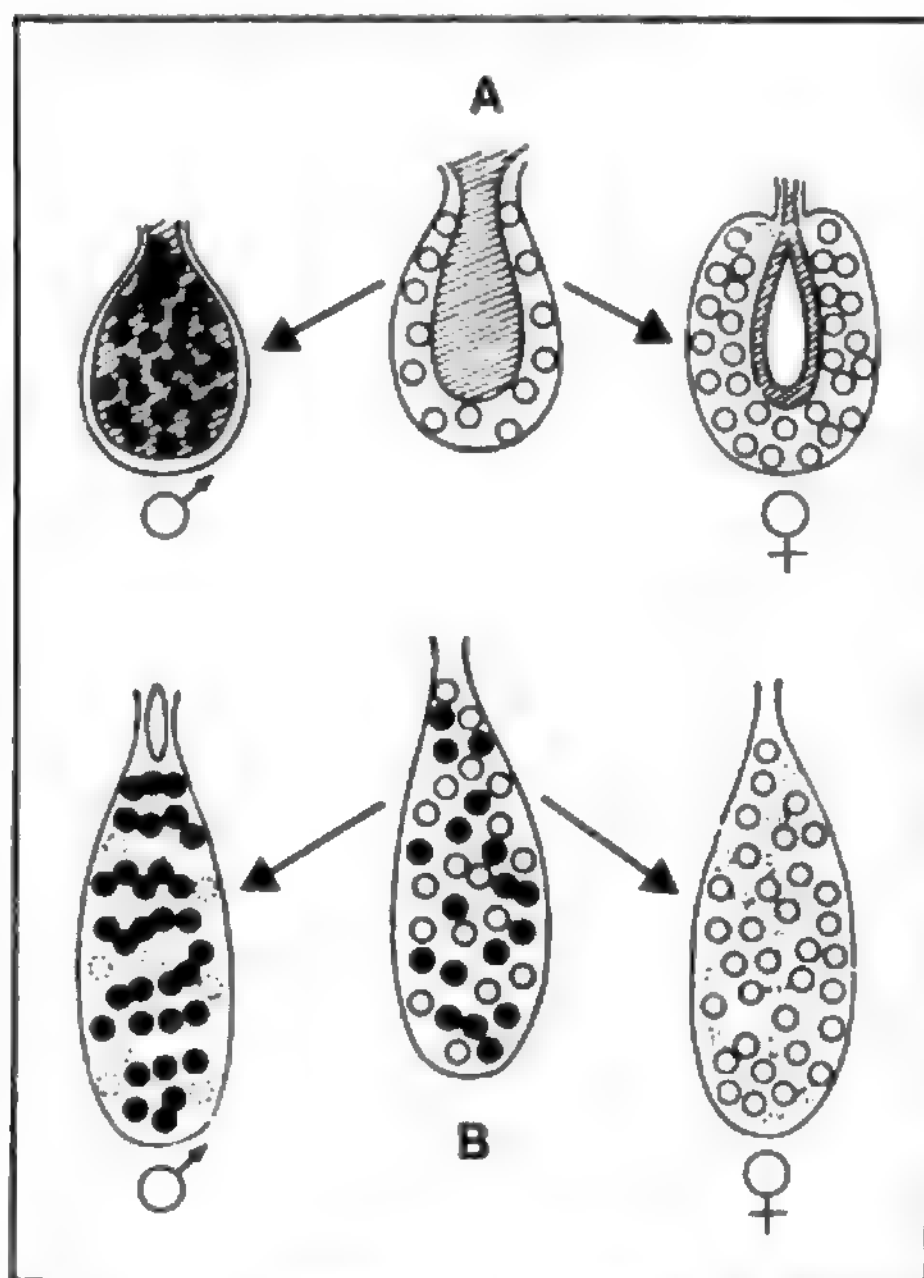
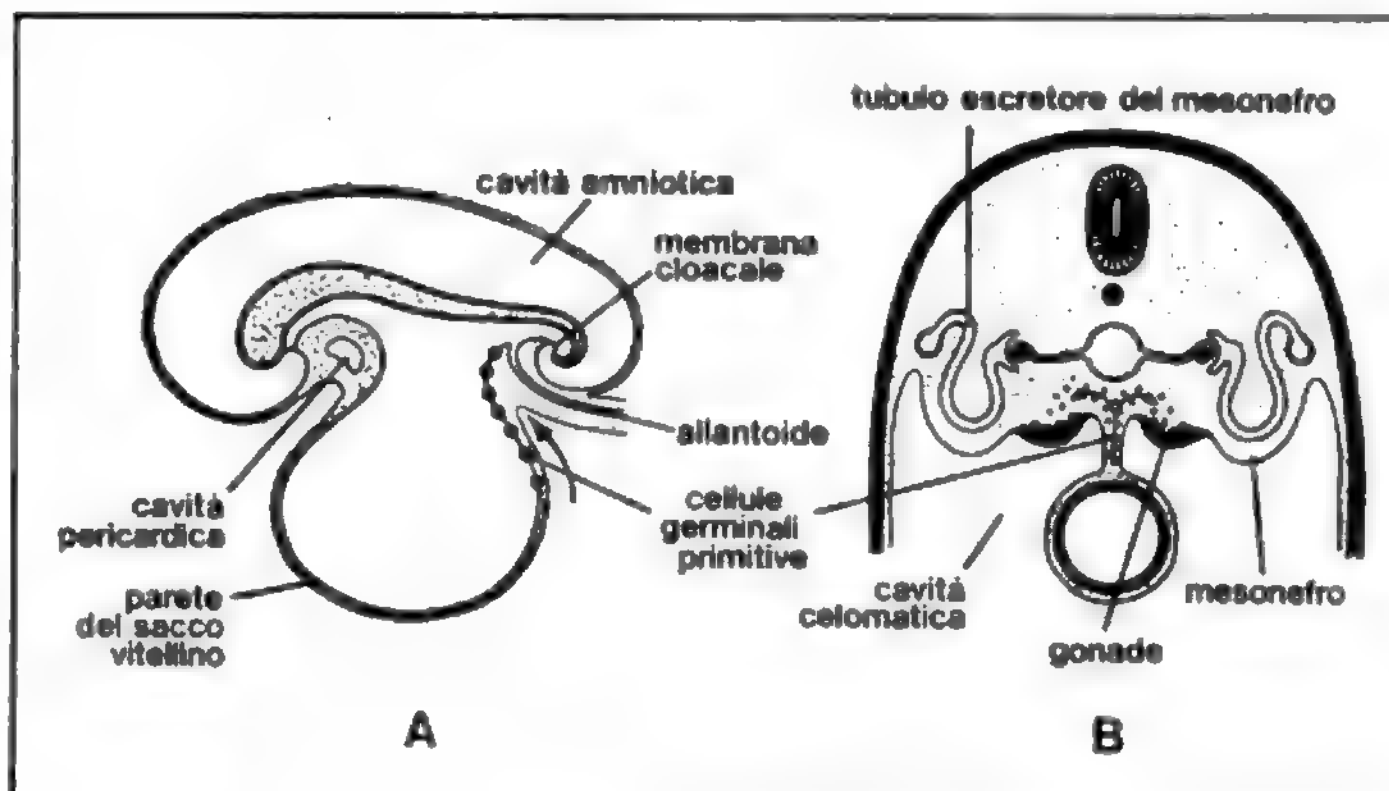



Fig. 11. Schema illustrante i tipi fondamentali del differenziamento sessuale nei Vertebrati. *A*) La gonade indifferenziata (*al centro*) ha un substrato somatico duplice, costituito da *cortex* e *medulla* (*tratteggiata la medulla*); il differenziamento in senso maschile o femminile avviene a seconda che le cellule germinali migrino rispettivamente nella *medulla* o permangano nella *cortex* (Selaci, Anfibi e Amnioti). *B*) La gonade indifferenziata ha un substrato somatico unitario in cui sono distribuite, senza ordine apparente, cellule germinali maschili e femminili; il differenziamento sessuale in senso maschile o femminile si realizza a seconda che degenerino rispettivamente le cellule germinali femminili o quelle maschili (Ciclostomi e Teleostei). (*Da D'Ancona, ridisegnata*).

È stato il Witschi, uno dei maggiori studiosi della sessualità nei Vertebrati, che ha posto l'ipotesi, successivamente confermata sperimentalmente, che la sessualizzazione delle cellule germinali non dipende dal loro patrimonio genetico. In altri termini, le cellule germinali non si differenziano, per es., in spermatogoni od ovogoni grazie al loro corredo genetico di mascolinità e di femminilità. È il substrato somatico della gonade in cui si localizzano le cellule germinali che induce tale differenziamento. La gonade indifferenziata dei Vertebrati si presenta costituita nei Ciclostomi e Teleostei da un substrato somatico unico (fig. 11, *B*), mentre nei Selaci, quali gli squali, le razze e le torpedini, negli Anfibi e negli Amnioti il substrato somatico della gonade indifferenziata è duplice, costituito da un territorio corticale, o *cortex*, e un territorio midollare, o *medulla*, di origini diverse (fig. 11, *A*).

Il *cortex* origina dall'epitelio celomatico e in esso migrano le cellule germinali; la *medulla* origina invece dalla migrazione di cellule interrenali (corticosurrenali) nelle pieghe genitali. Interessante dato che spiega la funzione omologa di alcuni tessuti, nella fattispecie di ghiandole secernenti ormoni di struttura steroide, in base a intimi rapporti embriologici.

Nel primo tipo di struttura gonadica, cioè quella che osserviamo nei Ciclostomi e nei Teleostei, il differenziamento in senso maschile o in quello femminile si verifica a seconda che degenerino le cellule germinali ♀ o, rispettivamente, quelle ♂, inizialmente coesistenti (fig. 11, *B*).

Nel secondo tipo di struttura, più diffuso, che si osserva in Selaci, Anfibi e Amnioti, il differenziamento in testicolo od ovario si verifica a seconda che le cellule germinali migrino, rispettivamente, dal *cortex* nella *medulla* (con conseguente atrofia del *cortex*), oppure, per il permanere dei goni nel *cortex*, si abbia conseguente atrofia della *medulla* (fig. 11, *A*).

Come è stato detto, il Witschi, che per la prima volta, nel 1914, intuì l'importanza del substrato somatico nel differenziamento sessuale delle gonadi, attribuì al tessuto corticale potenzialità femminilizzanti attraverso la secrezione di un'ipotetica sostanza che chiamò *corticina*, di due tipi (+ e −), stimolante lo sviluppo del *cortex* la +, inibente lo sviluppo della *medulla* quella −.

Allo stesso modo, la *medulla* possiederebbe potenzialità mascolinizzanti per la secrezione di una medullarina + e di una medullarina −, con azioni opposte a quelle del-

Digitized by Google

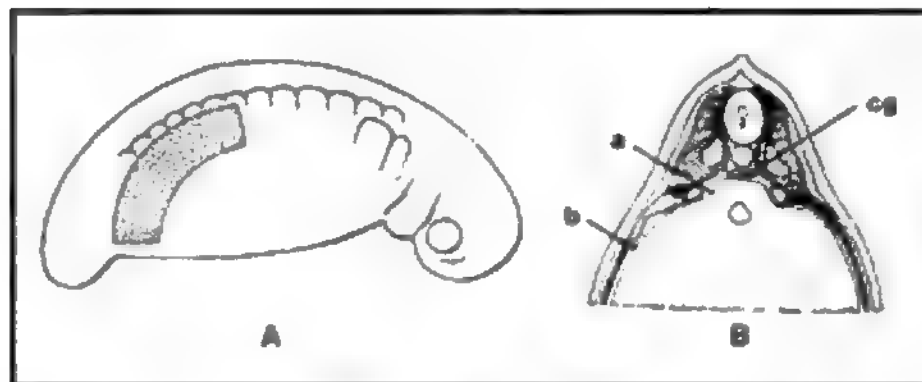



Fig. 12. Schema illustrante l'esperimento di trapianto ortotopico del mesoderma intermedio. *A*) La regione del mesoderma da cui si formeranno il mesonefro e le gonadi (*punteggiata*) viene trapiantata nella regione corrispondente di un altro embrione, che nel 50% dei casi sarà di sesso opposto a quello dell'embrione dal quale è stata asportata la stessa area. *B*) Sezione trasversale che mostra la posizione del trapianto, tra le linee *a* e *b*, rispetto alle cellule germinali (cg) situate in posizione mediana. Quando le cellule germinali dell'ospite, che supponiamo di sesso maschile, migreranno nel mesoderma trapiantato femminile, esse si differenzieranno in ovogoni, cioè non in base al loro genotipo maschile, ma a quello del substrato somatico di cui subiranno l'induzione. (*Da Humphrey*).

la corticina + e della corticina −, cioè stimolante lo sviluppo della *medulla* e, rispettivamente, inibente quello del *cortex*.

Humphrey (1929) dimostrò brillantemente questa ipotesi, asportando in un girino di *Rana sylvatica*, allo stadio di bottone caudale, il mesoderma da un solo lato e trapiantandovi il mesoderma di un altro embrione (fig. 12). Allo stadio di bottone caudale i goni sono ancora nell'endoderma, cioè non sono ancora migrati nelle pieghe genitali. Ora, in circa metà degli esperimenti, la gonade innestata si sviluppò nel senso opposto a quello dell'embrione ospite, dopo l'avvenuta migrazione delle cellule germinali nelle pieghe genitali.

Pertanto i goni dell'ospite, che, ad es., è di sesso ♂, sono diventati ovogoni per il fatto di essere migrati nel mesoderma del donatore di sesso ♀.

I successivi esperimenti di parabiosi (Burns, 1925; Witschi, 1927) hanno dimostrato inequivocabilmente l'esistenza di tali sostanze o, per lo meno, di sostanze inibenti il *cortex*, secrete dalla gonade maschile embrionale.

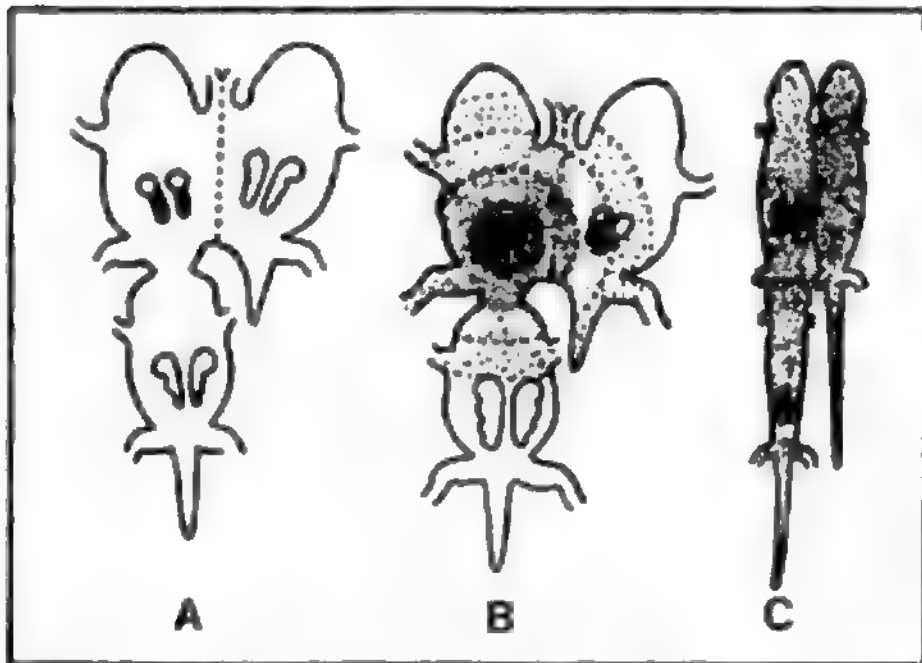



Fig. 13. Effetto della parabiosi tra embrioni di Anfibi. Qualora vengano associati embrioni di sesso diverso, si osserva un'inibizione dello sviluppo di entrambi gli ovari nel caso degli urodeli (*C*), solo di quello più vicino al lato operato nel caso della rana (*B*) e nessun effetto nel caso del rospo (*A*). Questi esperimenti dimostrano che in alcuni casi il testicolo produce delle sostanze (ormoni?) capaci di influenzare il normale differenziamento dell'ovario. (*Da Witschi*).

Unendo in parabiosi allo stadio di bottone caudale due larve di Anfibi, che nel 50% dei casi saranno di sesso opposto, si possono avere i seguenti casi (fig. 13):

1) unendo in parabiosi due embrioni di rospo e osservando le gonadi alla metamorfosi, cioè quando è avvenuto da tempo il differenziamento sessuale, non si osservano alterazioni di sorta (fig. 13, *A*);

2) unendo invece in parabiosi due embrioni di rana o di urodelo, l'ovario più vicino all'embrione ♂, nel caso di rana (fig. 13, *B*), oppure tutti e due gli ovari, nel caso degli urodeli, presentano il *cortex* inibito (fig. 13, *C*).

In altri termini, mentre l'inibitore corticale localizzato nella *medulla* non diffonde nel caso del rospo, esso o diffonde con un gradiente di diluizione nel caso della rana, o diffonde uniformemente negli urodeli. Talvolta è stato osservato nel parabionte femmina un accenno allo sviluppo compensatorio della *medulla* con quasi completa inversione in testicolo dell'ovario.

Negli Uccelli la scuola di Wolff ha dimostrato ampiamente, mediante ricerche di colture *in vitro* di gonadi di sesso opposto, l'esistenza di sostanze induttrici del differenziamento sessuale.

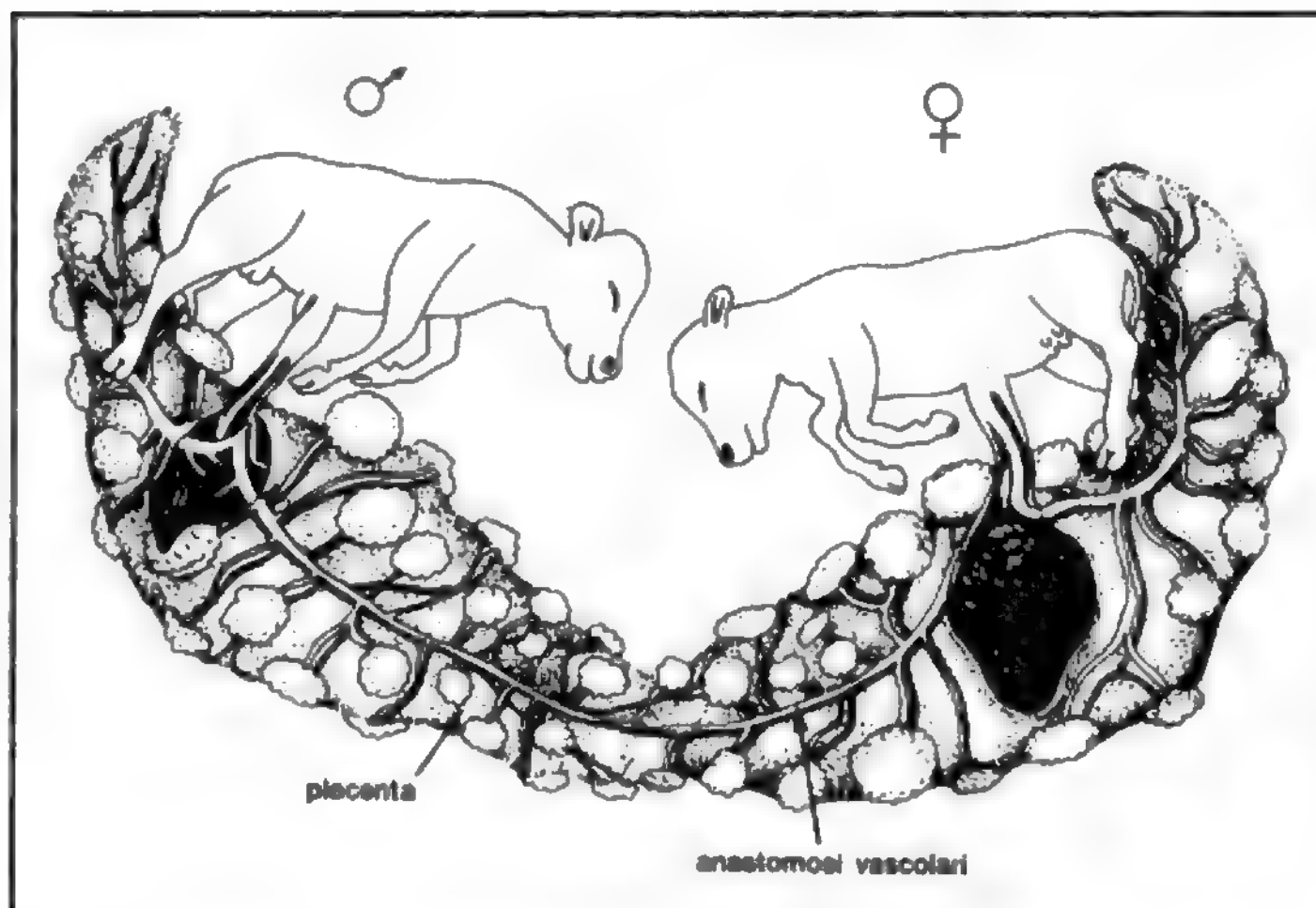
L'ipotesi dell'esistenza di sostanze induttrici del differenziamento sessuale delle gonadi è sostenuta anche da un fenomeno naturale: il *fenomeno free-martin*. Questo è noto da tempo agli allevatori di bovini e suini. Nelle gravidanze gemellari, quando i gemelli sono di sesso diverso, spesso la femmina risulta sterile (genitali esterni normali, vie genitali e gonadi più o meno modificate in senso testicolare) (fig. 14). La causa di tale anomalia sarebbe da ricercarsi, secondo Lillie (1917), che la scoprì, nelle anastomosi che si stabiliscono tra i due corion in stadi precoci di sviluppo, ancor prima del differenziamento sessuale. Attraverso questa via, le sostanze secrete dalla gonade maschile raggiungono il gemello femmina inibendo il normale sviluppo dell'ovario e delle vie genitali.

Alcuni AA. (Ohno *et al.*, 1962; Flechheimer *et al.*, 1963; Makino *et al.*, 1965) hanno messo in evidenza dei mosaici XX-XY nei tessuti di entrambi i gemelli eterosessuali di bovini. Nei casi di gemellarità con effetto *free-martin* osservati da Makino il mosaicismo era costante, anche se il rapporto fra cellule XX-XY nei vari tessuti non era uniforme. Comunque nell'unico caso di gemellarità con assenza di effetto *free-martin*, non si osservava mosaicismo (il cariotipo del gemello femmina era XX). Solo i tessuti mesodermici ed endodermici presentavano mosaicismo (tab. III). Non conoscendo lo stadio in cui si instaurano le anastomosi vascolari, è difficile per ora interpretare questi rilievi.

Sta di fatto, comunque, che la gonade del gemello femmina contiene cellule somatiche XY (delle cellule germinali non si conosce il cariotipo).

Sarebbe interessante confermare questi dati nella parabiosi sperimentale degli Anfibi, cosa difficile perché negli Anfibi non sono stati dimostrati sicuramente degli eterocromosomi, a eccezione di qualche specie di *Pletodontidae* sudamericani.

Queste osservazioni si avvicinano a quelle di Tarkowski (1961 e segg.) che ha ottenuto fusioni di uova di topo allo stadio di 8 cellule. Queste chimere si regolavano e venivano trapiantate nell'utero di femmine pseudogravide. Tarkowski ha così ottenuto 16 embrioni chimerici a termine dei quali solo due sopravvivevano. Dei 16 embrioni, 2 erano ♀, 3 intersessi e 11 ♂. È probabile che di

Fig. 14. Il fenomeno *free-martin*: talvolta nelle gravidanze gemellari biovulari di bovini si nota la fusione delle placente e la presenza di anastomosi dei vasi sanguigni. Quando i gemelli sono di sesso opposto, gli ormoni secreti dal testicolo del gemello maschio passerebbero attraverso le anastomosi placentari nel gemello femmina inibendo lo sviluppo degli ovari. Questi assumono un aspetto testicolare. Il gemello di sesso femminile diventa quindi una taura o *free-martin* (sterile). (*Da Lillie*).

TAB. III. MOSAICISMO NEI GEMELLI ETEROSESSUALI DI BOVINI

(da Makino *et al.*)

Caso		Tessuto	Età	N° di cellule esaminate XX:XY	Derivazione dei tessuti
A	♀ (1) (*free-martin*)	Sangue	5 mesi [5]	98:13	Mesoderma
		Rene		101:6	Mesoderma
		Gonade [1]		192:3	Mesoderma
	♂ (2)	Sangue		133:13	Mesoderma
B	♀ (3) (*free-martin*)	Sangue	5 mesi [2]	22:2	Mesoderma
		Gonade [1]		136:2	Mesoderma
		Polmone		22:2	Endoderma
		Pelle		116:0	Ectoderma
		Rene		40:0	Mesoderma
	♂ (4)	Sangue		2:2	Mesoderma
		Gonade [1]		0:139	Mesoderma
		Fegato		0:64	Mesoderma
		Rene		2:40	Mesoderma
		Pelle		0:108	Ectoderma
		Polmone		0:71	Endoderma
C		Sangue	1 mese [5]	7:232	Mesoderma
		Midollo osseo		2:48	Mesoderma
		—		—	—
D	♀ (6) [4]	Sangue	7,2 anni	75:0	Mesoderma

[1] Cellule interstiziali o connettivali.
[2] Feto di 5 mesi.
[3] Il gemello maschio del caso C non è stato esaminato cariologicamente.
[4] Gemello maschio di un caso non *free-martin*.
[5] Esaminati rispettivamente 5 e 1 mese dopo la nascita.

BIBLIOTECA NAZ. ROMA VITTORIO EMANUELE

Digitized by Google

questi 11 maschi alcuni fossero dei mosaici. Comunque Tarkowski non ha eseguito il controllo cariologico.

Nel caso degli intersessi, questi certamente erano dei mosaici e la presenza di ovari normali accanto a strutture testicolari, secondo Tarkowski, induce a pensare che le sostanze elaborate dalle cellule somatiche XY devono avere una diffusione molto limitata; solo nei casi di completa mescolanza di cellule XX-XY, si otterrebbero testicoli.

Queste ricerche sembrerebbero confermare l'importanza del mosaicismo nell'effetto *free-martin*. Ciò non significherebbe comunque, che l'ipotesi umorale del Lillie debba considerarsi superata per spiegare l'effetto *free-martin*; invece sarebbe solo spostata, nel senso che l'inibizione della gonade del gemello femmina non sarebbe dovuta al passaggio delle sostanze induttrici del testicolo attraverso le anastomosi placentari, ma piuttosto a un'azione locale del tessuto somatico con cariotipo XY. Anzi, ciò sarebbe in accordo con la caratteristica di queste sostanze di diffondere, piuttosto che di passare, in circolo. L'importanza del chimerismo nel causare il fenomeno *free-martin* venne contrastata dalle successive ricerche di Vigier *et al.* (1976). Questi, legando i vasi anastomotici placentari dei gemelli di bovini di sesso opposto dopo che si è instaurato il chimerismo, ma prima del differenziamento sessuale, non hanno osservato il fenomeno *free-martin* (virilizzazione dell'ovario). Infine va ricordato che sono state trovate nella scimmia *Hapale jacus* casi di gemellarità eterosessuale con presenza di anastomosi placentari e mosaicismo nei gemelli, senza effetto *free-martin*.

Sulla natura della secrezione delle gonadi embrionali diremo più avanti.

Alla teoria del doppio substrato somatico della gonade indifferenziata del Witschi si è contrapposta successivamente quella di Jost (1965). Secondo tale teoria tutti gli individui sarebbero programmati come femmine. In quelli geneticamente maschi lo sviluppo del testicolo e la secrezione successiva degli ormoni testicolari devierebbe il differenziamento sessuale in senso maschile. In tal modo, secondo Jost, si spiegherebbero non solo il differenziamento dei caratteri sessuali secondari, ma anche quello del S.N.C., sinora dimostrato solo nel ratto (fig. 15).

Tale ipotesi, basata su numerosi dati sperimentali, è stata proposta per interpretare il differenziamento sessuale nei Mammiferi. Ma, secondo Jost, si potrebbe estendere anche agli Uccelli. In questi, che sono a digametia femminile, il sesso «innato» sarebbe quello maschile, mentre nelle femmine lo sviluppo dell'ovario indurrebbe il differenziamento in senso femminile (fig. 16).

Gonade indifferenziata — Y — organizzatore ♂ → Testicolo — ormoni androgeni → Maschio; Ovario; CSS; Femminili

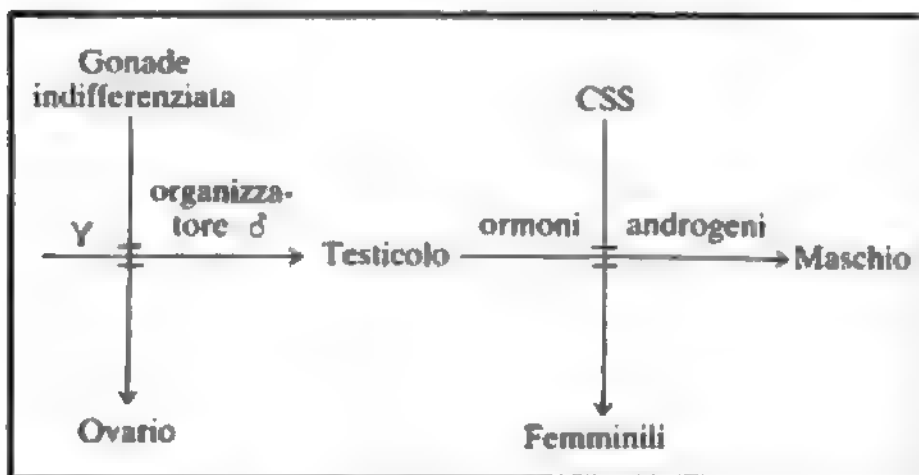



Fig. 15. Schema del meccanismo del differenziamento sessuale nei Mammiferi secondo Jost. La gonade indifferenziata, come i caratteri sessuali secondari, sarebbero programmati in entrambi i sessi in senso femminile. Nei genotipi maschili il differenziamento in senso femminile è deviato da un «organizzatore» codificato dal cromosoma Y per cui la gonade si differenzia in testicolo, il quale producendo androgeni induce il differenziamento dei caratteri sessuali secondari (CSS) maschili. (*Da Jost*).

Gonade indifferenziata — W — organizzatore ♀ → Ovario — ormoni estrogeni → Femmina; Testicolo; CSS; Maschili + dotti di Müller

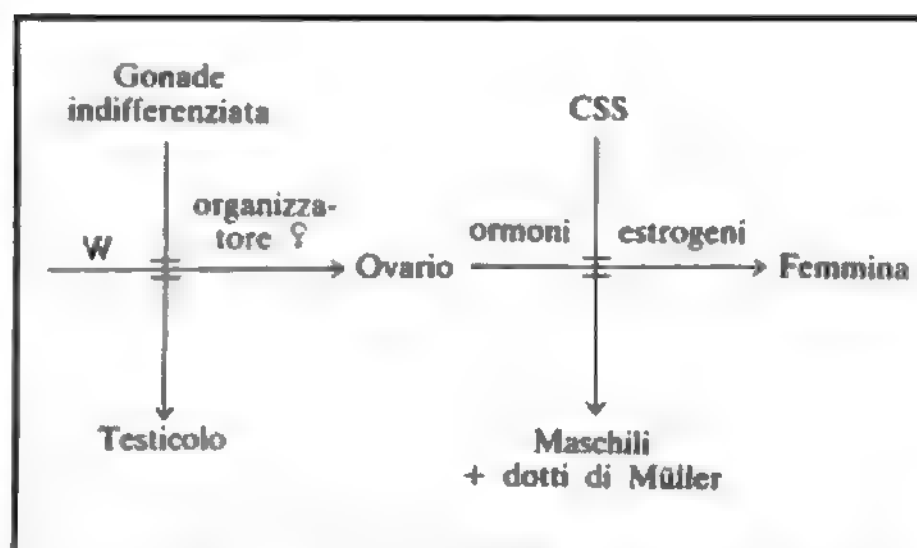



Fig. 16. Nel caso degli Uccelli, a digametia femminile, il differenziamento sessuale sarebbe programmato in senso maschile, per cui nelle femmine un «organizzatore» codificato dal cromosoma W devierebbe il differenziamento, in senso femminile, dei caratteri sessuali secondari (CSS). (*Da Jost*).

Il differenziamento dei caratteri sessuali secondari

Nelle specie a sessi separati il maschio e la femmina talora presentano differenze morfologiche abbastanza appariscenti, tali da permetterne il riconoscimento senza ricorrere all'esame delle gonadi (*dimorfismo sessuale*). Altre volte, sebbene raramente, si incontrano difficoltà non indifferenti o addirittura è impossibile differenziare un sesso dall'altro senza ricorrere all'esame delle gonadi (*omeomorfismo sessuale*). Tale è il caso degli Echinodermi, di molti Molluschi gasteropodi e lamellibranchi a sessi distinti, di molti Pesci, etc.

L'insieme delle differenze morfologiche e fisiologiche va sotto il nome di caratteri sessuali secondari o somatici, rappresentando le gonadi quelli primari. I caratteri sessuali secondari vengono distinti in genitali ed extragenitali, esterni e interni. Essi possono essere rappresentati da differenze di colorazione, di grandezza, di forma, etc. Un'ulteriore classificazione dei caratteri sessuali secondari è stata proposta dallo Zawadowski in *caratteri eusessuali* e *caratteri somatosessuali*. I primi sono quelli che si sviluppano sotto l'influenza della secrezione degli ormoni sessuali secreti dalle gonadi, gli altri, invece, sono sotto il diretto controllo dei geni sessuali. Infine, si chiamano *ambosessuali* quei caratteri che, pur essendo in rapporto con la sessualità, appartengono a entrambi i sessi.

Per stabilire se si tratti di caratteri somato- o eusessuali si ricorre a vari esperimenti di castrazione e di innesto ovarico o testicolare e, nei Vertebrati, alla somministrazione di ormoni sessuali, di antiandrogeni e antiestrogeni. Con tali mezzi si è potuto stabilire che, negli Insetti, i caratteri sessuali secondari (quali la colorazione delle ali) sono in gran prevalenza del tipo somatosessuale; finora non sono stati dimostrati esempi sicuri di caratteri eusessuali. Nel caso di ginandromorfi si ha una conferma della natura somatosessuale di tali caratteri.

Nei Crostacei, invece, i caratteri sessuali secondari dipendono dalla presenza, nel maschio, o dall'assenza, nella femmina, di una piccola ghiandola annessa alle vie genitali, chiamata «ghiandola androgena», scoperta dalla Charniaux Cotton (1954 e segg.): infatti la sua asportazione provoca l'inversione sessuale in senso femminile e

Digitized by Google

l'inverso avviene per il suo trapianto nei genotipi femminili.

Katamura *et al.* (1975) hanno isolato dalla ghiandola androgena di un crostaceo isopode (*Armadillidium vulgare*), una proteina di basso peso molecolare (15.000-17.000), che sarebbe responsabile dell'azione mascolinizzante delle gonadi e dei caratteri sessuali secondari.

Nei Vertebrati, sono rari i casi di sicuro determinismo genetico dei caratteri sessuali secondari. Per la maggior parte questi sono eusessuali, controllati, cioè, dalla secrezione delle gonadi.

In alcuni Pesci certi caratteri di pigmentazione sono somatosessuali (Yamamoto, 1961), altri invece sono stati riconosciuti come dipendenti dagli ormoni sessuali. Nei Selaci (squali, razze) i gonopodi, gli organi copulatori del maschio, si comportano come caratteri somatosessuali (Chieffi, 1952).

Negli Anfibi si conoscono numerosi esempi di caratteri eusessuali, come la pigmentazione, la forma e lo sviluppo della papilla cloacale negli urodeli; lo sviluppo dei cuscinetti copulatori delle dita dei maschi degli anuri, etc.

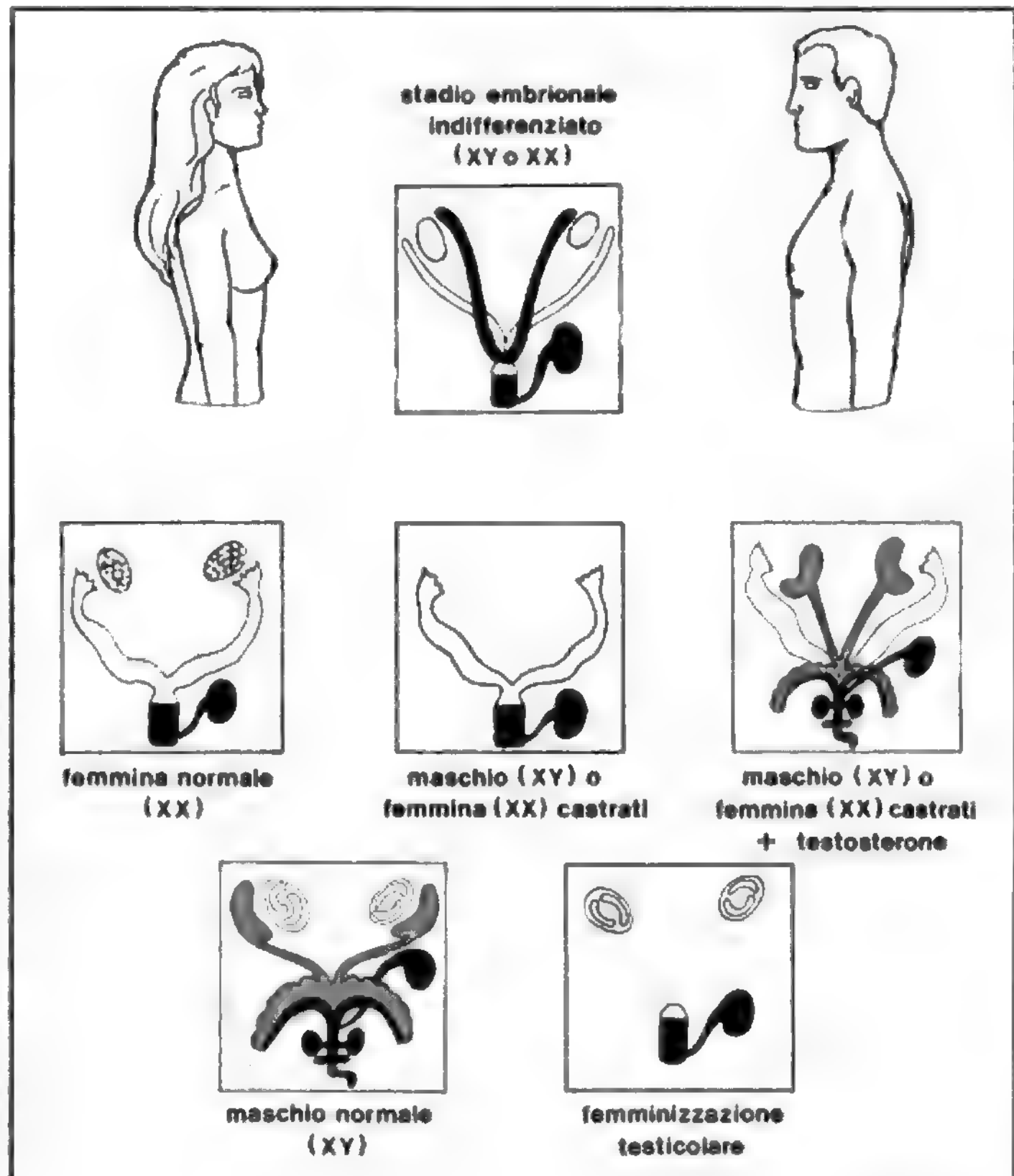
Tra gli Uccelli il pollo può considerarsi l'animale meglio studiato per lo spiccatissimo dimorfismo sessuale, per l'omogeneità del materiale e per le altre peculiarità anatomiche e funzionali. Con i vari esperimenti di castrazione, di innesto di gonadi, di somministrazione di ormoni sessuali, diversi caratteri sessuali secondari si modificano sensibilmente. Nel gallo accapponato gli ornamenti della testa non si sviluppano o regrediscono; il canto, l'istinto battagliero, l'appetito sessuale scompaiono; i deferenti si atrofizzano, il numero degli eritrociti e il tasso di emoglobina decrescono. Gli unici caratteri che non si modificano sono gli sproni e il piumaggio. Viceversa, nella gallina castrata questi ultimi presentano le modifiche più appariscenti. Il piumaggio e gli sproni acquistano un tale sviluppo che, se non rimanesse la differenza di mole somatica, il maschio e la femmina castrati non sarebbero differenziabili.

Queste inversioni possono essere prevenute e corrette dagli innesti omologhi.

Caratteri sicuramente somatosessuali nei polli possono considerarsi, allo stato attuale delle nostre conoscenze, solo la differenza di mole somatica tra maschi e femmine (Padoa, 1933) e il disegno e la pigmentazione delle penne di certe razze di polli (Montalenti, 1934).

Nei Mammiferi e nell'uomo i caratteri sessuali secon-

Fig. 17. Schema del differenziamento delle vie genitali maschili nei Mammiferi. I dotti di Wolff (*in grigio*) e i dotti di Müller (*in bianco*) si sviluppano in entrambi i sessi. Nel maschio, l'ulteriore sviluppo dei dotti di Wolff (deferenti) è indotto dalla secrezione testicolare del testosterone. Il dotto di Müller scompare nel maschio a seguito della secrezione da parte delle cellule del Sertoli di un ormone antimülleriano. Nella femminizzazione testicolare, i dotti di Wolff si atrofizzano per l'assenza di recettori per il testosterone, e i dotti di Müller scompaiono per la normale secrezione dell'ormone antimülleriano. Le gonadi sono schematizzate in alto in ciascun riquadro: la gonade indifferenziata è vuota, l'ovario è indicato da una struttura reticolare e il testicolo dalla presenza di un paio di strutture tubulari; *in nero*, il seno urogenitale. (*Da Ohno*).

Digitized by Google

dari sono essenzialmente eusessuali: tra questi lo sviluppo delle mammelle, il timbro di voce e numerosi altri caratteri morfologici, fisiologici e psicologici.

Recentemente sono stati fatti notevoli progressi nella conoscenza del meccanismo di azione degli ormoni sessuali (v. ORMONI).

Per quanto concerne il differenziamento delle vie genitali, negli embrioni di entrambi i sessi si sviluppa un paio di dotti in ciascuno dei lati del corpo, i quali si aprono nella cloaca: il dotto di Wolff (mesonefrico) e il dotto di Müller (paramesonefrico). Nelle femmine i dotti di Müller si differenziano cefalicamente nelle trombe di Falloppio, in utero nella parte mediana e caudalmente nella vagina, mentre il dotto di Wolff regredisce. Come il differenziamento delle pieghe genitali, anche quello delle vie genitali, secondo Jost, è programmato nei Mammiferi di entrambi i sessi secondo le caratteristiche femminili suddescritte. Infatti la castrazione eseguita molto precocemente nell'embrione geneticamente maschio comporta lo sviluppo delle vie genitali secondo le caratteristiche femminili. Al contrario l'iniezione di testosterone ai maschi castrati, oppure agli embrioni di genotipo femminile, provoca il differenziamento del dotto di Wolff in deferente, mentre il dotto di Müller persiste (nei maschi genetici, invece, si atrofizza). Quindi il differenziamento in senso maschile del dotto di Wolff è controllato dal testosterone, mentre la regressione del dotto di Müller, in base a questi esperimenti, sarebbe dovuta a un altro fattore secreto dal testicolo. Infatti è stato isolato da Josso e coll. (1973) un ormone antimülleriano, di natura proteica, prodotto dalle cellule del Sertoli, responsabile dell'atrofia del dotto di Müller nei maschi. La riprova dell'importanza del testosterone nel differenziamento del deferente è offerta dall'assenza di questo nei casi di femminizzazione testicolare in cui sono assenti i recettori per il testosterone (fig. 17).

Il differenziamento sessuale del sistema nervoso centrale

Nei roditori il S.N.C. subisce un differenziamento sessuale allo stadio neonatale. Nei primi giorni dopo la nascita il testosterone, direttamente o indirettamente, provoca nei maschi il differenziamento dell'ipotalamo da cui dipendono le manifestazioni comportamentali di questo sesso. Nei neonati femmine l'iniezione di testosterone induce gli stessi effetti, per cui l'ipotalamo perde la capacità di rispondere all'aumento della concentrazione dell'estradiolo nel sangue (*feedback* positivo), il quale nelle femmine non trattate provoca un notevole rilascio di LH (ormone luteinizzante) da parte dell'adenoipofisi e quindi l'ovulazione. I neonati femmine così mascolinizzati presentano la cosiddetta sindrome dell'estro costante (Harris, 1964).

Grande sorpresa suscitò la scoperta che non è il testosterone per sé, ma un suo metabolita, il 17β-estradiolo (convertito *in situ* dal testosterone grazie alla presenza di un'aromatasi nell'ipotalamo) a causare il differenziamento in senso maschile dell'ipotalamo. Nella femmina l'effetto mascolinizzante dell'estradiolo sarebbe prevenuto dall'elevata concentrazione di α-fetoproteina che mostra un'alta affinità di legame per questo ormone, con conseguente riduzione della quantità di steroide disponibile per le cellule bersaglio.

Il differenziamento sessuale dell'ipotalamo ha trovato recentemente una base morfologica: nel ratto è stato individuato un dimorfismo sessuale di un nucleo dell'area preottica (fig. 18). Resta da stabilire se tale differenziamento sia di tipo somato- o eusessuale (Gorski, 1984).

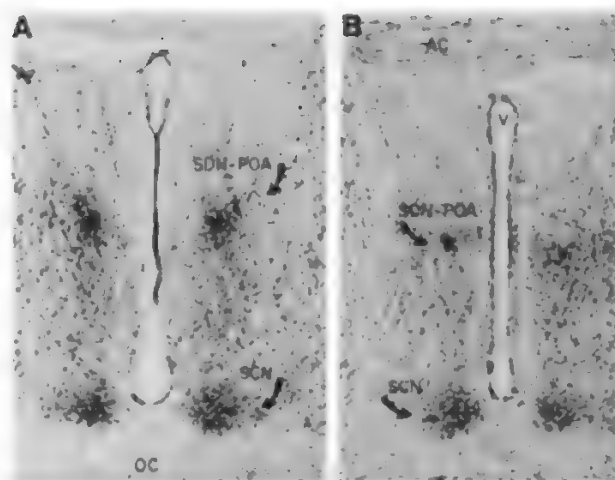



Fig. 18. Sezioni trasversali dell'ipotalamo di maschio (*A*) e di femmina (*B*) di ratto adulto illustranti il dimorfismo sessuale del nucleo dell'area preottica (SDN-POA). Sebbene non vi siano differenze sessuali nella densità dei neuroni dell'SDN-POA, il numero dei neuroni è maggiore nel maschio per il maggior volume del nucleo. AC: commissura anteriore; SCN: nuclei soprachiasmatici; V: ventricolo; OC: chiasma dei nervi ottici. (*Da Gorski*).

L'inversione del sesso

L'inversione del sesso da cause genetiche

L'*intersessualità* è stata definita da Goldschmidt uno stadio intermedio della sessualità in cui in uno stesso individuo si susseguono una fase maschile e una fase femminile, delle quali possono essere funzionanti una sola o talvolta ambedue in tempi successivi. È chiaro che tale definizione non offre una soddisfacente differenziazione dell'intersessualità dall'ermafroditismo, che, secondo Goldschmidt, sarebbe caratterizzato dalla coesistenza duratura dei due sessi. Infatti anche negli ermafroditi spesso maturano prima le gonadi di un sesso, poi quelle dell'altro (ermafroditismo proterandrico o proteroginico). Inoltre l'intersessualità si distingue dal *ginandromorfismo* per i seguenti caratteri: l'intersessuato, pur essendo costituito da cellule che possiedono lo stesso corredo cromosomico, inizia il suo sviluppo secondo un determinato sesso, poi, a un certo momento, vira verso il sesso opposto; il ginandromorfo, invece, è sin dall'inizio costituito da parti geneticamente maschili e femminili. Tale anomalia è causata da un irregolare svolgimento dei processi di fecondazione o di segmentazione (fig. 19).

La teoria dell'intersessualità, formulata da Goldschmidt, è basata essenzialmente sull'analisi sperimentale dei fenomeni di genetica sessuale di una farfalla, *Lymantria dispar* (lepidottero eterocero).

Questa farfalla ha una determinazione sessuale sicuramente genetica; il sesso digametico è il femminile. Esistono varie razze geografiche di *Lymantria dispar* e in ciascuna di queste la riproduzione sessuata si verifica tra maschi e femmine normali.

Se si incrociano individui di razze diverse si ottengono gli intersessi, cioè individui che iniziano a differenziarsi come maschi o femmine, poi, a un certo momento dello sviluppo, presentano l'inversione del sesso. Secondo il momento in cui avviene l'inversione, diverso è il numero degli organi che conservano il carattere del sesso primitivo (organi copulatori, forma delle antenne, colorazione delle ali, etc.). Così, se l'inversione si attua molto tardi,

Digitized by Google

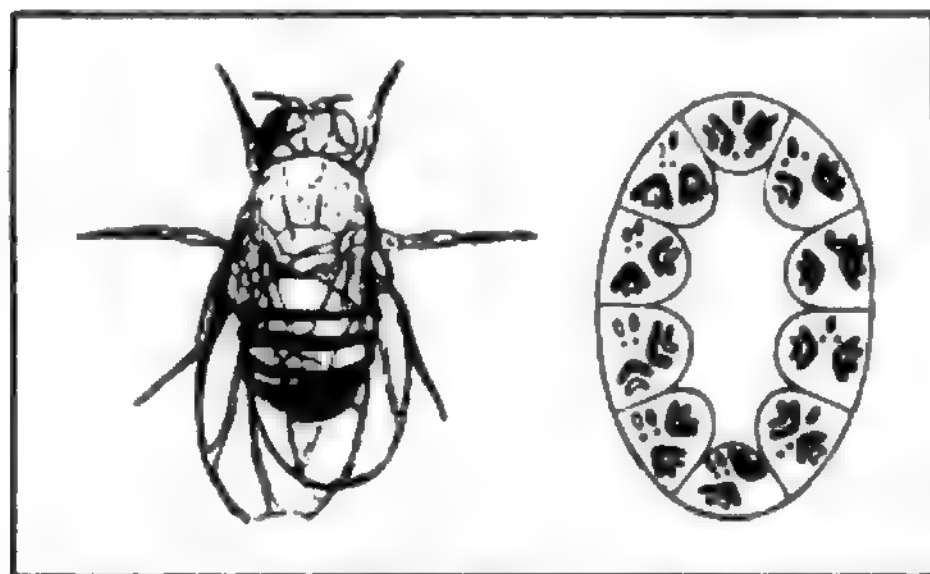



Fig. 19. *A sinistra*: *Drosophila* ginandromorfa con caratteri maschili nella metà destra e femminili in quella sinistra. *A destra*: schema della distribuzione delle cellule, a corredo cromosomico maschile nella metà destra (2A + XO) e femminile in quella sinistra (2A + XX). (*Da Morgan*).

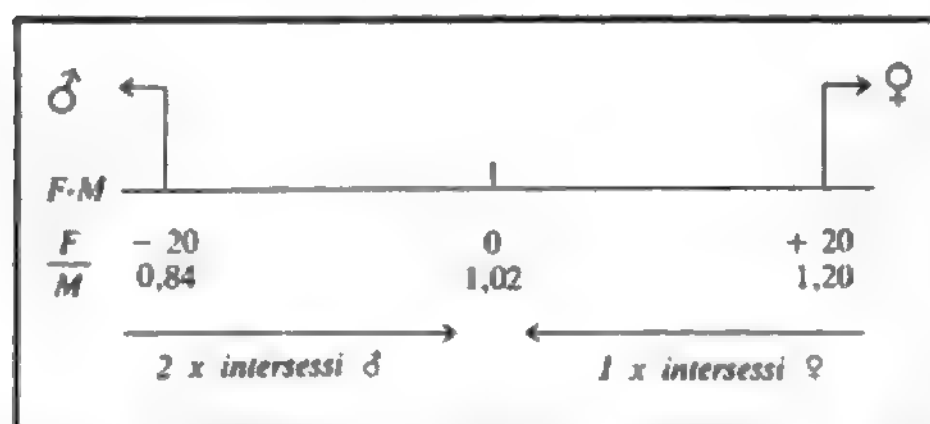



Fig. 20. Schema illustrante la teoria dell'intersessualità in *Lymantria*. Tutti gli individui il cui valore F-M è compreso tra −20 e +20, oppure il cui rapporto è compreso fra 0,84 e 1,20, sono intersessi maschili e femminili a seconda della loro condizione genetica. (*Da Goldschmidt*).

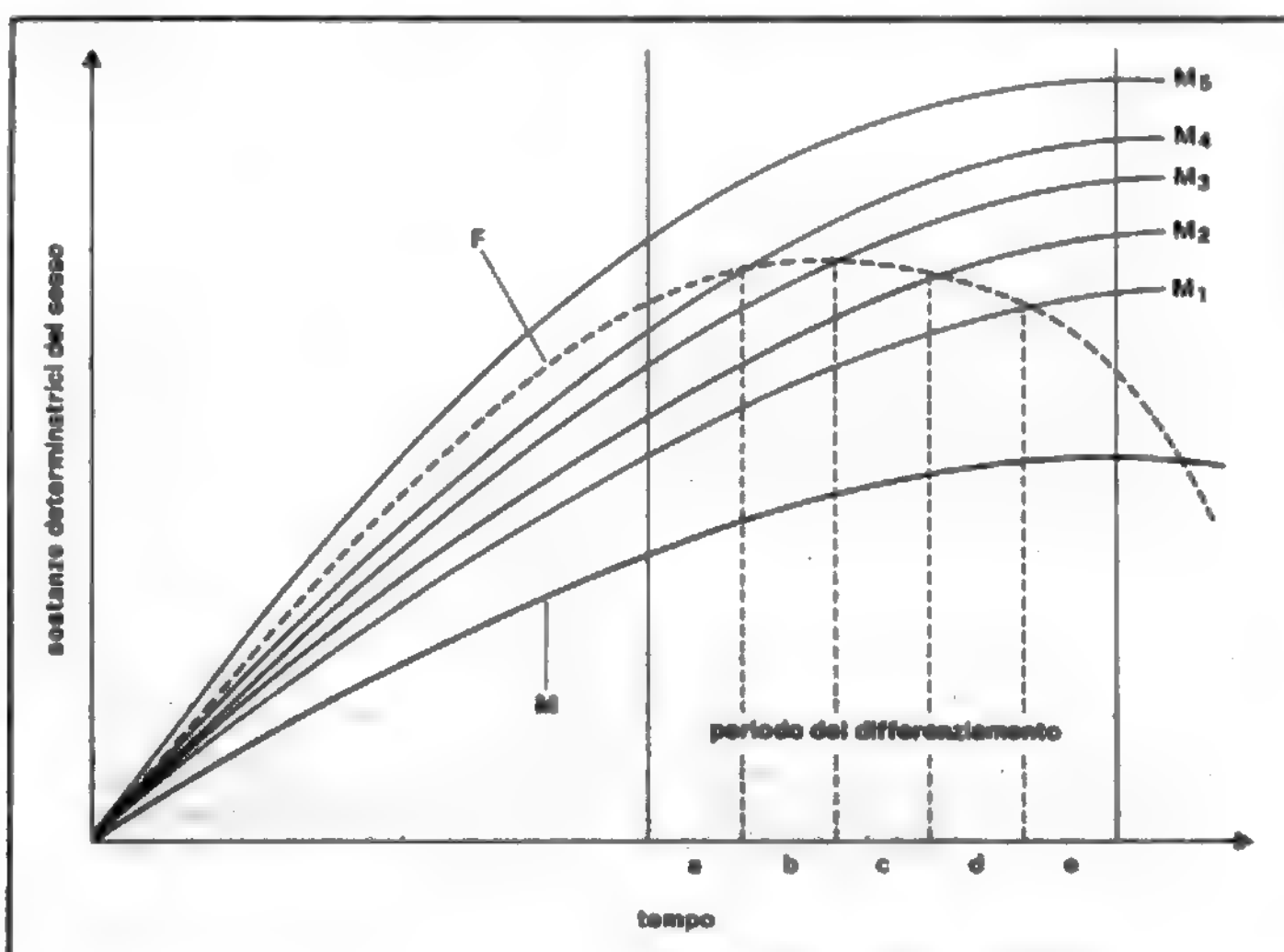
quando già si sono differenziati le gonadi, le antenne e gli organi copulatori, solo il colore delle ali avrà i caratteri del sesso opposto (*intersessi deboli*); se è più precoce saranno intersessuati anche gli organi copulatori e le antenne (*intersessi medi*); se l'inversione è ancora più precoce saranno influenzate anche le gonadi (*intersessi forti*).

Goldschmidt riuscì a ottenere tutta una serie di intersessi femminili e maschili, cioè individui con patrimonio genetico femminile o maschile, più o meno trasformati nel sesso opposto. Per spiegare tali fenomeni ammise che ogni sesso possiede la potenzialità dell'altro; che i fattori determinanti la mascolinità (MM) siano localizzati nel cromosoma sessuale Z, mentre quelli determinanti la femminilità (F) siano probabilmente localizzati nel citoplasma dell'uovo; che il sesso dipenda da una relazione quantitativa fra i fattori F e M (valenza genica), presenti in ciascun individuo. Perché si abbia un sesso ben definito è necessario un minimo di differenza tra i fattori genetici della mascolinità e quelli della femminilità (*minimo epistatico*). Goldschmidt, attribuendo valori arbitrari alle valenze di M e F delle varie razze, ha fissato per il minimo epistatico il valore 20 (fig. 20).

Quando la differenza tra M e F è positiva si sviluppa un maschio, quando è negativa una femmina. Però, poiché secondo l'ipotesi di Goldschmidt i valori di M e F sono diversi nelle varie razze, negli incroci interrazziali si verificano relazioni disarmoniche, per esempio rapporti MM-F = 0 o M-F = −10, così che non si raggiunge quel minimo epistatico necessario perché si abbia un sesso ben definito. Si ottengono così degli intersessi «maschili» o «femminili», secondo che la costituzione genetica dello zigote sia rispettivamente MM o MF, più o meno forti secondo che i valori della differenza si accostino più o meno a quelli del sesso opposto.

I fattori genetici di sessualità (i cosiddetti «differenziatori sessuali primari») sarebbero, secondo Goldschmidt, di natura enzimatica (andrasi e ginasi). Questi regolerebbero una serie di reazioni che porterebbero, in ultima analisi, al differenziamento sessuale morfologico. Nor-

Fig. 21. Schema illustrante la legge temporale dell'intersessualità. In condizioni normali le curve F e M (che rappresentano le curve delle presunte reazioni determinanti il sesso maschile e quello femminile in un individuo maschio genetico) non si incontrano mai; però se la curva M presenta un andamento anomalo (M_1-M_5) si otterranno degli intersessi maschili più o meno forti, venendo gli organi a, b, c, d, e, caso per caso, corrispondentemente modificati in senso femminile. (*Da Goldschmidt, ridisegnata*).

Digitized by Google

TAB. IV. RELAZIONE FRA AUTOSOMI ED ETEROCROMOSOMI E SESSO IN *DROSOPHILA MELANOGASTER*
(secondo B. Bridges)

N°	Rapporto cromosomico	X : A	Sesso	
1	3X : 2A	1,5	metafemmina (sterile)	
2	4X : 4A	1,0	femmina tetraploide	
3	3X : 3A	1,0	femmina triploide	più o meno normali
4	2X : 2A	1,0	femmina diploide	
5	1X : 1A	1,0	femmina aploide	
6	3X : 4A	0,75	femmina aploide	
7	2X : 3A	0,67	intersesso femminile	
8	2X : 3A (aplo IV)	< 0,67	intersesso maschile	
9	1X : 2A	0,5	maschio diploide normale	
10	2X : 4A	0,5	maschio tetraploide	
11	1X : 3A	0,33	metamaschio (sterile)	

malmente, quando il valore M-F raggiunge il minimo epistatico, le due serie di reazioni procedono con velocità diverse, quindi non interferiscono. Nel caso contrario, cioè quando la differenza M-F non sia sufficiente, la serie di reazioni di sesso opposto a quello genetico procede con velocità elevata, raggiungendo e sostituendo l'altra primitiva. Quanto più precocemente si attua l'inversione, tanto più forte sarà l'intersesso. In ciò consiste «la legge temporale dell'intersessualità», che, se pur basata su dati teorici, ha di certo il merito di considerare il fenomeno della determinazione del sesso e dell'intersessualità in modo dinamico, fisiologico (fig. 21).

Questa teoria è stata estesa da Witschi ai fenomeni di intersessualità da cause genetiche degli Anfibi.

La scuola di Morgan, che si è interessata dell'intersessualità in *Drosophila*, considera il problema da un altro punto di vista.

Morgan localizza i fattori genetici di femminilità nel cromosoma sessuale X e quelli di mascolinità negli autosomi (A in tab. IV; infatti il cromosoma Y in *Drosophila* non porta i geni della mascolinità, a differenza di quanto avviene nell'uomo e nel topo). Anziché di *valenza di geni* egli preferisce parlare di *bilancio* o di *equilibrio dei geni*. Secondo questa teoria il sesso viene determinato da un bilancio genico, cioè da una prevalenza dei fattori genetici di mascolinità e di femminilità. Questo rapporto, in *Drosophila melanogaster*, secondo Bridges, è uguale a 1,0 negli individui femmine e a 0,5 in quelli maschi. Nel caso che si verificassero rapporti intermedi tra 1,0 e 0,5 si otterrebbero gli intersessi (tab. IV).

Dunque l'intersesso, in questo caso, sarebbe tale sin dall'inizio dello sviluppo a differenza di quanto ha supposto Goldschmidt per *Lymantria*, in cui si verificherebbero fasi di prevalenza dell'uno o dell'altro sesso nel corso dello sviluppo.

Queste le teorie più importanti sull'intersessualità da cause genetiche; ne esistono altre che, però, hanno avuto poco seguito.

L'inversione del sesso da cause fenotipiche

Prima di discutere dell'inversione del sesso sperimentale da cause ambientali, o fenotipiche, vale la pena di accennare alla cosiddetta «determinazione fenotipica del sesso». Sebbene il sesso sia, nella maggior parte dei casi, determinato ereditariamente, talvolta bisogna riconoscere l'intervento di fattori estranei al patrimonio genetico. Tale è il caso di *Weddlia bipartita*, verme trematode, che presenta un ermafroditismo rudimentale (fig. 22). L'uovo di questo verme, fecondato, dà origine a un embrione che s'incista. Dopo un certo numero di divisioni cellulari, nell'interno della cisti si separano due masserelle di cellule, dalle quali si originano rispettivamente un individuo ♂ e un altro ♀, anch'essi ermafroditi rudimentali. Si verifica chiaramente l'opposto di ciò che si osserva nel caso dei gemelli uniovulari dello stesso sesso. Nel caso di *Weddlia* bisogna perciò invocare cause esterne, non genetiche, nella determinazione del sesso.

Altro caso molto noto, perché considerato tipico esempio della determinazione fenotipica del sesso, è quello di *Bonellia viridis* (fig. 23). Si tratta di un verme gefireo, vivente nel Mediterraneo, che presenta uno spiccatissimo dimorfismo sessuale. Il corpo della femmina, di forma ovoide, è provvisto di una lunga proboscide filiforme, che raggiunge talora il mezzo metro. Il maschio, invece, è lungo solo pochi millimetri e vive nelle vie genitali della femmina. Le larve si differenziano in maschi o femmine a seconda che si sviluppino, rispettivamente, sulla proboscide della femmina o liberamente sul fondo marino. Nel

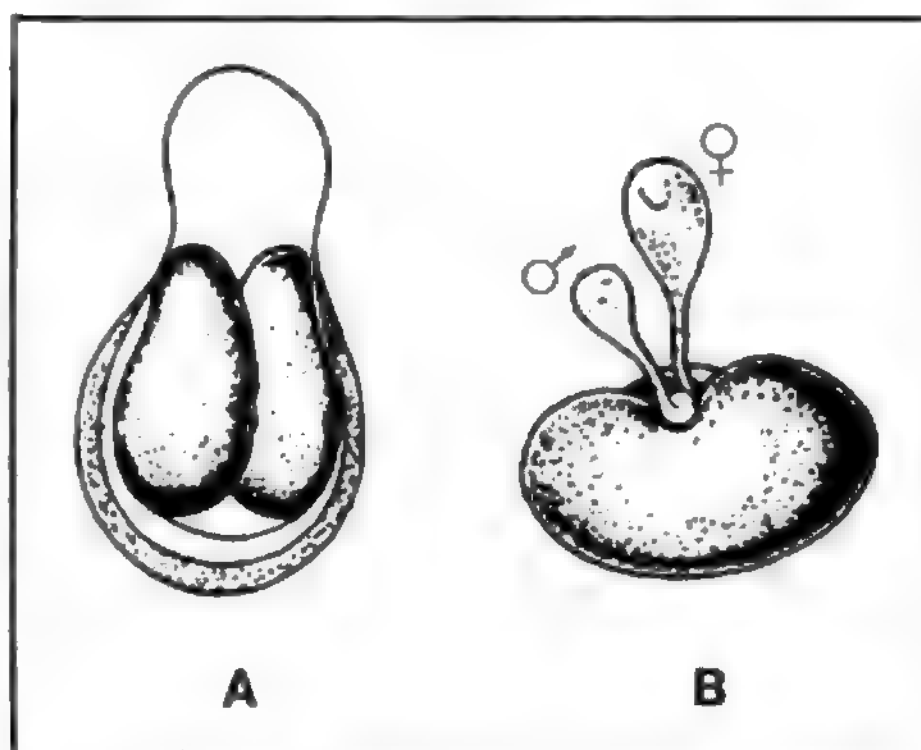



Fig. 22. Esempio di determinazione ambientale del sesso: *A*) sporocisti di *Collyriclum faba* (Trematode) con due masse germinali (derivanti da un singolo zigote), dalle quali si formano più tardi gli individui sessuati. *B*) *Weddlia bipartita* (Trematode): femmina con ermafroditismo rudimentale e maschio nano attaccati; ambedue derivano dalla stessa cisti. (*Da Jegen e da Ohdner*).

Digitized by Google

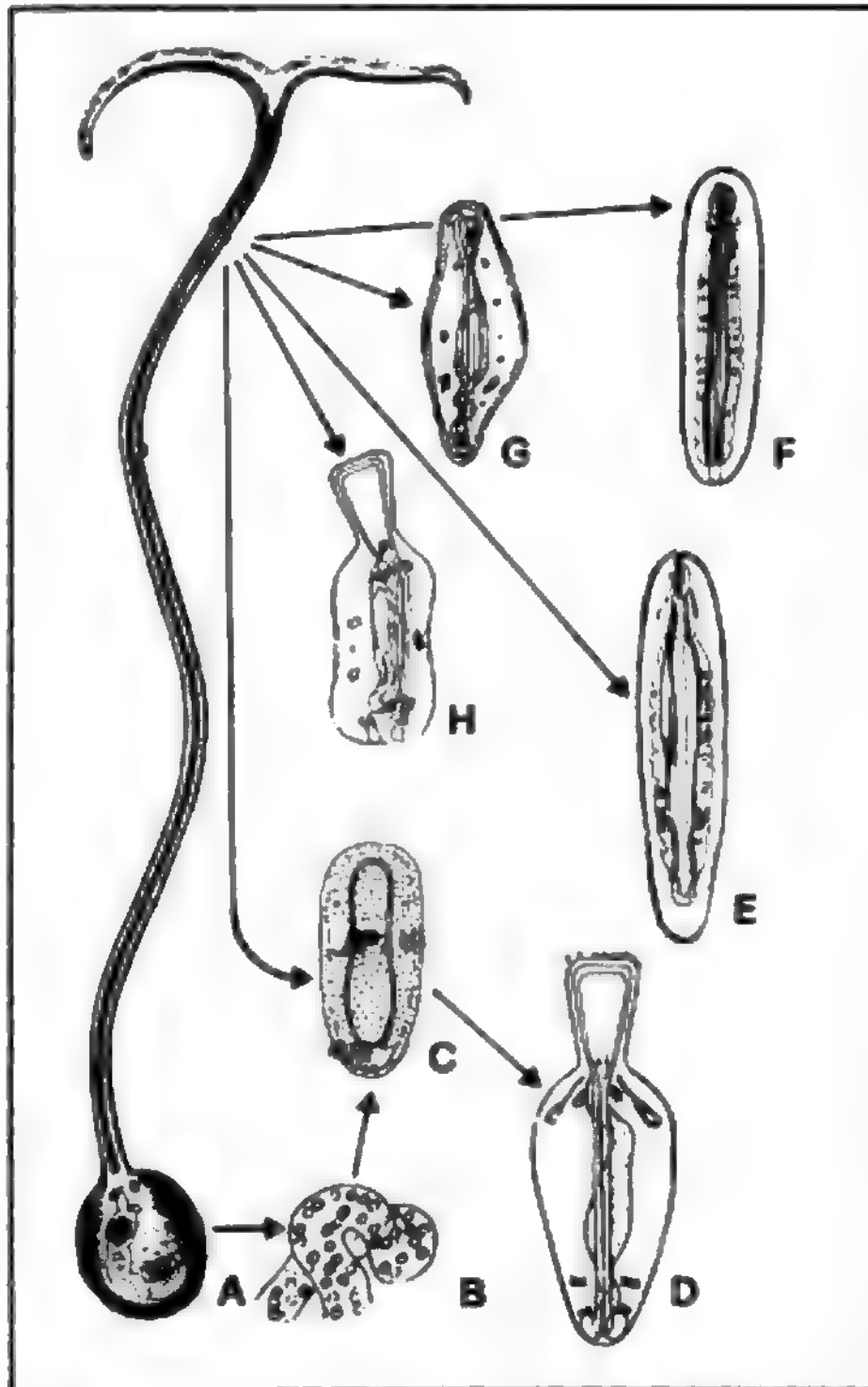



Fig. 23. Il differenziamento sessuale in *Bonellia viridis*: *A*) femmina adulta vista dal lato ventrale; *B*) uova; *C*) larva indifferenziata che, se si sviluppa liberamente nella sabbia, diventa femmina (*D*), mentre se si sviluppa sulla proboscide materna si differenzia in maschio; *E*, *F*, *G*, *H*) vari gradi di intersessi, ottenuti sperimentalmente. (*Da Baltzer, ridisegnata*).

primo caso, se si distaccano dalla proboscide della femmina prima del completo differenziamento sessuale, si ottengono degli intersessi. L'ipotesi che il sesso venga in questo caso determinato da fattori ambientali ha trovato conferma sperimentale: infatti gli estratti di proboscide di femmina adulta e alcuni sali hanno un'azione mascolinizzante. Recentemente sono stati isolati dagli estratti di proboscide due pigmenti a struttura porfirinica (*bonellina* e *neobonellina*), che si ritiene siano gli agenti mascolinizzanti (Pelter, 1978; De Nicola e Cariello, 1978).

Gli esperimenti di Baltzer, Herbst e altri AA. hanno posto però una limitazione alla possibilità di ottenere il 100% d'inversioni. Infatti, accanto a larve assolutamente indifferenti, ne esistono altre più resistenti ai fattori di mascolinizzazione o di femminilizzazione. Il Baltzer, in base a queste osservazioni, suppose che la determinazione sessuale di *Bonellia* fosse del tipo misto, cioè condizionata anche da fattori genetici.

Per spiegare ulteriormente questi fenomeni, Montalenti (1950) ha esteso a *Bonellia* l'ipotesi polifattoriale proposta per chiarire il meccanismo della determinazione gene-

tica degli ermafroditi. Ammettendo l'esistenza di numerose coppie di geni per la sessualità, liberamente combinantisi, che di ciascuna coppia i geni dominanti siano i determinanti della mascolinità e quelli recessivi i determinanti della femminilità e inoltre che le loro azioni siano additive, si otterranno vari genotipi che diversificano tra loro per il diverso numero di fattori dominanti e recessivi, come nella tab. V.

Orbene, le larve di *Bonellia* che presentano una forte resistenza ai fattori di mascolinizzazione o di femminilizzazione potrebbero corrispondere ai segreganti estremi della serie polimerica, mentre alle classi intermedie apparterrebbero tutte le altre con diverso grado di resistenza e quelle del tutto indifferenti.

Anche tra i Vertebrati esistono esempi di differenziamento sessuale da cause ambientali. Ferguson e Joanen (1982) hanno dimostrato che il differenziamento sessuale degli alligatori dipende dalla temperatura di incubazione delle uova. A 30 °C o a temperature inferiori gli embrioni si differenziano in senso femminile, mentre a 34 °C o a temperature superiori si differenziano in maschi.

Numerose sono le ricerche di inversione sperimentale del sesso da cause ambientali. Le ricerche sono state eseguite prevalentemente nei Vertebrati con risultati interessanti, specie perché hanno gettato luce sul complesso meccanismo del differenziamento sessuale.

Svariate sono le tecniche impiegate per ottenere l'inversione sessuale nei due sensi ♂ ⇄ ♀ sia negli adulti sia in fasi precoci dello sviluppo. Per quanto riguarda gli adulti, è noto che l'asportazione dell'ovario sinistro della gallina è seguita dalla mascolinizzazione della gonade destra, normalmente atrofica. Nel testicolo neoformato si instaura, in genere, una spermatogenesi abortiva, non superandosi lo stadio di spermatocito II o di spermatide. Al contrario, nel rospo, in seguito all'asportazione testicolare, gli organi di Bidder (di struttura ovarica, sviluppantisi in tutti gli individui ♂♂ o ♀♀ sin dai primi stadi larvali) si ipertrofizzano, trasformandosi in ovari morfologicamente e funzionalmente normali.

Inversioni sessuali si osservano nei trapianti o nei casi di rigenerazione di gonadi in seguito ad ablazioni parziali. Negli Anfibi è possibile in tal modo ottenere inversioni solo nel senso ♂ → ♀; negli Uccelli si verifica esattamente l'opposto, cioè l'inversione solo nel senso ♀ → ♂.

Già nel paragrafo dedicato al differenziamento sessuale

TAB. V. DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA DELLE VARIE COMBINAZIONI GENICHE NEL CASO DELL'INVERSIONE DEL SESSO SPERIMENTALE DI *BONELLIA VIRIDIS* (CONSIDERANDO IN QUESTO CASO TRE COPPIE DI FATTORI)

(secondo G. Montalenti)

Genotipo	Frequenze	Frequenze percentuali
Genotipi con 6 dominanti e 0 recessivi	1	1,56
Genotipi con 5 dominanti e 1 recessivo	6	9,38
Genotipi con 4 dominanti e 2 recessivi	15	23,46
Genotipi con 3 dominanti e 3 recessivi	20	31,20
Genotipi con 2 dominanti e 4 recessivi	15	23,46
Genotipi con 1 dominante e 5 recessivi	6	9,38
Genotipi con 0 dominanti e 6 recessivi	1	1,56
Totale	64	100,00

Digitized by Google

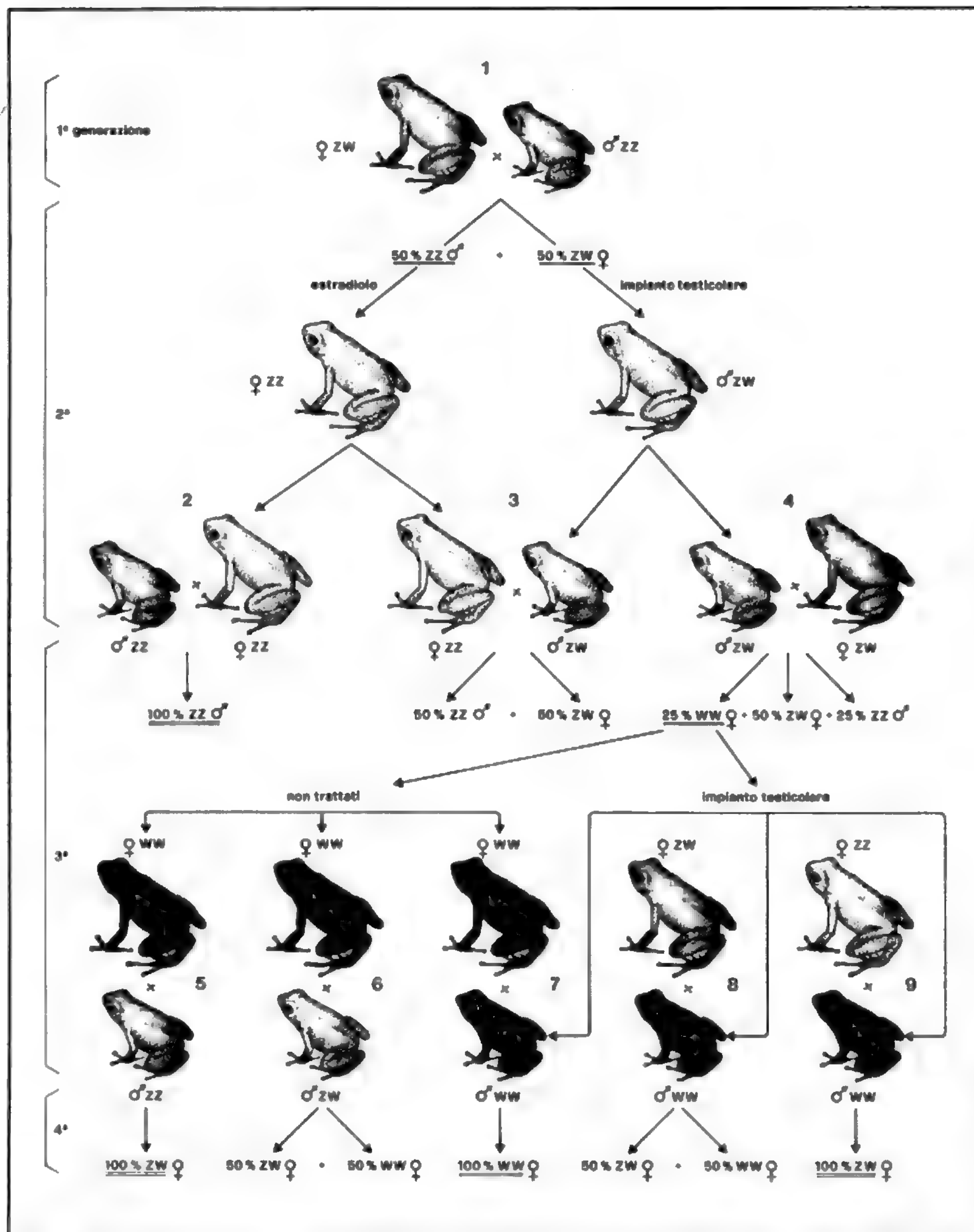



Fig. 24. Schema degli esperimenti di inversione del sesso in *Xenopus laevis* e della discendenza dei relativi incroci. *In alto*, individui normali, maschi (ZZ; *in blu*) e femmine (ZW; *in rosso*); *in blu chiaro*, maschi (ZZ) femminilizzati con estradiolo; *in rosso chiaro*, femmine (ZW) mascolinizzate con innesto testicolare (assenti in natura); *in marrone*, individui WW, mascolinizzati con innesto testicolare (assenti in natura); *in verde*, femmine (WW). N. B.: il colore della pelle di *Xenopus laevis* è verde cupo. I colori usati nella fig. 24 sono arbitrari e servono solo a distinguere i vari genotipi e fenotipi sessuali. (*Da Mikamo e Witschi, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

sono stati descritti alcuni tentativi di inversione sperimentale del sesso negli embrioni (trapianto di mesoderma intermedio tra embrioni di sesso opposto, parabiosi). Le ricerche più numerose, però, sono state compiute influenzando il differenziamento del sesso con gli ormoni sessuali. Sarebbe impossibile sintetizzare in poche righe l'enorme messe di risultati ottenuti con tali esperimenti, per cui riferiremo i più significativi.

Nei Mammiferi inizialmente si riteneva impossibile deviare il normale differenziamento sessuale delle gonadi; infatti si riusciva a ottenere inversioni solo delle vie genitali (Dantschakoff, 1941). Successivamente Burns (1950) è riuscito a provocare la comparsa di un *cortex* ovarico rudimentale nell'abbozzo del testicolo di embrioni di opossum (marsupiale), in seguito a iniezioni di piccole dosi di estrogeni direttamente nel feto deposto nel marsupio.

Più recentemente Jost *et al.* (1963), iniettando grandi quantità di testosterone a vaccine gravide, sono riusciti a mascolinizzare solo le vie genitali dei feti femmine, mentre gli ovari non presentano alcun segno di inversione. Questa refrattarietà delle gonadi dei Mammiferi all'azione degli ormoni sessuali forse è dovuta a una più forte costituzione sessuale genotipica.

Negli Uccelli si riesce facilmente a ottenere l'inversione del sesso con ormoni estrogeni nel senso ♂ → ♀, mentre gli ormoni androgeni non si mostrano capaci di inibire il *cortex* delle femmine genetiche (a differenza di quanto si osserva nella parabiosi naturale e sperimentale, in cui anche la gonade femminile viene parzialmente invertita).

Gli Anfibi anuri (a digametia maschile) e i Teleostei (a digametia maschile) sono invece sensibili ai vari ormoni steroidi. Il testosterone negli anuri manifesta esclusivamente un'azione mascolinizzante; gli estrogeni hanno azione ambivalente, femminilizzante a concentrazioni basse e mascolinizzante ad alte dosi [effetto paradossale di Padoa (1938)]. Il progesterone e il deossicorticosterone mascolinizzano a concentrazioni subtossiche. Il cortisolo ha azione mascolinizzante (Witschi e Chang, 1950).

Effetti paradossali sono stati ottenuti con il testosterone in alcuni Anfibi urodeli (Foote, 1940; Mintz, 1947; Gallien, 1950) e in *Scyliorhinus caniculus* (pesce cartilagineo) (Chieffi, 1953). La parabiosi negli Anfibi urodeli (a digametia femminile) provoca invece la mascolinizzazione della gonade femminile.

In altri casi (*Bufo, Xenopus*) solo gli estrogeni si dimostrano attivi nel femminilizzare i maschi genetici, mentre gli androgeni sono inattivi a qualsiasi dose usata. La mascolinizzazione delle femmine genetiche è stata ottenuta in *Xenopus* in seguito al trapianto nella cavità peritoneale di testicoli di maschi appena metamorfosati (Mikamo e Witschi, 1963).

Ma le ricerche più complete di inversione sessuale sono quelle eseguite da Witschi in collaborazione con Chang e Mikamo su *Xenopus laevis*, specie a digametia femminile (♂ = ZZ; ♀ = ZW). Incrociando individui il cui sesso era invertito mediante trattamento delle larve con estrogeni (♂ → ♀) o in seguito a trapianto di testicoli (♀ → ♂) rispettivamente con maschi e femmine normali, si hanno nel primo caso il 100% di maschi e nel secondo caso un rapporto sessi di 3 ♀ : 1 ♂ secondo lo schema illustrato nella fig. 24. Così gli stessi AA. hanno eseguito tutti i possibili incroci, giungendo addirittura a ottenere, da particolari incroci, femmine WW assenti in natura.

Particolarmente interessante è l'osservazione che tutte e tre le combinazioni cromosomiche (ZZ, ZW, WW) possono svilupparsi e divenire feconde sia come maschi che come femmine (fig. 24, ad es. le combinazioni 2, 4 e 7).

Oltre agli ormoni steroidi, molti altri fattori sono capaci di modificare il sesso originario: ad es., l'affollamento dei girini di rana determina mascolinizzazione; l'alta temperatura determina la mascolinizzazione, mentre la bassa temperatura la femminilizzazione dei girini di rana.

Da tutto l'insieme di questi fatti scaturiscono diverse considerazioni. Anzitutto il sesso non è irrevocabilmente determinato, anche in quelle specie in cui è dimostrato un suo determinismo genetico. Quindi la distinzione tra determinazione genotipica e fenotipica del sesso non è da considerarsi così rigida, dato che il sesso genetico può essere deviato più o meno completamente da cause diverse.

Di particolare interesse è la constatazione che le cellule germinali, nonostante abbiano, come tutte le cellule somatiche, un genotipo maschile o femminile, non si differenziano in base al loro genotipo, ma in seguito all'induzione da parte di sostanze secrete dalle cellule somatiche della gonade (corticali o midollari; cfr. gli esperimenti sopra descritti di trapianto di mesoderma intermedio [fig. 12]). Infatti individui con genotipo femminile ZW (*Xenopus, Pleurodeles*) o XX (*Rana*) possono avere una spermatogenesi assolutamente normale e genotipi maschili ZZ (*Xenopus, Pleurodeles*) o XY (*Rana*) una ovogenesi altrettanto normale. Ne deriva che i fattori epigenetici (ambientali) responsabili dell'inversione del sesso non hanno alcun effetto sul genotipo. Interessante riprova della non ereditarietà dei caratteri acquisiti.

Gli induttori embrionali del differenziamento sessuale

Veniamo ora al problema della natura delle sostanze induttrici del differenziamento sessuale, prodotte dai tessuti somatici della gonade (*cortex* e *medulla*). La loro dimostrazione è venuta, come è stato detto, dalle ricerche sulla parabiosi naturale (caso *free-martin*) e sperimentalmente dalle ricerche di coltura *in vitro* di gonadi di sesso opposto, omo- ed eterospecifiche.

L'osservazione che gli ormoni sessuali dell'adulto hanno in molti casi un'azione sessualizzante sulle gonadi embrionali ha fatto ipotizzare un'identità di struttura tra questi ormoni e gli induttori embrionali del differenziamento sessuale; tuttavia numerose osservazioni lasciano supporre una diversità tra di essi. Basterebbe confrontare gli effetti del freemartinismo con l'azione degli androgeni sul feto dei bovini. Mentre nel *free-martin* (gemello femmina sterile) si verifica un'inibizione del *cortex* ovarico e degli ovidutti, tali effetti non si osservano, invece, quando i feti femmine vengono trattati, attraverso iniezioni alla madre, con forti dosi di testosterone (Jost *et al.*, 1963). In questo caso, gli ovari e gli ovidutti non sono influenzati, mentre i genitali esterni e tutti gli altri caratteri sessuali secondari interni vengono mascolinizzati.

Un'ulteriore prova a favore dell'ipotesi della diversità chimica degli induttori embrionali del sesso è fornita dall'azione di un inibitore specifico della Δ^5-3β-idrossisteroidodeidrogenasi, il 2α-ciano,4,4,17α-trimetil-17β-idrossiandrost-5-en-3-one, sintetizzato da un gruppo di ricercatori dello Sterling Research Institute di New York. Bongiovanni *et al.* (1967), somministrando questa sostanza a ratti dal 13° giorno di gravidanza, cioè prima dell'inizio del differenziamento sessuale (14° giorno), hanno osservato l'inibizione dello sviluppo dei caratteri sessuali secondari, mentre le gonadi si differenziavano normalmente.

Anche un'altra sostanza, l'acetato di ciproterone, po-

tentissimo antiandrogeno sintetizzato dalla Schering, somministrato a coniglie gravide (Neumann *et al.*, 1970), inibisce il differenziamento dei caratteri sessuali secondari dell'embrione maschio, ma non ha alcun effetto sul differenziamento della gonade. Questa sostanza agisce competendo con il diidrotestosterone (che è la forma attiva del testosterone) a livello dei recettori degli organi bersaglio (Fang e Liao, 1969).

Negli Anfibi l'acetato di ciproterone agisce come antiandrogeno nell'adulto, mentre nelle larve ha un'azione mascolinizzante a tutte le dosi impiegate (Rastogi *et al.*, 1972).

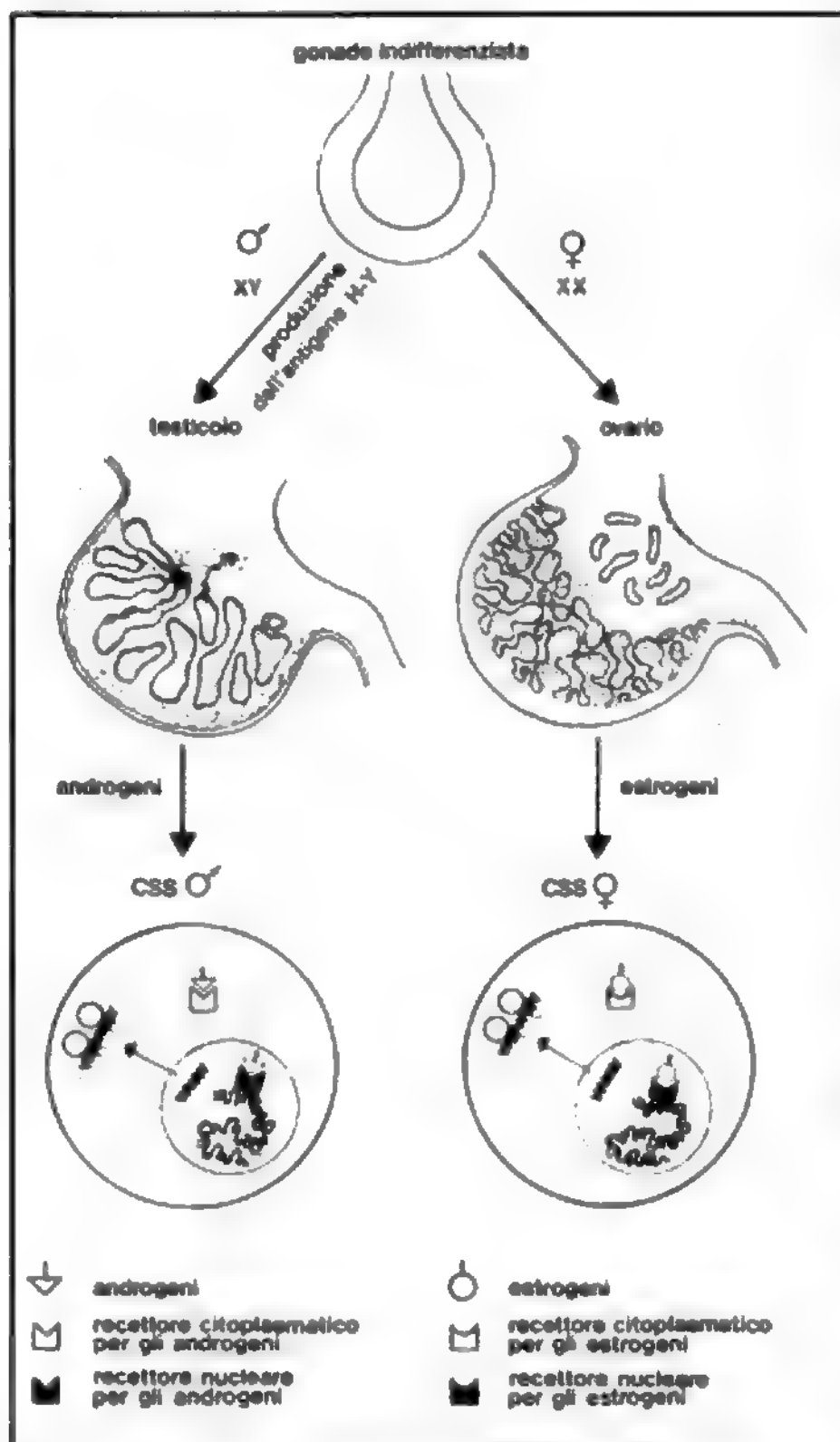



Fig. 25. Gli induttori sessuali del differenziamento sessuale nei Mammiferi, secondo l'ipotesi di Wachtel e Ohno. La gonade indifferenziata è fondamentalmente di tipo femminile. Il differenziamento in senso testicolare è dovuto a una proteina di membrana, chiamata «antigene H-Y» (H, *histocompatibility* = istocompatibilità) la cui sintesi è regolata da un gene localizzato sul cromosoma Y. Il testicolo, in seguito, produce gli androgeni (testosterone). Nelle cellule bersaglio contenenti i recettori per il testosterone, l'ormone passa nel nucleo attivando i geni responsabili della sintesi di enzimi e proteine specifiche, così causando lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari (CSS) maschili. Allo stesso modo gli ormoni sessuali femminili (estrogeni), secreti dall'ovario, inducono lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari femminili. (*Da Ohno, modificata e ridisegnata*).

Quindi ancora una volta sembrerebbe, anche se in via indiretta, che per il differenziamento sessuale della gonade intervenga un ormone diverso da quello responsabile del differenziamento dei caratteri sessuali secondari. Quest'ultimo è probabilmente di natura steroide, mentre il primo è tuttora da identificare.

Il testicolo fetale di Uccelli e Mammiferi, comunque, sembra secernere anche una proteina che inibisce lo sviluppo del dotto di Müller (Jost, 1947; Jost *et al.*, 1973; Josso *et al.*, 1977).

Wachtel e Ohno (1975) hanno proposto l'ipotesi che la piega genitale dei Mammiferi si differenzi in testicolo in presenza dell'antigene di istocompatibilità legato al cromosoma Y (antigene H-Y) oppure in ovario in assenza di questo. Infatti, secondo Wachtel e Ohno, la virilizzazione dell'ovario *free-martin* sarebbe dovuta all'azione dell'antigene H-Y prodotto dalle cellule chimeriche del gemello maschile sulle cellule XX provviste di un recettore specifico di membrana (fig. 25).

Tale ipotesi, però, viene contraddetta dalle ricerche di Vigier *et al.* (1976), secondo cui, legando i vasi anastomotici placentari dei gemelli di bovini di sesso opposto dopo che si è instaurato il chimerismo ma prima del differenziamento delle gonadi, non si verifica il fenomeno *free-martin* (virilizzazione dell'ovario). Molte altre osservazioni sembrano ulteriormente escludere l'ipotesi di Wachtel e Ohno, che identificherebbero, come è stato detto, l'induttore embrionale del differenziamento testicolare con l'antigene H-Y. Recentemente McLaren *et al.* (1984) hanno osservato il normale sviluppo di testicoli in fenotipi maschi di certi ceppi di topo in cui era assente l'antigene H-Y.

Comunque anche Wachtel e Ohno riconoscono che il differenziamento dei caratteri sessuali secondari è dovuto all'azione degli ormoni steroidi secreti dalle gonadi. Infatti nei casi di «femminilizzazione testicolare», dovuta a una mutazione del *locus* Tfm sul cromosoma X, che regola la sintesi dei recettori per gli ormoni sessuali, non si verifica il differenziamento dei caratteri sessuali secondari maschili. In questo caso l'alterazione della proteina recettrice citoplasmatica-nucleare per gli androgeni rende insensibili gli organi bersaglio all'azione degli androgeni sia endogeni (cioè prodotti dal testicolo) che esogeni.

Bibliografia

Barski S. *et al.*, *C. R. Acad. Sci.*, 1960, **251**, 1825.
Chieffi G., *Pubbl. Sta. Zool. Napoli*, 1975, **39** suppl., 471.
Etzioni A., *Science*, 1968, **161**, 1112.
Ferguson M. W. J., Joanen T., *Nature*, 1982, **296**, 850.
Goldschmidt R., *Die sexuellen Zwischens*, 1931, Springer, Berlin.
Gorski R. A., *Sexual Differentiation of Brain Structure in Brain*, in Serio M., Motta M. *et al.* eds., *Sexual Differentiation. Basic and Clinical Aspects*, 1984, Serono Symposia, Raven, New York, n. 11, p. 65.
Josso N., Picard J. Y., Tran D., *Recent Prog. Horm. Res.*, 1977, **33**, 117.
Jost A., Magre S., *Testicular Development Phases and Dual Hormonal Control of Sexual Organogenesis*, in Serio M., Motta M. *et al.* eds., *Sexual Differentiation. Basic and Clinical Aspects*, 1984, Serono Symposia, Raven, New York, n. 11, p. 1.
Lyon M. F., *Nature*, 1971, **232**, 229.
Makino S., Muramoto J., Ishikawa T., *Proc. Jpn. Acad.*, 1965, **41**, 414.
McLaren A., Simpson E. *et al.*, *Nature*, 1984, **312**, 552.
Montalenti G., *Introduzione alla genetica*, 1971, UTET, Torino.
Neumann F., Elger W., *Sexual Differentiation: Studies with Antiandrogens*, in Serio M. Motta M. *et al.* eds., *Sexual Differentiation. Basic and Clinical Aspects*, 1984, Serono Symposia, Raven, New York, n. 11, p. 191.
Ohno S., *Sex Chromosomes and Sex-Linked Genes*, 1967, Springer, Berlin.
Ohno S., *Major Sex-Determining Genes*, 1979, Springer, Berlin.

Digitized by Google

Padoa E., *Storia naturale del sesso*, 1948, Einaudi, Torino.
Pontecorvo G., *Caryologica*, 1954, **6** Suppl., 51.
Schröder V. N., *Physico-Chemical Analysis of the Physiology of Spermatozoa. V. Artificial Control of Sex in Mammals, Animal Breeding Abstracts*, 1934, **3**, 166.
Wachtel S. S., Ohno S. *et al.*, *Nature*, 1975, **257**, 235.
Witschi E., *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp.*, 1965, **54**, 601.
Wolff E., *L'origine de la lignée germinale chez les vertébrés et chez quelques groupes d'invertébrés*, 1964, Hermann, Paris.

GIOVANNI CHIEFFI

La sessualità nella specie umana

Nella specie umana, come in altre specie, è possibile distinguere due individui diversi, indicati come maschio e femmina, a seconda del tipo di elemento prodotto al fine della riproduzione.

Il maschio e la femmina non soltanto si distinguono per l'esistenza di diversi apparati genitali (v. GENITALE FEMMINILE APPARATO; GENITALE MASCHILE APPARATO), ma anche per i differenti comportamenti che essi presentano nell'ambito della sessualità; questa, in realtà, può essere definita come l'«insieme dei fatti in rapporto all'apparizione, l'evoluzione e le variazioni delle attività vitali che portano nell'individuo all'espulsione dei prodotti sessuali» (Hesnard).

Nella specie umana, la determinazione del sesso è singamica, cioè si attua al momento della fecondazione con l'unione del patrimonio cromosomico dei due progenitori (v. CROMOSOMA; GENETICA). Da questo momento iniziano delle complesse modificazioni anatomofunzionali che, originando dalle gonadi primitive e dai gonociti primari, porteranno alla formazione delle gonadi maschili o femminili (v. GONADI) e alla spermatogenesi o alla ovogenesi (v. GAMETOGENESI); lo sviluppo in direzione di un sesso o di un altro dipenderà dal patrimonio cromosomico ricevuto e dalla presenza di induttori embrionali del differenziamento sessuale.

Così, in condizioni fisiologiche, al momento della nascita le strutture dell'apparato genitale sono completate, ma non in grado di funzionare; infatti nell'infanzia e nella fanciullezza la secrezione di ormoni sessuali è minima provenendo soltanto dall'attività della corteccia surrenale.

La pubertà (v.), cioè l'inizio dei fenomeni che consentono la funzione sessuale, interviene nel 2° decennio di vita, con una certa variabilità individuale.

L'inizio della pubertà è caratterizzato da un'ipersecrezione brusca di ormoni gonadotropi che stimolano la produzione di ormoni da parte delle gonadi; iniziano così modificazioni sia a carico dei genitali esterni, con aumento di volume degli stessi, sia a carico di altre strutture somatiche che portano alla comparsa dei cosiddetti caratteri sessuali secondari, che differenziano in modo sensibile i maschi dalle femmine.

Le gonadi iniziano a produrre, rispettivamente, spermatozoi e ovociti e il soggetto è in grado di esplicare una normale attività sessuale e di procreare.

Prendendo in considerazione l'aspetto per così dire funzionale del sesso, va notato che la riproduzione per la conservazione della specie è il fine biologico della vita sessuale: l'atto sessuale tipico è costituito da una serie di fenomeni finalizzati all'incontro dello spermatozoo con l'ovocita (v. COITO; EIACULAZIONE; EREZIONE; LIBIDO; SESSUALE COMPORTAMENTO).

La funzione riproduttiva non è però la sola delle funzioni aggettivabili come sessuali: un'altra, importantissima, è quella finalizzata all'ottenimento del piacere; inoltre numerosi tipi di comportamento che incidono in modo determinante sulle relazioni interpersonali sono condizionati dal sesso.

La funzione sessuale dell'uomo è infatti assai più complessa di quanto non siano le altre funzioni fisiologiche perché su di essa, più che su tutte le altre, interferiscono fattori non biologici: tanto evidente è la complessità dei processi relativi a tale funzione e alle sue implicazioni psicologiche e sociali che si parla non tanto di funzione quanto di vita sessuale e di comportamento sessuale.

La sessualità umana è comune a tutti gli uomini per la sostanziale affinità che si osserva «nella risposta fisiologica agli stimoli sessuali e nelle reazioni psicologiche» (Gebhardt), ma può cambiare in modo notevole nelle sue espressioni, per i diversi valori a essa connessi.

In ambito sessuale, infatti, interagiscono due aspetti che vengono distinti con i termini di *natura* e *cultura*.

Con Forleo si può definire *natura*: «...quel complesso di fattori biologici, ma anche psicologici, legati alla struttura della persona e trasmessi con il patrimonio genetico» e *cultura*: «...quell'insieme dei comportamenti umani, dei sistemi di vita e di pensiero, appresi, e quindi trasmessi per via sociale e in particolare attraverso l'educazione».

Nel comportamento sessuale umano, il peso dei fattori culturali su quelli biologici è evidente e le differenti civiltà hanno espresso, in questo campo, valori e consuetudini che hanno caratterizzato diversamente epoche e popoli.

L'appartenenza a uno o all'altro sesso, non solo causa un comportamento specifico nel compiere l'atto o gli atti sessuali, ma condiziona anche il comportamento in genere, che si esprime in differenze evidenti nella gestualità, nell'abbigliamento, nel lavoro, nelle attività ricreative e in numerose altre particolarità che caratterizzano i due sessi con differenze legate al periodo storico e al tipo di società e che quindi sono soggette a continue modificazioni.

Tutte le società umane, almeno fino a oggi, sono società dimorfiche, nelle quali ogni soggetto si manifesta agli altri offrendo comprensibili segnali che consentono di classificarlo istantaneamente come appartenente a uno dei due sessi.

I meccanismi attraverso i quali il soggetto acquista coscienza della sua appartenenza a un sesso e quindi si adegua a uno schema di comportamento sono essenzialmente quello dell'identificazione e quello della complementarità.

Il primo si acquisisce per imitazione di un modello, che, di solito, è il genitore dello stesso sesso; la seconda, sempre acquisita per apprendimento, consiste nel rendere il proprio comportamento complementare a quello di un altro, che, di regola, è quello del genitore di sesso opposto.

Si ritiene che l'inizio di tale apprendimento, legato anche al linguaggio, possa localizzarsi nel bambino tra i 12 e i 18 mesi.

In condizioni normali, il soggetto giunge rapidamente ad acquisire un atteggiamento psichico riguardo al proprio sesso, per descrivere il quale Money ha proposto il concetto di *identità di genere* e di *ruolo di genere*: con la prima espressione si intende il senso di se stesso, dell'unità e della persistenza della propria individualità, maschile, femminile o ambigua che sia, cioè l'esperienza della percezione sessuata di se stesso.

Il ruolo di genere è definito da Money come «tutto quello che una persona fa o dice per indicare agli altri e a se stesso il grado della sua mascolinità, femminilità o ambivalenza».

L'immagine di sé che il singolo offre agli altri risente inoltre dei cosiddetti stereotipi che molte società elaborano.

Gli stereotipi, che si riscontrano specialmente nelle so-

cietà complesse, sono il risultato di una semplificazione per la quale vi è la tendenza ad attribuire caratteristiche psicologiche e comportamentali particolari a tutti i soggetti appartenenti a una determinata categoria.

Tale immagine semplificata della realtà è presente anche in ambito sessuale con stereotipi legati alla cultura del momento: nella nostra società, al ruolo di maschio si accreditano, ad es., qualità, quali la razionalità, l'efficienza, l'aggressività, la competitività; a quello di femmina, la remissività, il prevalere del sentimento, la sottomissione, il senso della maternità.

A tali stereotipi spesso i singoli si adeguano più o meno criticamente condizionando così il loro comportamento; a volte proprio perché vi sono dubbi a livello profondo i comportamenti nel ruolo di genere maschile o femminile sono esasperati fino a sfiorare la caricatura.

Quanto fino a qui esposto si riferisce al normale sviluppo delle caratteristiche sessuali anatomiche e psichiche; tale *iter* evolutivo può essere alterato per l'esistenza di processi patologici o per disgenesie che, modificando profondamente il soggetto che ne è colpito, rendono problematica l'identificazione corretta del sesso di appartenenza.

L'attribuzione del sesso può porre quindi problemi per condizioni di ambiguità anatomica dei genitali, congenita o acquisita, o per condizioni di contrasto tra condizioni anatomiche e atteggiamento psichico.

Prima di inquadrare in modo sintetico le diverse fattispecie conosciute, per la completa trattazione delle quali si rimanda alle rispettive voci, va ricordato che il sesso può essere distinto in genetico, gonadico, fenotipico e di allevamento.

Nei casi di alterazioni motivanti ambiguità anatomiche dei genitali, la causa dell'alterazione può essere cromosomica, come nel morbo di Klinefelter (44 + XXY) (v. KLINEFELTER, SINDROME DI) o nel morbo di Turner (44 + XO) (v. GONADICHE DISGENESIE), nei quali l'ambiguità sessuale è modesta, mentre vi sono forme più gravi di mosaicismi nei quali l'ambiguità sessuale è più accentuata; in questi casi, per lo più, le anomalie dell'apparato genitale sono avvertite come fattore di disturbo del comportamento sessuale e, più raramente, come fattore di disturbo dell'identità sessuale.

Le alterazioni a carico dell'apparato genitale possono trovare cause diverse ed esprimersi a livello somatico con vari quadri che vengono identificati come pseudoermafroditismo maschile o femminile a seconda che la gonade sia costituita dal testicolo o dall'ovaio (v. ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO).

I casi di ermafroditismo vero, caratterizzato dalla presenza nello stesso soggetto di gonadi maschili e femminili o di gonadi contenenti tessuto sia maschile che femminile, sono molto rari e possono presentarsi con quadri somatici molto diversi (v. ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO).

I problemi posti dai casi nei quali sono rilevabili alterazioni anatomiche e funzionali causa di ostacolo per l'espletamento della funzione sessuale sono notevoli perché gli eventuali interventi terapeutici posti in atto devono tenere conto non solo degli aspetti medici del trattamento, ma anche di quelli psicologici e delle loro implicazioni legali.

Nel caso di soggetti portatori di alterazioni anatomiche dei genitali causa di ambiguità sessuali è molto importante una precoce e corretta soluzione del caso per evitare successive crisi di identità foriere di gravi disturbi psicologici.

La decisione sul sesso deve essere pertanto presa precocemente anche se gli interventi correttivi possono essere praticati in epoca posteriore: si ritiene, infatti, che un cambiamento del sesso possa essere messo in atto soltanto entro il 3° anno di vita, senza che provochi disturbi psicologici molto seri.

È evidente, pertanto, che se la malformazione non è stata identificata alla nascita e la decisione sull'attribuzione del sesso slitta oltre i primissimi anni di vita — di solito ciò avviene all'età della pubertà — dovranno farsi tutte le indagini per chiarire bene la situazione, ma la decisione va presa considerando come di prevalente importanza l'atteggiamento psicologico del soggetto e le concrete possibilità offerte da interventi chirurgici correttivi.

Per quanto riguarda, invece, i casi nei quali il comportamento sessuale presenta particolarità tali da differenziarlo in maniera notevole dal consueto esercizio della sessualità, una classificazione per cause è impossibile non essendo dimostrata l'esistenza di peculiarità fisiche o psichiche caratterizzanti tali individui; si può soltanto indicare quali tra i vari tipi di comportamento presentino una rilevanza particolare per numero di soggetti interessati.

Va inoltre sottolineato che il comportamento sessuale umano può presentare notevoli varianti, e che non è facile applicare concetti di «norma» alle manifestazioni della sessualità.

È possibile però considerare come statisticamente significativo il fatto che la maggior parte degli uomini abbia una identità di genere in armonia con il sesso somatico che li caratterizza, sia attratta verso individui puberi dell'altro sesso ed eserciti l'atto sessuale per finalità immediate di soddisfazione personale in modo corrispondente alla finalità biologica cui l'atto è istintualmente predeterminato.

Tra i soggetti che hanno una normale identità di genere — che, cioè, sentono di essere maschi o femmine in accordo con il loro sesso anatomico — quelli che presentano un comportamento sessuale particolare possono mostrare varianti relative, o alla scelta del partner, o al modo di praticare gli atti sessuali: tali comportamenti spesso rappresentano l'accentuazione di componenti riconoscibili anche nell'esercizio «normale» della sessualità.

In questo gruppo vanno compresi gli omosessuali (v. OMOSESSUALITÀ) che sono stimolati sessualmente da persone dello stesso sesso, e tutti quei casi nei quali vengono recepiti come sessuali soltanto alcuni tra i tanti stimoli comunemente apprezzati come sessuali o, al contrario, vengono sessualizzati stimoli abitualmente considerati non sessuali: da ricordare tra questi il sadomasochismo, il feticismo, il voyeurismo, l'esibizionismo, la pedofilia, etc. (v. SESSUALI PSICOPATIE).

Nella maggior parte dei casi i problemi sollevati da questi tipi di comportamento attengono alla sfera psicologica individuale ma possono avere una notevole importanza sociale qualora siano causa di atti antigiuridici.

Vanno infine considerati i casi nei quali è rilevabile un contrasto tra condizioni anatomiche e atteggiamento psicosessuale, cioè i casi di quei soggetti che sentono come contrastante la propria identità di genere con il proprio sesso anatomico: tali persone sono i *transessuali*, e, in minor misura, i *travestiti*.

Questi costituiscono un problema a parte anche dal punto di vista legale in quanto per essi può essere richiesta l'applicazione della legge 14 aprile 1982, n. 164 per una rettificazione del sesso anatomico: per una più completa trattazione della materia rimandiamo alle relative voci (v. TRANSESSUALITÀ; TRANSVESTITISMO). V. anche: OMOSESSUALITÀ; SESSUALE COMPORTAMENTO; SESSUALI PSICOPATIE.

Aspetti medicolegali dell'attribuzione del sesso

I problemi legali per l'attribuzione del sesso nel caso che il problema sorga al momento della nascita sono quelli relativi alla dichiarazione di nascita, mentre se la diagnosi è successiva si dovrà eventualmente ricorrere alla riassegnazione del sesso.

Nel primo caso va considerato che, per l'art. 67 del R. D. L. 9 luglio 1939, n. 1238, la dichiarazione di nascita deve essere fatta entro 10 giorni dall'evento nascita e in questo periodo di tempo deve essere accertato il sesso perché nella dichiarazione stessa va indicato il sesso del neonato; va notato, a questo riguardo, che la dichiarazione di nascita non prevede la segnalazione di un eventuale stato intersessuale; l'esistenza di tale stato potrebbe emergere però dal certificato di assistenza al parto allegato alla dichiarazione di nascita: in questo, infatti, viene indicato se è stata fatta la denuncia di nato deforme e in questa, a sua volta (artt. 133 e 139 del T. U. delle leggi sanitarie) il sesso può essere indicato come: maschio, femmina, stato intersessuale, non definibile.

Se i 10 giorni di tempo previsti dalla norma sopra citata non sono sufficienti per una decisione diagnostica è previsto un mezzo per dilazionare la dichiarazione: l'art. 68 del Decreto cit. indica che, qualora la dichiarazione venga fatta dopo 10 giorni dalla nascita, l'atto formato dal funzionario dello stato civile deve essere dichiarato valido dal Tribunale con il procedimento della rettificazione.

È ben vero che tale ritardo è un reato (art. 196) punito con l'ammenda, però l'incolpato può evitare l'ammenda con adeguata motivazione (art. 199), ciò che evidentemente può riconoscersi in caso si siano dovuti eseguire accertamenti diagnostici complessi e ovviamente documentabili e documentati.

Nel caso, invece, che la dichiarazione di nascita sia stata già effettuata e il sesso indicato sia successivamente risultato erroneo è necessario richiedere la rettificazione dell'attribuzione di sesso allo stato civile.

La materia è regolata dall'art. 454 del C. C. e dalla legge 14 aprile 1982, n. 164; l'art. 454 C. C. stabilisce che la rettificazione degli atti dello stato civile deve essere fatta in forza di una sentenza del tribunale passata in giudizio e la legge 164 afferma che l'art. 454 C. C. va applicato anche nel caso che la sentenza «attribuisca a una persona sesso diverso da quello enunciato nell'atto di nascita a seguito di intervenute modificazioni dei suoi caratteri sessuali».

Poiché la legge non precisa se le modificazioni intervenute debbano essere naturali o possano invece essere il risultato di terapie mediche o chirurgiche, sembra possibile che gli interventi correttivi siano eseguiti anche senza il consenso esplicito del tribunale quando siano interventi terapeutici tali da non essere causa di diminuzione permanente dell'integrità fisica.

Alla domanda di rettificazione il tribunale dispone, se necessario, accertamenti tecnici e con sentenza ordina all'ufficiale di stato civile di effettuare la rettificazione dell'attribuzione del sesso nel relativo registro.

Bibliografia

Austin C. R., Short R. V., *Human Sexuality*, 1980, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
Grumbach M. M., *Genetic Mechanism of Sexual Development*, in Vallet H. L., Porter I. H., *Genetic Mechanism of Sexual Development*, 1979, Academic Press, New York.
Hésnard A., *Manuale di sessuologia normale e patologica*, 1959, Longanesi, Milano.
Money J., Musaph H., *Sessologia*, 1978, Borla, Roma.

MATILDE ANGELINI ROTA

SESSUALE COMPORTAMENTO

F. *comportement sexuel.* - I. *sexual behavior.* - T. *Sexualverhalten.* - S. *comportamiento sexual.*

Introduzione

Lo studio del comportamento sessuale si svolge lungo dimensioni che riguardano gli ambiti di ricerca di numerose discipline: biologia, psicologia, antropologia, sociologia. Un'enorme quantità di conoscenze si è accumulata, nel corso degli ultimi 2 decenni, sull'attività sessuale umana considerata dalle angolature di queste diverse discipline. Il nucleo centrale di queste conoscenze deriva dall'osservazione diretta, secondo le metodiche delle scienze del comportamento e della fisiologia, dell'atto sessuale nell'uomo e nella donna. L'osservazione diretta e scientifica delle sequenze comportamentali e fisiologiche del rapporto sessuale costituisce il fondamento delle pionieristiche e ormai classiche ricerche di William Masters e Virginia Johnson.

Le procedure scientifiche introdotte da Masters e Johnson hanno consentito di correggere una serie di opinioni e pregiudizi sul *coito* (v.) e sull'*orgasmo* (v.) che si erano formati e diffusi anche all'interno della cultura medica a partire da resoconti verbali, intuizioni e ipotesi puramente soggettive ed episodiche. Ad es., l'opinione (sostenuta da S. Freud e dalla maggioranza dei medici e degli psicologi nella prima metà del nostro secolo) che vi sia una differenza qualitativa fra l'orgasmo causato dalla stimolazione della vagina e quello provocato dalla stimolazione della clitoride, è stata dimostrata falsa. Si è anche dimostrato che le somiglianze nelle risposte fisiologiche sessuali sono numerose e globalmente più importanti delle differenze fra le risposte maschili e quelle femminili: simili sono le sequenze delle variazioni nel tono muscolare, nell'irrorazione sanguigna della pelle, nella frequenza cardiaca e nella pressione arteriosa. Ai fini dell'accordo sessuale, il riconoscimento delle somiglianze nelle reciproche esperienze è certamente importante, facilitando la percezione di pariteticità fra i due partner. Altrettanto importante è il riconoscimento delle differenze fra i due sessi nella risposta sessuale: i maschi tendono a raggiungere l'orgasmo più rapidamente delle femmine (donde la desiderabilità dell'apprendimento di un certo controllo sull'eiaculazione), mentre queste ultime possiedono una maggiore capacità orgasmica di base, potendo raggiungere più volte l'orgasmo in rapida successione e avere una esperienza di orgasmo più prolungata di quella del maschio.

Utili per correggere pregiudizi ancora molto diffusi nella popolazione sono le scoperte che non c'è alcuna relazione significativa fra dimensioni del pene e appagamento sessuale femminile durante il coito, che la pericolosità del coito durante la gravidanza normale è minima o nulla, e che la riduzione della capacità sessuale durante la senilità è spesso dovuta più a variabili psicologiche (aspettative personali, pregiudizi, etc.) che al decadimento fisiologico.

La sequenza di attività ed esperienze (cognitive, emozionali, motorie) che culmina nel coito è parte integrante del c. s. Tale sequenza, che inizia con la scelta del partner, prosegue con il corteggiamento e poi con una serie di stimolazioni preliminari al coito, culmina nel coito e termina con l'orgasmo. L'intera sequenza va considerata come un *sistema comportamentale* unitario, regolato da un complesso di stimoli di cui alcuni appaiono legati all'attività dei sistemi neuroendocrini e metabolici, mentre altri provengono dall'ambiente esterno all'organismo e altri ancora dipendono dalla storia di apprendimento e dall'organizzazione psicologica dell'individuo.

Fra i regolatori neuroendocrini del sistema comportamentale sessuale vanno ricordati il testosterone, l'estradiolo, l'LHRH (*Luteinizing Hormone Releasing Hormone*) e i neurotrasmettitori (dopamina, serotonina, adrenalina e noradrenalina). V. a tal proposito la voce NEUROENDOCRI-

NOLOGIA (X, 758); v. anche: ORMONI (X, 1947); SESSO E SESSUALITÀ.

Fra i regolatori ambientali del sistema comportamentale sessuale conserva un'importanza limitata, nella specie umana, il ciclo stagionale con le corrispondenti variazioni di illuminazione solare, a loro volta capaci di stimolare, in molte specie animali, la secrezione di melatonina da parte dell'epifisi. Molto più importanti nell'uomo sono i regolatori del sistema comportamentale sessuale dipendenti dal corpo e dal comportamento del partner sessuale. Per la specie umana, gli stimoli visivi acquistano una importanza determinante nelle fasi iniziali dell'attività del sistema comportamentale sessuale (scelta del partner, corteggiamento, eccitazione sessuale iniziale), mentre gli stimoli tattili (carezze, *petting*, etc.) regolano l'attività delle fasi successive fino all'orgasmo. Non va comunque dimenticata l'importanza degli stimoli olfattivi, a cui è connessa la capacità di stimolo sull'attività sessuale dei ferormoni (v.).

I regolatori psicologici, di natura individuale, del sistema comportamentale sessuale costituiscono un argomento di enorme complessità. Non c'è dubbio che il sistema comportamentale sessuale nell'uomo sia ampiamente plasmabile, a partire dalla sua preprogrammazione innata, da una quantità notevole di esperienze che possono accumularsi fin dai primi anni di vita. In misura minore rispetto all'uomo, la modificabilità del c. s. adulto in funzione di esperienze precoci di vita è osservabile in tutte le specie animali più complesse, a partire dagli uccelli. Di particolare interesse a questo riguardo, per le implicazioni che hanno nelle teorie contemporanee sulla genesi dei disturbi della sessualità umana, sono le ricerche condotte da Harlow sui macachi *rhesus*. Le scimmie private precocemente della figura materna mostravano, una volta divenute adulte, serie difficoltà di socializzazione e di inserimento nel gruppo, nonché limitazioni del c. s. con inettitudine all'accoppiamento. Tali anomalie del c. s. erano particolarmente gravi e difficilmente correggibili nei maschi. Ricerche sperimentali come quelle di Harlow confermano la validità di numerose osservazioni cliniche (raccolte per lo più nel corso di trattamenti psicoterapeutici) secondo le quali lo stile dei rapporti con i genitori durante l'infanzia può influenzare il c. s. umano adulto.

Le variabili di maggiore importanza per lo sviluppo armonico del sistema comportamentale sessuale sembrano attinenti a un rapporto emozionale di fiducia (fiducia di base, secondo E. Erikson) con entrambi i genitori, mentre di importanza relativa appaiono le convinzioni e i principi attinenti alla moralità sessuale che i genitori possono trasmettere verbalmente ai figli. La fiducia di base consente un'identificazione positiva con il genitore dello stesso sesso, e il formarsi di aspettative di disponibilità emotiva da parte del genitore del sesso opposto. Si può così raggiungere una soddisfacente definizione dell'*identità di genere* (v. SESSO E SESSUALITÀ), fiducia in tale aspetto dell'identità personale, e generalizzazione delle aspettative di disponibilità emotiva ai rappresentanti dell'altro sesso che potranno fungere da partner sessuali.

Deviazioni da questo modello ideale possono riflettersi in ostacoli più o meno gravi al funzionamento del sistema comportamentale sessuale nelle sue varie fasi. La mancanza di fiducia nella disponibilità affettiva di persone dell'altro sesso, insieme a un'identità di genere opposta al sesso cromosomico, può riflettersi in un'assoluta impossibilità a scegliere persone dell'altro sesso come partner sessuali (v. OMOSESSUALITÀ). Il corteggiamento può essere reso difficile dall'aspettativa, mutuata da infelici esperienze infantili, di essere rifiutati o criticati dalle persone dell'altro sesso: ciò può impedire che l'attivazione del sistema comportamentale sessuale si sviluppi nella direzione del coito, e dar luogo al persistere di una preferenza per la masturbazione (v. MASTURBAZIONE E ONANISMO) in età adulta, anche quando esisterebbero persone dell'altro sesso potenzialmente disponibili. La mancanza di fiducia di base può riflettersi in varie disfunzioni dell'orgasmo (v.), come l'eiaculazione precoce, la frigidità (v.) e l'anorgasmia, o in disfunzioni, più gravi, del coito, come l'impotenza (v.) e il vaginismo (v.). Anche l'origine di diverse perversioni sessuali (v. SESSUALI PSICOPATIE) può essere rintracciata nella storia precoce dei rapporti interpersonali dell'individuo.

Se le influenze di ordine strettamente cognitivo (convinzioni sul c. s. e relativi principi etici trasmessi verbalmente) sembrano secondarie rispetto a quelle di ordine emotivo-relazionale nella genesi di distorsioni o limitazioni gravi del c. s., esse sono però importantissime nella costituzione degli atteggiamenti socioculturali rispetto al sesso. Verbalmente vengono infatti trasmesse le norme che regolano la vita sessuale, notoriamente molto diverse da cultura a cultura e in differenti periodi storici della stessa cultura, invitando ora alla monogamia ora alla poligamia, incoraggiando o scoraggiando la promiscuità sessuale e comportamenti sessuali diversi dal coito eterosessuale, sottolineando la finalità riproduttiva del c. s. e mettendo in ombra il conseguimento puro del piacere o viceversa. Rapporti come quelli di Kinsey (1948, 1953) e di Hite (1976, 1981) dimostrano come sia mutato, in un arco relativamente breve di tempo, il c. s. medio dell'uomo occidentale.

I problemi di ordine psicologico (per es., mutamenti di ruolo maschile e femminile nel rapporto di coppia) e medico (per es., problemi di igiene sessuale e prevenzione di malattie infettive a trasmissione sessuale, imposti dalla crescente tendenza alla promiscuità sessuale indiscriminata) proposti da tali mutamenti sociali sono formidabili, e attendono ancora una valutazione complessiva che li integri alle cangianti prospettive religiose e politiche che si agitano nella nostra cultura.

Bibliografia

Hite S., *The Hite Report*, 1976, Macmillan, New York.
Hite S., *The Hite Report on Male Sexuality*, 1981, Knopf, New York.
Kinsey A. C., Pomeroy W. B., Martin C. E., *Sexual Behavior in the Human Male*, 1948, Saunders, Philadelphia.
Kinsey A. C., Pomeroy W. B., *et al.*, *Sexual Behavior in the Human Female*, 1953, Saunders, Philadelphia.
Masters W. H., Johnson V. E., *L'atto sessuale nell'uomo e nella donna*, 1967, Feltrinelli, Milano.
Money P., Musaph H., *Sessologia*, 1978, Borla, Roma.

GIOVANNI LIOTTI

Patologia del comportamento sessuale

Le classificazioni più moderne dei c. s. abnormi distinguono le *disfunzioni* del sistema comportamentale sessuale dalle *deviazioni* sessuali. Le deviazioni, o perversioni sessuali (v. SESSUALI PSICOPATIE), possono riguardare l'identificazione sessuale del soggetto (transessualismo o transessualità [v.], transvestitismo [v.]), la scelta del partner sessuale (omosessualità [v.], pedofilia, gerontofilia, incesto, necrofilia, zoofilia, etc.) o la scelta delle modalità di eccitazione sessuale (sadismo, masochismo, feticismo, esibizionismo, scopofilia o voyeurismo, etc.).

Le *disfunzioni* sessuali riguardano invece il coito (v.) e l'orgasmo (v.).

Nel maschio, la principale disfunzione del coito è la disfunzione erettiva (v. IMPOTENZA), che può essere primaria (presente fin dall'inizio della vita sessuale adulta) o

secondaria (successiva a un periodo in cui erezione e coito erano possibili), assoluta (presente con tutte le donne) o relativa (limitata ad alcune categorie di donne: nel caso della pornofilia, per es., erezione e coito possono essere normali con le prostitute, e mancare nei rapporti con tutte le altre donne). Nella femmina, la principale disfunzione del coito è il vaginismo (v.). Va anche segnalata la dispareunia (v.), in cui il coito è possibile, ma doloroso.

Le principali disfunzioni dell'orgasmo sono, nell'uomo, l'eiaculazione precoce e l'incapacità eiaculatoria; nella donna, l'anorgasmia e la frigidità (v.).

La distinzione fra anorgasmia e frigidità non è accettata da tutti, ma va imponendosi nelle moderne trattazioni della patologia del c. s. In queste, il termine *frigidità* è riservato alla condizione, piuttosto rara, in cui la donna non prova alcun piacere in tutte le fasi preliminari al coito e durante il coito. Molto più frequente è l'anorgasmia, condizione della donna che partecipa emotivamente e sensualmente al rapporto sessuale, raggiunge un certo grado di eccitazione e di piacere (non resta quindi «fredda» o «frigida»!), ma non riesce a raggiungere l'orgasmo. Per una trattazione della frigidità e dell'anorgasmia femminile, si vedano le voci FRIGIDITÀ; ORGASMO.

L'eiaculazione precoce (*eiaculatio praecox*) è un disturbo inequivocabile, eppure sfugge a definizioni precise. Da più parti, sono state offerte definizioni «da cronometrista», secondo le quali l'eiaculazione precoce è descritta come la condizione in cui l'orgasmo maschile viene raggiunto prima che siano trascorsi 30, 60 o 120 secondi dal momento della penetrazione del pene in vagina. Secondo altre definizioni, un paziente va considerato un eiaculatore precoce se arriva all'orgasmo prima di 10 movimenti coitali. La difficoltà di queste definizioni consiste nel trascurare la componente femminile della coppia impegnata nel coito. Non è infatti impossibile che un uomo capace soltanto di coiti molto brevi incontri una donna che raggiunge un elevato livello di eccitazione nelle fasi preliminari al coito, per cui la maggior parte dei rapporti termina con un orgasmo simultaneo nonostante il numero limitato di sfregamenti del pene. In un tal caso, sembra azzardato parlare di disfunzione di fronte all'accordo e alla reciproca soddisfazione sessuale dei due partner. Per questo motivo, Masters e Johnson definiscono eiaculatore precoce l'uomo che raggiunge l'orgasmo prima della compagna in più della metà dei coiti, a causa della rapidità con cui si verifica l'eiaculazione. Anche questa definizione non è del tutto soddisfacente, vista la possibilità di una disfunzione orgasmica nella compagna, «mascherata» proprio dalla precocità relativa dell'orgasmo maschile. La migliore definizione di *eiaculatio praecox* sembra quella funzionale, che riconosce tale disturbo nell'uomo incapace di controllare e ritardare volontariamente il riflesso eiaculatorio dopo i primi sfregamenti del pene in vagina. Questa definizione consente di porre il quesito etiopatogenetico nella prospettiva più chiara: quali fattori impediscono ad un uomo di acquisire ed esercitare un (relativo, almeno) controllo sulla sua eiaculazione dopo la penetrazione in vagina?

Una volta esclusi i rari determinanti somatici dell'eiaculazione precoce (prostatite, sclerosi multipla, altri disturbi neurologici degenerativi) non restano che le cause psicologiche. La teoria psicoanalitica attribuisce l'eiaculazione precoce a un'ostilità inconscia nei confronti della donna. Inconsciamente, l'eiaculatore precoce avrebbe il proposito di «sporcare» la donna, e di privarla del piacere sessuale, provocandole il dolore della delusione. La recente esperienza clinica su numerosissimi pazienti affetti da eiaculazione precoce (Masters e Johnson, Kaplan) non ha suffragato questa ipotesi psicoanalitica e le terapie a orientamento psicoanalitico sembrano aver dato scarsi risultati nel trattamento di questo disturbo.

Le teorie dell'apprendimento attribuiscono invece l'eiaculazione precoce a uno stato di ansia associato all'eccitamento sessuale che precede l'inizio del coito. Le cause dell'ansia andrebbero dalle aspettative-paure di fallimento (ansia «da prestazione»), al timore per l'orgasmo femminile, considerato, più o meno consapevolmente, doloroso o pericoloso per il pene contenuto in vagina. L'attivazione adrenergica connessa all'ansia accelererebbe il riflesso eiaculatorio.

Altre teorie, sostenute soprattutto da Kaplan, ritengono, invece, che il meccanismo patogenetico centrale dell'eiaculazione precoce sia il mancato apprendimento del controllo sul riflesso eiaculatorio. Tale mancato apprendimento può dipendere dall'ansia, dall'ostilità inconscia verso la donna, e da molti altri fattori anche di ordine psicosociale (per es., convinzioni culturali secondo le quali per le donne il piacere nel rapporto sessuale è reputato non necessario, socialmente pericoloso, o peccaminoso). Il maschio affetto da eiaculazione precoce non sarebbe motivato a soffermare la sua attenzione sulle sensazioni erotiche proprie e della compagna, e, a causa di tale difetto percettivo-attentivo, non apprenderebbe a riconoscere il momento in cui è ancora possibile frenare il riflesso eiaculatorio (momento che precede la fase dell'«inevitabilità eiaculatoria»; per le conoscenze sulle modalità del riflesso eiaculatorio, e sui centri nervosi che lo controllano, v. EIACULAZIONE). L'ansia, come è facile immaginare, e ogni altra forma di eccitazione emotiva o sessuale eccessiva, rendono difficile colmare tale lacuna percettivo-attentiva.

Le terapie che hanno dato migliori risultati nel trattamento dell'eiaculazione precoce sono proprio quelle basate sulle teorie dell'apprendimento e sulla teoria del deficit attentivo-percettivo e di controllo. In un numero di sedute relativamente limitato, soprattutto se la partner collabora accettando le indicazioni del terapeuta, è possibile insegnare alla maggior parte degli eiaculatori precoci come acquisire un certo controllo sul riflesso eiaculatorio (Masters e Johnson, Kaplan).

L'incapacità eiaculatoria (*eiaculatio retardata*, anorgasmia coitale maschile) è la condizione in cui il riflesso eiaculatorio è inibito durante il coito, al di là della volontà del paziente e indipendentemente dalla durata del rapporto. Talora, l'uomo affetto da questa disfunzione orgasmica deve interrompere il coito, allontanarsi dalla donna e, una volta solo, masturbarsi per poter trovare finalmente sollievo nell'eiaculazione (impossibile all'interno della vagina o persino in presenza della donna). Questa disfunzione sessuale è relativamente rara rispetto alle altre (17 casi su 510 pazienti affetti da disfunzioni orgasmiche o coitali, nella casistica di Masters e Johnson), ma Kaplan ne segnala un aumento di frequenza. L'eiaculazione ritardata non è penosa solo per il maschio, che non riesce a trovare sollievo dalla tensione sessuale nel coito, ma spesso anche per la sua compagna, che può pensare di essere rifiutata da un uomo che apparentemente non vuole accettare di ricevere piacere da lei o che, comunque, non sembra riceverlo.

L'etiopatogenesi psicologica del disturbo è incerta; intensa ambivalenza affettiva nei confronti delle donne, specifici avvenimenti traumatici connessi all'orgasmo (per es., punizioni inferte da un genitore che scopre il paziente nell'atto di masturbarsi), sentimenti di colpa associati al piacere sessuale, sono i principali fattori invocati per spiegare l'origine di questo disturbo.

Bibliografia

Guidano V. F., De Silvestri C., *Problemi sessuali: disfunzioni e deviazioni di interesse psichiatrico*, in Reda G. C., *Trattato di psichiatria*, 1982, USES, Firenze.
Kaplan H. S., *Nuove terapie sessuali*, 1976, Bompiani, Milano.
Masters W. H., Johnson V. E., *Patologia e terapia del rapporto coniugale*, 1970, Feltrinelli, Milano.

GIOVANNI LIOTTI

SESSUALE EDUCAZIONE

F. *éducation sexuelle*. - I. *sexual education*. - T. *sexuelle Aufklärung*. - S. *educación sexual*.

SOMMARIO

Definizione e premesse

L'educazione sessuale è l'insieme dei processi educativi, intesi in senso lato, tendenti al raggiungimento della salute sessuale, definita da un rapporto tecnico dell'OMS (1975) come segue: «La salute sessuale è l'integrazione degli aspetti somatici, affettivi, mentali e sociali dell'essere sessuato, realizzata secondo modalità arricchenti che valorizzino la personalità, la comunicazione, l'amore».

Gli obiettivi dell'e. s., più specificamente, sono quelli di aiutare a realizzare 3 condizioni fondamentali: *a*) essere capace di godere, avendone il pieno controllo, di un comportamento sessuale e di riproduzione in armonia con l'etica sociale e personale; *b*) essere esenti da sentimenti di vergogna e di colpa, da false credenze e da altri fattori psicologici che inibiscano la reazione sessuale e turbino la relazione sessuale; *c*) essere esenti da disturbi, malattie e deficienze organiche che interferiscano con la funzione sessuale e con quella della riproduzione.

L'e. s. deve aiutare ad acquisire un approccio positivo alla sessualità umana, implicito nel concetto di salute sessuale, il che significa che deve aiutare ad arricchire l'esistenza e le relazioni interpersonali, e non limitarsi a dare informazioni e consigli in materia di procreazione o di malattie sessuali.

L'e. s. è parte dell'educazione sanitaria in quanto aiuta l'individuo a prendere conoscenza e coscienza del proprio corpo e delle sue esigenze. Essa è parte dell'educazione generale, in quanto fanno parte dell'e. s.: lo sviluppo della capacità di rapporti soddisfacenti con gli altri membri della società, la maturazione di ruoli femminili e maschili che si esprimono nell'ambito di tali rapporti, e l'evoluzione della coscienza sociale di tutti gli elementi connessi con la riproduzione.

Si può dire che essa è quell'insieme di occasioni di apprendimento, di evoluzione fisica e psichica, sensoriale e sensuale, che si accumulano nel tempo, fin dalla nascita, e sulle quali influiscono l'ambiente, le relazioni interpersonali, la cultura, l'eredità. È un processo che dura tutta la vita e, se da un lato si può riconoscerle uno specifico nell'età evolutiva (come del resto per tutta l'educazione), è necessario riconoscerle uno spazio anche nelle altre fasi della vita: nell'età adulta, in rapporto, ad es., al matrimonio e alla riproduzione; negli anziani; in condizioni particolari di handicap o di malattia.

È largamente riconosciuto che molte delle cose che si sanno sul sesso non sono state insegnate direttamente, ma sono state apprese osservando ciò che accade intorno, nella vita in famiglia, con i compagni, nei giochi, e così via (Bell, 1982).

Identità e ruoli

L'e. s. favorisce l'acquisizione dell'*identità sessuale*, che non è una semplice nozione, ma la convinzione intima e profonda di essere donna e di essere uomo e la capacità di assumere un *ruolo sessuale*, che è l'aspetto esteriore del sentimento d'identità, ciò che si fa per dimostrare agli altri che si è donna o uomo. Si tratta di un insieme di atteggiamenti, di modi di essere e di agire, di comportamenti sessualmente caratterizzati, pur se variabili nel tempo e nelle culture. Fattori sociali di induzione dell'identità e dell'assunzione dei ruoli, si trovano principalmente nella famiglia, che fornisce il materiale genetico e biologico e il materiale psicologico, affettivo, cognitivo per l'identificazione.

In questo ambito, l'e. s. si sviluppa attraverso strumenti che agiscono soprattutto sulla sfera dei vissuti, attraverso la costruzione del sé corporeo, che è conoscenza e consapevolezza di sé, accettazione di sé anche come soggetto sessuato. Nel processo di sviluppo della sessualità, elemento fondamentale è l'acquisizione di capacità relazionali. La sessualità, infatti, è anche comunicazione: già nella sua determinazione anatomofisiologica essa, essendo divisa in due strutture complementari, dà l'idea dello *scambio*, della *comunicazione*, del *linguaggio* (Masellis, 1984).

Problemi da affrontare

I problemi sessuali più comuni suscettibili di interessare l'e. s., possono essere così classificati: *a*) problemi legati al ciclo riproduttivo: problemi sessuali in relazione alla gravidanza, alla nascita, al *post partum*, problemi del ciclo mestruale, problemi di fertilità, etc.; *b*) problemi legati all'evoluzione tecnologica: ricorso alle varie tecniche contraccettive; *c*) problemi legati alla nozione di infezione: non solo per le malattie a trasmissione sessuale, ma anche per infezioni, quali vaginiti e cistiti, che possono porre difficoltà al rapporto sessuale; *d*) problemi legati a fattori socioculturali: i ruoli femminili e maschili, i fattori legali ed economici, etc.

In rapporto all'età o a condizioni particolari si possono identificare ulteriori problemi per l'educazione alla sessualità.

a) Per l'età infantile (lattanti e bambini): le reazioni degli educatori e dei genitori di fronte alla sessualità infantile e alla masturbazione; le risposte alle domande poste dai bambini; i problemi d'intimità fra i genitori;

b) nel periodo di latenza: curiosità sessuale, giochi sessuali;

c) nella pubertà e adolescenza: masturbazione; le prime esperienze sessuali con un partner; sentimenti di solitudine e di insufficienza fisica e/o emotiva;

d) per gli adulti non sposati: bisogni sessuali e difficoltà di trovare un partner; sentimenti di solitudine e d'inferiorità; rapporti affettivi senza futuro; gravidanze non desiderate ed esposizione volontaria a gravidanze non desiderate;

e) per le coppie: problemi di adattamento iniziale; problemi di allontanamento, divorzio; tentazioni e rapporti extraconiugali, infedeltà, gelosia; problemi dell'età media e della vecchiaia;

f) per le donne e gli uomini divorziati o vedovi: problemi simili a quelli degli adulti non sposati.

L'educazione sessuale nei servizi sanitari

L'e. s., avendo come obiettivo la salute sessuale, trova spazio nel sistema sanitario. Essa s'inserisce nel sistema di promozione della salute attraverso processi educativi

Digitized by Google

che interessano la popolazione in generale, nonché nel sistema di medicina preventiva, per le attività di consultazione che si indirizzano agli individui e alle coppie che hanno problemi più complessi.

Lo sviluppo dell'educazione sanitaria nel sistema dei servizi in Italia è stato favorito da alcune leggi quali: l'abolizione dell'art. 553 C. P. che vietava la contraccezione (1971), la legge sul divorzio (1974), la legge sul nuovo diritto di famiglia (famiglia come comunità di uguali) (1975), la legge istitutiva dei consultori familiari (1975), la legge sull'interruzione volontaria della gravidanza (1978).

Gli ambiti del Servizio sanitario nazionale che hanno diretto interesse all'educazione sanitaria sono quelli che si occupano di protezione materna e infantile, di medicina scolastica, di pianificazione familiare, di aborto, di medicina di base, di salute comunitaria, di controllo di malattie sessuali, di salute mentale.

Nell'affrontare i temi dell'educazione alla sessualità, i servizi debbono adottare un *metodo* che, oltre a consentire la conoscenza del sé corporeo e della sua espressione sessuale, promuova lo sviluppo di atteggiamenti e comportamenti che favoriscano un approccio positivo alla sessualità.

Il metodo del lavoro in gruppo sembra essere il più idoneo per raggiungere l'obiettivo, poiché consente di aprire la discussione sulle proprie conoscenze, sui propri atteggiamenti e sui problemi concreti, e d'iniziare il processo educativo su dati di realtà. I gruppi che si possono individuare o costituire nel territorio in cui operano i servizi sono numerosi: le coppie che utilizzano il consultorio familiare, le donne o i genitori che seguono i corsi di preparazione al parto, i genitori dei bambini seguiti dal consultorio pediatrico, o dei ragazzi della scuola, ragazzi e giovani di circoli giovanili e sportivi, gruppi di anziani, etc.

Per la molteplicità dei problemi afferenti al comportamento sessuale, la maggior parte del personale dei servizi sociosanitari dovrebbe essere capace di offrire servizi d'educazione e consigli sessuali.

Accanto a questi e, ovviamente, ai docenti della scuola, anche coloro che si occupano di gruppi giovanili o sportivi e il personale della polizia e delle forze armate, possono avere responsabilità in questo campo.

La *formazione* del personale è l'elemento fondamentale per una diffusa e. s. Obiettivi della formazione sono i seguenti.

a) Lo sviluppo di atteggiamenti che favoriscano, nei professionisti, l'accettazione della sessualità umana come elemento positivo della salute e il superamento di atteggiamenti negativi di rifiuto o repulsa, che potrebbero essere di grave ostacolo per la funzione che gli operatori dovrebbero svolgere nell'e. s.

b) L'acquisizione di conoscenze scientifiche aggiornate sulla riproduzione e sessualità umane, sulla psicologia e risposta sessuale, sull'identificazione sessuale e sui comportamenti, e inoltre la comprensione delle modalità per l'integrazione del comportamento sessuale nell'ottica della salute positiva.

c) L'acquisizione di capacità di saper ascoltare e comunicare, di saper stabilire una relazione autentica e costruire un dialogo impregnato di simpatia e sensibilità.

L'educazione sessuale nella scuola

La scuola in quanto comunità in cui convivono giovani e adulti, femmine e maschi, ha inevitabilmente sempre svolto un ruolo nell'e. s., anche quando negativamente fatto di silenzi. Attraverso i docenti essa propone sempre modelli di comportamento: è importante prendere coscienza di queste realtà per assumere, nell'ambito del programma scolastico, responsabilità educative nel campo della sessualità.

Un processo educativo positivo aiuta i giovani a prendere coscienza della propria sessualità, come energia da spendere in un programma di vita, che prevede tappe successive di maturazione, le quali si svilupperanno per tutta la vita.

Anche nella scuola, pertanto, il processo di e. s. va visto in un quadro più ampio della semplice informazione. Prevenire, per la scuola è sinonimo di attività educativa, volta a sollecitare l'esprimersi di tutte le potenzialità implicite nell'alunno; è aiutarlo nel percorso che compie verso la propria identificazione, fornendogli strumenti che gli consentano di progettare, di vivere, di spendere positivamente per sé e per gli altri la propria esistenza.

L'e. s. non si configura come una materia, o area curriculare, ma forma una parte del complesso dei processi educativi della scuola. Essa ha come finalità: *a*) offrire, allargare, chiarire conoscenze intorno agli apparati sessuali, al concepimento, alla nascita e intorno allo sviluppo dell'affettività; *b*) stimolare la riflessione e far crescere un atteggiamento critico sull'insieme dei fattori e delle situazioni che condizionano e orientano la vita sessuale.

Nelle modalità di approccio essa è compito di tutti i docenti ed è frutto della collaborazione dei docenti con i genitori da un lato e gli operatori dei servizi sanitari dall'altro.

Varie condizioni influenzano l'e. s. a scuola: *a*) la coeducazione, il che vuol dire imparare a vivere e lavorare insieme, imparare a stimarsi, bambini e bambine, ragazzi e ragazze; *b*) la presenza di educatori dei due sessi, in quanto modelli di comportamento; *c*) l'accettazione della responsabilità d'impegnarsi in un progetto da parte di tutto il corpo docente, per ottenere un'idonea coerenza pedagogica; *d*) il dialogo genitori-docenti, per favorire la riflessione sui problemi dell'e. s., per superare le reticenze e ottenere l'assunzione di compiti anche da parte dei genitori; *e*) il supporto eventuale di operatori sanitari, come facilitatori del compito degli educatori e come fonte d'informazioni scientifiche.

L'adozione di un *metodo* adeguato è requisito di ogni programma. I *metodi attivi*, che partono dall'esperienza e che consentono di integrare informazioni, riflessioni, interiorizzazioni, sono quelli che meglio favoriscono l'assunzione di comportamenti consapevoli.

Il *metodo della ricerca* e del lavoro di gruppo è quello di prima scelta, come per ogni altro processo di educazione sanitaria, per la formazione di comportamenti. La discussione preliminare con la classe, può fare emergere gli interessi, la curiosità, le ansie e ciò che ci si aspetta di conoscere e discutere intorno al rapporto con l'altro sesso.

I settori di ricerca sui quali lavorare sono numerosi (Ferrari, 1981).

a) La crescita come fenomeno biologico, ma anche affettivo e sociale; come è vissuta e come condiziona la vita sessuale.

b) La maturità; maturità e soddisfacimento di alcuni bisogni, maturità ed esperienze positive, condizionate dall'attenzione e dagli spazi messi a disposizione degli altri e dai propri sforzi.

c) Le relazioni di cui si ha esperienza, il piacere di una relazione soddisfacente, l'aggressione nelle relazioni, la stima.

d) Il concetto di libertà, comprensione e rispetto degli altri, la propria libertà.

e) I ruoli, i condizionamenti sociali che racchiudono la sessualità; l'evoluzione dei ruoli dell'uomo e della donna nell'istituto familiare.

f) L'informazione e la conoscenza degli apparati sessuali, dei rapporti sessuali, del concepimento, il superamento dei pregiudizi, di errori, del senso di vergogna legati al proprio corpo.

g) L'informazione e la prevenzione.

h) Il linguaggio scientifico in rapporto al gergo.

Dig

i) La comunicazione di massa, l'abuso commerciale del sesso, i modelli culturali.
l) L'immagine e i mutamenti dell'amore, amore materno, amore di coppia.
m) Le fonti d'informazione dei giovani sui problemi del sesso.

Non vi è un momento definito per cominciare l'azione di e. s., poiché la scuola si inserisce semplicemente in un processo che inizia dalla nascita. Un processo in cui sono basilari i primi 3-5 anni di vita, ma che dura per sempre.

In questo contesto i processi di comunicazione sono molto importanti, poiché, abbiamo detto, sessualità è anche comunicazione. Nell'età evolutiva tutte le esperienze di comunicazione sono importanti ai fini della costruzione dell'identità sessuale e dell'inizio dell'esplicazione dei ruoli sessuali.

L'educazione sessuale e i mezzi di comunicazione di massa

I mezzi di comunicazione di massa influiscono soprattutto sulla diffusione di modelli culturali che possono incidere sui processi di identificazione e di definizione dei ruoli.

In questo senso svolgono un ruolo importante il cinema e la televisione poiché i personaggi e le storie che essi vivono comunicano in modo molto incisivo con la sfera affettiva degli spettatori. Entro limiti più ristretti, anche la pubblicità può avere qualche influenza, soprattutto mettendo in evidenza tendenze già presenti nella società.

Documentari scientifici, *dépliants*, opuscoli, possono essere utilizzati per comunicare informazioni a un ampio numero di persone, accelerando la diffusione delle conoscenze.

Bibliografia

Bell R., *Cambia il corpo cambia la vita*, 1982, Feltrinelli, Milano.
Bernardi M., *La maleducazione sessuale*, 1977, Emme, Milano.
Ferrari A., *Il fare per la scuola*, in Modolo M. A. *et al.*, *Educazione sanitaria*, 1981, Pensiero Scientifico, Roma.
Masellis F., *Aspetti e significati della sessualità umana: dalla biologia all'uomo*, in *Educare per prevenire: il valore della sessualità nel processo educativo, Atti 9° Corso nazionale, Nettuno*, 1984, Ufficio Studi e Programmazione, Ministero Pubblica Istruzione, Roma.
OMS, *Formation des professionels de la santé aux actions d'éducation et de traitment en sexualité humaine*, Ser. Rap. Techn. 572, 1985, OMS, Genève.

MARIA ANTONIA MODOLO

SESSUALE VIOLENZA: V. SESSUALI REATI.

SESSUALI ORMONI

F. *hormones sexuels.* - I. *sexual hormones.* - T. *sexuelle Hormonen.* - S. *ormonas sexuales.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anticoncezionali	ANTICONCEZIONALI FARMACI (II, 239-252); OVAIO (XI, 527)
Apparato genitale femminile	GENITALE FEMMINILE APPARATO (VII, 30)
Apparato genitale maschile	GENITALE MASCHILE APPARATO (VII, 91)
Biochimica	SESSUALI ORMONI; ESTROGENE SOSTANZE (VI, 347); ORMONI (X, 1912); OVAIO (XI, 456); PROGESTERONE E PROGESTINICI (XII, 1081); STEROIDI; TESTOSTERONE
Ciclopentanoperidrofenantrene	CICLOPENTANOPERIDROFENANTRENE (III, 2221)
Esame ostetrico-ginecologico	OSTETRICO-GINECOLOGICO ESAME (XI, 319)
Estrogeni, estrogene sostanze	ESTROGENE SOSTANZE (VI, 347)
Farmacologia	SESSUALI ORMONI; ANTICONCEZIONALI FARMACI (II, 239); ESTROGENE SOSTANZE (VI, 347); OVAIO (XI, 527); PROGESTERONE E PROGESTINICI (XII, 1081); TESTOSTERONE
Fattori ipotalamici	IPOTALAMICI FATTORI (VIII, 439)
Gametogenesi	GAMETOGENESI (VI, 2103); OVAIO (XI, 441); TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Gonadi	GONADI (VII, 538)
Gravidanza	GRAVIDANZA (VII, 861; 872)
Ipofisi	IPOFISI (VIII, 331)
Ipotalamo	IPOTALAMO (VIII, 450)
Meccanismo d'azione	SESSUALI ORMONI; RECETTORI
Ormoni gonadotropi	GONADOTROPI ORMONI (VII, 559)
Ormoni steroidei	ORMONI (X, 1922); OVAIO, *steroidi ovarici e tumori* (XI, 556); STEROIDI
Ormoni surrenali	SURRENALI GHIANDOLE
Ovaio	OVAIO (XI, 441; 456; 483; 487; 496)
Pregnandiolo	SESSUALI ORMONI
Progesterone	PROGESTERONE E PROGESTINICI (XII, 1081)
Pubertà	PUBERTÀ (XII, 2000)
Recettori	RECETTORI, *recettori ormonali*
Regolazione della produzione	SESSUALI ORMONI; IPOFISI (VIII, 331); IPOTALAMICI FATTORI (VIII, 439); IPOTALAMO (VIII, 450)
Sesso e sessualità	SESSO E SESSUALITÀ
Sindromi cliniche	AMENORREA (I, 1425); ANDROPAUSA (I, 1808); CLIMATERIO (IV, 134); GONADICHE DISGENESIE (VII, 549); IPERGONADISMO E IPOGONADISMO (VIII, 36); IPERPITUITARISMO E IPOPITUITARISMO (VIII, 131); MENOPAUSA (IX, 907); MESTRUAZIONE (IX, 971); OBESITÀ (X, 1349); OVAIO, *patologia disfunzionale* (XI, 496-527); *patologia dei segnali e policistosi ovarica* (XI, 503-508); *irsutismo ovarico* (XI, 522-525); PUBERTÀ (XII, 2000)
Testicolo	TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Testosterone	TESTOSTERONE

SOMMARIO

Digitized by Google

biologici degli ormoni sessuali femminili (col. 65). - **Regolazione della steroidogenesi sessuale** (col. 66). - **Cenni sull'impiego terapeutico degli ormoni sessuali maschili** (col. 68). - **Cenni sull'impiego terapeutico degli ormoni sessuali femminili** (col. 68): *Terapia sostitutiva.* - *Terapia inibente.*

Generalità

Con il termine *ormoni sessuali*, secondo alcuni AA., dovrebbero essere intesi non solo quegli ormoni prodotti dalle ghiandole sessuali, ma anche quelle sostanze che, a un più alto livello (ipofisario, ipotalamico), ne regolano la secrezione.

In questa sede si fa riferimento (secondo l'accezione più restrittiva del termine) ai soli ormoni a struttura steroidea prodotti dalle gonadi e in piccola quota dal corticosurrene. Non si deve tuttavia dimenticare la possibilità, ad es. da parte dell'ovaio, di secernere sostanze ormonali di natura polipeptidica, e pertanto non steroidea, come la relassina.

Gli ormoni a struttura steroidea prodotti dalle gonadi e dal corticosurrene hanno in comune un nucleo fondamentale detto *ciclopentanoperidrofenantrene* (v.); esso è costituito da un ciclopentano, catena di 5 atomi di carbonio saturati con atomi di idrogeno a disposizione ciclica, e da un fenantrene che, dopo idrogenazione, perde i doppi legami trasformandosi in peridrofenantrene, formato da 3 cicloesani (fig. 1). In questo nucleo fondamentale alcuni atomi di idrogeno, di preferenza quelli in posizione 3, 10, 11, 13, 17, possono essere sostituiti da gruppi metilici $—CH_3$, idrossilici —OH e chetonici =O. Gruppi metilici fissati in C10 e C13 e numerati con C18 e C19, formano l'androstano, nucleo fondamentale degli androgeni a 19 atomi di carbonio; al contrario l'estrano, nucleo fondamentale degli ormoni estrogeni a 18 atomi di carbonio, presenta un solo gruppo metilico in C13 (fig. 2).

Grazie alla messa a punto di varie metodiche, quali l'incubazione di precursori steroidei marcati con composti radioattivi su omogenati di tessuto ghiandolare o su frazioni subcellulari come microsomi e mitocondri, la determinazione delle concentrazioni dei vari steroidi formati nel tessuto ghiandolare e nel sangue refluo dalle ghiandole steroidosecernenti, si sono potute individuare le varie tappe metaboliche della steroidogenesi e le relative attività enzimatiche.

Le ghiandole steroidosecernenti possiedono, a livello mitocondriale e microsomale, un nutrito corredo enzimatico costituito in gran parte da idrossilasi, che introducono nel nucleo fondamentale gruppi ossidrilici, deidrogenasi che rimuovono un idrogeno dal gruppo OH e ossidasi che rimuovono un idrogeno dal gruppo CH. Questi enzimi sono collegati a meccanismi di trasporto elettronico che agiscono in presenza di H^+ e O_2 molecolare.

Tutti gli ormoni steroidei originano dal colesterolo, il quale viene assunto con gli alimenti o sintetizzato a livello epatico e ghiandolare a partire dagli acetati attraverso prodotti intermedi quali lo squalene e il lanosterolo. Il colesterolo è costituito da 27 atomi di carbonio con nucleo ciclopentanoperidrofenantrene, 2 gruppi metilici in C10 e C13 e una catena laterale di 8 atomi di carbonio in C17. Per la sintesi degli steroidi il colesterolo viene idrossilato in posizione 20 e 22; il 20-22-diidrocolesterolo così formato perde la catena laterale a opera di una desmolasi e si trasforma in un composto a 21 atomi di carbonio il delta-5-pregnenolone, capostipite di tutti gli ormoni steroidei.

Fig. 1. Formula di struttura del ciclopentanoperidrofenantrene.

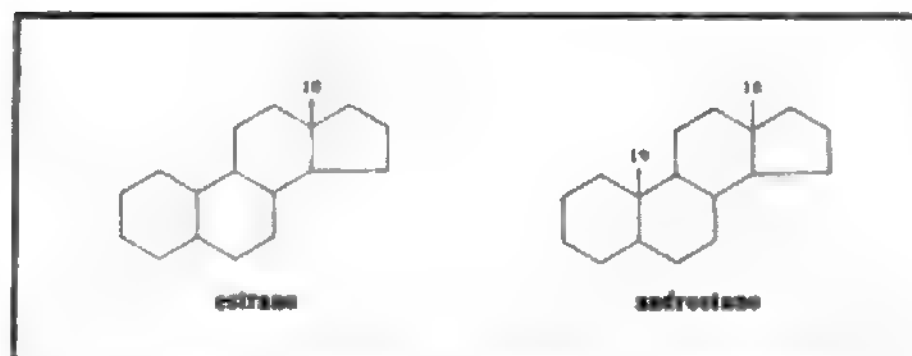



Fig. 2. Formule di struttura dell'estrano e dell'androstano.

Steroidogenesi testicolare

Nel testicolo (v. TESTICOLO ED EPIDIDIMO) le cellule di Leydig rappresentano la fonte più importante di produzione steroidea; il testosterone (v.) è il principale steroide androgeno prodotto. È stato tuttavia segnalato che anche i tubuli seminiferi partecipano alla biosintesi steroidea con formazione di testosterone dal progesterone; la produzione di testosterone da parte dei tubuli seminiferi è, comunque, 500 volte inferiore rispetto a quella ottenuta dal tessuto interstiziale. I tubuli seminiferi sarebbero molto più attivi nell'utilizzare steroidi androgeni prodotti dalle cellule di Leydig, come il testosterone che viene trasformato in diidrotestosterone (DHT) e androstanedioli a opera di una 5-alfa-reduttasi e una 3-alfa-idrossisteroidodeidrogenasi presenti sia nelle cellule del Sertoli che negli spermatociti.

Nelle cellule di Sertoli del ratto è stata inoltre individuata un'attività aromatasica che consente di trasformare il testosterone in estradiolo; nel testicolo umano tale attività sembra svolgersi anche a livello delle cellule interstiziali di Leydig. Gli estrogeni sembrano avere un'azione nella regolazione dei processi steroidogenetici che portano alla sintesi del testosterone. Le cellule dei tubuli non sembrano tuttavia sintetizzare quantità di androgeni tali da contribuire in maniera significativa al loro *pool* plasmatico; tuttavia contribuiscono a mantenere nel fluido tubulare concentrazioni di androgeni sufficienti per la spermatogenesi.

Anche nel testicolo umano la biosintesi degli steroidi parte dal colesterolo captato dal circolo e prodotto *in loco* per condensazione delle molecole di acetato. Il colesterolo entra nei mitocondri dove una 20-22-desmolasi interrompe la sua catena laterale generando il pregnenolone, steroide capostipite a 21 atomi di carbonio, che lascia i mitocondri trasferendosi nel reticolo endoplasmatico liscio per essere sottoposto alle successive reazioni metaboliche. La sintesi del testosterone si attua attraverso due principali vie metaboliche: la cosiddetta via delta-4 e quella delta-5. La prima, nella cui sequenza metabolica figurano steroidi con doppio legame tra C4 e C5, inizia dal progesterone, che viene idrossilato a 17-alfa-idrossiprogesterone e trasformato da una desmolasi in delta-4-androstenedione; successivamente, il delta-4-androstenedione, per trasformazione del gruppo chetonico in C17 in gruppo idrossilico, dà origine al testosterone, il più potente ormone androgeno.

Digitized by Google

La seconda via è costituita da una serie di steroidi con doppio legame tra C5 e C6; essa inizia dal delta-5-pregnenolone che viene idrossilato a 17-alfa-idrossipregnenolone e quindi trasformato da una desmolasi in deidroepiandrosterone (DEA) con un gruppo idrossilico in C3 e un gruppo chetonico in C17. Sul deidroepiandrosterone possono agire: *a*) una beta-ol-deidrogenasi e una delta-5-delta-4-isomerasi, con formazione di androstenedione e quindi di testosterone; *b*) una 17-beta-idrossilasi con formazione di un altro composto a debole attività androgena, il delta-5-androstanediolo, che presenta 2 gruppi idrossilici in C3 e C17. Questo composto viene quindi trasformato da una 3-beta-ol-deidrogenasi e da una delta-5-delta-4-isomerasi in testosterone.

La via metabolica preferita dipende dalle varie circostanze fisiologiche e dalla specie animale. Nel testicolo umano è preferita la via delta-5; questa via sembra essere l'unica presente nel testicolo fetale umano. Nel testicolo di ratto invece è preferita la via delta-4.

In ciascuna delle due vie operano 4 sistemi enzimatici secondo il seguente ordine: 3-beta-ol-deidrogenasi, 17-alfa-idrossilasi, 17-20-liasi e 17-beta-idrossisteroidodeidrogenasi per la via delta-4; 17-alfa-idrossilasi, 17-20-liasi, 17-beta-idrossisteroidodeidrogenasi e 3-beta-ol-deidrogenasi per la via delta-5. Oltre a queste principali categorie di enzimi, il testicolo possiede anche un sistema aromatizzante che trasforma il testosterone e l'androstenedione in composti a 18 atomi di carbonio, cioè l'estradiolo e l'estrone, i principali ormoni estrogeni. Nel tessuto testicolare dell'uomo, infine, sono stati individuati alcuni steroidi solfati, come il pregnenolone, il deidroepiandrosterone e l'androstenedione solfato; sono presenti, infatti, una solfochinasi e una solfatasi, cioè enzimi che introducono o rimuovono il gruppo solfato. L'impiego, da parte del testicolo, della via biosintetica dei solfati è ancora poco chiaro; tuttavia alcuni AA. ritengono che gli steroidi solfati rappresentano un *pool* di riserva immediato per steroidi non coniugati che, a loro volta, possono inibire la solfatasi steroidea.

V. TESTICOLO ED EPIDIDIMO; TESTOSTERONE.

Steroidogenesi ovarica

Durante il periodo fertile, l'ovaio umano, sotto il controllo gonadotropinico, produce ritmicamente 3 classi di steroidi: la prima a 21 atomi di carbonio, in cui figura il progesterone; la seconda a 19 atomi di carbonio, rappresentata dagli androgeni; la terza costituita da composti a 18 atomi di carbonio, cioè gli estrogeni 17-beta-estradiolo ed estrone, con l'anello A di tipo benzenico con 3 doppi legami. I compartimenti ovarici capaci di sintetizzare steroidi sono: il follicolo, il corpo luteo e alcune cellule del compartimento interstiziale. Il follicolo secerne prevalentemente estradiolo e androstenedione, il corpo luteo prevalentemente progesterone. Il progesterone, oltre che dal corpo luteo, viene sintetizzato anche dalle cellule tecali della granulosa del follicolo maturo. Nella fase follicolare del ciclo mestruale viene invece attivata la produzione degli estrogeni da parte delle cellule della granulosa del follicolo ovarico; gli estrogeni vengono anche prodotti dal corpo luteo durante la fase luteinica del ciclo.

La biosintesi, comunque, avviene attraverso uno schema comune a tutti i compartimenti ovarici, iniziando dal delta-5-pregnenolone fino al delta-4-androstenedione e al testosterone (via delta-4); il testosterone può derivare anche dalla via delta-5, ma, al contrario di quanto avviene nel testicolo e nella corteccia surrenale, la via prevalente nel follicolo umano è la via delta-4.

Il delta-4-androstenedione e il testosterone rappresentano i precursori degli estrogeni; infatti, un enzima specifico, l'aromatasi, trasforma il testosterone in estradiolo e l'androstenedione in estrone. Gli androgeni della via delta-5 non vengono trasformati in estrogeni, anche se subiscono l'azione dell'aromatasi; per questo si chiamano androgeni non aromatizzabili.

L'estradiolo è molto più attivo dell'estrone in rapporto alla potenza estrogenica; tuttavia i due estrogeni sono in equilibrio tra loro e possono trasformarsi l'uno nell'altro nel compartimento extraghiandolare.

Durante il periodo fertile della donna, l'estradiolo e il progesterone vengono prodotti soltanto dall'ovaio; al contrario, l'estrone e gli androgeni provengono anche dalla produzione surrenalica e/o dalla conversione periferica a partire da precursori steroidei.

V. anche: OVAIO, *fisiologia* (XI, 456); ESTROGENE SOSTANZE (VI, 347).

Surrene e steroidi sessuali

In condizioni normali, la produzione di androgeni e di estrogeni da parte del surrene è trascurabile in confronto alla produzione gonadica e il surrene non sembra svolgere alcun ruolo nella regolazione del ciclo mestruale nella donna o della funzione testicolare nel maschio; solo nel caso di iperproduzione patologica (tumori o difetti enzimatici) vi può essere un'interferenza sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi da parte del surrene.

Nell'uomo il corticosurrene produce una quantità molto piccola di testosterone e quantità più elevate di precursori che possiedono una scarsa attività androgenica, ma che possono essere metabolizzati a testosterone a livello periferico. Tali precursori sono il delta-4-androstenedione, il deidroepiandrosterone (DEA), il deidroepiandrosterone solfato (DEAS) e l'11-idrossi-androstenedione. Nella donna il testosterone circolante deriva in gran parte dalla conversione periferica del delta-4-androstenedione, in percentuale minore dal metabolismo del DEA e del DEAS e per circa il 25% dalla secrezione di surrene e gonadi. Durante la gravidanza il DEAS surrenalico viene convertito per il 50% in estradiolo a livello della placenta, dove vengono utilizzati precursori surrenalici per la propria steroidogenesi.

Il delta-4-androstenedione è metabolizzato perifericamente in estrone sia nell'uomo che nella donna; tale conversione può essere aumentata in varie condizioni, quali l'obesità e l'invecchiamento. Un fenomeno puramente surrenalico è il cosiddetto adrenarca, ossia l'aumentata produzione da parte del surrene di androgeni deboli (DEA, DEAS, androstenedione) prima della pubertà. In questo momento il surrene ha un particolare atteggiamento funzionale in quanto produce relativamente più androgeni e meno glicocorticoidi e mineralcorticoidi, modificando alcune attività enzimatiche della steroidogenesi. L'aumentata produzione di androgeni nell'adrenarca non sembra essere sotto il controllo dell'ACTH; alcuni AA. hanno addebitato tale fenomeno alla prolattina o ad altro ormone ipofisario stimolante gli androgeni, non ancora individuato. Recentemente, sulla base del riscontro di una correlazione tra livelli di DEAS e di endorfina e lipoproteina (LPH) nelle varie età, è stata ipotizzata l'esistenza di un effetto diretto o mediato di queste sostanze sulla secrezione androgenica surrenalica. Comunque, il significato dell'improvviso aumento degli androgeni surrenalici non è chiaro, anche se potrebbe trattarsi di un evento indipendente il cui risultato è la comparsa di peluria ascellare e pubica, senza apparente interferenza specifica sulla maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Gli androgeni di origine surrenalica partecipano alla

fase iniziale della pubertà, intervenendo nell'aumentato accrescimento staturale, nell'induzione della peluria pubica e nell'aumento iniziale del volume del pene e della clitoride; le successive tappe dello sviluppo puberale appaiono invece legate più strettamente alla maturazione dell'asse ipofisi-gonadi.

La maggior parte degli steroidi circolanti, come abbiamo visto, non provengono solo dalla secrezione di una ghiandola, ma da più ghiandole (gonadi, surreni) e dalla trasformazione periferica a partire da precursori steroidei. La quantità giornaliera di uno steroide immessa nel sangue circolante da parte di una singola ghiandola viene chiamata *ritmo di secrezione* (*secretion rate*); la somma delle quote secrete dalle varie ghiandole più quella proveniente dalla trasformazione periferica dei precursori viene indicata come *ritmo di produzione giornaliera* (*blood production rate*).

V. anche: SURRENALI GHIANDOLE.

Trasporto plasmatico degli steroidi

Sia gli androgeni che gli estrogeni sono secreti nel torrente circolatorio con andamento pulsatile e circolano nel sangue legati per la maggior parte a proteine specifiche, cui si legano anche gli steroidi surrenalici. Le proteine vettrici comprendono 4 classi di proteine plasmatiche.

1) L'albumina, la quale possiede una pressoché illimitata capacità di assorbimento, ma una bassa costante di associazione; il legame con l'albumina è quindi debole e aspecifico. L'androstenedione e il deidroepiandrosterone migrano legati prevalentemente all'albumina.

2) La *sex hormone binding globulin* (SHBG), una betaglobulina di p. m. di circa 80.000, composta di 2 o 4 subunità simili con raggio di Stokes medio di 38 Å. Questa betaglobulina appartiene alla classe delle glicoproteine con un residuo di circa il 18% di carboidrati, tra i quali spicca l'ac. sialico, che ha il compito di preservare la proteina dalla captazione epatica. Alla SHBG si legano, con affinità scalare, il diidrotestosterone (DHT), il testosterone, il 17-beta-estradiolo e l'estrone; il legame con questa globulina è forte e specifico. L'SHBG viene sintetizzata a livello epatico, ed è stata infatti localizzata all'interno degli epatociti con procedimenti di immunofluorescenza. La sua produzione è regolata da fattori ormonali, tra cui gli stessi steroidi sessuali; il fegato, in questo caso, si comporta come un organo bersaglio degli steroidi. La sintesi di SHBG è aumentata in condizioni in cui i livelli plasmatici di estrogeni sono elevati, mentre è inibita dalle alte concentrazioni di androgeni. Anche altri ormoni influenzano la sintesi di SHBG: il GH e la PRL tendono a diminuirne i livelli, gli ormoni tiroidei tendono, invece, ad aumentarli.

I titoli di SHBG sono i maggiori responsabili della percentuale di testosterone, DHT ed estradiolo liberi nel plasma, non solo a causa del suo legame specifico, ma anche in quanto la SHBG determina la frazione di questi ligandi che viene adsorbita all'albumina; dato che la quota libera, non legata alle proteine, è la sola a essere biologicamente attiva, questa proteina esercita una grande influenza su metabolismo e azione ormonale degli steroidi, tanto da avere rilevanza clinica in alcune situazioni patologiche. Paradigmatica è la sindrome di Klinefelter, dove, oltre alla diminuzione del testosterone totale, vi è una diminuzione della frazione libera di questo steroide per aumento della SHBG, dovuta probabilmente agli alti livelli di estradiolo circolanti; la cirrosi epatica, la steatosi e l'epatite cronica sono anche accompagnate da un aumento dei valori di SHBG con diminuzione del testosterone libero, il che spiegherebbe l'ipogonadismo e la ginecomastia dei maschi affetti da malattie croniche del fegato.

Anche alcuni farmaci sono capaci di indurre variazioni di concentrazione della SHBG. Lo spironolattone, ad es., che ha un'azione antialdosteronica, antiandrogena e debolmente progestinica, provoca una diminuzione del testosterone libero e un aumento dell'estradiolo libero; tali osservazioni contribuiscono a spiegare gli effetti secondari di questo farmaco, quali la ginecomastia, la diminuzione della *vis* e della *libido*. Il danazolo, un androgeno debole derivato dall'etisterone, provoca una diminuzione della SHBG con aumento della frazione libera del testosterone.

Recenti ricerche sembrano provare l'esistenza di una globulina specifica per l'estradiolo (E2BP).

3) La transcortina, o *corticosteroidbinding globulin* (CBG), lega soprattutto il cortisolo, il corticosterone e il progesterone; possiede anche una capacità legante per i 17-beta-idrossisteroidi. In pratica la sua affinità per gli steroidi sessuali è molto scarsa.

4) L'alfa-2-macroglobulina acida (AAG), il cui significato biologico rimane tuttora incerto, ma comunque di scarso interesse clinico.

Meccanismo di azione degli ormoni steroidi

Il modo in cui gli ormoni steroidi riescono a modificare struttura e funzioni dei loro organi bersaglio è stato chiarito nelle sue linee essenziali.

Questo meccanismo di azione sembra essere comune a tutti gli ormoni steroidi, e può essere schematizzato nelle seguenti tappe (v. anche: RECETTORI).

1. *Penetrazione degli steroidi nel citoplasma delle cellule bersaglio.* – Gli ormoni steroidi sono molecole liposolubili capaci di diffondere liberamente e rapidamente attraverso le membrane cellulari. È solo la quota libera plasmatica dell'ormone che è capace di diffondere.

D'altra parte, alcuni effetti degli steroidi a livello delle membrane citoplasmatiche suggeriscono un loro ruolo attivo nell'*uptake* degli ormoni steroidi.

2. *Legame dell'ormone con proteine specifiche solubili nel citoplasma: i recettori.* – Negli ultimi anni il concetto di solubilità del recettore nel citoplasma è andato incontro ad alcune critiche, poiché diversi AA. hanno evidenziato dei siti specifici leganti alcuni ormoni, associati con frazioni particolate delle cellule bersaglio: mitocondri, microsomi, membrana nucleare. L'ipotesi nuova che sta emergendo è che la solubilità del recettore nel citosol sia un artefatto che si verifica *in vitro* determinato dalle tecniche utilizzate per la sua preparazione. Recenti lavori hanno dimostrato che quando le cellule bersaglio degli estrogeni sono distrutte in condizioni blande di omogeneizzazione, la maggior parte del recettore degli estrogeni è associata con le frazioni particolate, mentre, usando condizioni più violente, esso è distribuito prevalentemente nella frazione solubile del citosol.

3. *Modificazioni del complesso recettore citoplasmatico-steroide.* – Il complesso recettore-steroide presente nel citoplasma non è in grado, così com'è, di penetrare nel nucleo e di legarsi al DNA. Esso acquisisce questa proprietà solo in seguito a una modificazione strutturale. Questo fenomeno è chiamato «trasformazione» del recettore e rappresenta l'evento critico per la traslocazione nucleare. La serie di eventi biochimici che porta alla trasformazione è ancora sconosciuta; sulla base di alcune osservazioni sperimentali sono state formulate alcune ipotesi: una di esse ipotizza un meccanismo di associazione e dissociazione di subunità; un tale meccanismo viene proposto per il recettore dell'estradiolo e del progesterone. Questo recettore presenta, in condizioni native, una costante di sedimentazione di 8-9 S. Esso è formato da un dimero con 2 subunità chiamate A e B, con costanti di sedimentazione 4 S. La subunità A presenta il sito di alta affinità per il DNA. Questo sito, nella forma nativa del recettore, sarebbe mascherato, ma dopo la trasformazione acquisirebbe la proprietà della nucleofilia.

Un'altra ipotesi, valida per quei recettori che non presentano modificazioni apparenti, è quella secondo la quale la trasformazione indurrebbe una mutazione conformazionale con esposizione di cariche positive sulla superficie della molecola, con aumento di affinità per il DNA.

Un'altra ipotesi prevede l'intervento di un altro fattore citosolico nella regolazione dei meccanismi della trasformazione. L'eventuale rimozione di un fattore citosolico spiegherebbe la trasformazione come effetto della dialisi o della semplice diluizione.

Una trasformazione quale risultato di una specifica attività enzimatica viene ipotizzata per quei recettori che presentano, come conseguenza della trasformazione, un cambio del punto isoelettrico contemporaneamente a una modificazione delle proprietà di sedimentazione. Fenomeni di proteolisi, acetilazione, sono stati di volta in volta presi in esame.

4. *Interazione del complesso recettore-ormone con i nuclei.* – Non è noto l'esatto sito accettoriale del complesso recettore-ormone a livello nucleare. I recettori degli ormoni steroidi interagiscono *in vitro* con molti componenti nucleari quali il DNA, l'RNA, le ribonucleoproteine, le proteine microsomali acide, basiche, istoniche e non istoniche. Tuttavia rimane il problema se tutti questi siti leganti siano fisiologicamente importanti o rappresentino invece un artefatto. Attualmente si ritiene che *in vivo* il complesso recettore-steroide sia capace di distinguere tra i vari siti e il legame avvenga quindi esclusivamente con quei siti che sono responsabili delle specifiche risposte ormonali. Successivamente è stato dimostrato che la matrice nucleare è capace di legare *in vitro* il complesso recettore-steroide. La matrice nucleare è un sistema costituito dalla lamina periferica del nucleo, da alcuni nucleoli, da ribonucleoproteine, dall'1-2% della cromatina e dal 5% delle proteine nucleari non istoniche. Questo sistema sembra essere direttamente coinvolto in fenomeni nucleari importanti quali la replicazione del DNA, la trascrizione, il *processing* e il trasporto dell'RNA.

Sembra, pertanto, che i geni regolabili dagli steroidi siano localizzati sulla matrice nucleare e che il complesso recettore-steroide trovi il suo bersaglio nucleare a livello di questa struttura.

5. *Effetto dell'interazione degli ormoni steroidi sul nucleo.* – Questo effetto è rappresentato dalla produzione di proteine specifiche da parte delle cellule bersaglio. Nelle cellule differenziate non tutto il DNA può essere espresso, ciascuna cellula è capace di produrre un numero limitato di proteine, che rappresentano solo una minima parte della propria capacità sintetica. Lo stesso ormone può quindi indurre la produzione di una proteina in una cellula bersaglio e di un'altra proteina in un'altra cellula. L'aumentata sintesi proteica in risposta agli ormoni steroidi è dovuta a un incremento dell'RNA messaggero.

Il modello di azione degli steroidi ora illustrato è anche chiamato *two steps* perché prevede il legame recettoriale a livello citoplasmatico (*step 1*) e la seguente traslocazione del complesso recettore-steroide nel nucleo (*step* 2). Recenti reperti hanno peraltro messo in evidenza una via alternativa che non prevede un recettore citoplasmatico dello steroide, ma la capacità di questo di legarsi direttamente a un recettore libero nucleare; questa situazione avrebbe un corrispettivo clinico in quei casi in cui, pur non mettendosi in evidenza un recettore citoplasmatico di un dato ormone, la risposta biologica del tessuto a questo steroide sussiste.

Un discorso a parte merita il meccanismo d'azione del testosterone, il più potente steroide androgeno. Questo ormone agisce direttamente solo su alcuni tessuti, come il tessuto muscolare, l'epididimo, i deferenti, le vescicole seminali (strutture che nel maschio derivano dal dotto di Wolff), mentre su altri tessuti, come prostata, uretra, genitali esterni e cute, agisce come preormone. Infatti in questi tessuti il testosterone, dopo diffusione attraverso la membrana cellulare e legame col recettore citoplasmatico, subisce una riduzione in posizione 5-alfa per l'azione di un enzima specifico: la 5-alfa-reduttasi; solo dopo essere stato ridotto a 5-alfa-diidrotestosterone (DHT) esso può entrare nel nucleo, fissarsi a recettori specifici ed esercitare la sua azione ormonale. Pertanto per distinguere quali bersagli siano sotto il controllo del DHT o del testosterone il metodo migliore è la valutazione della 5-alfa-reduttasi.

Metabolismo del testosterone

Solo il 3-4% del testosterone circolante viene captato dalle cellule degli organi bersaglio, come prostata, cute e, in parte, dalle cellule epatiche e viene ridotto a DHT dalla 5-alfa-reduttasi; il DHT viene ulteriormente ridotto a 3-alfa- e 3-beta-androstanediolo. La maggior parte del testosterone, più del 50%, subisce a livello epatico una riduzione della sua tipica struttura delta-4-3-cheto con l'introduzione di 4 atomi di idrogeno; viene inoltre ossidato il gruppo 17-beta-idrossi a 17-cheto con formazione di 2 isomeri, il 3-alfa-idrossi-5-alfa-androstan-17-one (o androsterone) e il 3-alfa-idrossi-5-beta-androstan-17-one (o etiocolanolone). Questi 17-chetosteroidi sono quindi eliminati con le urine quasi per intero, coniugati o con ac. solforico o con ac. glicuronico; il legame è di estere con l'ac. solforico e di etere con l'ac. glicuronico. Benché i 17-chetosteroidi, androsterone ed etiocolanolone, siano i principali metaboliti del testosterone, la loro escrezione urinaria non fornisce una guida attendibile circa la sua secrezione perché gli androgeni più deboli, quali il delta-4-androstenedione e il deidroepiandrosterone secreti in maggior quantità dalla corteccia surrenale, sono anche metabolizzati e ampiamente escreti sotto forma degli stessi metaboliti.

Un indice urinario alquanto migliore della produzione di testosterone è fornito dalla piccola quantità di tale ormone (1%) escreta nelle urine coniugata con l'ac. glicuronico e che è in buon rapporto con la produzione di testosterone negli uomini normali; negli ipogonadici e nella donna rappresenta invece un indice meno attendibile.

Una piccola percentuale di testosterone viene inoltre aromatizzata in periferia a estradiolo; la conversione di testosterone in estradiolo rappresenta la fonte principale, 60-75%, dell'estradiolo circolante nell'uomo.

Metabolismo degli estrogeni

Gli ormoni ovarici vengono rimossi dal sangue a opera del fegato in funzione inversamente proporzionale alla forza del loro legame con le proteine vettrici; la quantità di uno steroide rimossa dal sangue in un determinato periodo di tempo viene indicata come clearance metabolica dell'ormone: questo concetto vale per tutti gli steroidi. Il fegato coniuga estrogeni (v. ESTROGENE SOSTANZE, VI, 349) e progesterone (v. PROGESTERONE E PROGESTINICI) con l'ac. glicuronico; questi metaboliti vengono poi escreti con le urine. Il pregnandiolo-3-alfa-glicuronide è il principale metabolita del progesterone e l'estrone-3-glicuronide il principale metabolita del 17-beta-estradiolo. Sia l'estrone che l'estradiolo sono poi convertiti in estriolo, una sostanza estrogenica eliminata nell'urina il cui dosaggio assume notevole importanza durante la gravidanza.

Effetti biologici degli ormoni sessuali maschili

Gli androgeni, e in particolare il testosterone, promuovono lo sviluppo degli organi genitali (pene e scroto) e delle ghiandole sessuali accessorie (prostata e vescicole seminali). Inoltre inducono il manifestarsi dei caratteri sessuali secondari: comparsa dei peli al volto, ascelle e pube, abbassamento del tono della voce, incremento delle masse muscolari e dell'accrescimento staturale (con successiva saldatura delle cartilagini di coniugazione), modificazioni psichiche con tendenza all'aggressività e stimolo della *libido*. Tali manifestazioni si osservano nel maschio in una fascia d'età compresa tra gli 11 e i 14 anni, venendo a delineare la cosiddetta «crisi puberale». Il testosterone svolge inoltre un'azione fondamentale di stimolo, in sinergismo con la gonadotropina ipofisaria (FSH [*Follicle Stimulating Hormone*]) sul processo di maturazione delle cellule germinali all'interno dei tubuli seminiferi, risultando quindi di primaria importanza per la fertilità maschile. Tuttavia gli ormoni maschili, oltre agli effetti di tipo «androgenico» cui abbiamo fatto cenno, svolgono una serie di effetti di tipo «anabolico», stimolando la sintesi proteica anche in organi non coinvolti direttamente con la sfera riproduttiva. Infatti, accanto alla già citata azione di stimolo sull'apparato scheletrico e muscolare, sono da annoverare anche gli effetti trofici sul fegato e sui reni e l'azione di stimolo dell'eritropoiesi, forse tramite un'aumentata sintesi di eritropoietina.

Gli ormoni testicolari svolgono un ruolo importante anche durante la vita fetale, nella differenziazione sessuale sia del tratto genitale maschile interno che dei genitali

esterni. Nel feto, infatti, fino alla VII settimana di vita intrauterina sono presenti le strutture primordiali sia dei dotti genitali maschili (dotti di Wolff) che di quelli femminili (dotti di Müller). È l'attività secretoria dei testicoli fetali che determina, accanto all'involuzione delle strutture mülleriane, la completa maturazione dei dotti di Wolff. Tali eventi sono mediati da 2 differenti secrezioni del testicolo fetale: il testosterone e il cosiddetto «ormone antimülleriano». Il testosterone, prodotto dalle cellule di Leydig fetali, induce la differenziazione dei dotti di Wolff in epididimo, deferente e vescicole seminali, mentre l'ormone antimülleriano, una glicoproteina prodotta dalle cellule di Sertoli, è il responsabile dell'involuzione delle strutture mülleriane. Inoltre gli steroidi sessuali maschili sono essenziali per la differenziazione dei genitali esterni (pene e scroto) e della ghiandola prostatica. È da notare, tuttavia, a tale riguardo, che il testosterone non agisce direttamente come tale ma tramite la sua conversione a livello periferico in diidrotestosterone.

Oltre che sulla differenziazione morfologica degli organi genitali maschili, gli androgeni svolgono un ruolo importante, in alcune specie animali (roditori), anche sulla cosiddetta «sessualizzazione» delle strutture cerebrali che controllano la funzione riproduttiva. Infatti la caratteristica secrezione «ciclica» delle gonadotropine ipofisarie, tipica del sesso femminile e necessaria per l'ovulazione, è dovuta alla mancata impregnazione androgenica delle strutture cerebrali durante la vita fetale e neonatale. Viceversa la secrezione «aciclica» delle gonadotropine nel maschio è da attribuire all'azione degli androgeni sul S.N.C. durante tale periodo. Tuttavia, anche a tale riguardo, il testosterone non sembra agire di per sé ma tramite la sua conversione periferica in DHT o più probabilmente grazie alla sua aromatizzazione in estradiolo.

Effetti biologici degli ormoni sessuali femminili

Gli estrogeni inducono lo sviluppo e il trofismo degli organi genitali femminili e in particolare della vagina, delle tube e dell'utero, e inoltre della vulva e delle piccole labbra. Inoltre gli estrogeni sono i responsabili della comparsa alla pubertà dei caratteri sessuali secondari: aumento del tessuto adiposo, specialmente ai fianchi, sviluppo del seno, disposizione femminile dei peli pubici, aumento di dimensioni della pelvi.

A livello della vagina gli estrogeni provocano un ispessimento dell'epitelio con un aumento del contenuto in glicogeno, mentre il progesterone, prodotto dal corpo luteo dopo l'ovulazione, induce la regressione e desquamazione degli strati superficiali dell'epitelio vaginale.

A livello dell'utero gli estrogeni svolgono, in generale, un'azione trofica e stimolano l'attività contrattile del miometrio, mentre, al contrario, il progesterone ha un effetto inibente su tale attività. Inoltre l'estradiolo, nei giorni che precedono l'ovulazione, induce la produzione di un muco cervicale abbondante e poco viscoso, atto alla penetrazione degli spermatozoi, mentre il progesterone dà luogo alla formazione di un muco denso giallastro, impenetrabile da essi.

A livello dell'endometrio l'azione combinata e sequenziale degli estrogeni e del progesterone è responsabile di quel fenomeno, tipico della fase riproduttiva della vita della donna, che è il ciclo mestruale. Gli estrogeni, prodotti principalmente nella prima metà del ciclo mestruale (fase follicolare o estrogenica), stimolano la proliferazione dell'endometrio (fase proliferativa) mentre il progesterone, prodotto specialmente nella seconda metà del ciclo (fase luteinica), è responsabile dei fenomeni secretori che si verificano a carico degli elementi ghiandolari endometriali (fase secretiva).

Inoltre gli ormoni sessuali femminili, al pari di quelli maschili, esplicano effetti al di fuori della sfera riproduttiva sessuale: infatti mentre gli estrogeni posseggono una generica attività anabolica, i progestinici svolgono, al contrario, attività eccitocatabolica.

V. anche: ESTROGENE SOSTANZE (VI, 348).

Regolazione della steroidogenesi sessuale

La produzione degli o. s. è regolata da una serie di strutture la cui funzione si è venuta sempre meglio delineando negli ultimi anni. In particolare, due sono gli organi particolarmente coinvolti in tale attività: l'ipotalamo e l'ipofisi.

Controllo ipofisario della steroidogenesi testicolare. – L'ipofisi (v.) esercita un controllo diretto sulla produzione androgenica del testicolo tramite la secrezione della gonadotropina ipofisaria LH (*Luteinizing Hormone*). Tale ormone, legandosi a recettori specifici della membrana cellulare delle cellule di Leydig della gonade maschile, stimola la sintesi e la secrezione del testosterone e dei suoi precursori metabolici. L'azione dell'LH si realizza tramite l'attivazione dell'adenilciclasi della membrana cellulare con conseguente aumento dei livelli intracellulari di adenosinmonofosfato ciclico (AMPc). Tale nucleotide ciclico è responsabile dell'aumentata conversione del colesterolo a pregnenolone e quindi dell'attivazione della biosintesi steroidea. Un ruolo indiretto di regolazione della steroidogenesi testicolare è svolto anche da altri due ormoni ipofisari: la gonadotropina FSH e la prolattina (PRL). Infatti entrambi tali ormoni sono in grado di sensibilizzare le cellule di Leydig all'azione dell'LH inducendovi un aumento del numero dei recettori per tale gonadotropina.

Controllo ipofisario della steroidogenesi ovarica. – Anche la produzione di estrogeni e progesterone da parte dell'ovaio è regolata dall'attività di entrambe le gonadotropine ipofisarie. Infatti, mentre le cellule della teca interna possiedono recettori specifici per l'LH, che attiva la biosintesi steroidea dando luogo alla produzione di androgeni, le cellule della granulosa ovarica hanno, invece, recettori per l'FSH, che, tramite la stimolazione di un'attività aromatasica, induce la trasformazione degli androgeni in estrogeni.

Per quanto riguarda la produzione di progesterone, tale ormone è prodotto, essenzialmente, dal corpo luteo sotto il diretto controllo dell'LH. Anche per quanto riguarda la steroidogenesi ovarica, le gonadotropine ipofisarie agiscono legandosi a recettori specifici situati sulla membrana cellulare e, tramite l'attivazione dell'adenilciclasi, stimolano la produzione di AMPc.

Controllo ipotalamico della secrezione gonadotropinica ipofisaria. – L'attività ipofisaria di regolazione della steroidogenesi sessuale è, a sua volta, sotto il controllo di una ben precisa struttura neuroendocrina, l'ipotalamo mediobasale, tramite la produzione di un neurosecreto: il GnRH o LHRH (*Gonadotropin Releasing Hormone* o *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*). Si tratta di un decapeptide che, prodotto in alcuni nuclei ipotalamici e rilasciato da neuroni peptidergici a livello dell'eminenza mediana, giunge all'ipofisi anteriore tramite il sistema portale ipofisario.

Il GnRH è in grado di stimolare la liberazione di entrambe le gonadotropine ipofisarie, sebbene, in condizioni normali, nell'adulto, la risposta dell'LH sia notevolmente superiore a quella dell'FSH. A loro volta, i neuro-

ni peptidergici LHRH-secernenti sono sotto il controllo di neuroni monoaminergici situati nella regione preottica ipotalamica, i cui trasmettitori, denominati genericamente *monoamine*, sono: la dopamina, la noradrenalina e la serotonina. La noradrenalina è considerata lo stimolatore fisiologico del GnRH ipotalamico; la serotonina sembra avere, invece, un effetto inibente sulla secrezione di tale neurormone, mentre controversa è l'attività della dopamina a tale riguardo. Un ruolo importante sulla secrezione del GnRH svolgono anche altre sostanze, quali le prostaglandine (PGs) e i peptidi oppioidi endogeni. In particolare la PGE2, a livello ipotalamico, agisce come «ormone locale» con la funzione di mediatore fisiologico della stimolazione catecolaminergica del GnRH, mentre i peptidi oppioidi hanno un effetto inibente sulla secrezione di tale ormone.

Controllo gonadico della secrezione gonadotropinica ipofisaria. – La secrezione gonadotropinica ipofisaria è regolata, oltre che, come sopra accennato, da strutture neuroendocrine «alte», anche da segnali ormonali originatisi nelle ghiandole bersaglio periferiche (le gonadi). Più in particolare, gli steroidi sessuali sono in grado di controllare la secrezione ipofisaria di FSH ed LH tramite un sistema di *feedback* positivo e/o negativo (intendendosi per *feedback* positivo quel meccanismo per cui la secrezione di un ormone periferico è in grado di stimolare l'attività secretiva ipofisaria, per *feedback* negativo quello per cui la secrezione di un ormone periferico produce un'inibizione della funzione incretoria dell'ipofisi).

Feedback degli ormoni sessuali maschili. – Gli androgeni testicolari, e in particolare il testosterone (v.), sono in grado di inibire la secrezione di LH, mentre una sostanza proteica prodotta dalle cellule di Sertoli della gonade maschile, l'inibina, inibisce selettivamente la produzione di FSH ipofisario (*feedback* negativo). Tali dati sono ben in accordo con il rilievo clinico che la castrazione nel maschio è caratterizzata da elevati livelli plasmatici di entrambe le gonadotropine ipofisarie. Per quanto riguarda il *feedback* negativo operato dal testosterone sul rilascio di LH, la maggior parte delle evidenze sperimentali sembra indicare che tale ormone agisca direttamente a livello ipofisario sebbene un sito d'azione ipotalamico (sulla secrezione di LHRH) non possa essere escluso del tutto. Oltre ai meccanismi di *feedback* negativo descritti, numerose evidenze sperimentali indicano l'esistenza anche di sistemi di *feedback* positivo. Infatti l'estradiolo (prodotto anch'esso dalle cellule di Sertoli del testicolo) sembra essere in grado di stimolare il *release* di LHRH e quindi di LH.

Feedback degli ormoni sessuali femminili. – Gli steroidi ovarici, e in particolare gli estrogeni, sono potenti inibitori della secrezione gonadotropinica ipofisaria. In linea generale, l'effetto di inibizione è più marcato sull'increzione di LH che su quella di FSH. Anche tale dato sperimentale ben si accorda con il rilievo clinico dell'aumento dei livelli plasmatici e urinari delle gonadotropine dopo la castrazione o nella postmenopausa.

Non è chiaro, invece, se tale effetto inibente degli estrogeni sia la conseguenza di un'azione diretta a livello ipofisario o ipotalamico. Inoltre gli estrogeni sono in grado di operare anche un *feedback* positivo sulla secrezione di LH. Infatti, la somministrazione di tali ormoni in donne normali induce un'iperincrezione di LH. Tale effetto di stimolo degli estrogeni sembra avere un significato fisiologico importante nell'induzione della pubertà e del picco preovulatorio di LH. La maggior parte delle evidenze sperimentali sembra indicare come sito d'azione del *feedback* positivo degli estrogeni l'ipotalamo piuttosto che l'ipofisi.

V. anche: GONADOTROPI ORMONI (VII, 559); IPOFISI (VIII, 354; 384); IPOTALAMO (VIII, 460); IPOTALAMICI FATTORI (VIII, 439).

Cenni sull'impiego terapeutico degli ormoni sessuali maschili

La terapia con androgeni (tab. I) è indicata quando l'attività incretoria testicolare è compromessa a tal punto da ridurre la produzione di testosterone. In linea generale sono da preferire gli esteri a lunga durata d'azione, come l'enantato e il ciclopentilpropionato, per la loro praticità di somministrazione (200 mg i. m. ogni 2-3 settimane). Il testosterone propionato, un estere a breve durata d'azione, è ugualmente efficace, ma meno pratico per una terapia a lungo termine.

La somministrazione di metiltestosterone e di fluossimesterone può indurre alterazioni epatiche caratterizzate istologicamente da stasi a livello dei dotti biliari intraepatici e clinicamente dalla sintomatologia di un ittero ostruttivo. È da sottolineare che gli esteri a lunga durata d'azione non producono danni epatici.

Cenni sull'impiego terapeutico degli ormoni sessuali femminili

In generale gli o. s. femminili sono indicati nei seguenti tipi di terapia:

terapia sostitutiva, per compensare un'insufficiente ormonogenesi ovarica;

terapia inibente, per inibire una produzione ormonale ovarica non desiderata.

Terapia sostitutiva

Estrogeni. – I preparati estrogenici più frequentemente usati sono l'etinilestradiolo e gli estrogeni coniugati. Per quanto riguarda la dose è da tenere presente che 50-100 μg di etinilestradiolo o 2-4 mg di estrogeni coniugati, somministrati giornalmente per 2 settimane, inducono uno stato proliferativo dell'endometrio e conseguente-

TAB. I. COMPOSTI ANDROGENI PIÙ USATI IN TERAPIA

Preparato	Dose (mg)	Via di somministrazione	Frequenza di somministrazione
Testosterone propionato	25-50	i. m.	3 volte a settimana
Testosterone enantato	200	i. m.	ogni 1-3 settimane
Testosterone ciclopentilpropionato	200	i. m.	ogni 1-3 settimane
Testosterone undecanoato	80-160	orale	quotidiana
Fluossimesterone	5-10	orale	quotidiana
Metiltestosterone	20-30	orale	quotidiana
Mesterolone	50-100	orale	quotidiana

Digitized by Google

mente possono produrre un'emorragia da sospensione in pazienti con ridotta produzione estrogenica. Ovviamente, in alcuni casi particolari, come in donne in menopausa o ovariectomizzate, la dose da somministrare deve essere inferiore a quella che provoca emorragia da sospensione. Nei casi in cui gli estrogeni debbono essere assunti per lunghi periodi di tempo è preferibile somministrare tali ormoni in maniera ciclica al fine di mimare la fisiologica secrezione ovarica. V. ESTROGENE SOSTANZE (VI, 348).

Progestinici. – Il progesterone, o più in generale i progestinici, sono usati per produrre regolari emorragie da sospensione in donne con anovulazione cronica, nelle quali periodi di amenorrea si alternano a periodi di prolungate metrorragie. Tali forme di emorragie disfunzionali possono essere controllate con la somministrazione di progesterone ogni 4 settimane (100 mg i. m. di progesterone in olio) o di uno dei progestinici attivi per via orale: medrossiprogesterone acetato, 10 mg al dì per 3-5 giorni.

V. PROGESTERONE E PROGESTINICI (XII, 1082).

Terapia inibente

La principale indicazione per l'inibizione della funzione ovarica è la contraccezione. Attualmente le dosi di estrogeni e progestinici utilizzate nei contraccettivi orali sono molto più basse di quelle usate in passato. Uno dei principali problemi connessi all'uso degli anticoncezionali orali riguarda in generale gli effetti collaterali di tali sostanze, specialmente sull'apparato cardiovascolare. Infatti la morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari è sicuramente aumentata in donne che assumono estroprogestinici orali. In particolare è ben documentata una maggiore incidenza di tromboembolismi e ipertensione arteriosa come effetti collaterali di tali farmaci. In generale, tuttavia, il rischio «cardiovascolare» sembra essere estremamente ridotto in giovani donne (al di sotto dei 35 anni) mentre aumenta significativamente con l'avanzare dell'età. Un fattore che incrementa notevolmente tale rischio è il fumo di sigaretta, tanto da rappresentare una controindicazione assoluta all'uso di contraccettivi orali in donne al di sopra dei 40 anni. Un altro problema connesso con l'uso degli estroprogestinici si riferisce all'ipotetico effetto cancerogeno di tali sostanze. Tuttavia al presente non esistono evidenze sperimentali che indichino un'aumentata incidenza di neoplasie dell'apparato riproduttivo femminile in donne che assumono anticoncezionali orali.

V. ANTICONCEZIONALI FARMACI (II, 239); OVAIO (XI, 527).

Bibliografia

Baird D. T., Horton R. *et al.*, *Recent Prog. Horm. Res.*, 1969, **25**, 611.

Baird D. T., *Ovarian Steroid Metabolism and Secretion in Women*, in James V. H. T., Serio M., Giusti G. eds., *The Endocrine Function of the Human Ovary*, 1976, Academic Press, London, p. 125.

Bardin C. W., Paulsen C. A., *The Testis*, in Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1981, Saunders, Philadelphia.

Baulieu E. E., *Elements of a Forward Approach to the Mechanism of Androgen Action*, in James V. H. T., Serio M., Martini L. eds., *The Endocrine Function of the Human Testis*, I, 1973, Academic Press, London, p. 149.

Borthwick N. M., Smellie R. M. S., *Biochem. J.*, 1985, **147**, 91.

Celotti F., Massa R., Martini L., *Metabolism of Sex Steroids in the Central Nervous System*, in DeGroot L. J. *et al.*, *Endocrinology*, 1979, Grune & Stratton, New York.

Dufau M. L., de Kretser D. M., Hudson B., *Endocrinology*, 1971, **88**, 825.

Dunn J. F., Nisula B. C., Rodbard D., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, **53**.

Eiknes K. B., *Biosynthesis and Secretion of Testicular Steroids*, in *Handbook of Physiology*, Sect. 7, *Endocrinology*, vol. 5, 1975, American Physiological Society, Washington, p. 95.

Genazzani A. R., Facchinetti F. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, **57**, 56.

Grumbach M. M., *The Central Nervous System and the Onset of Puberty*, in Falkener F., Tanner J. N. eds., *Human Growth*, vol. 2, *Postnatal Growth*, 1978, Plenum, New York.

Harrison R. W., Fairfield S., Orth D. N., *Biochemistry*, 1975, **14**, 1304.

Inano H., *J. Steroid Biochem.*, 1974, **5**, 145.

Isidori A., *Andrologia*, 1981, **13**, 187.

Martin P. M., Sheridan P. J., *J. Steroid Biochem.*, 1982, **16**, 215.

McCann S. M., Ojeda S. R., *The Role of Brain Monoamines, Acetylcholin and Prostaglandins in the Control of Anterior Pituitary Function*, in DeGroot L. J. *et al.*, *Endocrinology*, 1979, Grune & Stratton, New York.

Moll G. W., Rosenfield R. L., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, **49**, 730.

Payne A. H., *Biochem. Biophys. Acta*, 1972, **258**, 473.

Pietras R. Y., Szego C. M., *J. Steroid Biochem.*, 1979, **11**, 1471.

Piva F., Motta M., Martini L., *Regulation of Hypothalamic and Pituitary Function: Long, Short and Ultrashort Feedback Loops*, in DeGroot L. J. *et al.*, *Endocrinology*, 1979, Grune & Stratton, New York.

Puca G. A., Nola E. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1977, **252**, 1358.

Reichlin S., *Neuroendocrinology*, in Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1981, Saunders, Philadelphia.

Ross G. T., Van de Wiele R. L. L., *The Ovaries*, in Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1981, Saunders, Philadelphia.

Serio M., Martini L., *Funzione secretoria del testicolo*, in Conti C., Isidori A., *Trattato di andrologia*, 1984, Piccin, Padova.

Sheridan P. J., Buchanan J. M. *et al.*, *Nature*, 1979, **282**, 579.

Yanaihara T., Troen P., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, **34**, 783.

ALDO ISIDORI, DOMENICO CONTE E CARLO TOSTI-CROCE

SESSUALI PSICOPATIE

F. *psychopathies sexuelles.* - I. *sexual psychopaties.* - T. *Psychopathiae sexuales.* - S. *psicopatías sexuales.*

SOMMARIO

Generalità

Col termine di *psicopatie* o *perversioni sessuali* noi definiamo, in accordo con la maggior parte degli studiosi, sindromi psicopatologiche caratterizzate da *alterazioni qualitative* dell'istinto sessuale. Dalla definizione risulta che variazioni puramente quantitative (iper- o iposessualità) non rientrano nel concetto di p. s. (Anche se la psichiatria classica parlava, ad es., di satiriasi [v.] per l'ipersessualità maschile e di ninfomania [v.] per quella femminile, alle variazioni quantitative della sessualità non viene attualmente riconosciuta autonomia nosografica).

Un'alterazione qualitativa dell'istinto sessuale è presente ovunque l'istinto non trovi la sua naturale soddisfazione nell'amplesso normale, bensì in atti che limitano, distruggono o sostituiscono il fine stesso, o addirittura si esplicano in rapporti con oggetto inadeguato. Propriamente le p. s. non rappresentano un quadro nosologico a se stante (e tanto meno «una malattia»); esse accompagnano i più svariati disturbi mentali e psichici, dalle nevrosi alle psicosi, dalle psicopatie cosiddette costituzionali alle forme essenzialmente cerebropatiche; costituiscono una sindrome, né più né meno che le allucinazioni o le idee deliranti. Tuttavia in clinica risulta utile circoscrivere, nel vasto campo delle p. s., un gruppo di infermi in

cui l'alterazione dell'istinto sessuale domina nettamente l'intero quadro psicopatologico e rappresenta quindi un vero centro morboso, intorno a cui si raggruppano gli altri sintomi. Sono queste le vere p. s. *sensu stricto*.

Classificazione

In una classificazione delle p. s. possiamo distinguere: 1) deviazioni dal normale oggetto sessuale; 2) deviazioni dal normale fine sessuale.

Nella prima categoria rientrano tutte quelle p. s. in cui l'istinto è deviato dal suo oggetto naturale e indirizzato ad altro (abnorme) oggetto di soddisfazione, e cioè: *a*) un essere umano dello stesso sesso (come nell'inversione, che ci appare nelle sue varie forme, quali omosessualità, bisessualità, alcune forme di transvestitismo); *b*) un essere umano ancora immaturo, un bambino (pedofilia); *c*) un animale (zoofilia); *d*) un cadavere (necrofilia); *e*) un oggetto inanimato (feticismo).

Nella seconda categoria della nostra classificazione rientrano invece tutte quelle p. s. in cui l'istinto è sì diretto verso un partner naturale (umano e di altro sesso), ma non al suo fine naturale (soddisfazione nella copula). Quest'ultimo è sostituito da un fine abnorme, che risulta: *a*) dalla deviazione dell'istinto verso zone somatiche inadeguate (*coitus in ore*, *in anu*, etc.); *b*) dalla fissazione dell'istinto in atti sessuali che normalmente hanno un carattere puramente intermediario, accessorio e preparatorio all'amplesso stesso (come nel caso dell'esibizionismo, del voyerismo, del sadismo, del masochismo).

La deviazione dell'istinto verso zone somatiche inadeguate è biologicamente comprensibile quando si rifletta che tali zone posseggono anche normalmente certe qualità erotiche (ad es., la bocca nel bacio) e che nell'infanzia esse costituivano per il bambino punti essenziali di rapporto con gli adulti (gran parte dell'attenzione e cura materna è volta, ad es., alla nutrizione e pulizia del bambino; bocca e ano, secondo Freud, rappresentano punti di contatto significativo, o *zone erogene*). La fissazione dell'istinto ad atti sessuali intermediari e accessori (ad es., esibizionistici, aggressivi, masochistici) risulta biologicamente comprensibile quando si pensi che tali atti (quali la denudazione, la «naturale» aggressività maschile, la «naturale» sottomissione femminile) costituiscono normalmente una premessa all'amplesso. Là ove per i più diversi motivi (ad es., impotenza, irraggiungibilità dell'oggetto sessuale, complessi nevrotici, etc.) il fine stesso, l'amplesso, risulti inattuabile, o il suo raggiungimento sia privo della naturale soddisfazione, può risultare un aumento di tensione libidica negli atti che normalmente costituiscono una semplice e breve preparazione al fine sessuale.

Etiologia

«Proprio sul terreno della vita sessuale si va incontro a particolari difficoltà, oggi veramente insolubili, se si vuol delineare un netto limite fra la semplice variazione nei limiti della norma fisiologica e la psicopatologia. In ogni persona sana esiste probabilmente un qualche particolare della vita sessuale da poter chiamare perverso. Anche nell'individuo normale il fine sessuale può apparire per un certo periodo della vita sostituito da una perversione».

In questi termini Freud richiamava, sin dal 1914, la nostra attenzione sulla vasta ubiquità delle p. s. e sulla necessità di accettare i problemi inerenti alle perversioni sessuali come problemi impliciti nella nostra stessa normale vita sessuale. «Ciò che è innato nelle perversioni sessuali è innato nella natura stessa dell'uomo» (Freud).

Per la prima volta nella storia della cultura umana e della medicina, il perverso sessuale, che tanto offende i sentimenti comuni, veniva compreso come esponente di problemi che riguardano profondamente noi tutti. Non è oggi più ammissibile parlare di aberrazioni sessuali come di fenomeni in se stessi conclusi e comprensibili senza uno studio critico di quei presupposti sociologici, culturali, ambientali, educativi, in cui fin dai primi anni di vita si va formando la vita sessuale e si precisa la norma comune.

In questa prospettiva un'etiologia puramente costituzionalistica delle p. s. appare superata. È forse utile ricordare a questo punto che perversioni sessuali non intervengono mai spontaneamente nel regno della vita animale, ma possono esservi indotte dall'uomo, ove questi intervenga con artefatti sui processi della natura.

Ancora meno provata della teoria costituzionalistica ci sembra quella fisiopatologica, che vorrebbe ridurre ogni p. s. a un (ipotetico) disturbo della vita somatica, e in particolare endocrina. Certamente ogni disturbo psichico va valutato e studiato *anche nelle sue dimensioni somatiche*, senza di cui la vita psichica è una mera astrazione mentale; ma la riduzione causale della psicopatia a fattori più elementari, di ordine rigorosamente somatico, è rimasta, alla luce delle ricerche moderne, una pura ipotesi. Il fatto incontestabile che taluni gravi comportamenti sessuali abnormi possano essere interrotti mediante la castrazione null'altro prova fuorché la necessità dell'esistenza di un istinto sessuale affinché possa esistere anche la perversione. Giova ricordare a questo punto le ricerche di M. Bleuler e della sua Scuola nel campo dell'endocrinologia psichiatrica, che illuminano anche il terreno delle p. s. Esse permettono fra l'altro la conclusione che una qualsiasi data alterazione del ricambio endocrino (ad es., l'eccesso o la deficienza di ormoni sessuali) può condurre a risultati psichici del tutto diversi a seconda della disposizione, costellazione sociale e situazione psicologica del soggetto in esame.

Patogenesi

Nella storia delle p. s. possiamo distinguere, grosso modo, tre indirizzi di studio che si sono andati susseguendo: quello essenzialmente descrittivo, che si rifà ai nomi di Krafft-Ebing, Binet, Bloch, Jager, Hermann, Friedländer, Mantegazza; quello psicoanalitico, legato al grande nome di Freud, e quello denominato oggi «antropologico», che comprende gli studi fondamentali di von Gebsattel, Strauss, Kunz, Boss.

Indirizzo descrittivo

È sterile dal punto di vista patogenetico; esso si limita alla raccolta, selezione, descrizione di fatti, storie e osservazioni cliniche, che ci lasciano intravedere le infinite sfumature e mescolanze delle varie forme, le innumeri aberrazioni individuali sia nei limiti della norma che nella psicopatologia; a questa abbondantissima documentazione clinica, non corrisponde, però, una solida e soddisfacente teoria unitaria.

Indirizzo psicoanalitico

Freud stabilì anzitutto l'enorme diffusione delle p. s.: atteggiamenti perversi della sessualità non mancano quasi in nessun individuo nevrotico e psicotico, non mancano inoltre nel vastissimo campo della prostituzione femminile; essi non mancano neppure nel bambino. È sullo studio della sessualità infantile che poggia la concezione di Freud. Nella tendenza del bimbo a scoprire i propri organi genitali e a esibirli nei giochi con i coetanei, nell'assenza della barriera della nausea e della vergogna (ad es., verso i propri escrementi), nella crudeltà di taluni impulsi infantili (ad es., verso animali o coetanei) Freud intravede i precursori fisiologici delle perversioni sessuali. È dalla progressiva fusione e organizzazione sintetica dei singoli *impulsi parziali (Partialtriebe)* dell'età infantile

(impulsi, ad es., analsadistici, esibizionistici, etc.) e dalla loro successiva subordinazione a una funzione matura, che tutti li trascende, che si sviluppa, secondo Freud, l'attività sessuale dell'adulto.

Là dove questa opera di organizzazione e di sintesi non riesce, dove singoli impulsi parziali acquistano una particolare intensità e autonomia durante lo sviluppo, che ne impedisce la subordinazione al fine unico, là dove tali impulsi parziali finiscono quindi col sostituirsi a ogni forma di attività sessuale organizzata verso un fine naturale e proprio dell'età matura, abbiamo l'insorgenza delle p. s. Ciò che noi chiamiamo perverso nell'età adulta non è altro, secondo questo punto di vista, che la scissione dell'attività sessuale matura nei suoi componenti ontogenetici che, non bene amalgamatisi durante lo sviluppo, si rendono autonomi e prendono quindi nell'attività sessuale dell'individuo il posto di quel che avrebbe dovuto essere l'istinto sessuale maturo. Ciò accade, secondo le osservazioni di Freud, dove due ordini di fattori patogenetici sono presenti: *a*) da un canto un ostacolo alla maturazione sessuale, ostacolo sia di ordine biologico (insufficienze costituzionali) che di ordine ambientale, sociale, educativo (atteggiamento ansioso o coercitivo od ostile da parte degli adulti verso ogni attività sessuale matura); *b*) d'altro canto, la difficoltà di sintesi degli impulsi parziali in una forma di attività matura qualora un singolo impulso parziale venga, attraverso la seduzione più o meno cosciente degli adulti circostanti, particolarmente eccitato a danno dell'intero complesso della maturazione sessuale (questo sarebbe, ad es., il caso dello psicopatico esibizionista, cresciuto in una famiglia particolarmente ostile a ogni forma matura di attività sessuale, ma nel cui intimo si svolgono, quasi inavvertitamente, episodi di esibizionismo fra madre e figlio). Il singolo impulso parziale acquista allora, attraverso la seduzione, con il tacito permesso a danno della proibita maturazione sessuale, un alto significato libidico nello sviluppo del soggetto; ulteriori difficoltà nella maturazione sessuale provocano regressioni a questo stadio dello sviluppo pregenitale, in cui la tendenza esibizionistica si sostituisce a ogni altra possibilità di vita sessuale.

Indirizzo antropologico

È di ordine più psicopatologico che propriamente patogenetico. Il rappresentante forse più significativo della corrente antropologica nel campo delle perversioni sessuali è von Gebsattel, il cui celebre lavoro «Ueber den Fetischismus» segna in effetti l'inizio dell'era antropologica nella psicopatologia sessuale. Per ben comprendere l'antropologia di von Gebsattel è bene rendersi conto del fatto che il concetto di persona svolge un ruolo centrale nel suo pensiero e si fonda essenzialmente sull'antropologia cristiana, in cui Dio vien concepito come «persona», che crea l'uomo a Sua immagine e somiglianza, a cui Egli si rivolge direttamente e che Egli redime dalla colpa. Questo rapporto fondamentale fra Creatore e creatura è il modello e la premessa di ogni rapporto e responsabilità umana, costituisce anche la premessa di ogni «normale» rapporto erotico, rivolto non solo alla presenza concreta dell'altrui, ma all'adempimento della sua essenza umana, alla vera comunione delle anime. (Si noti come il concetto di norma non viene qui stabilito dalla «cultura» o dall'organizzazione fisiologica della specie, ma dalla struttura ontologica della natura umana, riconoscibile essenzialmente attraverso la rivelazione divina o, in altre correnti antropologiche, come quella di Boss, attraverso la filosofia dell'esistenza). Il rapporto personale con l'altrui, la fondamentale relazione dell'io con il tu è per von Gebsattel il compito essenziale affidato all'uomo nel suo sviluppo. Le p. s. appaiono, in questa prospettiva, non come semplici aberrazioni dell'istinto sessuale, ma come manifestazioni di determinate posizioni dell'uomo di fronte a se stesso, al suo prossimo e al suo Creatore, e non sono quindi comprensibili al di là del concetto della responsabilità individuale. Esse hanno, in altri termini, significato antropologico. von Gebsattel ci mostra come nelle perversioni sessuali non si arrivi a un vero rapporto personale: l'io non sta di fronte al tu, a esso legato da affetto e responsabilità, ma dinanzi a un «tu» illusorio e apparente. Seguiamo l'A. nel suo eccellente studio sul feticismo, onde meglio comprendere tale concetto; von Gebsattel paragona il feticista a un bimbo, nel cui mondo primordiale non si è ancora ben delineata la separazione dell'io dal tu. Il bimbo che gioca con un pezzo di legno cui dà un nome umano e con cui discorre amorevolmente si trova ancora in uno stato primordiale dello sviluppo, in cui immagini interiori vengono esteriorizzate nell'oggetto di trastullo, ivi realizzate e comprese, senza che una vera comunione con un altro essere sia ancora possibile su questo piano di esistenza. Qualcosa di simile accade nell'individuo perverso: egli esteriorizza, ad es., nel feticcio quella visione interiore di femminilità che in lui si adombra e si sostituisce all'incontro e alla comunione con una vera compagna di amore.

Questo incontro e questa comunione destano angoscia e paura (situazioni, queste, i cui momenti genetici non si lasciano afferrare senza un preciso e lungo esame dei conflitti dell'infermo, ossia senza un metodo di psicoterapia analitica) e a esse sfugge il paziente, limitando i suoi rapporti con la creatura della sua fantasia, il feticcio. E là dove questo viene infine, per così dire, idolizzato, sostituendosi, mero frammento, alla realtà integrale ed essenziale della persona, del rapporto personale, ivi si determina quell'aberrazione distruttiva dell'esistenza umana, che la psichiatria cataloga nel concetto di p. s.

Quadri clinici fondamentali

Senza attenerci a minuziose descrizioni dei singoli quadri clinici (del resto estremamente polimorfi e raramente tipici), ci limitiamo a una breve esposizione dei più importanti.

L'omosessualità, data l'importanza dell'argomento e dei problemi particolari che esso investe, è stata trattata in una voce a parte (v. OMOSESSUALITÀ).

Coprofilia

È caratterizzata dall'interesse spiccatamente erotico verso feci ed escrementi, al cui contatto viene senza nausea raggiunto l'orgasmo (coito anale, coito o masturbazione nelle latrine e dopo l'imbrattamento con feci, etc.). Va interpretata come una particolare forma di regressione all'attività erogena della zona anale.

Esibizionismo e voyerismo

L'esibizionismo trova i suoi precedenti fisiologici nell'esibizionismo infantile, del bimbo che dal mostrare i propri genitali trae motivo di interesse e di curiosità, di contatto con i compagni del proprio e dell'altro sesso. L'esibizionismo interviene come perversione sessuale dell'adulto solo là dove il mostrare i propri genitali rappresenta un fine in se stesso, avulso dal naturale fine sessuale. L'esibizionista trae quasi sempre godimento dalla sorpresa e dallo spavento che egli induce nelle sue vittime, e tale godimento porta spontaneamente all'erezione e all'orga-

smo senza l'intervento di un alcun contatto fisico. È un aspetto caratteristico della psicopatologia esibizionista il senso di delusione e di angoscia che si impadronisce del paziente se la sua vittima reagisce positivamente alla sua esibizione, interpretandola come una gradita offerta sessuale. L'erezione scompare allora rapidamente e l'infermo si dà alla fuga. Tale perversione è frequente nell'uomo, rarissima nella donna. (È del tutto erroneo parlare di esibizionismo femminile dove non esista alcuna alterazione qualitativa dell'istinto sessuale, ma semplicemente una spiccata messa in mostra di qualità erotiche).

L'esibizionismo è vicino al voyerismo, in cui l'orgasmo viene raggiunto spiando gli amplessi altrui. Lo studio analitico di tutti questi pazienti mostra la grande importanza dei rapporti visivi durante lo sviluppo della sessualità (seduzioni visive, etc.).

Feticismo

È una delle più interessanti e importanti p. s. I suoi limiti con la norma sono sfumati: come un'immagine sacra può misticamente adombrare la realtà incommensurabile di Dio e divenir trasparente per una visione meditativa (ma non già essa stessa oggetto di adorazione), così la voce dell'amata, i suoi capelli, i suoi occhi, il suo vestito, i suoi oggetti personali possono acquistare in ogni normale relazione di amore (e soprattutto quando l'oggetto sessuale è irrangiungibile, come nell'amore romantico) un significato simbolico, atto a rappresentare il tutto per la parte, l'unicità della figura attraverso un suo tratto costitutivo essenziale o magari accessorio. Ma qualora la parte, anziché ricordare il tutto, rappresentandolo parzialmente, si sostituisca a esso, di conseguenza distruggendolo; qualora essa (un paio di scarpe femminili, un guanto, una sciarpa) non abbia più che un rapporto del tutto contingente, periferico, con la figura e l'essenza umana e divenga infine essa stessa oggetto del trasporto amoroso, mentre la persona umana cui l'oggetto appartiene scompare nell'anonimità e non desta più interesse alcuno, anzi viene sfuggita, si è in pieno nel campo della perversione feticista, intendendo per feticcio l'oggetto materiale che nella relazione amorosa sostituisce il compagno, così come un idolo si sostituisce a Dio nella perversione dell'esperienza religiosa. Il feticismo è una perversione tutt'altro che rara nelle sue forme minori, che non escludono ancora completamente il rapporto bipersonale, ma ne limitano la validità alla presenza obbligatoria di un feticcio (questo è, ad es., il caso di un infermo incapace dell'amplesso con una donna che non indossi un paio di calze nere o un paio di guanti di velluto durante l'atto stesso); nelle forme maggiori il rapporto fra feticista e feticcio è di natura esclusiva, non permette la presenza di un partner e l'intensità dell'impulso perverso non arretra di fronte a situazioni criminali (è questo il caso classico del feticista che ruba intere collezioni di scarpe femminili in albergo, mutande e calze nei negozi, servendosene quindi nelle sue pratiche masturbatorie). Talora l'orgasmo interviene, spontaneamente, all'atto stesso del furto, come nel caso di quelle cleptomanie a sfondo chiaramente erotico che costituiscono vere e proprie varietà feticistiche. Il feticismo è assai più frequente nell'uomo che nella donna.

Necrofilia

È la tendenza al rapporto sessuale con cadaveri. È accoppiata spesso a impulsi sadici, che si manifestano nello scempio e nella mutilazione del cadavere durante o dopo l'atto sessuale. Nei casi più lievi la necrofilia si limita ad atti di masturbazione in presenza di cadaveri (in sale mortuarie, nei cimiteri). Nei casi più gravi il perverso procede alla soppressione della vittima, onde usufruire del cadavere e farne scempio.

Pedofilia

È il rapporto sessuale dell'adulto col bambino. Nella maggior parte dei casi essa si limita alla seduzione del bimbo a rapporti di onanismo reciproco; più raramente si conclude in atti di violenza sessuale. La pedofilia è più frequente negli uomini che nelle donne (che per natura hanno un rapporto più intimo e materno col bambino). Essa è frequente, da un canto, in individui timidi, sessualmente e socialmente malsicuri, di debole costituzione sessuale, incapaci di perseguire un normale oggetto sessuale e che cedono alla tentazione di una facile soddisfazione con oggetto infantile (numerosi fra questi pazienti soprattutto i maestri e gli educatori, così come per ovvi motivi sociali molti morfinomani si reclutano nell'ambiente medico). La pedofilia è, d'altro canto, non infrequente fra gli oligofrenici, che, in seguito al loro basso livello intellettuale, non trovano una possibilità di contatto significativo con adulti e si sentono più a loro agio con esseri ancora fisiologicamente immaturi.

Transvestitismo

La perversione è, in questo caso, caratterizzata dalla tendenza del malato a portare abiti, fogge e costumi del sesso opposto. L'abito e la capigliatura, le apparenze formali della persona svolgono un ruolo predominante nel transvestitismo; ma la perversione può affettare anche il proprio nome, il genere di lavoro, l'intero stile di vita. La preferenza di base del soggetto è eterosessuale, anche se solo raramente si registrano rapporti con parecchie donne. I comportamenti omossessuali sono occasionali, e il transvestitismo vero va distinto dal transvestitismo occasionalmente usato dagli omosessuali maschi.

V. anche: TRANSVESTITISMO.

Transessualismo

Con tale termine comprendiamo tutti quegli individui che soffrono profondamente del sesso assegnato loro dalla anatomia del loro corpo. In questa categoria possono rientrare anche alcuni transvestiti che si sforzano di acquisire con le vesti certe caratteristiche del sesso opposto. La maggior parte dei transessuali sono maschi: la proporzione con le donne è di 6 : 3.

Secondo Bräutigam vi è un maschio transessuale ogni 40.000 sani e una donna per 100.000.

Il transessuale differisce dall'omosessuale in due atteggiamenti fondamentali: rinnega il proprio sesso e non ha alcuna ostilità verso i membri del sesso opposto.

Le basi biologiche e psicologiche del transessualismo sono tuttora oggetto di investigazione e il trattamento va dalla psicoterapia, che promuove l'accettazione del sesso anatomico, fino all'endocrinoterapia e alla chirurgia, che, viceversa, vanno incontro alla richiesta dei pazienti di invertire il proprio sesso, con risultati discutibili e instabili.

V. anche: TRANSESSUALITÀ.

Sadismo e masochismo

Il sadismo è presente come perversione sessuale in quei casi in cui l'orgasmo viene raggiunto attraverso maltrattamenti inferti alla vittima: dalle umiliazioni sessuali alle percosse fisiche, strangolamenti, morsi, ferite e, nei casi più gravi, alla soppressione e allo scempio fisico della vittima. Mentre in queste ultime forme ogni luce di amore si spegne nell'orgia sadistica, sono note molte forme di

psicopatia sadistica in cui, attraverso la perversione, e solo attraverso essa, un contatto affettivo, naturalmente deficitario, viene raggiunto con la compagna, e questa viene idealizzata proprio per la sua capacità a corrispondere masochisticamente agli impulsi del paziente (Boss).

Il masochismo è il comportamento opposto al sadismo e consiste nel raggiungimento dell'orgasmo sessuale mediante maltrattamenti cercati dal soggetto e da questo richiesti al partner.

Zoofilia

È il rapporto sessuale con gli animali. È più frequente negli uomini che nelle donne. Raramente è dovuta a una deformazione permanente della sessualità; per lo più, invece, la riscontriamo tra taluni pastori e nomadi che per intere stagioni vivono quasi esclusivamente fra animali, con essi familiarizzati, e senza possibilità di contatto con donna, oppure in taluni psicopatici ipersessuali a scarso contatto affettivo, incapaci di adattarsi ai sentimenti e bisogni naturali di una compagna. La zoofilia è sempre l'espressione di una profonda solitudine sessuale.

Ricerche recenti

La clinica delle perversioni sessuali distingue oggi questi disturbi non solo secondo l'oggetto e il fine dell'atto sessuale, ma anche secondo la struttura del soggetto. Si distinguono così anche: 1) la diversa intensità della perversione; 2) la sua posizione nella struttura della personalità; 3) la sua dimensione egoica; 4) la sua espressione simbolica.

L'*intensità* è graduata diversamente a seconda che la perversione sia un atto *sporadico* come in certi delitti adolescenziali o una *reazione ripetitiva* a un profilo conflittuale abituale (come quando la perversione si configura sempre in determinate situazioni critiche nella vita del soggetto), oppure un *orientamento definitivo* della sessualità, o infine (Giese, 1962) uno *sviluppo progrediente*, come nei casi in cui essa funziona come una droga e comporta una dipendenza sempre maggiore.

La *posizione nella struttura della personalità* permette di distinguere il sintomo isolato, che appare e viene vissuto come un'isola emotiva nel contesto del carattere (Morgenthaler, 1984) dalla nevrosi impulsiva, ove la dinamica distruttiva lascia inferire una struttura frammentaria della vita istintuale, e infine dalla struttura caratteriale perversa, ove la perversione sembra permeare l'intera personalità.

La *diversa egoificazione* della perversione si lascia cogliere nella distinzione fra forme *distoniche* nei riguardi dell'Io (quando, cioè, il soggetto avverte la perversione come disturbo, reagisce a essa con vergogna, senso di colpa; e forme *sintoniche*, ove l'Io si identifica con la perversione e, al limite, la giustifica e razionalizza, come in certe forme di pedofilia ideologizzata).

Nell'*espressione simbolica* della p. s. si possono distinguere sette diversi significati: 1) la *dimostrazione di maschilità*, come nell'esibizionismo e in certe prese di possesso sadiche, in pazienti altrimenti tormentati da sensi di inferiorità sessuale e che nella vita antecedente mostrano profondi disturbi nel rapporto col padre; 2) la *fuga dalla genitalità*, difesa opposta alla precedente e caratteristica della pedofilia non aggressiva, ove la regressione del soggetto è evidente; 3) l'*odio* e la *rabbia*, presenti nelle forme più distruttive; 4) l'aspetto *oppositivo*, che si osserva in pazienti usualmente inibiti, dipendenti, passivi, i quali, nell'ambito della perversione, si affermano come disinibiti, indipendenti, attivi e mostrano così nel contrasto una dialettica fra perversione e coercizione della personalità; 5) l'*onnipotenza*, caratterizzata da fantasie grandiose, presenti in un buon quarto dei casi, soprattutto in delitti sessuali aggressivi (Schorsch e Becker, 1977); 6) il *riempimento del vuoto interiore* messo in luce particolarmente da Lichtenstein (1970), per cui la perversione acquista per il soggetto una funzione *riparativa*, gli dà la sensazione di esistere, di avere un'identità, o serve di difesa contro la depressione; 7) la *realizzazione identificatoria* di desideri, presente soprattutto nella pedofilia.

Naturalmente questi diversi aspetti possono coesistere in diversa misura nel singolo caso. La loro precisazione rappresenta un progresso nei confronti di teorie precedenti e opposte, nelle quali le perversioni sessuali erano viste o come realizzazioni simboliche della *libido* (Boss) o, viceversa, alla sola insegna di impulsi distruttivi (von Gebsattel).

Lo studio moderno delle p. s. si distingue dalle nozioni vigenti al proposito nei decenni passati per le seguenti caratteristiche.

a) Anzitutto è stata scoperta una psicodinamica complessa, in principio simile a quella delle nevrosi, per cui il termine di «p. s.» appare ormai superato. Le perversioni sono quindi varianti delle nevrosi e l'aberrazione sessuale è solo il sintomo socialmente più appariscente, in realtà incastonato in sindromi narcisistiche, falliche, depressive, etc., della personalità.

b) La suddivisione classica fra i diversi aspetti clinici della perversione (esibizionismo, feticismo, etc.) rimane certamente valida ai fini nosologici e medicosociali; ma essa viene completata dalla descrizione di differenti strutture caratteriali, le quali comportano diversi tipi di personalità psicopatologica non specifici per i diversi contenuti delle perversioni stesse.

c) Mentre, fino ad alcuni decenni orsono, esisteva uno iato fra le descrizioni cliniche, fenomenologiche e psicoanalitiche, oggi (Schorsch *et al.*) si è sviluppata una concezione clinicoanalitica che, da un canto studia le strutture psicodinamiche nascoste dietro i comportamenti, ma dall'altro evita le affermazioni speculative per sostituirle con analisi fattoriali precise.

La *paura della donna* adulta sta alla base di una *prima* dimensione psicodinamica delle perversioni sessuali: il *disturbo della identità maschile*.

Il concetto freudiano classico, che la paura della castrazione, a sua volta erompente da ansie edipiche, svolga un ruolo fondamentale, si abbina al concetto moderno (che può forse spiegare la «scelta» del sintomo perverso) che angosce precoci vengono attualizzate dal conflitto sessuale; ad es. ansie di morte e di annientamento, le quali appaiono radicate nelle proiezioni postnatali e quindi in un'arcaica simbiosi psichica con la madre, mai sufficientemente risolta; ansie di separazione dalla madre o di inglobamento nella figura materna, dovute a una persistenza di valenze narcisistiche della personalità.

Un motivo per cui tali ansie sfociano nell'*aggressività* costituente la *seconda* principale dimensione psicodinamica di molti perversi, viene oggi visto sia nella virulenza stessa di tali ansie (queste risultano infatti proporzionali all'aggressività; già piccole offese narcisistiche fanno scattare il meccanismo ansia-aggressività nell'incontro col paziente) sia nel potenziale distruttivo insito nella costituzione. Mentre l'aggressività normalmente necessaria per operare la separazione infantile dalla madre è insufficiente, rimane preponderante la sua componente orale-distruttiva, visibile poi, sia nelle sue eruzioni perverse, sia nella disforia depressiva. L'insufficiente controllo dell'aggressività risulta a sua volta in ansie, perdita della stima di sé, crisi dell'identità, e così, circolarmente, in nuove ondate di aggressività.

Una *terza* dimensione psicodinamica sta nell'organizzazione narcisistica della personalità, visibile nel sovrainvestimento del proprio corpo, nel concetto negativo del Sé (1/4 dei casi), nel-

l'immagine disarmonica del Sé (1/5 dei casi), come nei vissuti di vuoto, di nullità, di assenza di valori, di odio di sé, etc., che caratterizzano questi malati, o, all'opposto, nel senso di grandiosità e onnipotenza.

Una *quarta* dimensione psicodinamica, intessuta con le prime tre, è il disturbo della relazione oggettuale. La perversione sessuale è contemporaneamente un profondo disturbo della relazione umana, che si attualizza in particolare nei riguardi del partner sessuale, ma investe, più o meno, tutta la sfera sociale. I partner vengono posseduti, sottomessi, idealizzati, svalutati, abbandonati, manipolati, etc. Questi moduli di comportamento si ripetono in psicoterapia nel rapporto transferale.

La perdita più o meno grave del senso di colpa, del senso di identificazione con la vittima, del rimorso, etc., rientrano nella struttura del rapporto. Quest'ultima appare conservata solo in un 1/5 dei casi, mentre essa è profondamente lesa almeno in 1/3 di essi, o, all'esterno anche del tutto dissolta.

Attraverso l'analisi fattoriale del comportamento è stato possibile sceverare 10 diverse «strategie» caratteristiche delle perversioni sessuali: paura della prossimità nel rapporto o ricerca della dipendenza (23,2% della varianza totale); aggressione manipolativa, indiretta (10,5% della varianza totale); fuga in un mondo ideale fantasticato (9,4% della varianza totale); aggressione manifesta (7,1% della varianza totale); autoaggressione (5,8% della varianza totale); iperattività (5,2% della varianza totale); chiusura al rapporto e fuga nel rapporto anonimo (4% della varianza totale); compensazioni mediante adattamento e prestazione (3,3% della varianza totale); dimostrazioni di infantilismo (3,3% della varianza totale); rappresentazione forzata di sé (3,2% della varianza totale).

Di particolare importanza è *l'aggressività come dimensione della personalità*. Quella manipolativa, presente in 1/3 dei pazienti di Schorsch *et al.*, mostra all'esame analiticofattoriale un rapporto significativo con l'aggressività sessuale ($p < 1\%$) nonché con l'intensità della devianza ($p < 5\%$). In questo quadro prevalgono i pazienti più gravemente disturbati ($p < 5\%$) con un'identità maschile frammentata ($p < 1\%$), aspetti grandiosi dell'immagine di Sé ($p < 1\%$), forte potenziale aggressivo ($p < 1\%$), debole controllo dell'aggressività ($p < 1\%$), scarsa capacità a legarsi nel rapporto ($p < 1\%$), difettosa integrazione sociale ($p < 1\%$), criminalità non sessuale ($p < 1\%$) e alcolismo ($p < 5\%$). L'aggressività manifesta mostra egualmente un rapporto significativo con la sintomatologia sessuale ($p < 5\%$), con l'intensità della devianza ($p < 5\%$), con gli aspetti grandiosi ($p < 1\%$), con la debolezza dell'autocontrollo ($p < 1\%$), con l'insufficienza del legame sociale ($p < 1\%$), con la criminalità non sessuale ($p < 1\%$) e con la cattiva integrazione sociale ($p < 1\%$). Nel campo dell'autoaggressione notiamo ancora un rapporto significativo col decorso progressivo della perversione ($p < 5\%$), con un concetto fortemente negativo di Sé ($p < 1\%$) e con uno stato d'animo depressivo ($p < 1\%$).

Terapia

Non vi sono, nella terapia delle p. s., che due possibilità veramente capaci di modificare la perversione: 1) la psicoterapia; 2) la castrazione chirurgica o medica.

1) La *psicoterapia* delle perversioni sessuali è stata a lungo malcompresa e trascurata, sia per il prevalere in essa di tecniche puramente aversive, avvertite quindi come punitive dai pazienti, sia anche perché pregiudizi psichiatrici la ostacolavano: così quello che mancasse nel malato una motivazione vera e propria a causa del godimento e del senso di trionfo ricavato dalla perversione, anche a voler considerare quest'ultima come compensazione di traumatismi subiti nel passato. È solo in epoca più recente, con Giese e Weber (1983), Mathis e Collins (1970), con Petri (1980), Schorsch *et al.* (1985), che la psicoterapia è stata rivalutata, sino al punto da venir oggi applicata anche senza essere coadiuvata da antiandrogeni (Schorsch *et al.*) e con almeno un 50% di risultati utili. Trattasi di una psicoterapia essenzialmente individuale, almeno nelle prime fasi, date le scarse capacità di affiatamento e di integrazione nel gruppo, e inoltre di un procedimento che inizia con delle tecniche comportamentiste per finire col mediare al paziente nozioni fondamentali sul significato del sintomo e delle strutture psicodinamiche a esso sottostanti nel contesto della biografia tutta. È stato quest'ultimo approccio a farci rilevare come sentimenti di colpa, di vergogna, di paura siano nascosti dietro atteggiamenti di superficie, quali sfida alla società, ostinazione, indifferenza, opposizione, che sembravano limitare grandemente ogni approccio psicologico. Almeno 1/4 dei casi appare oggi motivato nel senso tradizionale della parola. Ma anche negli altri è divenuto possibile sollecitare, attraverso l'esperienza del rapporto col medico, una motivazione secondaria. Una sofferenza psichica che sollecita infine l'aiuto psicoterapeutico è risultata presente almeno nell'85% dei casi. È importante che lo psicoterapeuta non si lasci fuorviare da comportamenti di facciata, come la tendenza del paziente a sottomettersi delegando ogni responsabilità al medico e senza partecipazione attiva al processo terapeutico (atteggiamenti infantili) oppure la tendenza al rifiuto, alla sfida, alla manipolazione come difesa da emozioni negative. L'autonomia del paziente e l'appello al suo senso di responsabilità devono sostituire nel terapeuta quel controtransfert negativo che viene facilmente evocato da pazienti asociali e in conflitto con la giustizia.

Sono stati recentemente (Schorsch *et al.*) descritti diversi gradini di tale sviluppo terapeutico, che si possono riassumere in 6 punti: 1) comprensione del paziente come accesso al suo mondo interiore; 2) precisazione della problematica sottostante il sintomo perverso; 3) analisi delle strategie comportamentali con cui il paziente risolve in modo psicopatologico i suoi problemi; 4) interazione col malato sfruttando le sue offerte simboliche e reali di comunicazione; 5) approfondimento del piano semantico su cui è possibile stabilire un rapporto stabile col malato; 6) sanatoria della situazione psicosociale attuale. Riguardo a quest'ultimo punto è risultato necessario allargare la terapia dalle tecniche behavioristiche e dai moduli di comprensione psicodinamica agli aiuti pratici di vita sociale, come abitazione, lavoro, situazione economica, ossia adattare la psicoterapia a tutte quelle tecniche, non solo confrontative, ma anche pragmatiche, che fan parte degli interventi psicologici moderni in situazioni di crisi sociale. Essenziale è però, al di là di tali misure, l'evocare nel paziente una percezione di sé più profonda, senza cedere alla tentazione di centrare tutta la psicoterapia sul sintomo perverso.

In pazienti che non hanno un accesso profondo alle loro emozioni è risultato utile limitare la psicoterapia al «piano orizzontale» del comportamento (Grawe e Dziewas) con metodi stimolanti anzitutto l'autocontrollo; mentre in altri, soprattutto quelli in cui il sintomo è distonico, rispetto all'Io, risulta spesso possibile arrivare alla comprensione comune delle ansie e tensioni nascoste nella perversione. Almeno in 1/5 dei pazienti è stato possibile applicare uno stile terapeutico di interventi profondi che completa l'approccio «orizzontale» con quello «verticale».

La psicoterapia delle p. s. è oggi uno dei migliori contributi della psicoterapia moderna, perché attuata in gruppi di pazienti tradizionalmente restii ai trattamenti psicologici, in individui cosiddetti psicopatici; essa richiede, però, oltre a un'esperienza psicologica, anche una supervisione continua.

Altri AA. propongono il trattamento dei pazienti in cliniche specialistiche per i delinquenti sessuali, quali sono state sviluppate da Stürup in Danimarca, Roosenburg in Olanda e in numerosi istituti americani e più recentemente anche tedeschi. La psicoterapia di gruppo viene incontro, specie nel trattamento di elementi giovanili, ai bisogni di integrazione sociale. Ansie, invidie, ostilità, traslazioni e identificazioni reciproche in individui spesso privi di introspezione psicoanalitica e portati all'*acting out* si lasciano elaborare in gruppo, specie se quest'ultimo, come avviene in istituti specializzati, viene affiancato da pazienti già trattati e dimessi, che dal di fuori contribuiscono con le loro esperienze sociali all'attività psichica del gruppo. Così, l'esperienza moderna ci dice che i processi di socializzazione sono in questo campo più terapeutici di quelli puramente cognitivi.

2) La *castrazione*: *a*) quella chirurgica viene oggi considerata da molti come una «resa dei conti» più che come una vera terapia, tanto più che, mentre ricerche più antiche (Langelüddeke) deponevano per una percentuale di ricadute bassa, dati più recenti (Heim, 1977) arrivano a conclusioni molto più scettiche. Dopo l'introduzione degli antiandrogeni, che, in principio, hanno effetto simile ma reversibile, la castrazione chirurgica appartiene ormai solo alla storia.

b) Di grande interesse per i delinquenti sessuali sono oggi, appunto, gli antiandrogeni. I risultati (Laschet) sono particolarmente favorevoli nei pedofili incapaci di sublimazione e con forti tensioni instintuali.

c) Una terza via è stata aperta dagli interventi stereotassici. In seguito a nuovi studi anatomici e fisiologici (Kluever e Bucy, McLean, Orthner) è divenuto possibile eliminare il nucleo ipotalamico ventromediale (Roeder, 1966; Orthner, 1969; Roeder, 1970), modificando così la tensione sessuale.

Un'analisi critica dei risultati non dà tuttavia sufficiente affidamento (Rieber *et al.*, 1976; Sigusch, 1977; Schorsch e Schmidt, 1979).

Il ricorso a terapie che comportano conseguenze così gravi è collegato con l'impossibilità di modificare in altro modo i comportamenti sessuali abnormi del soggetto, qualora lo portino a compiere ripetutamente atti di violenza sui partner.

Bibliografia

Benedetti G., *Psyche*, 1953, **7**.
Bleuler M., *Endokrinologische Psychiatrie*, 1954, Thieme, Leipzig.
Boss M., *Senso e contenuto delle perversioni sessuali*, 1962, Sugar, Milano.
Bräutigam W., *Z. Psychother. Med. Psycol.*, 1966, **16**, 105.
Bräutigam W., *Die sexuellen Verirrungen*, in *Psychiatrie der Gegenwart*, 2/1, 1972, Springer, New York.
Freud S., *Opere complete*, 1967-1980, Boringhieri, Torino.
Gebsattel von E., *Prolegomena zu einer medizinischen Anthropologie*, 1954, Springer, Berlin.
Giese H., *Psychopathologie der Sexualität*, 1962, Enke, Stuttgart.
Giese U., Kober E. M., *Psychiatr. Prax.*, 1983, **10**, 88.
Heim N., *Kastration bei Sexualstraftätern - eine kritische Betrachtung*, in Nass. G. ed., *Kriminalätiologie und Prophylaxe. Abhandlungen der Akademie für kriminologische Grundlagenforschung*, 1977, Verlag Gesellschaft für vorbeugende Verbrechensbekämpfung, Kassel.
Krafft-Ebing R., *Psychopathia sexualis*, 1907, Enke, Stuttgart.
Langelüddeke A., *Die Entmannung von Sittlichkeitsverbrechern*, 1963, deGruyter, Berlin.
Laschet U., *Schering-Symposium über Sexualdeviationen und ihre medikamentöse Behandlung*, 1972, Pergamon, Oxford.
Marcuse M., *Sexualpathologie (Perversionen)*, in Birnbaum K. ed., *Handwörterbuch der medizinischen Psychologie*, 1930, Thieme, Leipzig.
Morgenthaler F., *Psyche*, 1974, **28**, 1077.
Petri H., *Analytische Kurztherapie bei sexuellen Perversionen*, in Sigusch V. ed., *Therapie sexueller Störungen*, 1980, 2 ed., Thieme, Stuttgart, p. 187.
Ploog D., Bronisch T. *et al.*, *Partnerberatung*, 1982, **19**, 12.
Rieber J., Meyer A. E. *et al.*, *Sexualmedizine*, 1976, **5**, 442.
Riemann F., *Z. Psychosom. Med.*, 1968, **14**, 3.
Sachs J., *Beitr. Sexualforsch.*, 1965, **34**, 69.
Schmieschek H., *Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipz)*, 1977, **29**, 725.
Schönhage E., Schazmann W., *Psychiatr. Prax.*, 1983, **10**, 93.
Schorsch E., Schmid G., *Nervenarzt*, 1979, **50**, 689.
Schorsch E., Galedary G. *et al.* eds., *Perversion als Straftat. Dynamik und Psychotherapie*, 1985, Springer, Berlin.
Sigusch V., *Medizinische Experimente am Menschen. Das Beispiel Psychochirugie, Jahrbuch für kritische Medizin (Beilage zum Argument-Sonderband AS 17)*, 1977, Argument-Verlag, Berlin.
Stürup G. K., *Die Behandlung der Sexualkriminalität in Skandinavien*, in Bauer F. ed., *Sexualität und Verbrechen*, 1963, Fischer, Frankfurt.

GAETANO BENEDETTI

SESSUALI REATI

F. *crimes sexuels.* - I. *sexual crimes.* - T. *Sexual-verbrechen.* - S. *crímenes sexuales.*

Sotto la dizione «reati sessuali» si comprendono fattispecie delittuose diverse tra loro, la cui componente comune è data dal fatto che in qualche modo sono collegate con attività sessuali.

La maggior parte dei reati in questione viene considerata nei titoli IX e XI del Codice Penale: nel titolo IX sono compresi due gruppi di delitti, e cioè quelli contro la libertà sessuale (capo I) e quelli che riguardano le offese al pudore e all'onore sessuale (capo II); nel titolo XI il reato preso in considerazione è l'incesto (art. 56 C. P.).

Azioni delittuose di altro genere possono essere compiute al fine di commettere r. s., fatto, questo, che costituisce in alcuni casi una aggravante, mentre in altri si configura come un delitto a sé stante in concorso con quello sessuale.

I delitti contro la libertà sessuale sono previsti dagli art. 519 C. P. e seguenti che riguardano la violenza carnale, la congiunzione carnale abusiva, gli atti di libidine violenti, il ratto e la seduzione.

La materialità del reato di violenza carnale viene configurata dall'art. 519 C. P. che recita: «Chiunque, con violenza o minaccia costringe taluno a congiunzione carnale...». L'azione delittuosa consiste nell'imposizione del rapporto carnale contro il volere o senza il consenso della vittima, o con un consenso cui la legge non riconosce alcun valore perché espresso da persona incapace, ovvero ottenuto con l'abuso o l'inganno. Si tratta quindi di un reato che offende la libertà sessuale intesa come diritto di disporre del proprio corpo nell'ambito dei rapporti sessuali, entro i limiti definiti dalla legge e dalla morale.

Il reato può essere compiuto da persona dell'uno o dell'altro sesso, così come di sesso maschile o femminile può essere il soggetto passivo del reato.

La materialità dell'atto che costituisce il reato è rappresentata dalla congiunzione carnale, intendendo con tale termine l'introduzione, anche parziale, dell'organo genitale di uno dei soggetti in una cavità naturale del corpo dell'altro anche se non si realizza la copula perfetta, cioè anche se non si ha l'eiaculazione. L'atto può essere quindi eterosessuale od omosessuale maschile, dovendosi escludere la possibilità di un atto di violenza carnale omosessuale femminile per l'impossibilità che si verifichi una congiunzione carnale nel senso indicato.

Per quanto riguarda le modalità messe in atto per raggiungere lo scopo, la congiunzione può essere ottenuta costringendo il soggetto passivo con violenza o minaccia: nel primo caso si tratta di un'eventualità ottenuta ponendo in atto una costrizione fisica sufficiente a superare la resistenza della vittima; nel secondo caso si tratta di una azione di tipo psichico.

La minaccia può essere diretta, cioè rivolta contro la vittima stessa, o indiretta, cioè rivolta a persone diverse dalla vittima; può anche non essere espressa dall'autore di reato ma desunta da atteggiamenti minacciosi o dal timore di maggiori danni, come può verificarsi nei casi di violenza di gruppo.

Il rapporto carnale può essere attuato senza il ricorso alla violenza o alla minaccia, ma abusando di circostanze favorevoli; questo tipo di violenza è indicata anche come violenza presunta e l'art. 519 C. P. elenca le circostanze che la caratterizzano.

Una prima evenienza è rappresentata dall'età del suc-

Google

cube: se questi è minore degli anni 14, anche un suo eventuale consenso è privo di valore, così come non viene considerato valido il consenso fornito da soggetto minore dei 16 anni quando il colpevole ne sia l'ascendente o il tutore o altra persona cui il minore è affidato per ragioni di cura, educazione, istruzione, vigilanza o custodia.

È reato anche la congiunzione carnale con soggetto affetto da malattia mentale o che, a cagione delle proprie condizioni di inferiorità fisica o psichica, non è in grado di resistere all'aggressore. In quest'ultimo caso, non andrà valutata l'esistenza di un'astratta inferiorità, ma andrà accertato in concreto se al momento del fatto il soggetto passivo si trovava in uno stato di inferiorità, fisica o psichica, rispetto all'autore di reato, tale da realizzare la circostanza indicata.

Rientra nel novero dei casi di violenza carnale la congiunzione ottenuta con l'inganno, per essersi, cioè, il colpevole sostituito ad altra persona.

È reato, inoltre, la congiunzione carnale abusiva (art. 521 C. P.), compiuta con abuso di autorità da un pubblico ufficiale su persona arrestata o detenuta a lui affidata.

Le indagini da eseguire al fine di stabilire la realtà della congiunzione carnale violenta, dopo un esame generale fisico e psichico, riguardano la ricerca e l'accertamento di lesioni da costrizione di diverso genere e natura (ecchimosi, escoriazioni, etc.) presenti su varie parti del corpo e da ricercare in particolare agli arti superiori, al collo, al tronco e alle zone perigenitali; seppure non frequentemente possono essere presenti lesioni gravi dovute a circostanze particolari, quali, ad es., azioni di tipo sadico.

L'esame tendente ad accertare l'avvenuta congiunzione carnale potrà portare a conclusioni certe quanto la vittima sia di sesso femminile, in stato di integrità imeneale precedentemente al fatto (v. DEFLORAZIONE) e quando la congiunzione sia avvenuta negli ultimi 7-8 giorni. In queste circostanze potranno essere apprezzabili eventuali lacerazioni del lembo imeneale che si presentano come soluzioni di continuo a margini arrossati, tumefatti, ecchimotici, sanguinanti se molto recenti o coperti da scarsa essudazione; la lacerazione, di norma, giunge a interessare l'imene fino all'impianto vaginale, ma può anche arrestarsi prima di raggiungerlo. In quest'ultimo caso, soltanto se la soluzione di continuo presenta i descritti caratteri della lesione recente la diagnosi di lacerazione traumatica è possibile; a distanza di tempo, invece, le lesioni parziali del lembo possono essere confuse con le incisure congenite; dopo 7-8 giorni dalla lacerazione, infatti, scompaiono i fenomeni infiammatori, i margini delle lesioni appaiono riepitelizzati, cosicché può risultare difficile distinguere un'incisura congenita da una lacerazione incompleta. L'elemento diagnostico più importante nei casi di deflorazione è dato dal fatto che le lacerazioni imeneali da coito interrompono, di solito, l'intero lembo raggiungendone la base d'impianto e che i margini di tali lesioni sono spessi e giustapponibili, caratteri questi che mancano nelle incisure congenite che presentano margini sottili e divaricati (v. anche: COITO, LESIONI DA).

Ove la vittima della violenza carnale sia bambina, di regola la penetrazione dell'organo maschile si arresta alla vulva; nei rari casi nei quali vi sia una compenetrazione più profonda si potranno avere lesioni anche molto gravi.

Non si può escludere che la congiunzione carnale con donna in stato di verginità si sia verificata anche in assenza di lesioni imeneali, per condizioni individuali particolari, così come è possibile che lesioni imeneali siano state provocate in altre circostanze, come, ad es., in caso di esame medico malaccorto, in particolare se eseguito mediante introduzione di *speculum*.

In seguito a congiunzioni carnali violente si producono, a volte, lacerazioni della mucosa della vulva senza interessamento dell'imene; tali lesioni sono prevalentemente poste in corrispondenza della forchetta e forniscono un elemento importante ai fini della diagnosi di avvenuta congiunzione carnale.

Elementi diagnostici possono trarsi anche in caso di presenza di segni di irritazione, di lesioni di tipo ecchimotico a carico della mucosa delle piccole labbra, della mucosa del vestibolo e della superficie esterna dell'imene.

Se non sono presenti lesioni del tipo descritto, una diagnosi di certezza non sarà possibile; ciò avviene in tutti quei casi nei quali la donna ha già avuto precedenti congiunzioni carnali o parti; possono essere però presenti lesioni della mucosa, di interesse diagnostico anche notevole.

In caso di congiunzione carnale per via anale possono rilevarsi lesioni di tipo traumatico, quali ecchimosi, piccole lacerazioni, abrasioni a carico del forame e/o del contorno anale la cui presenza fornisce, ai fini diagnostici, elementi utili ma non certi. In tutti i casi, se l'indagine ha luogo in stretto rapporto di tempo con il fatto, è opportuno praticare la ricerca di tracce di sperma nella cavità vaginale o anale o nelle zone viciniori.

Un'accurata anamnesi, che chiarisca anche aspetti relativi alla personalità della vittima, è sempre consigliabile; in alcuni casi si potrà rendere necessario un esame psichico approfondito.

Il reato di violenza carnale costituisce un'aggravante in casi di lesioni volontarie e di omicidio doloso, preterintenzionale o colposo se questi avvengono nell'atto di commettere la violenza; le percosse, invece, rappresentano un elemento costitutivo del reato stesso.

Per quanto riguarda il reato di atti di libidine violenti (art. 521 C. P.) va precisato che per atto di libidine si intende qualsiasi tipo di manomissione del corpo altrui a fini sessuali, ma diversi dalla congiunzione carnale. Sono tali anche quegli atti che l'autore di reato costringe o induce la vittima a compiere su se stesso o sulla persona del colpevole o su altri.

Gli atti di libidine sono «violenti» quando offendono la libertà sessuale nelle stesse condizioni indicate per la violenza carnale; possono essere atti fini a se stessi o effettuati nel tentativo di ottenere una congiunzione carnale.

La materialità dell'atto può essere la più varia ed effettuata su parti del corpo denudate o ricoperte dalle vesti. L'indagine medica potrà mettere in evidenza la presenza di segni dovuti a tali atti se capaci di lasciare tracce apprezzabili.

I delitti di ratto a scopo di libidine o a scopo di matrimonio (artt. 522, 523 C. P.) costituiscono un tipo di reato che si realizza al momento dell'azione che priva della libertà il soggetto passivo; non è necessario, perché si concreti il reato, che la vittima subisca una violenza carnale o sia sottoposta ad atti di libidine: nel caso ciò avvenga il colpevole risponderà di due distinti reati.

Infine, la seduzione con promessa di matrimonio (art. 526 C. P.) è un reato caratterizzato dal modo fraudolento con il quale l'uomo coniugato ottiene la congiunzione carnale da donna minorenne.

I delitti contenuti nel capo II del titolo IX fanno riferimento, invece, ai concetti di pudore sessuale e di onore sessuale.

Il pudore sessuale, che può essere definito come quel riserbo che circonda le espressioni della vita sessuale, inteso come tale dal comune sentire, viene offeso quando vengono compiuti atti osceni in luogo pubblico o aperto o esposto al pubblico (art. 527 C. P.).

Elemento psicologico del reato è la volontà dell'atto da parte del colpevole e non il fine di offendere il pudore, e consiste nell'omissione di quelle cautele che possono evitare che l'atto risulti visibile a terze persone; l'atto che è causa del reato deve avere contenuto sessuale e non basta sia semplicemente sconveniente o volgare. Inoltre, perché il reato si configuri, l'atto o gli atti debbono avvenire in circostanze tali per cui possano essere visibili, e quindi in un luogo sempre accessibile a tutti (luogo pubblico) o accessibile in determinati momenti o condizioni (luogo aperto al pubblico), o tale per cui la visione di quanto avviene sia possibile per mancanza di idonei ripari (luogo esposto al pubblico).

In circostanze del genere, al medico può essere richiesto di escludere che l'atto interpretato come osceno sia dovuto a disturbi fisici che rendano necessarie manovre particolari, come può avvenire, ad es., nell'ipertrofia prostatica, ovvero il sanitario è chiamato a stabilire se l'autore del reato sia o meno un infermo di mente.

Non è di interesse medico il reato di pubblicazioni e spettacoli osceni contemplati dall'art. 528 C. P.

La corruzione dei minori, che costituisce il reato di offesa all'onore sessuale (art. 530 C. P.), fa riferimento ai minori di anni 16, per cui viene punito chi commette atti di libidine su persona minore di tale età, o in sua presenza, o l'induce a commettere atti di libidine.

Naturalmente i reati di violenza carnale, atti di libidine violenti o congiunzione carnale abusiva di pubblico ufficiale assorbono tale reato che sussiste solo nel caso di atti sessuali consensuali con minori di anni 16, sempreché questi non siano già moralmente corrotti e sempreché il colpevole non ritenga erroneamente che il soggetto abbia superato il 16° anno di età.

Le indagini richieste al riguardo tendono ad accertare se il minore sia persona moralmente corrotta, per lo più attraverso indagini relative alle abitudini sessuali dello stesso.

Al titolo XI viene preso in considerazione l'incesto (art. 564 C. P.), caratterizzato dall'esistenza di rapporti sessuali con ascendenti o discendenti, affini in linea retta o germani, in forma tale da essere causa di pubblico scandalo; se si tratta di un comportamento continuativo si ha la relazione incestuosa che costituisce un'aggravante del reato.

Possono essere compresi tra i r. s. anche altri delitti, quali la bestialità (artt. 638 e 727 C. P.: danneggiamento e maltrattamento di animali) e la necrofilia (art. 410 C. P. vilipendio di cadavere).

Importante ricordare che solo una parte dei r. s. indicati sono perseguibili d'ufficio e quindi comportano l'obbligo di referto per il medico che si trovi a prestare in tali casi la propria opera professionale. Sono perseguibili d'ufficio, quindi è obbligatorio il referto, la lesione personale se cagionata nell'atto di compiere una violenza carnale o atti di libidine violenti; la congiunzione abusiva di pubblico ufficiale, la violenza carnale se il fatto è stato commesso dal genitore o dal tutore o da un pubblico ufficiale o da un incaricato di pubblico servizio, se il fatto è connesso con altro reato perseguibile d'ufficio. Sono perseguibili d'ufficio anche gli atti osceni, i quali, inoltre, rendono al pari perseguibili d'ufficio il reato di violenza carnale se concorrono con esso (art. 542 C. P.).

Per quanto riguarda i reati legati all'attività di prostituzione rimandiamo alla voce relativa (v. PROSTITUZIONE).

Sono attualmente in studio possibili modificazioni delle norme relative ai r. s.: sembra di poter concludere che tali modificazioni dovrebbero riguardare il limite di età al disotto del quale la congiunzione si configura come reato e la perseguibilità di ufficio che si vorrebbe estesa a più numerose fattispecie; è probabile inoltre una modificazione dell'art. 564 relativo all'incesto.

Bibliografia

Antolisei F., *Manuale di diritto penale*, 1977, Giuffrè, Milano.
Puccini C., *Istituzioni di medicina legale*, 1984, Ambrosiana, Milano.
Sarzana C., *Rass. Penit. Crim.*, 1980, **11**, 121.

MATILDE ANGELINI ROTA

SETE

F. *soif.* - I. *thirst.* - T. *Durst.* - S. *sed.*

SOMMARIO

Definizione e notizie generali

La *sete* è il bisogno che spinge l'animale alla ricerca e all'assunzione di acqua. Nell'esperienza cosciente questo bisogno si rivela nell'uomo con una sensazione complessa la cui nota dominante è data da un senso caratteristico di secchezza e di arsura delle mucose del cavo orofaringeo.

La s. è nei confronti dell'acqua l'equivalente di quello che è la *fame* (v.) nei confronti delle altre sostanze nutritive. Essa trae origine dalla necessità per l'organismo di mantenere costante entro determinati limiti il suo patrimonio idrico e rappresenta il segnale che lo avverte dell'esistenza di un *deficit* di acqua e lo spinge a riparare a questo mediante un adeguato apporto. Come tale la s. va considerata uno dei meccanismi attraverso i quali si realizza l'omeostasi (v.).

Nei gradi lievi di intensità la s. può essere ben tollerata, specie se l'individuo ha la consapevolezza di poter facilmente soddisfare il desiderio di assumere acqua. Con l'aumentare dell'intensità il senso di secchezza della bocca e della faringe diventa meno tollerabile, la lingua tende ad aderire al palato, compare senso di costrizione o di corpo estraneo in gola e l'individuo esegue ripetuti atti di deglutizione; la sensazione locale si accompagna a uno stato di ipereccitabilità generale, con tachicardia e tachipnea, cute arida e calda. Nei casi più gravi la sensazione si fa tormentosa, intollerabile, la lingua si tumefà, la costrizione della faringe è aggravata da spasmi intermittenti, l'individuo entra in uno stato di estrema angoscia e successivamente in delirio; talora la morte è preceduta da profonda prostrazione e obnubilamento del sensorio.

La s., se non soddisfatta, aumenta rapidamente di intensità, più rapidamente che la fame. Tutti quelli che ne hanno fatto esperienza sono stati concordi nel riferire che, mentre la fame si attenua e si placa dopo i primi giorni di digiuno, la s. continua ad aumentare man mano che si protrae l'astinenza e procura tormenti più gravi di quelli della fame.

Il periodo di sopravvivenza dell'uomo alla soppressione completa di assunzione di acqua varia in rapporto con alcune condizioni, sia inerenti al metabolismo (entità del dispendio energetico) sia legate all'ambiente (temperatura, grado di umidità della aria, etc.), ma è in ogni caso di breve durata. Nelle condizioni più avverse, ad es. nel deserto, la maggioranza degli uomini non hanno resistito più di 36-72 h alla mancanza di acqua (assolutamente eccezionale è il caso di quel messicano che, smarritosi nel deserto del sud-ovest degli U.S.A., riuscì a porsi in salvo dopo una marcia di circa 200 km durata 7 giorni). In altre condizioni la durata di sopravvivenza è maggiore. Luciani cita il caso di Viterbi, un detenuto politico, che al patibolo preferì la morte per inanizione e sopravvisse 17 giorni senza toccare né cibo né bevanda.

I risultati di esperienze condotte su animali hanno dimostrato che il limite massimo di resistenza alla privazione di acqua corrisponde a una perdita di acqua da parte dell'organismo pari a circa il 20% del peso corporeo.

Condizioni determinanti la comparsa della sete

La s. è dovuta a uno stato di *disidratazione*, che può interessare entrambi i compartimenti, extracellulare e intracellulare, oppure l'uno o l'altro di essi isolatamente. Essa infatti compare sia (*a*) nel caso che si riducano nello stesso tempo il contenuto idrico extracellulare e quello intracellulare, come avviene a seguito di deplezione idrica, per un insufficiente apporto di acqua o per una sua eccessiva perdita (fig 1, II); sia (*b*) nel caso che diminuisca il volume del solo compartimento intracellulare (anche se aumenta quello extracellulare), come si verifica per aumento di osmolarità dei liquidi extracellulari (in particolare per eccesso di Na^+), che richiama per osmosi acqua dall'interno delle cellule, o come avviene per perdita di K^+ intracellulare (fig. 1, III); sia, infine (*c*), nel caso che la riduzione di volume interessi solamente il compartimento extracellulare, come si osserva a seguito di una deplezione di Na^+, pur aumentando in tal caso il volume dei liquidi intracellulari per richiamo osmotico di acqua dall'esterno all'interno delle cellule, oppure, come, almeno in un primo tempo, si verifica dopo perdita di liquidi (emorragia, vomito, diarrea, sudorazioni profuse, etc.), prima che si instauri anche una disidratazione intracellulare (fig. 1, IV).

Nell'individuo in condizioni normali la disidratazione responsabile della comparsa della s. è quella conseguente alle perdite fisiologiche di acqua che l'organismo subisce attraverso le varie vie (rene, cute, apparato respiratorio). La minima diminuzione del patrimonio idrico capace di suscitare nell'uomo una sensazione di s. (*soglia della s.*) si valuta corrisponda allo 0,5% del peso corporeo: quindi, a circa 350 ml per l'uomo medio di 70 kg.

Nell'uomo, tuttavia, è facile rilevare che l'atto del bere, sia pure in misura minore che l'atto del mangiare, nel qual caso influiscono fortemente le svariate proprietà organolettiche dei diversi cibi, è spesso provocato da un desiderio, il quale è espressione, più che di un effettivo bisogno, di processi di condizionamento più o meno complessi, legati a precedenti esperienze.

Processi della stessa natura hanno poi una parte preponderante nel determinismo di tendenze preferenziali verso determinati tipi di bevande (vino, birra, etc.), per l'ingestione delle quali l'impulso spesso chiaramente si origina da un movente esclusivamente voluttuario, quando addirittura la ricerca e l'introduzione di tali bevande non siano imposte dalla necessità di soddisfare abitudini più o meno inveterate e indotte da particolari proprietà farmacologiche di principi attivi in quelle contenuti; in questi casi si tratta di fenomeni che poco o nulla hanno a che vedere con la s. propriamente detta, e l'impiego del termine s. che a questo riguardo si fa nel linguaggio corrente (*s. di vino, di birra*, etc.), se talora può essere almeno in parte accettato limitatamente alle relazioni che possono esistere tra la s. e alcuni dei fenomeni suddetti, trova più generalmente giustificazione solo in senso figurato, esprimendo questo termine molto suggestivamente ed efficacemente il concetto dell'esistenza di un desiderio o di un bisogno che si vuole ardentemente soddisfare.

È opportuno, pertanto, distinguere un *bere primario* da un *bere secondario*. Nel primo caso l'atto del bere è provocato da una vera e propria sensazione di s. per un effettivo deficit idrico dell'organismo, mentre nel secondo caso esso non è sostenuto da alcun bisogno attuale di acqua e può essere indotto da vari fattori, come un semplice senso di secchezza delle fauci (cosiddetta *s. falsa* dei parlatori, dei fumatori, etc.), stimoli di altra natura a livello del cavo orofaringeo in rapporto con la semplice presenza fisica degli alimenti introdotti e con i loro caratteri organolettici, condizionamenti, abitudini legate al comportamento alimentare, etc. Nelle circostanze ordinarie di vita, con libera disponibilità di acqua e di alimento, in condizioni climatiche abbastanza stabili e in assenza di forti variazioni dell'attività fisica del soggetto, bastano di solito i meccanismi del bere secondario ad assicurare l'equilibrio del bilancio idrico, rivelandosi in grado di soddisfare con largo anticipo e corretta misura le richieste di acqua dell'organismo. Ordinariamente, quindi, il soggetto ha modo piuttosto raramente di fare esperienza di una vera s., la quale assume pertanto il carattere di un meccanismo di emergenza operante solo quando il normale bere secondario risulti insufficiente a soddisfare la giornaliera richiesta idrica o quando l'organismo si trovi esposto a inconsueti fattori di disidratazione.

Fig. 1. Equilibrio idricosalino normale (I) dei compartimenti liquidi extracellulare (ECF) e intracellulare (ICF) e sue alterazioni determinanti la s. (II, III, IV). I rettangoli indicano i volumi dei due compartimenti. Le frecce verso l'alto o verso il basso accanto al simbolo Na^+ indicano rispettivamente aumento o diminuzione della concentrazione del sodio extracellulare. In corrispondenza dei singoli diagrammi sono riportati i meccanismi di compenso (v. anche testo). (*Da Andersson, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

Meccanismi nervosi e umorali della sete

I meccanismi tramite i quali le diverse condizioni di disidratazione su esposte danno luogo alla s. sono tutt'altro che chiariti. Si postula l'esistenza di centri nervosi a vari livelli, dall'ipotalamo laterale, al sistema limbico, a strutture della neocorteccia, ai quali viene attribuito il controllo dell'ingestione di acqua, in analogia a quanto è noto per i centri che presiedono alla regolazione dell'assunzione di alimento (v. FAME, VI, 657; IPOTALAMO, VIII, 460-474). Sulla base delle informazioni ad essi trasmesse da appositi recettori opportunamente dislocati nell'organismo, questi centri, in caso di deficit idrico, scatenano l'impulso alla ricerca e all'assunzione d'acqua, dando origine a livello cosciente alla sensazione di s. e avviando nello stesso tempo le reazioni del modello comportamentale finalizzato alla soddisfazione del bisogno.

L'esatta localizzazione e l'organizzazione funzionale di questi meccanismi nervosi centrali della s. restano tuttora incerte. Appare comunque piuttosto semplicistico parlare di un «centro della s.», nell'ipotalamo o altrove, responsabile del controllo dell'apporto idrico, controllo che va in realtà attribuito al funzionamento integrato di tutto un complesso di centri di cui l'ipotalamo è solo una parte, sia pure essenziale.

Giacché la s. può essere provocata, oltre che da una deplezione idrica globale, anche da uno stato di disidratazione limitato all'uno o all'altro dei due grandi compartimenti idrici corporei, si ritiene che esistano almeno due sistemi principali implicati nel meccanismo della s., uno per la s. da *disidratazione cellulare* e l'altro per quella da *disidratazione extracellulare*, capaci, a seconda delle condizioni, di operare isolatamente oppure sinergicamente, sommando in tal caso i loro effetti (v. sopra fig. 1).

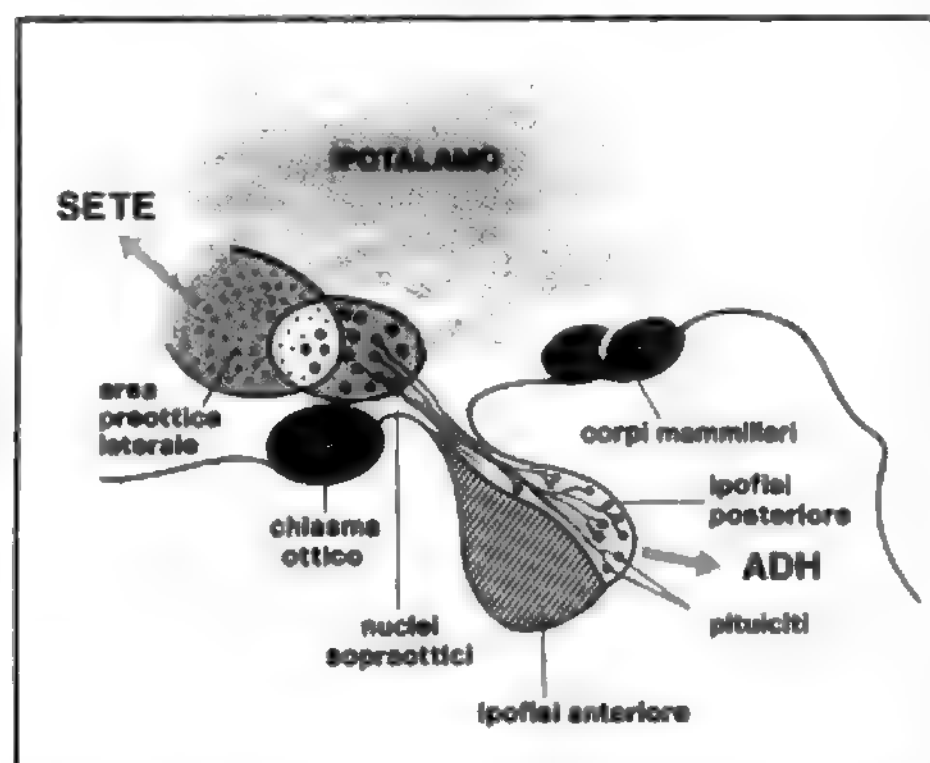
Nell'area preottica laterale, all'estremo anteriore dell'ipotalamo, al disopra e al davanti dei nuclei sopraottici che controllano la secrezione di ormone antidiuretico (ADH), è stata individuata una zona (fig. 2), la cui stimolazione mediante impulsi elettrici o mediante microiniezioni *in loco* di soluzioni ipertoniche di sostanze osmoticamente efficaci (NaCl, saccaroso) in brevissimo tempo induce nell'animale la s. (valutata in base alla quantità di acqua ingerita). L'inattivazione di questa zona, invece, abolisce l'impulso a bere in animali con disidratazione cellulare sperimentalmente indotta, ma non sembra avere pressoché effetto sulla s. da privazione di acqua, che è sostenuta anche da disidratazione extracellulare, oltre che intracellulare. Si ritiene perciò che in questa sede si trovino «osmorecettori» aventi la funzione di segnalare ai centri dell'ipotalamo laterale l'esistenza di uno stato di *disidratazione cellulare* e scatenare così il meccanismo della s.

Fig. 2. Area preottica laterale implicata nel meccanismo della s. e suoi rapporti con i nuclei sopraottici che controllano la secrezione di ADH. (*Da Guyton, modificata e ridisegnata*).

Si tratterebbe in realtà di particolari neuroni che verrebbero eccitati come effetto di una riduzione del loro volume per perdita di acqua dalle loro cellule (sia essa dovuta direttamente a deplezione idrica, oppure conseguente a ipertonicità osmotica extracellulare o a perdita di K^+ intracellulare), e non già direttamente da un aumento della pressione osmotica, come farebbe supporre il nome con cui impropriamente vengono indicati. Se, infatti, nell'area preottica laterale, anziché soluzioni ipertoniche di NaCl o di saccaroso, si iniettano soluzioni equiosmolari di urea, sostanza che, a differenza delle prime, diffonde facilmente all'interno delle cellule e quindi non provoca una loro diminuzione di volume per estrusione osmotica di acqua, il meccanismo della s. non viene attivato. Si valuta che la soglia di eccitabilità di questi recettori corrisponda a una diminuzione dell'1-2% del loro volume di base. Sarebbero elementi anatomicamente ben distinti (almeno in alcune specie animali) dagli osmorecettori della vicina area sopraottica, che controlla la secrezione di ADH, anche se gli stimoli capaci di determinare s. inducono di solito anche un aumento della liberazione di questo ormone.

Altri «osmorecettori» capaci di innescare il meccanismo della s. si troverebbero nella sostanza grigia ipotalamica in stretta prossimità delle pareti del III ventricolo e sarebbero sperimentalmente attivabili sia da iniezioni locali di soluzioni saline ipertoniche sia da aumenti dell'osmolarità del liquor ventricolare. Sembra che i risultati più significativi (breve latenza e assenza di effetti collaterali) si siano ottenuti con soluzioni di NaCl, mentre altre sostanze altrettanto dotate di attività osmotica (saccaroso, NH_4Cl) non sempre si sono rivelate efficaci, ciò che ha fatto supporre che questi recettori reagiscano specificamente a variazioni della concentrazione di Na^+ (*sodiorecettori*) piuttosto che a modificazioni del loro stesso volume osmoticamente indotte.

Il meccanismo della s. da *disidratazione extracellulare* può essere messo in opera da segnali che informano in vario modo i centri dell'esistenza di una condizione di deplezione di questo compartimento. Un ruolo rilevante spetterebbe alle informazioni originate da meccanocettori vascolari, implicati nel controllo del volume dei liquidi extracellulari e direttamente di quello del sangue, del tipo di quelli, se pur non siano gli stessi, che promuovono in circostanze analoghe aumento della liberazione di ADH. Si ritiene, infatti, che vengano interessati *recettori di stiramento* dislocati nelle pareti delle grosse vene e degli atri, recettori molto sensibili allo stato di tensione di queste pareti ad elevata *compliance*, i quali riducendo la loro attività di scarica, segnalerebbero all'ipotalamo, per la via dei nervi vaghi, la diminuzione di riempimento del letto vascolare, attivando così i centri nervosi della s. Ciò appare di recente confermato da risultati ottenuti su animali provocando, mediante palloncini opportunamente dislocati nel sistema circolatorio, iperdistensione oppure deplezione (per ostacolo al ritorno venoso) localizzata ai settori vascolari suddetti: la prima induce in breve tempo forte diminuzione della quantità di acqua ingerita, anche in animali assetati, mentre la seconda spinge gli animali a bere. Oltre a questi recettori, concorrerebbero in modo analogo all'attivazione del meccanismo della s. anche i barocettori arteriosi, ma solo in condizioni di grave disidratazione, tale da compromettere seriamente il riempimento cardiaco.

Ma la disidratazione extracellulare può attivare i dispositivi nervosi centrali della s. anche per altra via. Tutte le

cause note capaci di indurre s. da deplezione idrica extracellulare (emorragie, vomito, diarrea, privazione di acqua, deplezione di Na^+, etc.) provocano anche aumento di secrezione di renina. D'altra parte, condizioni che stimolano la liberazione di renina (oltre quelle ora citate, anche l'effetto di farmaci ipotensivi, come l'isoprenalina, la fentolamina, la serotonina) promuovono la s., per cui si è indotti a ritenere che il sistema renina-angiotensina (SRA) partecipi al controllo dell'assunzione di acqua. In realtà, infusioni e. v. di angiotensina II hanno effetto dipsogeno. Lo stesso effetto, anche in misura più intensa, si può ottenere iniettando questa sostanza nel III ventricolo o in aree ipotalamiche iuxtaventricolari, in particolare in strutture situate a livello della parete anteriore dello stesso ventricolo (organo subfornicale e/o *organum vasculosum*). All'effetto dipsogeno si accompagna di solito anche la liberazione di ADH. È probabile che l'angiotensina II, sia con il circolo sanguigno sia attraverso il liquor, vada a eccitare in queste zone specifici recettori, la cui attivazione metta in opera il meccanismo della s. Il rilievo che questi effetti sono ottenibili con concentrazioni di angiotensina II sensibilmente più elevate di quelle ricorrenti in condizioni naturali ha fatto anche prospettare l'ipotesi che questa sostanza agisca favorendo in qualche modo l'attivazione di recettori Na^+-sensibili, di cui si postula l'esistenza nelle zone suddette (v. sopra).

Come illustra lo schema della fig. 3, oltre che per azione diretta sul rene delle condizioni di deplezione circolatoria, l'innesco del meccanismo della s. da attivazione del SRA può essere anche provocato da riflessi a punto di partenza dai meccanocettori vascolari.

Da alcuni anni, poi, è stata segnalata la presenza nell'encefalo di un SRA intrinseco, le cui modalità di attivazione non sono ben note e il cui ruolo nel meccanismo della s. è ancora da definire. L'esistenza di questo SRA intrinseco fornisce, peraltro, una spiegazione dell'effetto dipsogeno osservato dopo somministrazione intracerebrale di renina o di angiotensina I nonché di quello provocato in condizioni di aumentata richiesta idrica (ad es., per ipovolemia) dall'iniezione sottocutanea di un inibitore (*captopril*) dell'enzima convertitore dell'angiotensina a dosi tali da bloccare questa azione enzimatica nel circolo sanguigno ma non nell'encefalo, sì da permettere la sintesi di angiotensina II a livello cerebrale a partire dall'angiotensina I accumulatasi nel sangue per effetto del blocco enzimatico (fig. 3).

La riduzione di volume del compartimento extracellulare deve raggiungere certi valori perché possa essere sufficiente ad attivare il meccanismo della s. Nel caso della s. da emorragia, deve prodursi una diminuzione del volume del sangue di almeno il 7-10% prima che venga stimolata la s.

L'intervento del SRA nella s. da contrazione del volume extracellulare è particolarmente significativo, in quanto opera, oltre che aumentando l'introito idrico, anche determinando una maggiore ritenzione renale di sodio e di acqua per liberazione di aldosterone.

Senza dubbio, come si è detto all'inizio, la caratteristica prevalente della sensazione cosciente di s. è un tipico *senso di secchezza delle mucose orofaringee*, sulla cui natura e sul cui significato si è lungamente discusso in passato in relazione alla vecchia disputa, oramai superata, tra i sostenitori della teoria dell'origine locale e quelli della teoria dell'origine generale della s. Si ritiene generalmente oggi che questo senso di secchezza delle fauci sia espressione dell'eccitamento di *recettori orofaringei* in risposta a un essiccamento più o meno intenso della mucosa, che nella vera s. è provocato da un effettivo deficit idrico dell'organismo, principalmente attraverso una ridu-

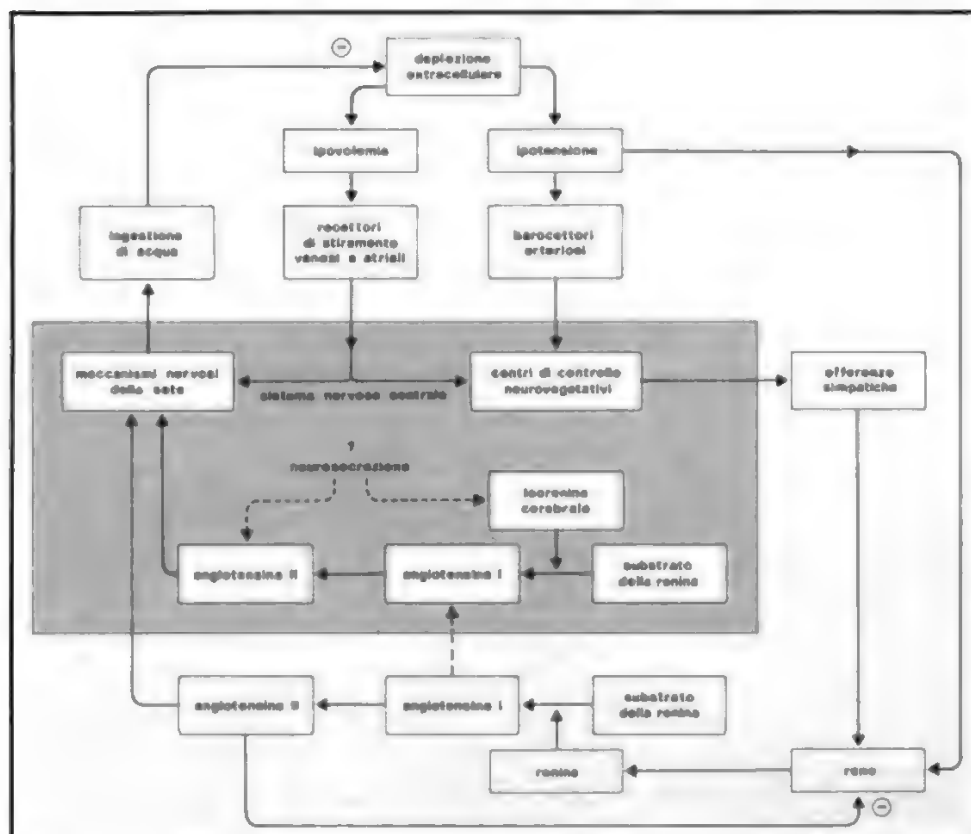



Fig. 3. Schema generale dei meccanismi della s. da disidratazione extracellulare. È rappresentato anche il sistema renina-angiotensina encefalico, di cui non sono note le modalità di attivazione. L'area *in grigio* rappresenta l'ambito del S.N.C. (*Da Fitzsimons, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

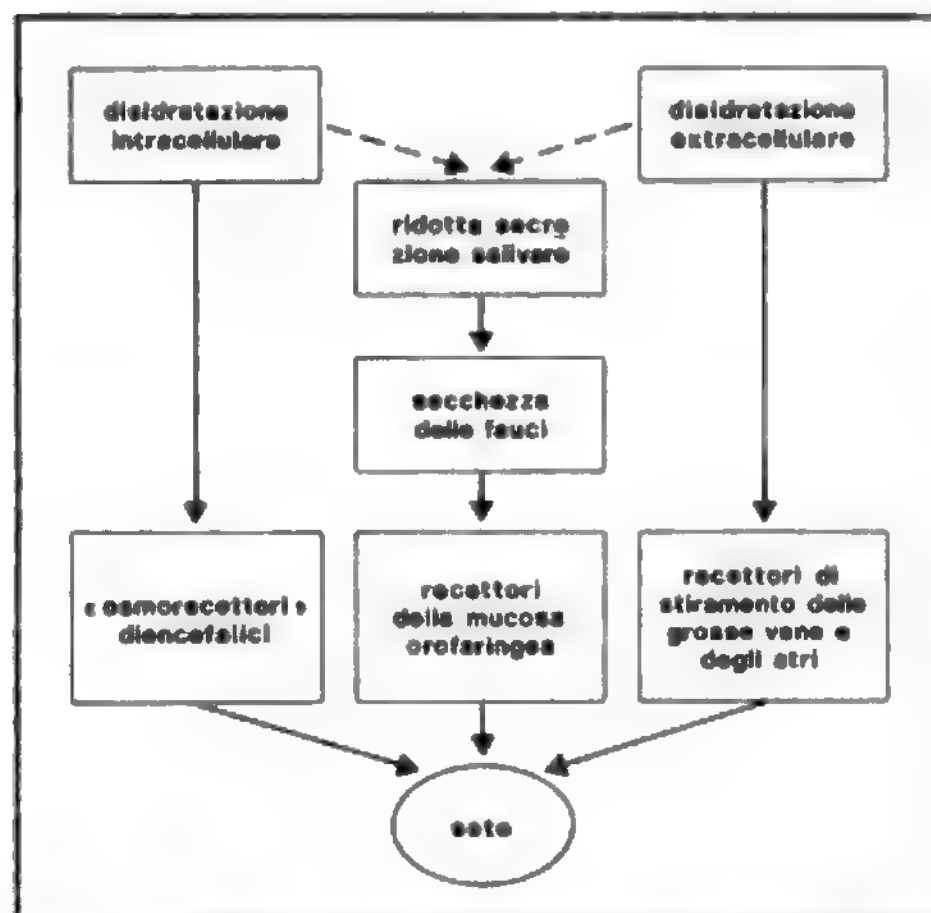



Fig. 4. Fattori responsabili della s. (v. testo). (*Da Schimdt e Thews, modificata e ridisegnata*).

zione della secrezione salivare (fig. 4). L'attivazione di questi recettori concorre a informare i meccanismi centrali della s. Essa, tuttavia, può prodursi anche in assenza di una reale carenza idrica (iperventilazione, discorso o canto a lungo protratti, fumo di tabacco, diminuzione o soppressione della secrezione salivare per emozioni o a seguito di somministrazione di atropina, etc.). Questa *falsa s.* può essere calmata dal semplice inumidimento delle mucose della bocca e della gola o dalla rimozione delle condizioni psichiche o dei fattori farmacologici che avevano ridotto o bloccato la secrezione salivare. La s. vera, invece, non viene estinta, o al più può essere solo temporaneamente attenuata, da provvedimenti di questo tipo, né risulta sensibilmente influenzata da anestesia locale della mucosa.

La s. può essere, quindi, originata dal concorso di diversi stimoli, che agiscono su differenti recettori, mettendo in opera, a seconda delle condizioni determinanti la richiesta idrica, l'uno o l'altro o entrambi i sistemi di attivazione del meccanismo dipsogeno, il sistema cosiddetto «osmometrico» e quello «volumetrico».

Tuttora incerta è la natura dei neurotrasmettitori implicati nei meccanismi centrali della s. e sono stati proposti diversi modelli di circuiti neuronali sia colinergici sia catecolaminergici. Suggestivo ma non confermato è lo schema che prospetta l'esistenza nell'ipotalamo di neuroni adrenergici della s. e della sazietà di acqua, organizzati in un sistema β-adrenergico che esalterebbe l'impulso a bere e uno α-adrenergico che lo sopprimerebbe. La s. indotta dall'angiotensina II sembra dipendere dall'integrità di meccanismi catecolaminergici, probabilmente dopaminergici, e non da meccanismi colinergici.

Estinzione della sete

Quando, con l'assunzione d'acqua, si rimuovono le condizioni che ne avevano determinato la comparsa, la s. si estingue. A differenza di quanto si ammette per il controllo dell'assunzione di alimenti (v. FAME), nella regolazione dell'ingestione d'acqua non sembra sia individuabile un «centro della sazietà», anche se in alcune specie è stata segnalata l'esistenza di neuroni inibitori della s., in particolare nella regione settale, nella porzione posteroventrale dell'amigdala e nello stesso ipotalamo. Si argomenta, d'altra parte, che la facilità con cui può essere eliminato un eventuale eccesso d'acqua ingerita rispetto all'effettiva richiesta rende non necessario un meccanismo centrale per la sazietà d'acqua.

Ma se è vero che nell'animale assetato il bisogno d'acqua viene definitivamente soddisfatto solo con l'assorbimento dell'acqua bevuta e la correzione del deficit idrico (*sazietà da assorbimento*), è pur vero, tuttavia, secondo numerose osservazioni, che molti animali privati di acqua, e ai quali questa venga di nuovo offerta, ne bevono in pochi minuti una quantità corrispondente all'entità della disidratazione cessando di bere molto tempo prima che l'acqua ingerita possa essere stata assorbita in misura significativa. Il meccanismo di questa *sazietà da preassorbimento*, tuttora da chiarire, sembrerebbe attivato da segnali evocati, a livello di recettori dell'orofaringe e dello stomaco, da eventi di varia natura connessi con l'atto del bere (attività orali, deglutizione, passaggio dell'acqua attraverso le fauci, distensione dello stomaco a opera dell'acqua introdotta, etc.). È questo un meccanismo che permette all'animale di «misurare», in breve tempo e con un grado di esattezza spesso sorprendente, la quantità d'acqua ingerita in relazione al deficit da compensare, sì da evitarne l'introduzione in eccesso, senza dover attendere che essa venga assorbita.

Note di patologia

Numerose condizioni morbose si accompagnano a s. più o meno intensa. Si può distinguere una s. clinica *sintomatica* e una *patologica*. Nel primo caso la s. è semplicemente l'espressione dell'esistenza di uno stato di disidratazione assoluta o relativa per una qualsiasi delle condizioni su riferite (v. sopra: *condizioni determinanti la comparsa della sete*). Ne sono esempi la s. da vomito (v.), da diarrea (v.), da emorragia (v.), da sudorazioni profuse per cause patologiche, da ustioni estese, la s. nel diabete insipido (v.), nel diabete mellito (v.), in alcune forme di insufficienza renale cronica (v. RENE E BACINETTO, *insufficienza renale cronica*), nelle malattie che si accompagnano a deplezione di sodio o di potassio, a ipercalcemia, etc.

La *s. patologica*, invece, è dovuta a un'impropria attivazione dei meccanismi della s. in assenza di un qualsiasi stato di disidratazione dell'organismo, che risulta in effetti normoidratato, se non addirittura iperidratato. Si osserva, ad es., nella polidipsia primitiva diencefalica (da abnorme eccitazione dei meccanismi ipotalamici della s.), nella polidipsia psicogena, in condizioni patologiche con aumento della renina plasmatica, e quindi della produzione di angiotensina, non riferibile a uno stato di effettiva deplezione idrica del compartimento extracellulare, come nello scompenso cardiaco congestizio e in altre situazioni con aldosteronismo secondario. (V. anche: ALDOSTERONISMI; DIPSOMANIA; IDRICO-MINERALE RICAMBIO, *disordini del metabolismo dell'acqua e degli elettroliti*; POLIDIPSIA).

Bibliografia

Andersson B., *Regulation of Water Intake*, in *Physiol. Rev.*, 1978, **58**, 582.
Barney Ch. C. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 1983, **244**, R244.
Camargo L. A. A. *et al.*, *J. Physiol.*, 1984, **350**, 1.
Denton D. A. *et al.*, *J. Physiol.*, 1985, **362**, 285.
Evered M. D., Robinson M. M., *J. Physiol.*, 1981, **316**, 357.
Evered M. D., Robinson M. M., *J. Physiol.*, 1984, **348**, 573.
Fitzsimons J. T., *Thirst*, in *Physiol. Rev.*, 1972, **52**, 468.
Fitzsimons J. T., Moore-Gillon M. J., *J. Physiol.*, 1980, **308**, 403.
Ganong W. F., *The brain renin-angiotensin system*, in *Ann. Rev. Physiol.*, 1984, **46**, 17.

Digitized by Google

Guyton A. C., *Textbook of Medical Physiology*, 1981, Saunders, Philadelphia.
Moore-Gillon M. J., Fitzsimons J. T., *Am. J. Phisiol.*, 1982, **242**, R452.
Schmidt R. F., Thews G., *Fisiologia umana*, I, 1983, Idelson, Napoli.

PIETRO D'ARCANGELO

SETTICEMIE

F. *septicémies*. - I. *septicemias*. - T. *Septicämieen*. - S. *septicemies*.

SOMMARIO

Definizione di setticemia, o sepsi, e di batteriemia

Le setticemie, o sepsi, sono malattie infettive generalizzate caratterizzate dall'immissione in circolo di massicce e ripetute gittate, continue o subcontinue, di batteri o miceti; esse si manifestano con fenomeni tossinfettivi ed eventualmente con localizzazioni metastatiche a carico di qualsiasi organo.

Il concetto di «s.» o «sepsi» deve essere tenuto ben distinto da quello di «batteriemia», anche se i due termini sono talora usati indifferentemente. Per batteriemia si intendono isolate e transitorie gittate batteriche nel sangue, non accompagnate da evidenti manifestazioni cliniche o, tutt'al più, accompagnate da brividi o rialzi febbrili di breve durata; i batteri, infatti, vengono rapidamente eliminati dagli emuntori naturali o distrutti dal potere battericida del siero. Batteriemie si possono verificare dopo svariate situazioni, come cure ed estrazioni dentarie, massaggio gengivale, masticazione di *chewing-gum*, spremitura tonsillare, tonsillectomia, broncoscopia, aspirazione nasotracheale, angiografie, cateterismo cardiaco, terapia endovenosa, dilatazione esofagea, biopsia epatica, cateterismo urinario, rettosigmoidoscopia, coloscopia, clisma opaco, ferite. In tutti questi casi la batteriemia è abitualmente senza conseguenze, tranne in casi particolari, come nei portatori di preesistenti valvulopatie cardiache, nei quali può provocare un'endocardite batterica. Batteriemie fugaci si verificano spesso nelle fasi iniziali di meningiti e di polmoniti batteriche; ben presto, tuttavia, la batteriemia regredisce e la malattia evolve con i caratteri di un'infezione localizzata.

L'elemento fondamentale che caratterizza la s. e la distingue dalla batteriemia è il carattere persistente della presenza di batteri in circolo, in rapporto a continue o discontinue, ma ripetute, gittate a partenza da un focolaio infettivo localizzato (focolaio sepsigeno), ma in comunicazione con i vasi ematici o linfatici.

Etiopatogenesi della sepsi

Anche se tutti i batteri possono provocare sepsi, la frequenza relativa degli agenti etiologici ha subito notevoli variazioni nel corso degli anni.

In era preantibiotica e nei primi anni dopo l'introduzione in terapia della penicillina gli agenti etiologici di gran lunga più frequenti erano lo *streptococco di gruppo A* e lo *pneumococco*. Negli anni '50 la frequenza di sepsi dovute a questi microrganismi, che hanno conservato la loro originaria sensibilità alla penicillina, è nettamente diminuita, mentre è aumentata in tutto il mondo la frequenza di sepsi da *stafilococco* penicillinoresistente. Con l'introduzione di antibiotici attivi contro questo microrganismo (penicilline semisintetiche betalattamasiresistenti, cefalosporine), anche le sepsi stafilococciche sono diventate meno frequenti, mentre, a partire dagli anni '60, è andata aumentando la frequenza delle s. causate da batteri gramnegativi, attualmente responsabili di circa il 50% delle sepsi. Oltre a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus*, vengono attualmente isolati microrganismi in passato considerati saprofiti o addirittura germi ambientali, come *Serratia marcescens*, *Alcaligenes faecalis*, flavobatteri, etc. Altri microrganismi che recentemente hanno acquisito rilevanza sono i batteri anaerobi, specie i gramnegativi asporigeni, come *Bacteroides*. La trasformazione dei microrganismi da saprofiti in patogeni è del tutto indipendente dalle loro caratteristiche, ma è strettamente correlata a situazioni dell'organismo, in particolare a depressione dello stato immunitario, che forniscono loro l'opportunità di provocare la malattia. Agenti etiologici meno frequenti sono alcuni miceti anch'essi «opportunisti», fra cui *Candida albicans*. Negli anni più recenti è stato però rilevato un nuovo incremento di *sepsi da stafilococco*.

La *storia naturale* delle s., o sepsi, può essere riepilogata come segue.

1) Penetrazione del microrganismo attraverso la porta d'entrata (cute, orofaringe, naso e seni paranasali, orecchio medio, vie respiratorie, vie digerenti, apparato urinario, apparato genitale).

2) Formazione di un focolaio sepsigeno, in vicinanza della porta di entrata o in diretta relazione con essa, dove i germi si moltiplicano: questo focolaio è per lo più rappresentato da una tromboflebite o da una linfangite. Una situazione particolare è rappresentata dalle endocarditi batteriche, in cui il focolaio sepsigeno si costituisce sui lembi valvolari, sulle corde tendinee o sull'endocardio parietale, a distanza dalla porta d'entrata.

A volte il focolaio sepsigeno non è rilevabile, nei quali casi si parla di *s.* o *sepsi criptogenetiche*.

3) Immissione di gittate batteriche in circolo. Quando il focolaio sepsigeno è tromboflebitico i batteri proliferano nel trombo che si sgretola per l'azione fibrinolitica di enzimi di produzione batterica, provocando l'immissione periodica in circolo di piccoli emboli batterici o di microrganismi liberi, che danno luogo a puntate febbrili elevate, accompagnate da brivido (febbre intermittente). Se il focolaio sepsigeno è linfangitico si hanno generalmente gittate batteriche più modeste, ma subcontinue, che danno luogo a una febbre continuo-remittente.

4) Eventuale formazione di localizzazioni metastatiche, da cui possono originare altre gittate batteriemiche. Gli emboli batterici, infatti, tendono ad arrestarsi nelle diramazioni vascolari più fini e nei capillari, dove, se esistono condizioni favorevoli alla crescita batterica, si possono creare i focolai metastatici. È evidente l'importanza della sede del focolaio sepsigeno nel determinare le localizzazioni metastatiche: gli emboli che si riversano nel circolo portale tendono a fermarsi nei capillari intraepatici; quelli che si riversano nel circolo venoso nei capillari polmonari, quelli immessi nel circolo arterioso si possono arrestare su ogni organo o tessuto. Poiché, tuttavia, i micror-

Digiti

ganismi liberi superano il circolo capillare e poiché i focolai metastatici spesso costituiscono a loro volta focolai sepsigeni secondari, è possibile, in corso di sepsi, il costituirsi di localizzazioni infettive metastatiche in tutto l'organismo.

Vi è spesso un rapporto fra porta e modalità d'entrata o focolaio sepsigeno e agente etiologico. Così, quando le sepsi derivano da infezioni della cute e del sottocutaneo, più frequentemente responsabili sono lo stafilococco aureo (specie in caso di foruncoli, favi, patereccì, ustioni, infezioni di ferite chirurgiche), lo streptococco betaemolitico (in caso di erisipela), *Pseudomonas aeruginosa* (in caso di infezioni di ferite chirurgiche o di ustioni), altri batteri gramnegativi, come *Escherichia coli, Klebsiella, Serratia*, etc. (in caso di infezioni di ferite chirurgiche).

Quando le sepsi hanno la porta di ingresso o il focolaio sepsigeno nel cavo orale, nel naso e nei seni paranasali, nel faringe, nell'orecchio e nella mastoide, gli agenti etiologici più comuni sono lo streptococco viridante (il più frequente agente di endocardite batterica), lo pneumococco, lo streptococco betaemolitico, lo stafilococco.

Quando il focolaio sepsigeno è nei polmoni (polmoniti o ascessi polmonari), i microrganismi più frequentemente responsabili sono lo stafilococco aureo e, meno comunemente, batteri gramnegativi.

Le sepsi originate da focolai nell'apparato digerente, in genere in rapporto a interventi chirurgici addominali, malattie epatobiliari, neoplasie, malattie infiammatorie croniche intestinali, diverticoliti, sono più frequentemente dovute a *Bacteroides fragilis, Escherichia coli, Enterobacter, Streptococcus faecalis*, streptococchi anaerobi. Sono state inoltre descritte, con una relativa frequenza, sepsi a etiologia polimicrobica in pazienti con focolaio sepsigeno endoaddominale.

Le sepsi con porta d'ingresso nelle vie urinarie, frequentemente in rapporto a manovre strumentali o a interventi chirurgici endoscopici (cateterismi vescicali, cistoscopie, dilatazioni uretrali, resezione prostatica transuretrale), sono più spesso dovute a *Escherichia coli, Streptococcus faecalis, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas*.

Le sepsi con focolaio sepsigeno nell'apparato genitale femminile (infezioni *post partum, post abortum*, endometriti) sono più frequentemente causate da *Bacteroides fragilis*, streptococchi anaerobi, *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria gonorrhoeae*, clostridi.

Le sepsi con focolaio nelle ossa e nelle articolazioni sono più spesso dovute allo stafilococco aureo e meno frequentemente a bacilli coliformi o a salmonelle.

Negli ultimi anni hanno acquistato un'importanza sempre maggiore, per la loro frequenza e gravità, sepsi legate a nuove *procedure invasive diagnostiche* o *terapeutiche* o a *interventi chirurgici* con applicazione di protesi o altri materiali eterologhi. Fra esse le sepsi con focolaio sepsigeno costituito da cateteri venosi percutanei infetti sono più frequentemente dovute ad alcuni microrganismi provenienti per lo più dalla flora cutanea, come *Staphylococcus aureus* o *epidermidis, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Streptococcus faecalis, Candida*.

Le sepsi derivanti da contaminazione di soluzioni per terapie endovenose o per nutrizione parenterale sono frequentemente dovute a *Enterobacter, Klebsiella, Candida*.

Le sepsi in rapporto a trasfusioni di sangue o emoderivati inquinati sono frequentemente dovute a microrganismi capaci di crescita a + 4 °C, come *Enterobacter* e *Salmonella choleraesuis*.

Le sepsi derivanti da polmoniti «nosocomiali» in pazienti gravemente compromessi sottoposti a ventilazione assistita sono più spesso dovute a batteri gramnegativi, in particolare a *Pseudomonas* e *Serratia* che crescono bene in acqua, disinfettanti chimici e altre soluzioni usate per i ventilatori meccanici, o a *Staphylococcus aureus*.

Le sepsi con focolaio sepsigeno su protesi valvolari cardiache, insorgenti precocemente (meno di 2 mesi) dopo l'intervento chirurgico e in rapporto a contaminazione intraoperatoria delle valvole, sono più frequentemente dovute a *Staphylococcus aureus* e *epidermidis*, batteri gramnegativi, corinebatteri. Le sepsi insorgenti più tardivamente (più di 2 mesi) dopo l'intervento di sostituzione valvolare, in genere in rapporto a batteriemie transitorie, sono più frequentemente causate dallo streptococco viridante, dallo stafilococco, da germi gramnegativi.

Le sepsi con focolaio in protesi vascolari, *pacemakers*, derivazioni ventricoloatriali o ventricoloperitoneali, in genere in rapporto a contaminazione intraoperatoria o a diffusione di batteri da tessuti contigui, sono più frequentemente dovute allo stafilococco, a *Escherichia coli, Klebsiella, Serratia* o ad altri batteri gramnegativi.

Sintomatologia generale delle sepsi

Il periodo di incubazione è di durata variabile e spesso è difficilmente valutabile.

L'inizio è per lo più brusco, con brividi e febbre elevata, più raramente è graduale, preceduto da un breve periodo prodromico con malessere, astenia, anoressia, mialgie. Il quadro clinico, indipendentemente dall'agente etiologico, è di varia gravità, in rapporto a una serie di fattori, quali età del paziente, condizioni patologiche concomitanti, come emopatie maligne, neoplasie solide, pneumopatie croniche ostruttive, diabete scompensato, grave insufficienza epatica e renale, deficit immunitari primitivi, etc. Esso è caratterizzato da una serie di fenomeni dovuti alle embolie microbiche, alle tossine batteriche e ai prodotti di degradazione tessutale.

I principali sintomi sono i seguenti.

a) Febbre: è in rapporto con l'immissione dei microrganismi nel torrente circolatorio. È il fenomeno più frequente e talora può essere l'unico sintomo. Ha un andamento vario a seconda del ritmo delle gittate batteriche; intermittente o fortemente remittente, o talora con più puntate febbrili nelle 24 h quando il focolaio sepsigeno è tromboflebitico; continuo e subcontinuo quando il focolaio sepsigeno è linfangitico. È da rilevare che le sepsi possono decorrere solo con febbricola o in completa apiressia in pazienti in trattamento corticosteroideo, salicilico o con altri antipiretici, nei neonati, negli immaturi, nei lattanti gravemente distrofici, negli anziani e negli uremici. Nei neonati si può osservare in questi casi una perdita di peso; negli anziani un inspiegabile stato confusionale, agitazione, stupore, ipotensione, tachipnea possono essere i segni iniziali della sepsi.

b) Brividi: sono particolarmente frequenti nelle sepsi a focolaio sepsigeno tromboflebitico, mentre spesso sono del tutto assenti nelle forme a focolaio sepsigeno linfangitico.

c) Sudorazione: più o meno profusa con conseguente disidratazione.

d) Splenomegalia: molle, di modesta entità.

e) Sintomi cardiovascolari: tachicardia, polso piccolo, molle, a volte dicroto, ipotensione arteriosa; segni di sofferenza miocardica con toni deboli, parafonici, comparsa di soffi funzionali, talora ritmo di galoppo, aritmie.

f) Manifestazioni respiratorie: iperpnea, tachipnea, alcalosi respiratoria.

g) Fenomeni nervosi: intensa prostrazione, sonnolenza, torpore psichico, a volte fino a uno stato comatoso; agitazione, delirio, confusione mentale e, talora, nei bambini, convulsioni. A volte si manifestano segni di meningismo, con cefalea, vomito, rigidità nucale.

h) Fenomeni digestivi: anoressia, nausea, vomito, meteorismo, alterazioni dell'alvo, talvolta con stipsi, più frequentemente con diarrea.

La mucosa orale è arida, la lingua secca e fuligginosa; è frequente un'epatomegalia molle.

i) Sintomi articolari: artralgie o artriti sierose.

l) Fenomeni urinari: per lo più consistono in segni di lieve sofferenza renale, con albuminuria, talora anche ematuria e cilindruria; nei casi più gravi si può manifesta-

re un'insufficienza renale, anche grave, con oliguria o anuria.

m) Fenomeni cutanei: è costante un pallore spiccato della cute e a volte un colorito subitterico. Manifestazioni cutanee maculopapulose, morbilliformi, rubeoliformi o scarlattiniformi e manifestazioni emorragiche purpuriformi, petecchiali ed ecchimotiche, espressioni di fenomeni vasculitici, frequenti in corso di sepsi, possono avere importanza nell'orientare la diagnosi.

In alcuni tipi di sepsi come in quelle meningococciche, le manifestazioni emorragiche sono più frequenti e rilevanti. Una particolare manifestazione cutanea è l'*ectima gangrenoso*, caratteristico delle sepsi da *Pseudomonas*, ma descritto anche in corso di setticemie da *Aeromonas* e *Citrobacter*.

Nell'ulteriore decorso della malattia si possono avere localizzazioni secondarie o metastatiche a carico degli organi più diversi, quali: l'apparato respiratorio, con infarti polmonari, ascessi, empiemi pleurici; il fegato, con epatocolangiti o ascessi multipli; i reni, con ascessi renali o pararenali; il sistema nervoso, con meningiti purulente o ascessi cerebrali (localizzazioni, queste ultime, rilevate con più frequenza in corso di sepsi da *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides*, streptococchi anaerobi); l'apparato osteoarticolare con artriti purulente, osservate più frequentemente in corso di sepsi da *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* o con osteomieliti acute che si verificano, per lo più, in età pediatrica, spesso dovute a *Staphylococcus aureus*; la cute, con ascessi multipli, etc.

Numerose possono essere le complicanze: ittero epatocellulare di origine tossica o ittero emolitico, insufficienza renale, insufficienza cardiaca (per miocardite tossinfettiva), broncopolmoniti da virulentazione della flora endogena, manifestazioni emorragiche a carico di organi e apparati diversi, dovute a coagulazione intravascolare disseminata e coagulopatia da consumo, shock settico.

Shock settico e coagulazione intravascolare disseminata [CID] per il loro notevole interesse pratico, dovuto all'elevata gravità e alla relativa frequenza, meritano una trattazione separata (v. sotto, col. 111).

I comuni esami di laboratorio rilevano: anemia ipocromica che può essere in rapporto a vari meccanismi, come: alterato metabolismo del ferro, iperemolisi, azione mielotossica; variabile comportamento dei leucociti, con leucocitosi, pressoché costante nelle sepsi da batteri grampositivi, o leucopenia, frequente in quelle da gramnegativi; talora piastrinopenia. La VES è elevata, la proteina C reattiva è positiva.

Diagnosi delle sepsi

La diagnosi di s. può essere clinicamente solo sospettata: tale sospetto deve essere posto di fronte a una febbre elevata e persistente con compromissione evidente dello stato generale, specialmente se con brividi intensi, alterazioni del sensorio, manifestazioni cutanee eritematose o emorragiche ed eventualmente segni del focolaio sepsigeno primario o di localizzazioni secondarie. L'accertamento diagnostico si fonda sul risultato delle emocolture. Nel sospetto di s. esse devono essere effettuate *ripetutamente*, più volte (3 o più) nella stessa giornata, eventualmente anche per 2-3 giorni consecutivi, *prima* dell'inizio di qualsiasi trattamento chemioantibiotico. Una terapia antibiotica iniziata prima dell'accertamento batteriologico può impedire sia la diagnosi di certezza sia l'effettuazione di un trattamento mirato, mai come in questo caso, con possibili gravissime conseguenze. Se, comunque, la terapia antibiotica è stata già iniziata, quasi sempre, a nostro avviso, è opportuno sospenderla e attendere un periodo variabile a seconda della farmacocinetica dell'antibiotico che era stato usato, in modo che si riducano quanto più possibile i suoi livelli ematici, ed effettuare poi ripetute emocolture prima di riprendere un trattamento ragionato. Le emocolture vanno effettuate preferibilmente quando il paziente ha i brividi che precedono il rialzo termico, essendo i brividi espressione di batteriemia; a rialzo termico avvenuto diminuiscono le probabilità dell'isolamento batterico.

Il prelievo di sangue deve essere effettuato seguendo rigorose procedure di asepsi. Non sono infatti infrequenti positività emocolturali dovute a inquinamento da parte della normale flora cutanea, costituita, per lo più, da batteri grampositivi e da alcuni funghi; il fatto che questi siano abitualmente «saprofiti» non è certo di decisivo aiuto nell'interpretare la positività dell'emocoltura, data la potenziale patogenicità di questi microrganismi, specie nelle endocarditi, nelle infezioni da protesi, nei pazienti immunocompromessi. D'altra parte, anche se sulla cute dei soggetti normali i batteri gramnegativi sono relativamente infrequenti, essi sono spesso isolati dalla pelle dei pazienti ospedalizzati e dal personale sanitario, il che aumenta la possibilità di contaminazione dell'emocoltura.

La ripetuta positività dell'emocoltura per lo stesso germe è certamente il criterio più sicuro per escludere qualsiasi inquinamento.

Prelevato il campione di sangue, esso va subito insemenzato nei terreni di coltura per germi aerobi e anaerobi.

Quando l'emocoltura è effettuata in pazienti in terapia antibiotica, si può ricorrere a terreni di coltura addizionati di resina che adsorbe parte degli antibiotici presenti nel sangue.

I flaconi insemenzati vanno incubati a 35-37 °C e quotidianamente controllati. Dai flaconi positivi si allestiscono preparati per l'osservazione microscopica e subcolture per procedere all'identificazione e alla determinazione della sensibilità agli antibiotici del ceppo batterico isolato. Se i flaconi si mantengono sterili per 2 settimane, l'emocoltura va considerata negativa.

Recentemente è stato introdotto nella pratica un sistema radiometrico, che consiste nell'utilizzare terreni di coltura per germi aerobi e anaerobi contenenti un substrato marcato con ^{14}C. La crescita di microrganismi eventualmente presenti determina la liberazione di ^{14}C: questo sistema è molto sensibile e può permettere di evidenziare la presenza di agenti batterici anche entro le prime 24 h. V. anche: EMOCOLTURA (V, 1359).

Principi di terapia delle sepsi

La terapia delle sepsi si basa sulla terapia antibiotica che dovrebbe essere sempre mirata, per cui richiede l'isolamento dei microrganismi responsabili. La scelta dell'antibiotico va effettuata sulla base della sua attività *in vitro* sull'agente etiologico (v. ANTIBIOGRAMMA) e delle sue caratteristiche farmacocinetiche e tossicologiche, tenendo presente che devono essere elettivamente impiegati antibiotici ad azione battericida.

Più precisamente, poiché è necessario che il trattamento sia battericida, è preferibile che la scelta dell'antibiotico non sia effettuata, sulla base del comune antibiogramma, con la determinazione della minima concentrazione inibente, indice del potere batteriostatico, ma anche con la determinazione della minima concentrazione battericida. Parimenti vanno tenute presenti le proprietà farmacocinetiche dei farmaci da impiegare, in particolare la

loro capacità di penetrare e raggiungere adeguate concentrazioni nel focolaio sepsigeno e le proprietà tossiche, ovviamente scegliendo, fra antibiotici con eguale efficacia terapeutica, quello meno tossico e bilanciando il vantaggio di un migliore effetto terapeutico e lo svantaggio di una maggiore potenziale tossicità.

Nel sospetto di sepsi, data l'elevata gravità della malattia, la terapia antibiotica va evidentemente iniziata subito dopo aver effettuato le emocolture, senza attendere il loro risultato e la determinazione della sensibilità *in vitro* agli antibiotici del microrganismo eventualmente isolato. Nella fase iniziale della terapia, in attesa degli accertamenti microbiologici, e quando questi non consentono l'isolamento del germe in causa, non è possibile una terapia mirata e bisogna allora affidarsi a una terapia antibiotica ragionata. Questa sarà basata, da una parte sulla conoscenza degli elementi clinici, della sede della porta di entrata e del focolaio sepsigeno, che fanno sospettare come già detto, responsabili delle sepsi determinati germi, di cui deve essere tenuta presente la più frequente sensibilità agli antibiotici; dall'altra, come nella terapia mirata, sulla conoscenza delle proprietà farmacodinamiche e tossicologiche degli antibiotici da scegliere. La terapia ragionata va ovviamente modificata, se necessario, quando saranno pervenuti i risultati degli esami batteriologici avviati.

Una terapia antibiotica mirata, e ancor più una terapia ragionata, devono tenere conto anche dell'eventuale impiego delle associazioni di antibiotici. Diciamo subito che attualmente non è giustificabile un indiscriminato impiego della terapia antibiotica associata.

Non è possibile l'applicazione in clinica alla terapia antibiotica associata di rigidi schemi precostituiti: lo schema di Jawetz (antibiotico batteriostatico + batteriostatico = effetto additivo; antibiotico battericida + batteriostatico = effetto talora antagonista; antibiotico battericida + battericida = effetto talora sinergico) è stato spesso smentito da dati clinici. In realtà, il sinergismo o l'antagonismo di un'associazione di antibiotici non dipende tanto dall'essere essi batteriostatici o battericidi ma dal loro intimo meccanismo d'azione, e soprattutto dalla specie batterica o dal singolo ceppo batterico.

A parte alcuni casi nei quali l'esperienza clinica ha ampiamente dimostrato l'utilità di una determinata associazione (infezioni da enterococco, infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*, etc.), la terapia antibiotica associata dovrebbe essere eseguita, tutte le volte che è possibile, mediante la determinazione *in vitro* della sua attività; essa va sempre attuata impiegando antibiotici singoli a dosi piene.

In pratica l'impiego delle associazioni di antibiotici va tenuto presente nei seguenti casi: infezioni polimicrobiche, infezioni gravi a etiologia imprecisata, infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*, brucellosi con localizzazione, endocarditi (specie da enterococco), infezioni nell'ospite compromesso, infezioni contratte in ospedale, infezioni con localizzazioni che richiedono l'utilizzazione di diverse proprietà farmacocinetiche.

I dosaggi dell'antibiotico o degli antibiotici devono essere elevati. La dose si stabilisce in base al grado di sensibilità del germe, alla tossicità, alle concentrazioni sieriche ottenibili, al gradiente di concentrazione tra il sangue e l'organo bersaglio, alla localizzazione dell'infezione, all'età del paziente, alle funzionalità epatica e renale. La dose impiegata dovrebbe essere tale da produrre una concentrazione ematica di antibiotico superiore alla concentrazione minima inibente il microrganismo in causa di almeno 10 volte. In ogni modo è bene verificare il *potere inibente del siero* del malato nei confronti del microrganismo patogeno a varia distanza di tempo dalla somministrazione dell'antibiotico. Un trattamento può considerarsi efficace quando il potere inibente del siero del soggetto si manifesti alla diluizione di 1/8 o più.

Bisogna tenere però presente che l'antibiotico non va modificato senza criterio. La sua efficacia deve essere valutata in un periodo di tempo di almeno 4-5 giorni sulla base dell'andamento clinico della malattia infettiva, degli indici aspecifici di malattia, degli esami batteriologici, oltre che del potere inibente del siero sotto carico antibiotico. Una sfiducia intempestiva nella terapia iniziata, con conseguente cambio di antibiotico, può condurre a impossibilità di valutare la validità del trattamento e a insuccesso terapeutico. La somministrazione dell'antibiotico va effettuata per infusione e. v. lenta, in modo da assicurare costanti livelli ematici terapeutici.

La durata del trattamento dipende essenzialmente dal tipo di sepsi ma deve tener conto anche di fattori legati al terreno dell'ospite e del meccanismo dell'attività antibatterica. Non è comunque facile risolvere il problema della durata del trattamento antibiotico; l'esperienza indica che è sempre bene essere propensi a trattamenti più protratti che più brevi. I criteri che abbiamo a disposizione per accertare la guarigione sono: la remissione della sintomatologia clinica, la normalizzazione degli indici aspecifici di malattia (VES, emogramma), la negativizzazione degli esami batteriologici. Tali criteri non sono però infallibili. Non è eccezionale osservare la ripresa della malattia infettiva dopo la sospensione della terapia, quando i dati clinicobiologici erano per la guarigione. L'esperienza clinica indica che la terapia antibiotica delle sepsi deve durare almeno 15 giorni dopo aver ottenuto l'apiressia e, in alcuni casi, come le endocarditi, almeno 30-40 giorni, ma è prudente accettare l'insufficienza dei nostri criteri e sospendere la terapia sapendo che il tempo sarà giudice definitivo dei risultati ottenuti.

Di notevole importanza sono anche alcune terapie sintomatiche proprie di tutte le sepsi, quali: terapia reidratante, correzione dell'eventuale squilibrio elettrolitico, nutrizione parenterale parziale o totale a seconda delle condizioni del paziente, eventuale terapia cardiocinetica. È anche molto importante la correzione dei fattori di rischio preesistenti.

Non va trascurato il trattamento della porta di entrata, che deve essere quanto più precoce e accurato possibile, dato che può essere di grande importanza nell'evoluzione della malattia, specialmente nelle sepsi da gramnegativi. Quando la porta di entrata non è evidente devono essere considerate tutte le possibilità e attuate le necessarie misure. In particolare, data la frequenza delle sepsi provocate da manovre strumentali, è necessario rimuovere immediatamente eventuali cateteri vescicali o venosi. Nella sepsi *post partum* o *post abortum*, dato che il focolaio di partenza può essere costituito dalla ritenzione placentare, va praticata al più presto la revisione uterina. Nelle sepsi dopo interventi chirurgici vanno ricercati accuratamente eventuali focolai operatori, ricordando che gli interventi ginecologici e quelli sul sistema urinario o biliare espongono con frequenza particolare a queste complicazioni. Può essere necessario un reintervento chirurgico e, in tal caso, deve essere posta particolare attenzione allo stato delle vene che drenano la raccolta infettiva, ricercando accuratamente la presenza di un'eventuale tromboflebite. Un'altra sorgente può essere costituita da materiali metallici, frequentemente usati in ortopedia, o di plastica, come le protesi valvolari cardiache, che possono costituire sede di infezione batterica: in questi casi, l'in-

dicazione al reintervento per l'asportazione del materiale eterologo si pone solo dopo l'insuccesso, per altro frequente, della terapia antibiotica.

Principali sepsi in rapporto all'etiologia

Sepsi da streptococco

In era preantibiotica le sepsi streptococciche, specie da streptococco di gruppo A, erano le più frequenti, ma, con l'avvento della penicillina, verso la quale lo streptococco di gruppo A ha conservato la sua originale sensibilità, la loro incidenza ha subito un netto decremento.

Lo *streptococco alfaemolitico* o *viridante*, che in passato era responsabile della quasi totalità delle endocarditi batteriche, è anche attualmente l'agente etiologico più frequente di queste sepsi, essendo responsabile del 40% circa dei casi. La porta di ingresso è per lo più costituita dal cavo orale. Lo streptococco viridante è il microrganismo responsabile di gran parte delle endocarditi batteriche che insorgono dopo estrazioni dentarie o altri piccoli interventi di chirurgia stomatologica, dopo spremiture tonsillari, dopo interventi otorinolaringoiatrici.

Ben maggiore è stata la diminuzione di frequenza delle sepsi da *streptococco betaemolitico di gruppo A*, attualmente da considerarsi quasi una rarità. La porta di ingresso e/o il focolaio sepsigeno più frequenti sono costituiti da infezioni faringotonsillari o da infezioni cutanee.

Il quadro clinico di queste sepsi non è caratteristico, la gravità è molto varia: sono descritte forme iperacute con shock, *purpura fulminans*, CID, morte. Sono frequenti infezioni metastatiche, quali artriti suppurative, osteomieliti, peritoniti, endocarditi, meningiti, ascessi nei più vari organi.

La terapia delle sepsi da streptococco viridante e da streptococco betaemolitico si basa sull'uso della penicillina ad alte dosi: 20 milioni di U., o più, al dì, per infusione e. v. lenta. Nelle endocarditi da streptococco viridante può essere utile l'associazione con un antibiotico aminoglicosidico alle dosi abituali; un'alternativa è rappresentata dalle cefalosporine e, in caso di allergia alle betalattamine, da eritromicina (2-4 g/*die* nell'adulto, 50-100 mg/kg/*die* nel bambino) o da clindamicina (1200 mg/*die* nell'adulto, 40 mg/kg/*die* nel bambino).

Lo *streptococco di gruppo B* è un frequente saprofita del tratto genitale femminile, essendo stato isolato dalla vagina nel 6-25% delle donne in età postpuberale. Esso può provocare gravi sepsi puerperali e neonatali, la cui frequenza è andata recentemente aumentando, tanto che lo streptococco di gruppo B è attualmente considerato uno dei più rilevanti agenti patogeni emergenti. Esso è, insieme a *Escherichia coli*, il più frequente agente etiologico di meningiti e sepsi neonatali. Di queste ultime sono descritte due forme: *a*) forma a insorgenza precoce, entro i primi 10 giorni dal parto, dovuta ad aspirazione, durante il passaggio attraverso il canale del parto, di liquido amniotico infetto con successiva infezione generalizzata; essa si verifica con una frequenza di 2 su 1000 nati vivi ed è gravata da un'alta letalità; *b*) forma a insorgenza tardiva, dopo il 10° giorno dalla nascita, dovuta a trasmissione nosocomiale di streptococco di gruppo B; ha una letalità minore. Tutti i ceppi di streptococco di gruppo B sono sensibili alla penicillina, che, ad alte dosi, è l'antibiotico di scelta per queste infezioni.

Streptococcus faecalis è, fra gli *streptococchi di gruppo D*, quello con maggior rilevanza in patologia umana. Può provocare sepsi, specialmente endocarditi batteriche, e di queste ultime, dopo *Streptococcus viridans*, è per frequenza il secondo agente etiologico (25-30% dei casi).

La porta d'ingresso è costituita dal tubo digerente, dalle vie biliari, dal tratto urinario o genitale femminile: in particolare, sepsi da *Streptococcus faecalis* si possono verificare dopo cateterismo urinario, cistoscopia, dopo interventi sull'apparato urogenitale, dopo aborto.

La terapia elettiva è costituita, per la relativa resistenza del microrganismo alla penicillina, dall'associazione di elevate dosi di penicillina (20-40 milioni nell'adulto, fino a 1 milione U./kg/*die* nel bambino) o di ampicillina (12 g/*die* nell'adulto, 200-400 mg/kg/*die* nel bambino) per infusione e. v. con un aminoglicoside, dato il noto sinergismo di questi farmaci.

Sepsi da stafilococco

La frequenza delle sepsi stafilococciche, come, in generale, quella di tutte le infezioni stafilococciche, dopo un incremento negli anni '50 e una diminuzione negli anni '60, sembra sia di nuovo aumentata negli ultimi tempi.

Sono più spesso dovute a *Staphylococcus aureus*, anche se negli ultimi anni è aumentata l'incidenza di sepsi da *Staphylococcus epidermidis*, più frequenti in pazienti con deficit immunitari. Le sepsi stafilococciche possono derivare da qualsiasi infezione stafilococcica localizzata; di particolare rilevanza le infezioni cutanee come foruncoli, favi, ascessi, patereccì, eczemi impetiginizzati, ragadi, ferite infette, cellulite diffusa, cute infetta circostante cateteri endovenosi o accessi per trattamenti emodialitici. Traumatismi di infezioni localizzate, come spremitura di foruncoli o drenaggi chirurgici di raccolte, possono provocare batteriemie e sepsi. Anche la sede dell'infezione localizzata ha importanza: è noto che foruncoli del naso e del labbro superiore danno luogo con maggiore facilità a sepsi. È da rilevare, inoltre, che *Staphylococcus aureus* o *epidermidis* è il più comune agente etiologico delle sepsi (spesso associate con endocardite) dei tossicodipendenti. Frequentemente *S. aureus* ed *epidermidis* sono gli agenti etiologici dell'endocardite nei pazienti cardiooperati, specialmente in quelli sottoposti a protesi valvolari.

Con minore frequenza le sepsi stafilococciche derivano da infezioni delle mucose, come infezioni nasali, del cavo orale, delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dell'apparato genitale femminile, o da infezioni osteoarticolari.

Riguardo alla patogenesi va ricordata l'azione locale dell'esotossina stafilococcica che, con la sua azione necrotizzante e leucolitica, facilita il superamento delle difese locali, deprime la fagocitosi e favorisce la diffusione per via linfatica, attraverso processi linfangitici e linfoadenitici, e per via ematica attraverso tromboflebiti.

La sepsi stafilococcica può avere un decorso iperacuto, con febbre elevata, tachicardia, cianosi, disturbi gastrointestinali, collasso e morte entro 24-48 h o, più frequentemente, un decorso subacuto o cronico con sintomatologia legata prevalentemente alle localizzazioni metastatiche, che sono molto frequenti. Di particolare rilevanza le localizzazioni ossee, specie nei bambini e nei giovani, nei quali sono frequenti manifestazioni osteomielitiche a carico della zona di accrescimento delle ossa lunghe; frequenti anche le localizzazioni articolari.

Molto comuni anche le localizzazioni polmonari che si possono manifestare con ascessi miliari o lobulari multipli o con interessamento lobare che può evolvere verso la guarigione o verso la formazione di ascessi polmonari. Per continuità o per diffusione ematica possono insorgere empiemi pleurici. A carico dell'apparato urinario si possono avere ascessi miliarici multipli specie nella corticale renale o localizzazioni nella mucosa delle vie urinarie. Possibile la formazione di ascessi pararenali.

Di particolare importanza per frequenza e gravità sono le localizzazioni endocarditiche; caratteristico nei tossicodipendenti è l'interessamento valvolare tricuspidale con diffusioni metastatiche polmonari. Meno frequenti, ma gravi, sono le localizzazioni a carico del sistema nervoso, con meningiti purulente ed ascessi cerebrali. Di minore importanza sono le localizzazioni a carico della cute, delle ghiandole salivari, del fegato e delle vie biliari.

La diagnosi è abitualmente agevole per il facile isolamento dello stafilococco dal sangue e dalle localizzazioni infettive primitive o secondarie.

In questi ultimi tempi va assumendo particolare importanza diagnostica nelle sepsi stafilococciche, soprattutto per quanto riguarda le sepsi a emocoltura negativa per precedenti trattamenti, il rilievo di elevati livelli sierici di anticorpi anti-ac. tecoico, costituente del *cell-wall*, effettuato con *counter*-elettroforesi o immunodiffusione.

Nelle sepsi stafilococciche da ceppi batterici sensibili, l'antibiotico di elezione è la penicillina ad alti dosaggi. Quando, come frequentemente si verifica, il microrganismo isolato è penicillinoresistente, la terapia si basa sull'impiego di penicilline semisintetiche betalattamasiresistenti, come meticillina (12 g/*die* nell'adulto, 100-150 mg/kg/*die* nel bambino), oxacillina (8-12 g/*die* nell'adulto, 200-300 mg/kg/*die* nel bambino), o di cefalosporine, come cefalotina (fino a 12 g/*die* nell'adulto, 100 mg/kg/*die* nel bambino) o cefamandolo (6-12 g/*die* nell'adulto, 100-150 mg/kg/*die* nel bambino); nei ceppi resistenti alle betalattamine o per allergia a esse, di grande utilità possono essere la vancomicina (2 g/*die* nell'adulto, 50 mg/kg/*die* nel bambino), la rifampicina (600-900 mg/*die* nell'adulto, 10 mg/kg/*die* nel bambino), la clindamicina (1200 mg/*die* nell'adulto, 40 mg/kg/*die* nel bambino), l'eritromicina (2-4 g/*die* nell'adulto, 50-100 mg/kg/*die* nel bambino). La via di somministrazione sarà l'infusione e. v.

Recentemente è stata identificata una particolare malattia, quasi certamente sostenuta da *S. aureus*, che si accompagna a uno stato di shock in assenza di s.: la cosiddetta *sindrome da shock tossico* (v. SHOCK TOSSICO, SINDROME DA) che colpisce in grande maggioranza donne che fanno uso di tamponi assorbenti endovaginali.

Sepsi da pneumococco

Le sepsi pneumococciche in passato rappresentavano circa il 9% di tutte le sepsi; la loro frequenza è andata negli ultimi anni progressivamente diminuendo, parallelamente a quella delle altre infezioni pneumococciche. La porta d'entrata più comune è costituita dalle vie aeree e il focolaio sepsigeno da infezioni delle cavità nasali e dei seni paranasali, da faringotonsilliti, bronchiti, polmoniti, da infezioni dell'orecchio medio, da otomastoiditi.

Il frequente riscontro, in fase iniziale di polmonite pneumococcica, di emocolture positive, non sta a indicare una condizione di sepsi, ma ha il significato di semplice batteriemia, data la sua fugacità e dato che la malattia evolve successivamente con i caratteri di un'infezione localizzata.

La sepsi pneumococcica non ha caratteristiche cliniche specifiche, ma la sintomatologia si confonde con quella delle altre sepsi. Ne sono comunque state distinte due forme cliniche, una forma setticemica pura e una forma con localizzazioni viscerali secondarie. La prima ha un esordio abitualmente brusco, preceduto dai segni del focolaio sepsigeno primario (faringotonsilliti, sinusiti, etc.), e un decorso violento, ma rapido e per lo più benigno, con remissione, spesso per crisi, in 5ª-8ª giornata; forme molto gravi con evoluzione infausta si verificano raramente, più spesso nei lattanti. Talora il decorso è meno acuto e di più lunga durata; la malattia, all'inizio a impronta setticemica pura, può evolvere verso la forma con localizzazioni secondarie. Per quel che riguarda quest'ultima, le localizzazioni più frequenti sono costituite da: meningiti purulente, un tempo a prognosi costantemente infausta, ma ancora oggi gravate da una letalità relativamente elevata; endocarditi che interessano soprattutto le valvole mitrale e aortica e hanno carattere ulcerovegetante; artriti sierose o purulente, interessanti in particolare le grandi articolazioni; meno frequenti, ma egualmente importanti per la loro gravità, la pericardite e la peritonite, quest'ultima più comune nei piccoli bambini. Rare o clinicamente poco rilevanti le altre localizzazioni possibili.

La terapia antibiotica di elezione si basa su elevate dosi di penicillina (20 milioni U. o più) o ampicillina (10-12 g nell'adulto, 200-400 mg/kg/*die* nel bambino). In alternativa, in caso di allergia alla penicillina, vanno impiegate le cefalosporine o l'eritromicina. Da tenere presente le recenti segnalazioni di ceppi di pneumococchi penicillinoresistenti la cui diffusione può modificare l'attuale schema terapeutico.

Sepsi da meningococco

La porta di ingresso è costituita dalla mucosa rinofaringea. L'esordio della malattia può essere brusco, ma più frequentemente il paziente ha sintomi prodromici non specifici, come faringodinia, tosse, cefalea. La febbre, che insorge con brividi, può avere un andamento variabile in base al quale sono distinte alcune forme (forma pseudotifoidea, forma pseudomalarica, etc.). Si accompagna a grave stato tossico, artralgie, mialgie diffuse. Il paziente appare intensamente prostrato, presenta tachipnea, tachicardia, lieve ipotensione arteriosa. In circa 3/4 dei casi compaiono manifestazioni cutanee emorragiche, l'esantema purpurico, che si osserva principalmente al tronco e alle parti prossimali degli arti, ma può interessare tutto il corpo: può manifestarsi con semplici petecchie, dovute a microemboli batterici ovvero con la cosiddetta porpora gangrenosa, caratterizzata da estese manifestazioni emorragiche ed ecchimotiche a evoluzione necrotica. È da rilevare che l'assenza di *rash* emorragico non sempre è segno di minore gravità della sepsi.

Frequentemente nel corso della sepsi, si stabilisce la meningite, talora con quadro clinico molto sfumato; dal 30 al 50% dei pazienti con sepsi meningococcica, tuttavia, non hanno la meningite.

La sepsi meningococcica è sempre una malattia grave per il pericolo incombente dello shock, altrettanto frequente che nelle sepsi da enterobatteri e dovuto anch'esso a un'endotossina lipopolisaccaridica prodotta dal meningococco. Quasi costantemente infausta è la *sindrome di Waterhouse-Friderichsen* (v. WATERHOUSE-FRIDERICHSEN, SINDROME DI) o *meningococcemia fulminante*, legata a distruzione emorragica massiccia e bilaterale delle ghiandole surrenali (apoplessia surrenale). Essa si osserva quasi esclusivamente nei bambini al di sotto dei 5 anni ed è caratterizzata da un quadro clinico estremamente drammatico. L'esordio è brusco, le manifestazioni emorragiche si estendono rapidamente, fino a verificarsi emorragie cutanee massive (fig. 1). Dapprima vi è vasocostrizione generalizzata e il paziente si presenta pallido, con cianosi circumorale ed estremità fredde. Successivamente sopraggiunge lo shock; insorge uno stato di coma, diminuisce la gittata cardiaca, crolla la pressione arteriosa e il paziente giunge rapidamente a morte.

Raramente la sepsi può manifestarsi in forma cronica: questa dura per molte settimane o mesi ed è caratterizzata da febbre, *rash*, artriti o artralgie. La febbre è tipica-

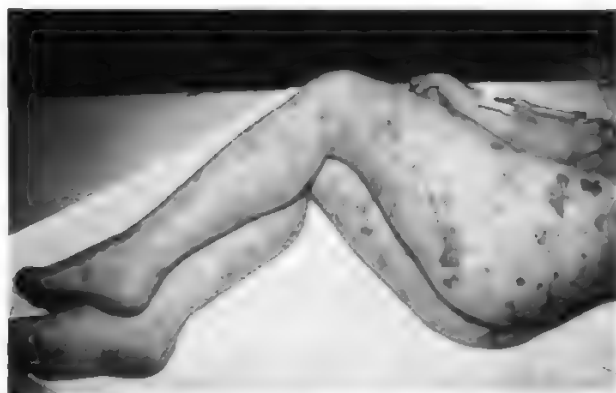



Fig. 1. Sepsi meningococcica. (*Da Neugebauer, per gentile concessione della Hoffmann-La Roche, Basel*).

mente intermittente con periodi di apiressia durante i quali il paziente può apparire in buona salute. Abitualmente le manifestazioni cutanee sono a tipo maculopapuloso o a tipo eritema nodoso, o talora emorragiche, con incrementi e regressioni con l'andamento della febbre. Le manifestazioni articolari sono presenti in 2/3 circa dei pazienti e circa nel 20% dei casi vi è splenomegalia. Quando non viene effettuata la diagnosi, o comunque quando viene ritardata la terapia, possono sopraggiungere complicazioni, quali meningite, pericardite o nefrite.

La terapia antibiotica elettiva è costituita dalla penicillina che deve essere somministrata ad alte dosi (20-40 milioni di U. al dì nell'adulto, fino a 1 milione U./kg/*die* nel bambino). Risultati simili si possono ottenere con l'ampicillina (10-12 g al dì nell'adulto, 200-400 mg/kg/*die* nel bambino). Altri antibiotici validi in caso di allergia alle penicilline sono il cloramfenicolo e la rifampicina, quasi costantemente attivi sul meningococco.

Sepsi da batteri gramnegativi

La frequenza di sepsi da batteri gramnegativi è andata, negli ultimi tempi, aumentando fino a costituire circa il 50% di tutte le sepsi. Questo aumento di incidenza è in rapporto ad alcuni fattori, fra cui: la frequente poliantibioticoresistenza di questi microrganismi; l'aumentato numero di pazienti con condizioni immunodepressive, come neoplasie o emopatie maligne, collagenopatie, terapie immunodepressive o citostatiche, insufficienza renale cronica, età avanzata, trapianto d'organo, nei quali più frequentemente si verificano queste infezioni per lo più «opportuniste»; l'aumentato uso di cateterismi vescicali, cateterismi venosi, intubazione tracheale e ventilazione assistita, inserzioni di protesi o altri materiali eterologhi, etc.

Fig. 2. Microembolie in una sepsi da piocianeo (*Pseudomonas aeruginosa*). (*Da Neugebauer, per gentile concessione della Hoffmann-La Roche, Basel*).

I batteri gramnegativi più frequentemente responsabili di sepsi sono per lo più abituali commensali dell'intestino umano: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus, Pseudomonas aeruginosa* (fig. 2); meno frequentemente *Serratia marcescens, Alcaligenes faecalis* e, fra gli anaerobi, *Bacteroides fragilis*.

Le sepsi da gramnegativi, che spesso sono infezioni «ospedaliere», derivano abitualmente da un focolaio infettivo primario nell'intestino, nel tratto genitourinario, nelle vie biliari o nei polmoni e meno frequentemente nelle ossa, nelle articolazioni, nelle meningi o nella pelle, come si verifica negli ustionati. In molti casi, tuttavia, il focolaio sepsigeno non è clinicamente evidente.

La sintomatologia clinica non è per lo più caratteristica: l'inizio più spesso è brusco con brividi, febbre elevata, nausea, vomito, diarrea, spiccata astenia. A queste manifestazioni si aggiungono, in una percentuale elevata di casi, i gravi segni dello shock, che aggravano pesantemente la prognosi. Relativamente poco frequente è la formazione di focolai infettivi metastatici.

La terapia delle sepsi da gramnegativi, data la frequente poliantibioticoresistenza, va stabilita di volta in volta sulla base della sensibilità *in vitro* dei ceppi batterici isolati. Gli antibiotici più usati sono: alcune penicilline semisintetiche, come piperacillina, azlocillina, carbenicillina, quest'ultima a elettiva azione anti-*Pseudomonas*; le cefalosporine più recenti, resistenti alle betalattamasi dei gramnegativi, come cefotaxime, cefoperazone, ceftazidima; antibiotici monobattami, come aztreonam; aminoglicosidi, come gentamicina, tobramicina, netilmicina, amikacina. È spesso consigliabile, dato il noto sinergismo, l'associazione fra una betalattamina e un aminoglicoside.

Nelle sepsi da *Bacteroides fragilis* i chemioantibiotici più attivi sono penicillina, cefoxitina, metronidazolo.

Sepsi di tipo particolare

Sepsi del neonato

La frequenza della sepsi neonatale varia anche con le condizioni igieniche degli ospedali: in media è di circa 1 su 1000 nati vivi a termine e di 1 su 230 nati prematuri. Gli agenti etiologici rilevati sono: *Escherichia coli*, (il più frequente), streptococchi di gruppo B, *Pseudomonas, Proteus, Klebsiella* e meno frequentemente *Haemophilus, Salmonella, Staphylococcus aureus* ed *epidermidis, Vibrio fetus, Mima, Listeria*.

Fra i fattori di rischio più importanti vi è certamente la nascita prematura, sia per la maggior sensibilità intrinseca dei neonati, sia per le manovre di rianimazione e di ventilazione cui questi vengono sottoposti. Altri fattori di rischio sono: rottura prematura delle membrane, cateterizzazione dei vasi ombelicali, exsanguinotrasfusione, parti cesarei, amniocentesi, malformazioni neonatali, chirurgia in età neonatale.

Il focolaio primario di infezione è vario: mentre negli anni '50 e '60 esso era costituito più frequentemente dalla cute e dall'ombelico, attualmente è costituito più spesso da polmoniti, meningiti, infezioni urinarie. La sintomatologia è varia, e, specie all'inizio della malattia, può essere di difficile riconoscimento. Segni prodromici possono essere il rifiuto di cibo, la sonnolenza, l'irrequietezza; essi sono abitualmente seguiti, dopo poche ore, da gravi sintomi, quali: tachipnea, dispnea, cianosi, vomito, diarrea, distensione addominale, ittero, manifestazioni emorragiche cutanee, tremore, convulsioni e talora stato di shock, ripetuti episodi di apnea, insufficienza cardiocircolatoria e respiratoria.

Digitized by Google

La febbre non è assolutamente un sintomo costante e in taluni casi vi può essere ipotermia. Frequente la coagulazione intravascolare disseminata, complicanza spesso fatale.

V. anche: NEONATO, *infezioni e sepsi* (X, 384-399).

Sepsi puerperale

La frequenza della sepsi puerperale, un tempo elevata, è fortemente diminuita e attualmente è la più bassa fra tutti i tipi di sepsi.

Lo streptococco di gruppo A, che era l'agente più comune, è ora poco frequente. Attualmente i microrganismi più spesso responsabili sono batteri anaerobi, specie *Bacteroides* (in 1/3 circa dei casi), e batteri aerobi gramnegativi (*Escherichia coli, Pseudomonas*, etc.).

Sono stati identificati alcuni principali fattori di rischio: tra essi il più rilevante è il taglio cesareo: in questo caso, la frequenza di endometrite è 7 volte maggiore che dopo il parto per via vaginale. Alcuni fattori aggravano il rischio di infezioni dopo parto cesareo: travaglio prima del parto cesareo (con la possibilità di contaminazione del liquido amniotico normalmente sterile), anestesia generale, obesità, anemia.

Un altro fattore di rischio importante è costituito dal travaglio prolungato con rottura prematura delle membrane: è stata infatti osservata una proporzione fra lunghezza del periodo intercorrente fra rottura delle membrane ed espletamento del parto e frequenza di infezioni del liquido amniotico.

Il focolaio sepsigeno è costituito abitualmente da un'endometrite; essa deriva per lo più da una precedente amniosite e a sua volta può provocare miometriti, parametriti, salpingiti, ascessi pelvici, tromboflebiti pelviche, sepsi.

La sintomatologia generale delle sepsi si accompagna abitualmente a quella dell'infezione pelvica, con dolori addominali localizzati ai quadranti bassi o diffusi, ed eventualmente segni di peritonite. La visita ginecologica evidenzia utero pastoso e dolente e si possono apprezzare ematomi pelvici infetti o ascessi. Un odore putrido dei lochi può indirizzare verso una etiologia da anaerobi.

Il trattamento chemioantibiotico si deve ovviamente basare sulla sensibilità del microrganismo responsabile; prima che questa sia disponibile va instaurata una terapia ragionata che deve tenere presente la frequente etiologia da anaerobi. Molto importante è la terapia del focolaio sepsigeno, costituita dalla revisione uterina o talora dal drenaggio di ascessi.

V. anche: PUERPERIO, *patologia infettiva* (XII, 2032-2034).

Sepsi nosocomiali

Le sepsi nosocomiali sono di rilevante importanza per la loro frequenza e gravità. Pur rappresentando meno del 5% delle infezioni nosocomiali esse ne costituiscono la principale causa di morte.

I più frequenti agenti etiologici sono *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus, Serratia marcescens*. Trattasi, per lo più, di batteri opportunisti, dotati di notevole polichemioantibioticoresistenza, in chiaro rapporto con la selezione operata dall'uso profilattico e terapeutico di questi farmaci in ambienti chiusi, come sono i reparti ospedalieri. La frequenza e la gravità di queste infezioni sono in rapporto a numerosi fattori di rischio, alcuni insiti nel paziente, altri legati a pratiche diagnostiche o terapeutiche. Fra i primi sono importanti l'età dei pazienti (neonati, prematuri, anziani), alterazioni immunitarie (della funzione granulocitaria, dell'immunità umorale o cellulare) primitive o secondarie, ustioni. Fra i fattori legati a pratiche diagnostiche o terapeutiche hanno particolare importanza quelli che implicano il superamento delle barriere cutaneomucose dell'organismo, come: interventi chirurgici, cateterismi vascolari o vescicali, tracheotomia, intubazione tracheale e ventilazione meccanica, drenaggi cutanei, toracici, addominali, liquorali. Altri fattori di rischio di notevole rilevanza sono: terapie immunosoppressive, corticosteroidee, antiblastiche, attiniche, trattamenti antibiotici inopportuni o inadeguati, trattamenti emodialitici, inserzioni di protesi, specie valvolari o vascolari.

Particolarmente frequenti sono le sepsi nosocomiali in reparti di rianimazione o terapia intensiva e in pazienti con emopatie maligne, specie se in trattamento chemioterapico.

Il decorso clinico è abitualmente molto grave, frequente è l'insorgenza di shock settico, la prognosi è severa.

La prevenzione di queste gravissime infezioni consiste nell'impiego, in chirurgia, di scrupolose norme di asepsi e nella corretta somministrazione profilattica di antibiotici, da riservare comunque ai casi in cui si ritenga probabile una contaminazione batterica (ad es., interventi con inserzione di protesi o altro materiale eterologo contaminati); nell'eseguire con cautela indagini e manovre cruente (tracheostomie, applicazione di cateteri venosi, etc.); nell'effettuare controlli periodici della sterilità di ossigenatori, apparecchi per l'assistenza respiratoria e per la dialisi; nell'uso razionale e corretto di cateteri vescicali; nella valutazione corretta dell'opportunità dell'impiego della nutrizione parenterale totale; nel controllo e nella terapia di infezioni localizzate.

La terapia deve essere precoce e adeguata, ricordando che la sua efficacia dipende in buona parte dall'isolamento dei batteri responsabili, spesso antibioticoresistenti e dalla possibilità di instaurare un trattamento antibiotico mirato.

V. anche: INFEZIONE, *infezione ospedaliera* (VII, 1863).

Sepsi nei pazienti immunocompromessi

Deficit immunologici condizionano l'insorgenza e l'estrema gravità di infezioni batteriche opportuniste. In particolare deficit dell'immunità umorale con bassi livelli di immunoglobuline e di complemento provocano difetti di opsonizzazione e quindi di fagocitosi: essi costituiscono importanti fattori di rischio di infezioni da batteri a parassitismo extracellulare. Uguale o maggiore fattore di rischio per queste infezioni è costituito da difetti qualitativi o quantitativi dei granulociti neutrofili. Difetti dell'immunità cellulare (e tra essi quelli recentemente segnalati in corso di sindrome da immunodeficienza acquisita - AIDS) costituiscono fattori di rischio per infezioni, oltre che da virus, protozoi e miceti, anche da batteri a parassitismo endocellulare.

Questi difetti immunologici, primitivi o acquisiti, sono sempre più frequenti per i progressi stessi della medicina che hanno permesso la lunga sopravvivenza di pazienti con malattie un tempo rapidamente letali. In particolare, pazienti con emopatie maligne, come leucosi acute e croniche, linfomi, etc., o con neoplasie solide, per la malattia stessa, o per i pesanti trattamenti chemioterapici o radianti cui sono sottoposti, vanno incontro a difetti qualitativi e quantitativi dei granulociti neutrofili e quindi a deficit della fagocitosi. Nei pazienti leucemici le infezioni, in particolare le sepsi, costituiscono la causa principale di morte. Si ritiene che livelli di neutrofili inferiori a 1000/mm^3 costituiscano un rilevante rischio infettivo.

Gli agenti etiologici più frequenti delle sepsi nei pazienti immunocompromessi sono i batteri gramnegativi, responsabili di una buona parte dei casi. È stato rilevato che *Escherichia coli* è il microrganismo più frequentemente responsabile delle sepsi insorgenti prima del ricovero in ospedale o nei giorni immediatamente successivi, che hanno prognosi relativamente migliore, mentre *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Serratia* sono più spesso responsabili delle sepsi insorgenti a maggior distanza dal ricovero, che hanno una prognosi peggiore. Le salmonelle minori (ed in particolare *S. typhimurium*) possono causare nei pazienti con AIDS sepsi persistenti e recidivanti, che talora costituiscono, nella storia naturale dell'infezione da virus HTLV-III/LAV (ora HIV), uno dei primi segni di evoluzione da una sindrome AIDS-correlata all'AIDS conclamata. Relativamente più rare sono le sepsi da grampositivi: fra esse *Staphylococcus aureus* è l'agente etiologico più comune. Esso può causare una sepsi estremamente grave nel paziente con AIDS che abbia un sarcoma di Kaposi disseminato o a sola localizzazione polmonare.

Il punto di partenza in molti casi non è evidenziabile; quando clinicamente evidente è più spesso rappresentato da infezioni urinarie o polmonari.

Il decorso clinico è caratterizzato da una cospicua gravità, ed è frequentemente complicato dallo shock settico. La letalità è elevata: nei pazienti con granulocitopenia varia, a seconda delle casistiche, dal 30 al 60% circa. È stato rilevato un diretto rapporto fra entità della granulocitopenia e letalità della sepsi.

La terapia antibiotica, data la frequente antibioticoresistenza dei batteri responsabili, comporta spesso notevoli difficoltà. Nei pazienti granulocitopenici sono state effettuate trasfusioni di concentrati di granulociti neutrofili, invero con risultati contrastanti.

V. IMMUNODEFICIENZE (VII, 1463-1498); SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA.

Sepsi negli eroinomani

Le sepsi costituiscono una delle complicanze infettive strettamente correlate con l'uso, da parte dei farmacodipendenti, di materiale contaminato (eroina, solventi, siringhe, aghi) e derivano nella maggior parte dei casi da infezioni cutanee e/o tromboflebiti, spesso misconosciute. I microrganismi finora più frequentemente isolati sono *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*.

Nell'ambito di queste sepsi, particolare rilevanza riveste l'endocardite batterica, sia per la sua gravità clinica che per un reale aumento di incidenza negli ultimi anni. La malattia presenta, in questa popolazione, alcune caratteristiche peculiari. L'età più colpita è intorno ai 30 anni con maggiore frequenza nel sesso maschile. Molto spesso l'infezione si impianta su valvole cardiache normali, con preferenza per il cuore destro, specie per la valvola tricuspide. L'agente più frequente è *Staphylococcus aureus*; meno frequenti *Candida albicans, Streptococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa*. È da segnalare, in alcuni casi, l'isolamento contemporaneo di più microrganismi. Sono frequenti embolizzazioni settiche, specie polmonari, dovute sia alla localizzazione prevalente tricuspidale che alle tromboflebiti in sede di iniezione. La prognosi della malattia è particolarmente grave.

Sepsi nella nutrizione parenterale

Uno stato di denutrizione con gravi carenze nell'apporto calorico, proteico e vitaminico costituisce un significativo fattore di rischio infettivo: è stata, infatti, documentata una relazione fra stato nutrizionale e, sia difese immunitarie umorali e cellulari, sia attività fagocitaria. Per questo la nutrizione parenterale può avere, quando opportuna, un importante ruolo, anche come provvedimento profilattico antinfettivo; d'altro canto, essa certamente costituisce, di per sé, un notevole fattore di rischio di sepsi. Le sepsi, infatti, costituiscono la complicanza infettiva più rilevante nei pazienti in nutrizione parenterale e hanno una frequenza che varia, con le diverse casistiche, dall'1 al 10%. Possono derivare da infezioni della punta del catetere venoso o da contaminazioni delle soluzioni nutritive usate. Nel primo caso la punta del catetere, intorno alla quale si forma rapidamente un coagulo, può essere colonizzata da microrganismi migrati dalla cute nell'interfacie fra tessuti e catetere o provenienti da punti distanti, intrappolati dal coagulo che costituisce un ottimo terreno di coltura. Gli agenti etiologici più spesso isolati sono *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Streptococcus faecalis, Candida*. Quando la sepsi deriva da contaminazione delle soluzioni usate è frequente l'isolamento di *Enterobacter* e *Klebsiella* che si moltiplicano rapidamente a temperatura ambiente in soluzioni glicosate al 5% raggiungendo elevate concentrazioni e di *Candida*.

La coltura della punta del catetere venoso nei pazienti in nutrizione parenterale totale è positiva nel 4-60% dei casi, a seconda delle casistiche: questa positività non permette da sola la diagnosi di sepsi, che si verifica con una frequenza nettamente minore, nemmeno in presenza di febbre elevata, che in questi pazienti può evidentemente derivare da numerose altre cause. Per porre diagnosi di sepsi è sempre necessaria, anche in questi pazienti, la positività dell'emocoltura; essa non va mai effettuata dal catetere venoso stesso, data la frequenza di false positività.

In presenza di sepsi è doveroso rinnovare subito il catetere venoso, dato che con questa semplice manovra si può eliminare il focolaio sepsigeno primitivo; ciò comporta, in assenza di focolai metastatici, un evidente cospicuo miglioramento della prognosi.

V. anche: NUTRIZIONE PARENTERALE (X, 1331).

Shock settico e coagulazione intravascolare disseminata

Etiopatogenesi

Lo shock settico (o più propriamente shock da endotossina) si verifica più frequentemente in corso di s. da batteri gramnegativi. Esso complica, infatti, dal 20 al 35% delle s. da batteri gramnegativi aerobi (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens* etc.) o anaerobi (*Bacteroides fragilis*) e ne causa l'alta letalità. È stato osservato, seppure con frequenza nettamente minore, anche in corso di s. da batteri grampositivi, in particolare da streptococco e da pneumococco.

Fattori predisponenti allo shock settico sono: età avanzata, gravidanza, prima infanzia (neonati, prematuri, distrofici), neoplasie, emopatie maligne, deficit immunologici (difetti dell'immunità umorale, dell'immunità cellulare, della funzione granulocitaria), terapia antiblastica, immunodepressiva, steroidea, radiante, trapianti di organi, uso indiscriminato di antibiotici, cirrosi epatica, etilismo cronico, insufficienza renale, arteriosclerosi, diabete mellito, terapia intensiva e/o rianimazione, interventi chirurgici recenti, ustioni, tracheotomia, uso di cateteri urinari e venosi, emodialisi.

Lo shock settico è principalmente in rapporto all'azione del *lipide A*, frazione del liposaccaride costituente parte importante della parete cellulare batterica. È espressione di vari momenti patogenetici, fra loro strettamente correlati, che inducono, attraverso profonde alterazioni del microcircolo arterioso e venoso, riduzione del flusso sanguigno, trasudazione extravasale, ipossia tessutale, acidosi irreversibile. Il *primum movens* è l'azione dell'endotossina: essa attiva sistemi enzimatici e mediatori umorali strettamente correlati e con capacità di amplificarsi reciprocamente, che inducono le alterazioni emodinamiche proprie dello shock.

Gli effetti biologici dell'endotossina sono molteplici: febbre, ipotensione, liberazione di catecolamine, attivazione del complemento, coagulazione intravascolare disseminata (CID), attivazione del fattore Hageman, attivazione delle kinine, trombocitopenia, attivazione dei macrofagi, danno endoteliale diretto, stimolazione adrenergica, induzione della sintesi di prostaglandine, neutropenia iniziale seguita da neutrofilia.

Le alterazioni emodinamiche indotte dall'endotossina sui piccoli vasi a innervazione simpatica sono di grande interesse e, anche se con una schematizzazione artificiosa, se ne possono distinguere alcune fasi.

a) *I fase: pre-shock.* – L'iperincrezione di catecolamine comporta ipertono arteriolare, costrizione degli sfinteri precapillari, aumento della produzione di renina con riduzione del letto capillare e apertura di *shunts* arterovenosi; restano poco modificate, in questa fase, pressione arteriosa e volemia. Per l'ischemia capillare vi è ipossia tessutale e si instaura un metabolismo anaerobio con diminuzione dei fosfati, dell'ATP, aumento degli ac. lattico e piruvico e iniziale acidosi metabolica. Inizia una sofferenza cellulare che si aggrava nelle fasi successive: vi è penetrazione di Na^+ nelle cellule e fuoriuscita di K^+, edema cellulare, riduzione del volume di acqua extracellulare, aumentata increzione di ADH con contrazione della diuresi. La lisi cellulare comporta liberazione di enzimi lisosomali: proteasi, lipasi, idrolasi, fosforilasi, elastasi, peptidi vasoattivi (kinine), MPF (*Myocardial Pressant Factor*), PLF (*Pulmonary Lesion Factor*).

Nelle alterazioni emodinamiche dello shock hanno certamente notevole importanza anche i derivati dell'ac. arachidonico, come rilevato da recenti ricerche. Animali con deficit di acidi grassi essenziali, precursori dell'ac. arachidonico, sono resistenti agli effetti letali dell'endotossina; animali trattati previamente con imidazolo (inibitore della sintesi di trombossano, che blocca la sintesi di trombossano A_2, un potente vasocostrittore) sono anche protetti dall'effetto dell'endotossina; la somministrazione di prostaciclina, antagonista del trombossano A_2, ottiene lo stesso effetto.

b) *II fase: shock conclamato.* – L'ipossia, l'acidosi, le anafilotossine (prodotte dall'attivazione del complemento) inducono la liberazione di cospicue quantità di ista-

mina e serotonina. La prima provoca dilatazione arteriolare, la seconda costrizione del segmento venoso postcapillare, che risente anche dell'azione vasocostrittrice delle catecolamine. Da ciò deriva riduzione del ritorno venoso al cuore, riduzione della massa circolante, caduta della portata cardiaca, diminuzione della pressione arteriosa e della pressione venosa centrale. L'ipotensione arteriosa induce ulteriore produzione di catecolamine con aumento della vasocostrizione periferica, ulteriore danno tessutale e peggioramento della funzione cardiaca, già compromessa dall'acidosi e dall'ipossia.

c) *III fase: shock irreversibile.* – Si realizzano le modificazioni emodinamiche e tessutali più gravi e cominciano a rendersi evidenti le turbe della coagulazione. Vi è dilatazione delle metarteriole e apertura dello sfintere precapillare, mentre persiste la costrizione dello sfintere postcapillare. Infine l'elevata produzione di sostanze vasoattive del sistema delle kinine provoca un'ulteriore vasodilatazione arteriolare e l'atonia venulare. Si realizza così uno stato di vasoparalisi generalizzata (*fase atonica* dello shock) caratterizzata da grave ristagno di sangue in periferia (*anossia stagnante* con immobilizzo di circa il 60% del sangue). Per l'aumento della pressione endovenulare e della permeabilità vasale indotto dalla bradikinina vi è essudazione di liquido nell'interstizio; lo shock diviene ora ipovolemico.

d) *Fase finale.* – Alle modificazioni emodinamiche e metaboliche descritte si aggiunge quella della coagulazione intravasale disseminata. Mentre una trombocitopenia si verifica comunemente in pazienti con shock settico, meno frequente è la CID.

Nei pazienti con CID, per il consumo in rapporto alla coagulazione intravasale, le piastrine, i fattori della coagulazione come il II, V, VII e VIII e il fibrinogeno sono diminuiti e vi è un'elevata produzione di prodotti di degradazione del fibrinogeno: queste anormalità derivano da complesse alterazioni e da interazioni fra sistemi di coagulazione, fibrinolisi, kinine e complemento. L'evento iniziale precipitante è probabilmente l'attivazione del fattore Hageman (fattore XII) che induce sequenzialmente l'attivazione del sistema di coagulazione intrinseca e del sistema fibrinolitico. L'attivazione della cascata del complemento, che interagisce con i fattori della coagulazione, può avvenire attraverso la via classica C $\overline{1423}$, come risultato di combinazioni antigene-anticorpo, o per diretta attivazione del C3 da parte dell'endotossina. Anche la plasmina può attivare il sistema del complemento.

Il fattore Hageman attivato, o frammenti del fattore Hageman, attivano il sistema delle kinine con produzione finale di bradikinina, che, come già detto, è un potente vasodilatatore in grado di produrre importanti effetti emodinamici.

Anatomia patologica

Vi è congestione pluriviscerale con fenomeni emorragici, espressione della stasi nel microcircolo e delle turbe emocoagulative; in rapporto a quest'ultime si osservano fenomeni trombotici, soprattutto a livello del microcircolo arteriolare e venulare, ma anche dei vasi più grossi. Sono presenti focolai di necrosi tessutale.

A carico del polmone si rileva congestione vascolare, edema, focolai atelettasici e broncopneumonici con tendenza alla confluenza; microscopicamente, dilatazione capillare, emorragie alveolari, membrane ialine. Le cavità cardiache sono dilatate, vi è edema del miocardio, solo tardivamente si osservano piccoli focolai necrotici. A livello del tubo digerente si rilevano emorragie puntiformi. Il fegato è di volume aumentato, presenta degenerazione grassa, talora focolai necrotici. Nei surreni, soprattutto in caso di sepsi meningococcica, si repertano trombi nei capillari e nelle vene, infarcimento emorragico. Nei reni, rigonfiamento torbido, congestione, talora trombi vasali, talora necrosi corticale bilaterale e necrosi tubulare acuta.

Sintomatologia

Si caratterizza per la rapida evoluzione. Nelle fasi precoci (shock caldo o iperdinamico) si rileva: febbre con brivido, sensorio vigile, cute calda e asciutta, lieve ipotensione e modesta contrazione della diuresi, ridotte resistenze periferiche, ritorno venoso normale, normale volemia, diminuita pressione venosa centrale (PVC), polipnea, alcalosi respiratoria. Questo quadro è espressione di vasodilatazione periferica con normale o aumentata portata cardiaca. Nei pazienti anziani, defedati o già sofferenti per altre gravi malattie, lo shock può esordire subdolamente con ipotensione, tachipnea, turbe della coscienza.

Negli stadi più avanzati (shock freddo o ipodinamico) si osserva: ipotermia della cute, turbe della coscienza, ipotensione arteriosa, notevole contrazione della diuresi (< 20 ml/h), aumento delle resistenze periferiche, diminuzione del ritorno venoso, della gittata cardiaca, della PVC, della volemia, acidosi respiratoria e metabolica. Questi sintomi sono espressione di vasocostrizione e diminuita portata circolatoria.

Successivamente compaiono i sintomi più gravi; le turbe della coscienza, costituite da apatia, torpore, talora agitazione, evolvono in stato confusionale, delirio, coma; la cute è pallida, fredda, sudata; e, nelle fasi più tardive, cianotica con petecchie ed ecchimosi. La pressione arteriosa diminuisce rapidamente, il polso è piccolo, molle, frequente. I toni cardiaci sono lontani, compaiono aritmie e alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico. Vi è polipnea con respiro superficiale, alitamento delle pinne nasali; si contrae ulteriormente la diuresi, fino all'anuria. Compaiono turbe della coagulazione, espressione della CID, che si manifestano con emorragie viscerali, piastrinopenia, ipofibrinogenemia con presenza di prodotti di degradazione del fibrinogeno, carenza di altri fattori della coagulazione (II, V, VII, VIII principalmente). Compaiono infine ulcerazioni dell'apparato gastroenterico, subittero o ittero in rapporto a sofferenza epatocellulare, stasi intraepatica, emolisi.

Dati di laboratorio

I dati di laboratorio variano in rapporto alla causa e al momento evolutivo dello shock. Vi può essere aumento dell'ematocrito in rapporto a emoconcentrazione per la perdita di liquidi, con ritorno a valori normali o subnormali con il ripristino del normale volume ematico. Spesso vi è leucocitosi neutrofila (da 15.000 a 30.000 globuli bianchi/mm^3) con deviazione a sinistra della formula di Arneth; tuttavia, talora i globuli bianchi sono normali o vi è leucopenia. Spesso vi è iponatriemia e ipocloruremia con potassiemia normale o aumentata. Vi è diminuzione del bicarbonato ematico, aumento dell'ac. piruvico e dell'ac. lattico; all'inizio vi è alcalosi respiratoria in rapporto all'iperpnea compensatoria, con diminuzione della P_{CO_2}; successivamente, quando la capacità compensatoria dell'iperpnea e dei sistemi tampone non è più sufficiente e sopravviene una diminuzione della funzione renale, si verifica un'acidosi mista respiratoria e metabolica con diminuzione del pH ematico nella fase terminale. Vi è oliguria, aumento dell'azotemia, della creatininemia, diminuzione della clearance della creatinina e dell'urea. La determinazione simultanea dell'osmolarità plasmatica e urinaria può essere utile nella differenziazione fra un'insufficienza renale o prerenale: se l'osmolarità urinaria è maggiore di 400 mOsm e il rapporto fra osmolarità urinaria e plasmatica è maggiore di 1,5 non vi è ancora danno renale e l'oliguria è probabilmente in rapporto all'ipovolemia; invece, un'osmolarità urinaria minore di 400 mOsm e un rapporto osmolarità urinaria/osmolarità plasmatica minore di 1,5 sono indice di compromissione renale. Altro utile segno di iperazotemia prerenale sono livelli di sodio urinario minori di 20 mEq/l, un rapporto creatinina urinaria/creatinina

plasmatica maggiore di 40, un rapporto azoto ureico/creatinina plasmatica maggiore di 20.

Importante è il monitoraggio dei parametri emodinamici che può fornire indicazioni utili per la terapia vasoattiva ed emodinamica. Tendono a diminuire la pressione venosa centrale, la gittata cardiaca, mentre aumentano la pressione arteriosa polmonare e la pressione capillare polmonare.

Fra i fattori della coagulazione vi sono diminuzione delle piastrine, della protrombina, dei fattori V, VII, VIII, del fibrinogeno e comparsa di frammenti del fibrinogeno.

L'ECG può evidenziare depressione del segmento ST, inversione dell'onda T e varie aritmie.

Il *limulus test*, basato sulla proprietà dell'endotossina di coagulare il sangue del *limulus*, se positivo, è rivelatore di endotossinemia; è, tuttavia, scarsamente impiegato e ha limitata utilità clinica (v. PIROGENI).

Prognosi

È severa e la letalità è di circa il 50%; questa severità è in rapporto, oltre che ai fattori propri dello shock, anche alla gravità stessa della sepsi e ai suoi fattori favorenti. Ai fini prognostici si possono distinguere le 4 possibilità seguenti.

1) Shock con limitata compromissione della perfusione tessutale, PVC, volemia e pH ematico nella norma, ma con resistenze periferiche diminuite. Anche in presenza di contrazione della diuresi, di ipotensione e di aumento della lattacidemia, la prognosi è buona.

2) Shock con ipovolemia, ridotte PVC e gittata cardiaca, aumento delle resistenze periferiche, contrazione della diuresi, ipotensione, ma senza alterazioni dell'equilibrio acido-base. La prognosi è buona purché sia adeguatamente corretto lo squilibrio emodinamico ed eliminata l'infezione.

3) Shock con volemia normale, elevata PVC, normale gittata cardiaca, resistenze periferiche ridotte ma spiccata acidosi metabolica, oliguria, elevati livelli ematici di lattato, indicativi di insufficiente perfusione tessutale e di una ridotta utilizzazione di ossigeno. Prognosi sfavorevole.

4) Shock freddo con grave ipotensione, PVC e gittata cardiaca molto ridotte, ipovolemia con estremità fredde e cianotiche, acidosi metabolica scompensata e iperlattacidemia. Prognosi sfavorevole.

Terapia dello shock settico e della CID

Si basa su alcuni provvedimenti.

1) Terapia antibiotica della sepsi (v. sopra).

2) Controllo e ripristino della volemia. È di basilare importanza: il controllo si effettua più correttamente con la determinazione della PVC, indice della massa ematica circolante, effettuata con catetere in vena cava o atrio destro; non è opportuno basarsi sul rilievo della pressione venosa periferica che può essere fonte di errori di valutazione. È da tener presente, nel determinare la quantità di liquidi da infondere, che la permeabilità capillare è aumentata e buona parte dei cristalloidi infusi passa negli spazi interstiziali: infusioni troppo rapide sono pertanto da evitare, dato che possono provocare edema polmonare. Si praticano infusioni di soluzioni glicosate, fisiologica, soluzioni elettrolitiche bilanciate, albumina umana, plasma, sangue intero; quest'ultimo è certamente di particolare utilità per il ripristino della volemia e per aumentare la concentrazione di emoglobina e dei fattori della coagulazione; tuttavia trasfusioni non opportune possono aggravare l'acidosi metabolica e indurre aggregazione piastrinica. Anche l'albumina va usata con prudenza, dato che, passando nell'interstizio, può, aumentando la pressione oncotica, attirare liquidi con effetti pericolosi a livello polmonare e cerebrale. Di particolare utilità possono essere *plasma expanders* come polivinilpirrolidone, polimeri della gelatina, destrano.

3) Impiego di farmaci vasoattivi: mira a combattere l'ipotensione arteriosa provocata dal decremento del ritorno venoso e della portata cardiaca. Sono farmaci di difficile impiego, capaci di indurre effetti emodinamici diversi; il loro uso presuppone la conoscenza del loro meccanismo d'azione e della situazione emodinamica. Fra i più usati sono i farmaci betastimolanti, come isoproterenolo, mefentermina, metaproterenolo, isoprenalina: essi inducono vasodilatazione arteriolare e quindi aumento della perfusione tessutale, risoluzione della stasi venosa e aumento del ritorno venoso e della portata cardiaca, anche per il loro effetto inotropo positivo sul miocardio. Provocano, tuttavia, tachicardia, eventuali aritmie, aumento del consumo di O_2 del miocardio: sono pertanto da usare con prudenza in pazienti anziani, con insufficienza coronarica, turbe del ritmo, infarto. Di notevole interesse è la dopamina, farmaco ad azione alfa-betastimolante, precursore della noradrenalina. Va usata alle dosi di 5-10 μg/kg/min e induce un aumento della pressione arteriosa, della frequenza e della portata cardiaca, vasocostrizione cutanea e muscolare, vasodilatazione splancnica e renale.

4) Impiego di glicocorticoidi: vanno usati precocemente e a dosi elevate (idrocortisone 50-100 mg/kg, metilprednisolone 30 mg/kg) e il trattamento va continuato per 48-72 h. Questi farmaci prevengono la vasocostrizione periferica da endotossina, hanno effetto inotropo positivo e azione stabilizzante sui lisosomi cellulari, in modo da impedire la liberazione di proteasi.

5) Correzione dell'equilibrio acido-base: contro l'acidosi metabolica si può impiegare la trimetamina, farmaco ad azione rapida, utilizzabile nei cardiopatici, dato che ha un effetto diuretico e non induce ritenzione di Na e K: tuttavia va usato con cautela poiché può provocare ipokaliemia, alcalosi, depressione respiratoria, ipoglicemia. Il bicarbonato di sodio in soluzione fino al 5% lega gli ioni H^+ ma non la CO_2 e ha azione limitata al compartimento extracellulare. In caso di alcalosi respiratoria si possono impiegare diazepam o morfina per ridurre la frequenza respiratoria. In caso di alcalosi metabolica la correzione si può effettuare con KCl fino ad elevare la potassiemia a 4,5 mEq/l.

6) Correzione delle turbe della coagulazione: per prevenire la CID è stato proposto l'uso di eparina, che, dopo un bolo iniziale di 5000 U., andrebbe impiegata in perfusione continua, circa 1000 U./h, in modo da mantenere il tempo di coagulazione e il tempo di tromboplastina parziale intorno al doppio dei valori normali: si tratta, tuttavia, di un trattamento evidentemente rischioso, che richiede comunque una buona organizzazione di laboratorio. Iniziati i fenomeni emorragici, va tentata la correzione della coagulopatia con infusione dei fattori coagulativi deficitari, di plasma fresco o congelato.

7) Assistenza cardiaca e respiratoria: la terapia cardiocinetica non è abitualmente necessaria se non esiste una compromissione cardiaca di base: la digitale trova la sua indicazione in tachicardie elevate, *flutter*, fibrillazione atriale ad alta frequenza ventricolare. In caso di edema polmonare va instaurata una terapia diuretica. Per quel che riguarda la funzione respiratoria si deve ricorrere alla somministrazione di O_2 e in caso di compromissione più grave può essere necessaria la respirazione controllata previa intubazione tracheale.

8) Terapia dell'insufficienza renale: in caso di insufficienza prerenale la terapia si basa sulla correzione delle alterazioni emodinamiche. Come coadiuvanti possono essere usati diuretici osmotici (per es. mannitolo) o diuretici dell'ansa di Henle (principalmente furosemide). Nell'insufficienza renale propriamente detta va valutata l'opportunità del trattamento dialitico.

V. anche: SHOCK.

Bibliografia

Bryan C. S., Reynolds K. L., Brenner E. R., *Rev. Infect. Dis.*, 1983, **5**, 629.
Bryan C. S. *et al.*, *Arch. Surg.*, 1984, **119**, 894.
Bryan C. S., Reynolds K. L., Moore E. E., *Obstet. Gynecol.*, 1984, **64**, 155.
Dale D. C., Petersdorf R. G., in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1987, 11 ed., McGraw-Hill, New York.
Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, 1973, Vallardi, Milano.
Julander J., *Scand. J. Infect. Dis.*, 1983, **41**, 49.
Laghi V., Cauda R., *Prog. Med.*, 1981, **37**, 707.
Libman H., Arbeit R. D., *Arch. Intern. Med.*, 1984, **144**, 541.
Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1985, 2 ed., Wiley, New York.
Ortona L., *Ig. Mod.*, 1980, **74**, 855.
Ortona L. *et al.*, *G. Mal. Infett. Parassit.*, 1981, **33**, 672.
Ortona L. *et al.*, *G. Mal. Infett. Parassit.*, 1985, **37**, 687.
Sorice F., Ortona L., *Malattie infettive*, 1985, UTET, Torino.
Weinstein M. P. *et al.*, *Rev. Infect. Dis.*, 1983, **5**, 35.
Young S. E. J., *J. Infect.*, 1982, **5**, 19.

LUIGI ORTONA

SÉZARY, SINDROME DI

SOMMARIO

Definizione e generalità

La sindrome di Sézary è una malattia linfoproliferativa a evoluzione maligna, strettamente correlata con la micosi fungoide (v.) e con i linfomi non-Hodgkin (v. LINFOMI): attualmente viene considerata un tipico linfoma a cellule T con costante interessamento della cute e successiva disseminazione delle tipiche cellule neoplastiche di Sézary-Lutzner ai linfonodi, alla milza, al fegato e ad altri organi (variante leucemica della micosi fungoide).

Cenni storici

Dopo la prima descrizione della micosi fungoide, nel 1806, da parte di Alibert, e l'identificazione di una sua forma generalizzata da parte di Besnier e Hallopeau nel 1892, Sézary (1938, 1949) identificò le tipiche cellule mononucleate (*cellule di Sézary-Lutzner*) nel sangue, nei linfonodi, nella cute e in altri organi di pazienti che presentavano la forma disseminata della micosi fungoide. Tali cellule, che in realtà sono linfociti atipici di tipo T, si possono riscontrare anche nel 20-30% dei soggetti affetti da micosi fungoide. Ciò sottolinea lo stretto rapporto esistente tra questi due linfomi cutanei.

Anatomia patologica

Le lesioni della pelle, spesso le uniche presenti per alcuni anni, possono essere del tutto analoghe a quelle che si riscontrano in corso di micosi fungoide (v.), ma nei casi più tipici consistono in un'*estesa eritrodermia*: la cute, infatti, appare progressivamente ispessita, eritematosa, edematosa. L'esame istologico, oltre a mettere in evidenza alcune lesioni tipiche della micosi fungoide (v.) quali gli infiltrati intraepidermici o microascessi di Darier e Pautrier e uno spiccato polimorfismo cellulare, reattivo al processo neoplastico, documenta costantemente e precocemente, a livello della cute, delle zone T-dipendenti dei linfonodi e del sangue, la presenza di cellule mononucleate di larghe dimensioni, con citoplasma agranulato, debolmente basofilo, con nucleo di tipico aspetto cerebriforme per la presenza di pieghettamenti o convoluzioni documentabili all'esame ultrastrutturale (fig. 1).

La cromatina può apparire talora addensata a ridosso della membrana nucleare mentre le reazioni citochimiche documentano la presenza di 1-3 granuli positivi per l'esterasi acida e una positività granulare focale per la fosfatasi acida.

In alcuni casi le cellule di Sézary-Lutzner possono essere, in rapporto a un minore contenuto in DNA, di più piccole dimensioni, così da apparire di difficile identificazione e simili ai linfociti della leucemia linfoide cronica.

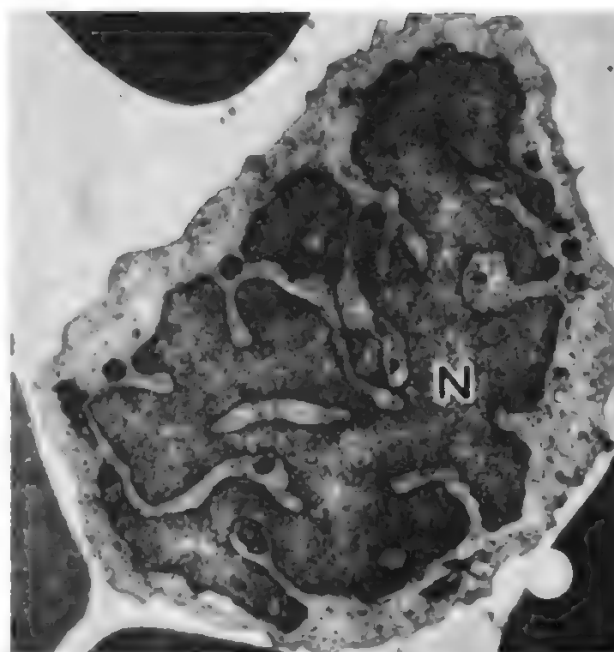



Fig. 1. Cellula di Sézary: cellula linfoide atipica con caratteristico nucleo cerebriforme (N). (*Da Tanaka Y. e Goodman J. R., Electron Microscopy of Human Blood Cells, Harper & Row, 1972, New York*).

Patogenesi

Gli studi più recenti hanno dimostrato che le cellule di Sézary-Lutzner formano rosette con emazie di montone (rosette E), reagiscono con antisieri anti-T e liberano il *macrophage inhibitor factor* (MIF) con possibile monocitopenia e conseguente abnorme chemiotassi monocitaria. In realtà, la grande maggioranza di tali linfociti presenta il fenotipo dei T-*helper* (OKT1/Leu-1^+, OKT3/Leu-4^+, OKT4/Leu-3^+), e si comporta come tale in sistemi *in vitro*; in alcuni pazienti, tuttavia, le cellule di Sézary-Lutzner possono presentare il fenotipo dei T-*suppressor* (OKT8/Leu-2^+). Così, analogamente alla leucemia linfoide cronica a cellule T, è possibile distinguere, in base al fenotipo e all'attività dei T-linfociti neoplastici, 2 sottogruppi di pazienti.

Gli studi sulla cinetica della proliferazione delle cellule di Sézary-Lutzner hanno documentato che esse originano probabilmente nei linfonodi, da dove raggiungono successivamente sia la cute che il sangue periferico; le cellule che si sono annidate nella cute non ritornano nella circolazione sistemica, da dove, invece, si dipartono le cellule che diffondono nei vari organi.

Infine dobbiamo ricordare che frequenti, ma non specifiche, sono le *anomalie citogenetiche* riscontrate in corso di s. di S., come le aberrazioni del 14q, peraltro descritte anche in corso di altre malattie linfoproliferative a cellule B o T.

Digitized by Google

Sintomatologia

Il quadro clinico conclamato della s. di S. è caratterizzato dalla triade: eritrodermia, linfoadenopatia, cellule di Sézary-Lutzner nel sangue periferico. Tale fase viene preceduta, anche per molti anni, da un periodo in cui sono presenti soltanto le *lesioni cutanee*. La malattia inizia con un esteso interessamento della pelle, che diventa edematosa, eritematosa, fortemente pruriginosa, e quindi infiltrata, con possibile formazione di placche o di tumefazioni chiaramente neoplastiche. Meno frequentemente, le lesioni cutanee che precedono la s. di S. sono del tutto analoghe a quelle della micosi fungoide.

Quando la malattia assume un aspetto chiaramente sistemico, la sintomatologia clinica viene caratterizzata da un progressivo decadimento generale, dall'aumento di volume dei linfonodi, da gravi processi infettivi e dai sintomi dovuti alle diverse, possibili localizzazioni (fegato, milza, rene, apparati digerente e respiratorio, ossa, S.N.C.).

Gli *esami di laboratorio* documentano, nel sangue periferico, una leucocitosi con valori superiori anche a 20.000/mm^3, spesso eosinofilia, e infine la caratteristica presenza delle cellule mononucleate di Sézary-Lutzner. Contrariamente alla leucemia linfoide cronica a cellule B e T, il midollo osseo rimane libero da infiltrazione.

L'interessamento dei vari organi può essere documentato dall'esame radiografico del torace, dalla biopsia epatica e dei linfonodi interessati, dalla linfografia, dalla scintigrafia epatosplenica, dalla T.A.C. addominale.

Tutte queste indagini permettono un miglior inquadramento del singolo paziente in rapporto all'estensione del processo neoplastico: il «Cutaneous T-cell Lymphoma National Workshop» ha proposto una classificazione dei linfomi cutanei a cellule T che prevede i 4 stadi clinici già ricordati a proposito della micosi fungoide (v.).

Diagnosi, prognosi, terapia

La s. di S. viene diagnosticata facilmente quando sia presente la tipica triade sintomatologica; è bene tuttavia ricordare come essa possa anche costituire l'ultima fase di una micosi fungoide, o, più raramente di una leucemia a cellule capellute (v. LEUCEMIE).

La *prognosi* rimane infausta, nonostante i vari tentativi di impiegare schemi terapeutici sempre più aggressivi; la sopravvivenza non supera generalmente i 2 anni dal momento della diagnosi.

La *terapia* della s. di S. è del tutto analoga a quella descritta per la micosi fungoide (v.). Dobbiamo soltanto aggiungere che per la s. di S. è stata prospettata la possibilità di utilizzare schemi di polichemioterapia già impiegati nel trattamento dei linfomi maligni in trasformazione leucemica (v. LINFOMI).

I recenti tentativi di impiegare, nei linfomi cutanei, nuovi mezzi terapeutici, quali la ciclosporina A e gli anticorpi monoclonali, necessitano di una più vasta esperienza per una migliore definizione dei risultati che essi possono in realtà fornire.

Bibliografia

Alibert J. L., *Description des maladies de la peau observées à l'hôpital St. Louis et exposition des meilleurs méthodes suivies pour leur treatment*, 1806, Barrois, L'Ainé, Paris, p. 157.
Besnier F., Hallopeau H., *J. Cutan. G. U. Dis.*, 1892, **10**, 453.
Bounsell L., Bernard A. *et al.*, *Blood*, 1981, **57**, 526.
Bunn P. A., Edelson K. *et al.*, *Blood*, 1981, **57**, 452.
Lennert K., *Istopatologia dei linfomi non-Hodgkin*, 1983, Piccin, Padova.
Miller R. A., Osoroff A. K. *et al.*, *Blood*, 1983, **62**, 988.
Schwarmeier J. D., Paietta E. *et al.*, *Blood*, 1981, **57**, 1049.
Sézary A., *Ann. Dermatol. Syphiligr.*, 1949, **9**, 5.
Sézary A., Bouvrain Y., *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.*, 1938, **45**, 254.
Solbach W., Lange C. E. *et al.*, *Blood*, 1984, **64**, 1022.
Ueshima Y., Rowley J. D., Variakojis D., *Blood*, 1984, **63**, 1028.
Zucker-Franklin D., Amorosi E. L., Ritz N. D., *Blood*, 1981, **59**, 1181.

LAURA CONTI

SFENOIDE OSSO: v. CRANIO (IV, 1301).

SFIGMOGRAFIA

F. *sphygmographie*. - I. *sphygmography*. - T. *Sphygmographie*. - S. *esfingografia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Per *sfigmografia* si intende la registrazione grafica del polso arterioso (v. POLSO ARTERIOSO) ossia delle variazioni ritmiche della pressione arteriosa indotte da ogni singola sistole ventricolare sinistra.

La pressione all'interno di un'arteria, fermo restando il tono arterioso, dipende principalmente dal volume del suo contenuto che, a sua volta, è in rapporto: *a*) con l'afflusso di sangue dal cuore, che è intermittente (in condizioni normali la fase di afflusso occupa meno di 1/3 dell'intero ciclo cardiaco); *b*) con la velocità di efflusso verso il sistema capillare e venoso, che è costante durante l'intero ciclo cardiaco.

Durante la fase di eiezione rapida ventricolare il rapporto afflusso/deflusso di sangue nel sistema arterioso è superiore all'unità; ciò determina un brusco aumento di volume e di pressione. Durante la fase di eiezione ventricolare lenta, il rapporto afflusso/deflusso si inverte e durante la diastole si avrà solo deflusso; ciò determinerà una progressiva riduzione del volume e della pressione.

Oltre che dal volume, l'onda pressoria dipende anche dal coefficiente di elasticità delle pareti arteriose. Infatti una parte dell'energia pressoria, generata dalla trasformazione dell'energia cinetica del sangue espulso dal ventricolo sinistro, verrà spesa per distendere le pareti arteriose e quindi accumulata sotto forma di energia elastica. Più rigide saranno le pareti arteriose, minore sarà l'energia pressoria ceduta alle strutture elastiche delle arterie, più elevata sarà la pressione del polso.

Il polso arterioso può essere descritto come un'onda viaggiante lungo il torrente ematico. La sua velocità di propagazione è influenzata solo in minima parte dalla velocità del flusso ematico perché la velocità dell'onda del polso è notevolmente più elevata di quella del flusso. La velocità di propagazione dell'onda sfigmica nella rete arteriosa non è costante: nell'aorta ascendente essa è di circa 3 m/sec, aumenta a valori di 10 m/sec nelle arterie di grosso e medio calibro e raggiunge velocità superiori a 25-30 m/sec in quelle di piccolo calibro.

Questo progressivo aumento della velocità dell'onda sfigmica è causato da un parallelo progressivo aumento della rigidità delle pareti arteriose e del rapporto spessore/diametro delle arterie dal centro alla periferia.

Modalità di registrazione del polso arterioso

Il polso arterioso può essere registrato: *a*) in modo cruento, inserendo un agocannula in un'arteria periferica,

Digitized by Google

o mediante cateterismo arterioso retrogrado, spingendo la punta del catetere nel punto prescelto per la registrazione e collegando l'agocannula o l'estremo prossimale del catetere con un elettromanometro e registrando quindi i segnali elettrici derivati, opportunamente amplificati, con un poligrafo; *b*) in modo incruento registrando mediante un trasduttore piezoelettrico e un dispositivo amplificatore le oscillazioni della parete arteriosa provocate dal passaggio dell'onda sfigmica.

Nel primo caso, tarando opportunamente il sistema, si registra un'espressione quantitativa, nel secondo caso si otterrà soltanto una espressione qualitativa.

Morfologia dello sfigmogramma

Nello sfigmogramma in generale possiamo distinguere: 1) una fase anacrotica, che inizia con l'apertura delle valvole semilunari, caratterizzata da una ripida ascesa della curva in rapporto con la fase di eiezione rapida ventricolare; 2) una fase catacrotica, in cui la pressione declina lentamente, nella quale si inscrivono delle oscillazioni secondarie delle quali la più evidente è detta onda dicrota. Nella prima parte dell'onda catacrotica, che coincide con l'inizio della fase di eiezione ventricolare ridotta, si ha un *plateau* dovuto alla fase di equilibrio del rapporto afflusso/deflusso. In seguito l'afflusso arterioso si riduce progressivamente provocando la discesa pressoria. Alla fine della fase di eiezione lenta si nota una brusca e fugace riduzione di pressione che determina nel tracciato un'incisura che precede l'onda dicrota. Questa incisura si viene a determinare per il fatto che, alla fine della fase di eiezione ventricolare, la colonna di sangue nell'aorta ascendente tende a continuare per inerzia il suo movimento verso la periferia mentre dal ventricolo non viene espulso altro sangue. Ciò determina, proprio davanti alle valvole, una brusca riduzione di pressione che dura solo un istante e che causa a sua volta: inversione di flusso nell'aorta ascendente e chiusura delle semilunari, rinculo della colonna ematica sulle valvole e conseguente inversione del gradiente (onda dicrota). L'incisura che precede l'onda dicrota si propaga distalmente come un'onda negativa inserita sull'onda primaria. Il flusso retrogrado nell'aorta ascendente, che è causa del rinculo pressorio, sarà più elevato alla radice dell'aorta rispetto al resto del sistema arterioso.

La curva catacrotica scende poi gradualmente fino alla successiva fase di eiezione ventricolare. In questa fase della curva si inscrivono talvolta delle oscillazioni lente causate dalla riflessione e dalla risonanza (v. sotto).

La morfologia dello sfigmogramma subisce delle modificazioni durante la trasmissione dell'onda pressoria dall'aorta ascendente verso la periferia (fig. 1). Accanto al progressivo ritardo dell'inizio dell'onda, che dipende dalla velocità di trasmissione, 4 sono le principali modificazioni morfologiche: 1) progressivo smorzamento, fino a totale scomparsa, a livello dell'aorta addominale, dell'incisura che precede l'onda dicrota; 2) progressivo aumento dell'ampiezza e della ripidità della fase anacrotica del polso; 3) l'onda dicrota diventa progressivamente più distinta; 4) la pressione diastolica si riduce progressivamente.

Le cause che determinano tali modificazioni morfologiche sono: 1) le proprietà viscoelastiche delle arterie di grosso calibro, che tendono a smorzare le fluttuazioni rapide ad alta frequenza della pressione; 2) le onde riflesse in senso retrogrado che si vengono a generare a ogni diramazione arteriosa a livello dei vasi di resistenza. Per valori normali delle resistenze periferiche, circa l'80%

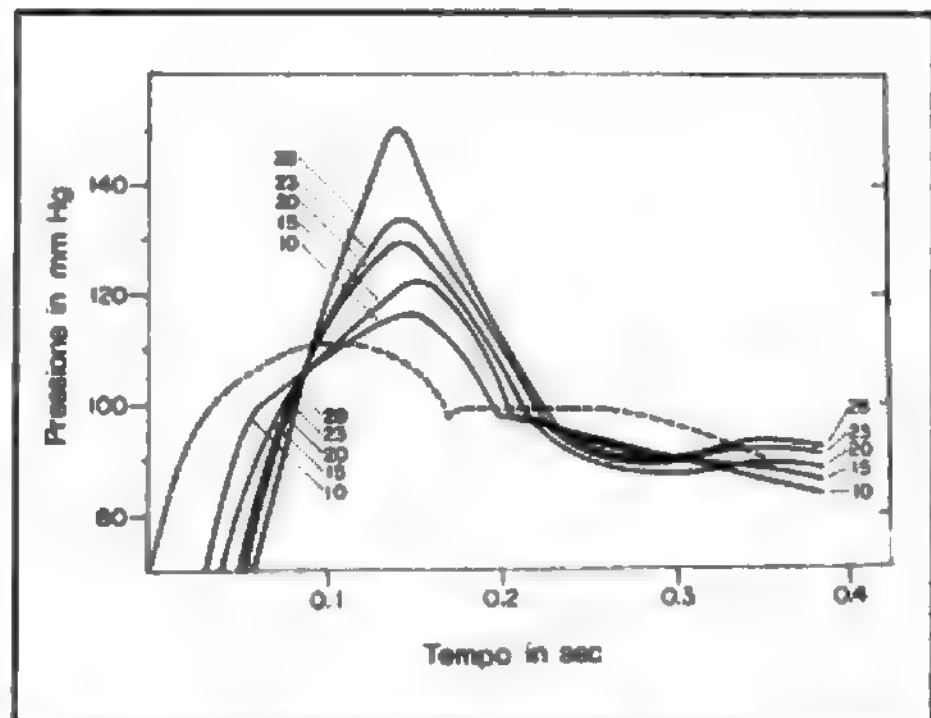



Fig. 1. Alterazioni del profilo del polso di pressione arteriosa nel cane, in funzione della distanza dall'arco dell'aorta. La curva tratteggiata indica la pressione alla radice dell'aorta; i numeri su ciascuna delle altre curve indicano i centimetri di distanza lungo l'aorta. (*Da Hamilton W. F. e Dow P., modificata e ridisegnata*).

dell'onda incidente si riflette indietro dal letto vascolare periferico; se le resistenze diminuiscono, la frazione riflessa dell'onda incidente si riduce e viceversa: le onde riflesse saranno quindi grandi quando le arteriole sono costrette, e piccole quando sono dilatate; le onde riflesse viaggiano controcorrente verso il cuore e si sommano algebricamente con le onde primarie modificandone la morfologia; 3) la caduta di pressione lungo le grosse arterie è modesta ed è principalmente determinata dalla velocità del flusso ematico: a causa dell'attrito l'energia pressoria è trasformata in calore e di conseguenza la pressione diminuisce; 4) sia l'aumento della pressione sistolica che la diminuzione di quella diastolica concorrono a determinare l'aumento del polso arterioso periferico (il polso pressorio nell'arteria femorale è circa il doppio di quello dell'aorta ascendente) e la progressiva riduzione di calibro del sistema arterioso è una delle cause di questa modificazione; 5) l'onda sfigmica viene trasmessa tanto più velocemente quanto più la parete vasale è in tensione, pertanto nel momento del passaggio del picco dell'onda sfigmica, essendo aumentati sia il diametro del vaso che la pressione all'interno del lume, per la legge di Laplace le pareti vasali avranno una tensione più elevata. Ne consegue che il picco tende a viaggiare più velocemente della base dell'onda; ciò contribuisce a far aumentare l'altezza e ridurre l'ampiezza del polso nei vasi più distali; 6) ogni singola onda sfigmica può essere considerata come composta da una serie di onde sinusoidali (serie di Fourier) consistenti in una frequenza fondamentale e nelle sue armoniche: le pareti arteriose risuonano ad alcune di queste frequenze mentre ad altre vengono smorzate; la risonanza e la riflessione sono responsabili delle modificazioni minori che si osservano nella fase catacrotica della curva del polso.

Parametri emodinamici deducibili dallo sfigmogramma

I parametri emodinamici deducibili dallo sfigmogramma sono i seguenti:

1) *Tempo di eiezione del ventricolo sinistro* (*LVET*: *left ventricular ejection time*). – Si misura, nel polso carotideo, dal punto di base in cui ha inizio la salita del polso,

Digitized by Google

corrispondente all'apertura delle semilunari aortiche, fino alla incisura che precede l'onda dicrota, corrispondente alla loro chiusura (fig. 2).

2) *Tempo di picco* (*U-time*: *upstroke time*). – Corrisponde alla fase di eiezione rapida ventricolare: si misura dal punto di base fino alla massima altezza del polso; si modifica nelle stenosi valvolari e infundibolari aortiche (fig. 2).

3) *Tempo di mezzo picco* (*T-time*: *half peak time*). – Corrisponde al tempo impiegato dal polso carotideo a raggiungere la metà della sua altezza totale: si modifica nelle stenosi aortiche (fig. 2).

4) *Tempo di contrazione isovolumetrica* (*IVC*: *isovolumic contraction time*). – È ricavato dalla sottrazione del tempo di eiezione ventricolare dalla sistole acustica, IA (che va dall'inizio del I tono all'inizio del II tono), ricavato dalla contemporanea registrazione del fonocardiogramma (fig. 3).

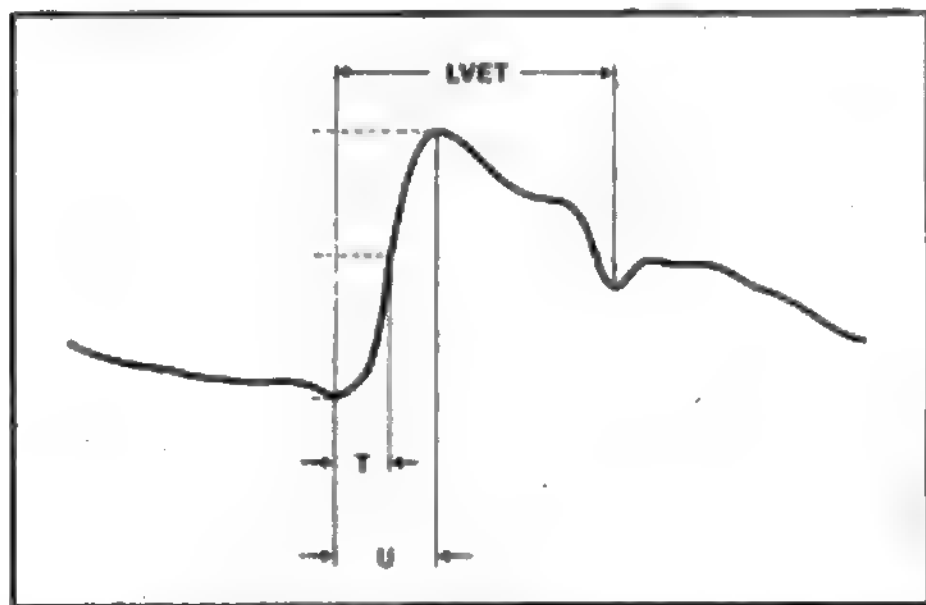



Fig. 2. Determinazione dei parametri emodinamici dallo sfigmogramma carotideo (v. anche testo).

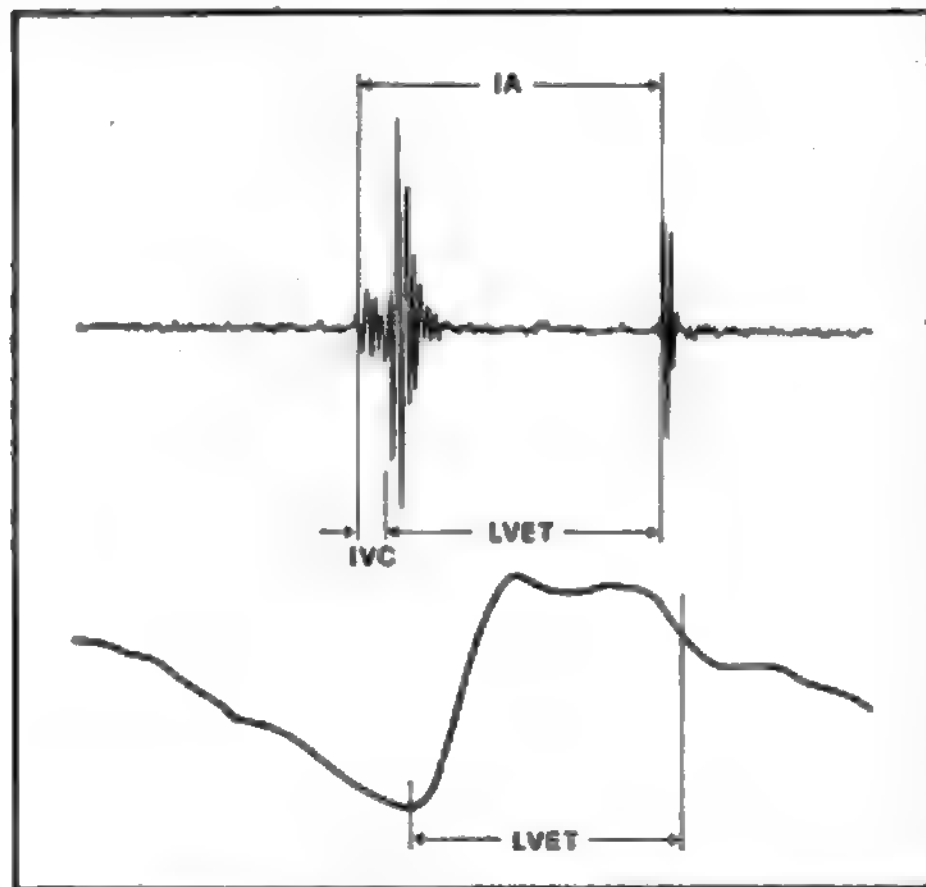



Fig. 3. Determinazione del tempo di contrazione isovolumetrica a partire dallo sfigmogramma carotideo e dal fonocardiogramma (*in alto*) (v. anche testo).

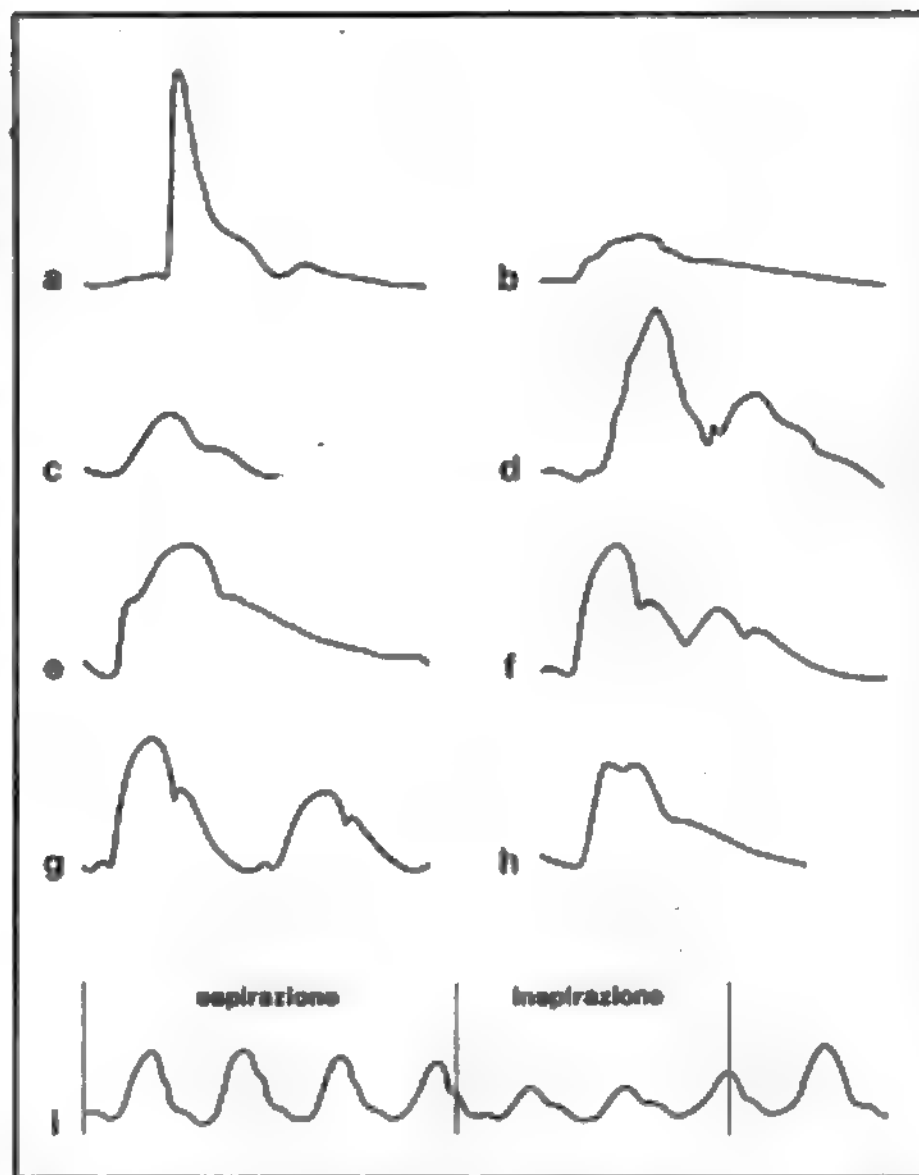



Fig. 4. Tracciati sfigmografici dei principali tipi di polso patologico. a) Polso celere; b) polso tardo; c) polso piccolo; d) polso dicroto; e) polso anacroto; f) polso alternante; g) polso bigemino; h) polso *bisferiens*; i) polso paradosso.

Modificazioni patologiche dello sfigmogramma

Da quanto abbiamo precedentemente esposto appare evidente come alterazioni anatomofunzionali dell'apparato cardiovascolare possano influenzare la morfologia dello sfigmogramma inducendo delle modificazioni che sono caratteristiche di determinati tipi di lesioni.

I principali tipi di sfigmogramma patologico (fig. 4) sono: *a*) polso celere (cuspide alta e acuminata con rapida ascesa e discesa; tipico dell'insufficienza aortica); *b*) polso tardo (cuspide bassa, arrotondata con lenta ascesa e discesa; tipico della stenosi aortica); *c*) polso piccolo (cuspide molto bassa; tipico della stenosi mitralica); *d*) polso dicroto (accentuazione notevole dell'onda dicrota; si verifica nell'ipotensione arteriosa con conservata elasticità vasale); *e*) polso anacroto (presenza di una piccola onda nel tratto ascendente della curva; presente talvolta nella stenosi aortica); *f*) polso alternante (alternarsi di una curva con cuspide alta e di una con cuspide bassa; insufficienza miocardica con ipertensione); *g*) polso bigemino (una cuspide alta seguita a breve distanza da una bassa, cui segue una pausa diastolica più lunga: bigeminismo extrasistolico); *h*) *pulsus bisferiens* (due cuspidi sistoliche di cui la prima un po' più bassa della seconda presente talvolta nella stenosi aortica); *i*) polso paradosso (il polso diventa piccolo durante l'inspirazione, può essere presente nelle pericarditi); etc.

Bibliografia

Fueting F., *Polymechanocardiography. Principles and Clinical Use*, 1982, Boehringer Mannheim GmgH, Mannheim.
Hamilton W. F., Dow F., *Am. J. Physiol.*, 1939, **125**, 48.

Digitized by Google

Rasario G. M., *Manuale di semeiotica medica*, 1979, 17 ed., Idelson, Napoli.
Remington J. W., *The Physiology of the Aorta and Major Arteries*, in Hamilton W. F. ed., *Handbook of Physiology*, sect. 2, *Circulation*, II, 1963, American Physiological Society, Washington.

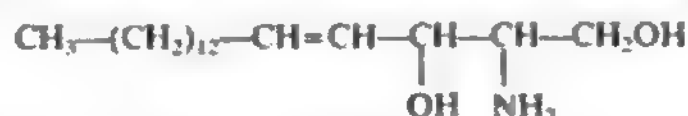
SALVATORE CONDORELLI

SFINGOLIPIDI

F. *sphingolipides*. - I. *sphingolipids*. - T. *Sphingolipiden*. - S. *esfingolipidas*.

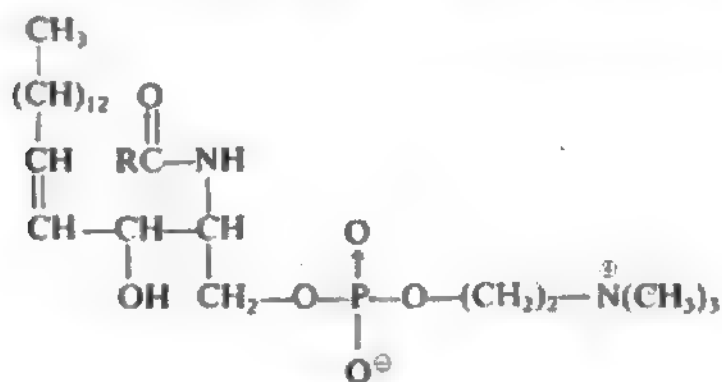
Con il termine di *sfingolipidi* si indica un gruppo di lipidi complessi contenenti nella loro molecola, al posto del glicerolo (v. FOSFOLIPIDI; LECITINE), altri alcoli del gruppo delle sfingosine. Da ciò deriva il termine *s.* onde differenziarlo da quello di glicerolipidi (v. LIPIDI).

Le sfingosine sono dei particolari alcol insaturi o saturi, azotati, il più semplice dei quali è la sfingosina:

$$CH_3-(CH_2)_{12}-CH=CH-\underset{OH}{CH}-\underset{NH_2}{CH}-CH_2OH$$

Altra sfingosina abbondante in natura è la diidrosfingosina, non contenente doppi legami, ma anche altre sfingosine, a 16, 17, 19 e 20 atomi di carbonio, formano la base degli s.

Gli s. vengono distinti in due grandi sottogruppi, denominati *sfingofosfatidi* e *sfingoglicolipidi*. I primi contengono nella loro molecola ac. fosforico, mentre i secondi, pur contenendo anch'essi sfingosina e altri elementi comuni al primo sottogruppo, non contengono ac. fosforico, bensì una porzione glicidica più o meno complessa.

1. *Sfingofosfatidi*. – Vengono chiamati anche *sfingomieline*. Essi contengono una sfingosina, un acido grasso, ac. fosforico e una base azotata (generalmente colina [v.] oppure etanolamina). Gli acidi grassi, che sono legati alla molecola delle sfingosine con legame amidico (e non con legame di estere, come nei comuni lipidi), sono in genere a 16, 18, 20 e 24 atomi di carbonio. Spesso sono del tipo ossidrilato. La formula della colina-sfingomielina è la seguente:

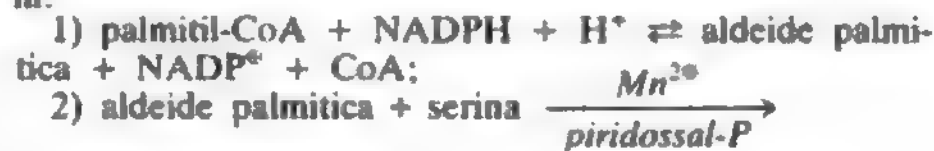
$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ (CH_2)_{12} \quad \overset{O}{\|} \\ | \\ CH \quad RC-NH \\ \| \qquad\quad | \\ CH-CH-CH \qquad\quad O \\ \quad\; | \qquad | \qquad\qquad \uparrow \\ \quad OH \quad CH_2-O-P-O-(CH_2)_2-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3 \\ \qquad\qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\qquad\quad O^{\ominus} \end{array}$$

Gli sfingofosfatidi abbondano nel cervello e nel tessuto nervoso in genere, aumentando di concentrazione parallelamente allo sviluppo e alla maturazione del sistema nervoso. Tali lipidi sono particolarmente abbondanti a livello della sostanza bianca e della mielina dei nervi periferici, unitamente agli sfingoglicolipidi (v. sotto) e ad alcuni fosfolipidi, quali plasmalogeni e fosfatidilinositolo (v. FOSFOLIPIDI). In una particolare forma morbosa, detta *malattia di Niemann-Pick* (v. NIEMANN-PICK, MALATTIA DI), si ha un accumulo di sfingomieline nella milza e nel fegato, per ragioni non ancora ben conosciute. Sfingofosfatidi sono presenti in piccole quantità anche in altri tessuti e organi, come, ad es., nelle emazie, ma la loro funzione è tuttora oscura. Altrettanto poco nota è la funzione che le sfingomieline svolgono a livello delle strutture nervose, se si eccettua una funzione generale come molecole lipidiche formatrici di membrane, insieme ad altri lipidi e alle proteine.

Il ricambio degli sfingofosfatidi è piuttosto lento, se paragonato a quello dei fosfolipidi. Generalmente esso è elevato nel tessuto nervoso grigio in paragone alla sostanza bianca, e inoltre è più rapido durante il processo di sviluppo cerebrale e di mielinizzazione che non nel cervello adulto.

Circa i processi di sintesi, la sfingosina si sintetizza negli animali superiori, secondo le seguenti reazioni:

1) palmitil-CoA + NADPH + H^+ ⇄ aldeide palmitica + $NADP^+$ + CoA;

2) aldeide palmitica + serina $\xrightarrow[\text{piridossal-P}]{Mn^{2+}}$ diidrosfingosina + CO_2;

3) diidrosfingosina + FAD-enzima → sfingosina + $FADH_2$ + enzima.

Per acilazione, a livello dell'atomo di N, con acidi grassi attivati dal CoA, si forma il *ceramide*:

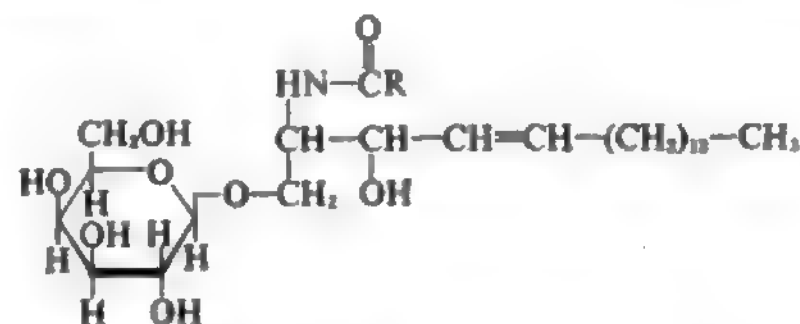
sfingosina + RCOSCoA → ceramide + CoA

Infine il ceramide, reagendo con la CDP-colina (v. LECITINE), forma la sfingomielina, secondo il seguente schema:

CDP-colina + ceramide → sfingomielina + CMP

2. *Sfingoglicolipidi*. – Sono lipidi complessi presenti in quasi tutti i tessuti. Contengono, oltre alla sfingosina o suoi derivati e all'acido grasso, almeno una molecola glicidica (da cui il termine *glicolipidi* con cui possono venire indicati). Gli sfingoglicolipidi più semplici contengono, oltre a sfingosine e acido grasso, il D-galattoso, mentre quelli più complessi possono contenere altre molecole glicidiche ben più complesse. Può specificarsi che la parte lipidica degli sfingoglicolipidi è costituita da sfingosina e acido grasso, uniti tra loro a formare il *ceramide*, mentre la porzione glicidica è rappresentata, come si è detto, da monosi o da più osi, uniti al ceramide da legame glicosidico. Secondo la natura chimica della parte glicidica, tali lipidi si distinguono in *sfingoglicolipidi neutri*, *sfingoglicolipidi acidi* e *gangliosidi*.

Gli sfingoglicolipidi neutri sono i più semplici, e vengono chiamati anche *cerebrosidi*, perché molto abbondanti nei tessuti nervosi, in particolare nella mielina centrale e periferica. Il più comune oso presente nei cerebrosidi è il D-galattoso, seguito dal D-glicoso. Per tale ragione tali lipidi sono detti anche *galattolipidi*. Il legame che l'oso contrae con la sfingosina è β-glicosidico, come appare dalla seguente formula di struttura rappresentante un cerebroside:

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad\qquad\qquad\quad O \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\quad \| \\ \qquad\qquad\qquad HN-CR \\ \quad CH_2OH \qquad\quad | \\ \qquad\qquad\qquad CH-CH-CH=CH-(CH_2)_{12}-CH_3 \\ HO \quad O \qquad\quad | \qquad | \\ \;\; H \qquad\quad -O-CH_2 \;\; OH \\ \;\; OH \; H \\ H \qquad\quad H \\ \;\; H \quad OH \end{array}$$

Gli acidi grassi presenti nei cerebrosidi sono a 16, 18, 22 o 24 atomi di carbonio.

Gli sfingoglicolipidi neutri abbondano nel cervello e nel tessuto nervoso in genere; accanto al galattoso, possono trovarsi in essi altri osi, quali glicoso, mannoso, fucoso, etc.

Digitized by Google

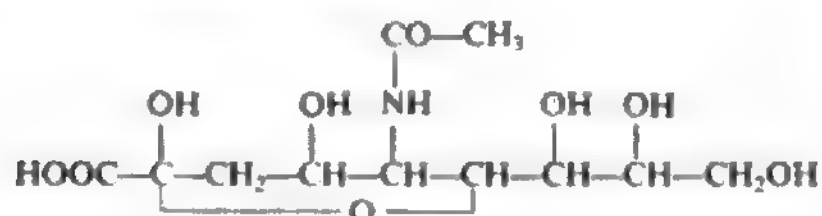
Nel cervello i cerebrosidi sono limitati quasi esclusivamente alla materia bianca, mentre nei nervi rientrano nella costituzione della guaina mielinica.

Nei tessuti di pazienti con *malattia di Gaucher* (v. GAUCHER, MALATTIA DI), una particolare forma morbosa neuropsichiatrica, si accumula un cerebroside contenente glicoso al posto del galattoso. In un'altra forma morbosa, la *malattia di Fabry*, si accumula nei reni, nell'intestino e nei linfonodi, un particolare *oligoglicosilceramide*.

Al gruppo degli sfingoglicolipidi acidi appartengono quei lipidi contenenti osi a funzione acida. Essi sono rappresentati principalmente dai *solfatidi*, contenenti ac. solforico che esterifica la posizione 3 o 6 del galattoso. Essi sono denominati più propriamente *solfoglicosilceramidi*. Tali lipidi sono particolarmente abbondanti nella materia bianca cerebrale, ma sono stati osservati anche in altri tessuti. La loro funzione è ignota.

In una forma morbosa particolare del sistema nervoso umano, la *leucodistrofia metacromatica* (v.), si accumulano nei tessuti nervosi vari solfatidi dalla struttura più diversa, per mancanza di un enzima, la solfoidrolasi, che dovrebbe avere la funzione di staccare con meccanismo idrolitico il solfato.

I gangliosidi sono anch'essi acidi, ma ben più complessi dei precedenti. Essi contengono, insieme ai componenti caratteristici degli sfingoglicolipidi neutri, varie molecole di altri osi, almeno una molecola di N-acetilgalattosamina (o N-acetilglicosamina) e almeno un'altra di un particolare acido, detto *N-acetilneuraminico* (ac. sialico), dalla seguente formula di struttura:

```
                          CO—CH3
                           |
         OH         OH    NH          OH    OH
          |          |     |           |     |
HOOC—C—CH2—CH—CH—CH—CH—CH—CH2OH
       |_______________O_____|
```

I gangliosidi vengono appunto classificati sulla base del numero delle molecole di ac. sialico contenute.

I gangliosidi sono abbondanti nel tessuto nervoso, dove sono localizzati in maniera particolare a livello delle sinapsi. Sono inoltre abbondanti anche nella milza e nelle emazie. In particolari forme morbose umane, quali *il morbo di Tay-Sachs* e la *gangliosidosi generalizzata* (v. GANGLIOSIDOSI; SFINGOLIPIDOSI), si accumulano in tessuti e organi, milza e cervello specialmente, alcuni gangliosidi che non risultano essere presenti in tessuti normali.

Carattere comune ai vari glicosfingolipidi è la doppia natura lipofila e idrofila, per cui essi possono combinarsi con altri lipidi, proteine e altre sostanze, rispettivamente lipofile e idrofile.

Circa i meccanismi di sintesi, essa avviene attraverso due meccanismi enzimatici, particolarmente attivi nei tessuti nervosi. Uno rappresentato dalla formazione di un derivato glicidico della sfingosina, denominato *psicosina*, seguito dall'acilazione con un acil-CoA:

1) sfingosina + UDP-galattoso → psicosina + UDP;
2) psicosina + acil-CoA → sfingoglicolipide + CoA;

l'altro rappresentato dall'acilazione della sfingosina in ceramide, seguito dalla trasformazione di quest'ultimo in sfingoglicolipide:

1) sfingosina + acil-CoA → ceramide + CoA;
2) ceramide + UDP-galattoso → sfingoglicolipide + UDP.

La sintesi dei solfatidi avviene da sfingoglicolipidi e dalla forma attiva del solfato, detta *3'-fosfoadenosina-5'-fosfosolfato*.

Bibliografia

Carter H. E., Johnson P., Weber E. J., *Annu. Rev. Biochem.*, 1965, **34**, 109.
Hanahan D. J., Thompson G. A., *Annu. Rev. Biochem.*, 1963, **32**, 215.
Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1978, McGraw-Hill, New York.

GIUSEPPE PORCELLATI

SFINGOLIPIDOSI

F. *sphingolipidoses*. - I. *sphingolipidoses*. - T. *Sphingolipidosen*. - S. *esfingolipidosis*.

Le sfingolipidosi sono malattie lisosomali (v. LISOSOMALI MALATTIE) caratterizzate dall'accumulo intracellulare (specialmente neuronale) di sfingolipidi (v.), in correlazione a un deficit genetico della biosintesi di enzimi implicati nel catabolismo di queste molecole. A questo difetto primario si aggiungono gli effetti inibitori verso altre catene enzimatiche dei prodotti di accumulo.

Gli sfingolipidi (v.) sono lipidi complessi contenenti un aminoalcol a lunga catena, la sfingosina. Essi, che sono costituenti delle membrane plasmatiche, sono composti da una porzione idrofoba, ceramide (sfingosina + acido grasso) e una porzione idrofila, che può essere costituita dalla fosforilcolina nei *fosfosfingolipidi* o da un mono- od oligosaccaride nei glicosfingolipidi, cioè da un esoso nei *cerebrosidi* e loro esteri fosforici o *solfatidi*, da ac. sialico nei *gangliosidi*.

La biosintesi degli sfingolipidi parte dal ceramide, in cui delle glicosiltransferasi, organizzate in complessi multienzimatici a livello dell'apparato del Golgi, inseriscono i singoli monosaccaridi; la demolizione, a sede lisosomale, è graduale fino al ceramide per opera di glicoidrolasi specifiche; il ceramide stesso è poi demolito da una ceramidasi (v. GANGLIOSIDOSI).

Le s. così intese sono malattie a espressività specialmente nervosa, verosimilmente in rapporto con il forte tasso di queste molecole in questo tessuto. Da un punto di vista patogenetico, il rapporto fra danno metabolico e danno funzionale non può dirsi completamente acclarato: il grado estremo di distensione meccanica delle cellule fa supporre, ma senza che la cosa sia stata finora provata al di là di ogni dubbio, che questo aspetto debba avere una notevole importanza; così pure è incerto il rapporto fra deficit metabolico e demielinizzazione che non è certo se avvenga per danno dell'oligodendrocita o per alterazione della struttura della mielina. Le alterazioni anatomopatologiche consistono essenzialmente nel rigonfiamento, talvolta mostruoso, della cellula neuronale e gliale, *degenerazione utricolare*, e nella demielinizzazione; sono specifici della malattia di Krabbe (v. KRABBE, MALATTIA DI) gli accumuli di cellule, di natura reticoloistiocitaria, globoidi/epitelioidi.

Da un punto di vista genetico, le s. sono pressoché tutte ereditabili come caratteri autosomici recessivi, salvo la forma adulta della malattia di Gaucher, a dominanza variabile (v. GAUCHER, MALATTIA DI), e la malattia di Fabry legata al cromosoma X (v. FABRY, MALATTIA DI).

Sotto l'aspetto della biologia molecolare, alcune s. appaiono collegate al deficit, non dell'enzima specifico, ma di un «fattore attivante» proteico, che interreagendo o con l'enzima o con il substrato, permette lo svolgersi dell'attività catalitica: così la β-N-acetilesosaminidasi (che ha per substrato il GM_2 ganglioside) e la β-galattosidasi (substrato: GM_1 ganglioside) agiscono solo se il rispettivo substrato si è combinato con il fattore attivante; invece,

TAB. I. CLASSIFICAZIONE E DATI BIOCHIMICI DELLE PRINCIPALI SFINGOLIPIDOSI

Sfingolipidosi	Difetto enzimatico	Materiale accumulato
Gangliosidosi		
GM_2		
tipo I (malattia di Tay-Sachs)	β-esosaminidasi A + attivatore proteico	ganglioside GM_2
tipo II (malattia di Sandhoff)	β-esosaminidasi A e B	globoside + ganglioside GM_2
GM_1		
tipo I (malattia di Norman-Landing)	GM_1-β-galattosidasi A, B, C	ganglioside GM_1, cheratinsolfato
tipo II (malattia di Derry)	GM_1 β-galattosidasi B, C	ganglioside GM_1
Galattosilceramidosi		
Malattia di Krabbe	galattosilsfingosina-β-galattosidasi	galattosilceramidi
Malattia di Fabry	triesosilceramide-α-galattosidasi	ceramidotriesosidi
Sulfatidosi		
Leucodistrofia metacromatica	arilsulfatasi A (B, C) + attivatore proteico	sulfatidi
Glicosilceramidosi		
Malattia di Gaucher (3 tipi)	β-glicosidasi	glicosilceramide, sfingomielina
Sfingomielinosi		
Malattia di Niemann-Pick	sfingomielinasi	sfingomielina
Ceramidosi		
Malattia di Farber	ceramidasi acida	ceramide

l'arilsulfatasi A (substrato: sulfatidi) e la β-glicosidasi (substrato: glicosilcerebroside) devono essere attivate dal corrispondente fattore proteico.

Alcune delle s. si presentano con varianti in rapporto all'interessamento di differenti forme isoenzimatiche: ad es., nella gangliosidosi GM_2 l'enzima difettoso, β-N-acetilesosaminidasi, è presente in 6 differenti forme, di cui le più abbondanti sono la A, esamero delle subunità, ognuna codificata da un diverso *locus* genico, α e β secondo lo schema $(\alpha\beta)_3$, e la B, esamero delle subunità β, $(\beta\beta)_3$. La mutazione del gene che controlla la sintesi delle subunità α porterà al deficit dell'esosaminidasi A, con aumento della B (*malattia di Tay-Sachs*), mentre la mutazione del gene che controlla la biosintesi della subunità β porterà al deficit sia di A che di B, con sintesi di una esosaminidasi abnorme S, di struttura $(\alpha\alpha)_3$ (*malattia di Sandhoff*). Di più, la lesione del gene, situato in un terzo *locus*, indipendente dai predetti, che controlla la sintesi dell'attivatore, produce un'incapacità dell'esosaminidasi A ad attaccare il suo substrato naturale (GM_2 ganglioside), ma spesso gli permette ancora di attaccare i substrati artificiali impiegati per la determinazione enzimatica, con evidente confusione diagnostica.

Nella tab. I riassumiamo la classificazione e i dati biochimici delle principali s.; per una trattazione estesa v. le singole voci (v. GANGLIOSIDOSI; FABRY, MALATTIA DI; GAUCHER, MALATTIA DI; KRABBE, MALATTIA DI; LEUCODISTROFIA METACROMATICA; LIPIDOSI; NIEMANN-PICK, MALATTIA DI).

La diagnosi delle s. è essenzialmente biochimica, identificando l'enzima deficitario e la sostanza di accumulo; per alcune di queste, la loro peculiare morfologia ultrastrutturale (GM_2, sulfatidi, etc.) consente spesso la diagnosi su biopsia cutanea esaminata al microscopio elettronico; la diagnosi biochimica, sempre delicata e da affidarsi a centri qualificati, utilizza come fonti dell'enzima linfociti o colture di fibroblasti del paziente; per la diagnosi prenatale, indispensabile per famiglie «a rischio genetico», si utilizzano colture *in vitro* di cellule amniotiche prelevate per amniocentesi.

Poiché la terapia sostitutiva di queste malattie, come del resto di tutte le malattie lisosomali, non ha a tutt'oggi fornito risultati accettabili, l'attenzione degli operatori sanitari va indirizzata verso il consultorio genetico e la diagnosi prenatale.

Bibliografia

Palladini G., *Neuropsichiatr. Infant.*, 1977, **196**, 1007.
Palladini G., Lauro G., Medolago-Albani L., *Riv. Istochem. Norm. Patol.*, 1978, **22**, 299.
Tettamanti G., *Fed. Med.*, 1984, **37**, 355.

GUIDO PALLADINI

SFREGAMENTI

F. *bruits de cuir neuf.* - I. *friction rubs.* - T. *Lederknarren.* - S. *ruidos de roce.*

Gli sfregamenti consistono in rumori ad alta frequenza (spesso assimilati al rumore di raspa o allo scricchiolio del cuoio nuovo o, quando più fini, al fruscio della carta, della stoffa o di capelli), tipicamente provocati dalla frizione dei foglietti parietale e viscerale in corso di una flogosi fibrinosa di una membrana sierosa che ne altera la superficie, normalmente liscia e lubrificata.

Gli *s. pericardici* sono il segno patognomonico delle pericarditi (v.), pur essendo rilevabili solo nel 70% circa dei casi. Possono essere ascoltati — e talora anche rilevati palpatoriamente — in qualsiasi punto dell'aia di ottusità precordiale, anche se la sede di elezione è rappresentata dalla linea marginosternale sinistra. Gli s. pericardici, essendo provocati dai movimenti del cuore, hanno normalmente 2 componenti, corrispondenti alla sistole e alla diastole ventricolari, o 3, qualora sia presente la componente presistolica della sistole atriale. In tali casi la loro rilevazione è agevole. Più complesso può essere invece il riconoscimento degli s. monofasici, dovuti alla sola sistole ventricolare. Tali s. possono essere distinti dai soffi e rumori sistolici soprattutto in relazione alla loro variabilità nel tempo, con gli atti del respiro, facendo assumere al paziente decubiti diversi o con particolari manovre (gli s. vengono meglio percepiti a paziente flesso in

Digitized by Google

avanti e/o comprimendo la parete toracica con lo stetoscopio). Gli s. pericardici sono ben ascoltati facendo trattenere il respiro alla fine di un'espirazione. Essi, tuttavia, tendono spesso ad accentuarsi durante l'inspirazione per lo stiramento del pericardio provocato dalla discesa del diaframma.

Gli *s. pleurici*, caratteristici, ma non frequenti, in corso di pleuriti secche, nelle quali compaiono 24-48 h dopo il dolore, vengono invece ascoltati sulle porzioni laterali del torace, soprattutto al termine dell'espirazione e all'inizio dell'inspirazione, scomparendo quando il paziente trattiene il respiro (v. PLEURITI).

Gli *s. peritoneali* sono reperto raro, percepibile soprattutto in presenza di periepatiti o di infarti splenici.

Bibliografia

Dioguardi N., Sanna G. P., *Moderni aspetti di semeiotica medica*, 1979, SEU, Roma.
Dressler W., *Am. J. Cardiol.*, 1961, **7**, 130.
Spodick D. H., *N. Engl. J. Med.*, 1963, **278**, 1204.
Wingaarden J. B., Smith L. H. jr., *Cecil Textbook of Medicine*, 1985, Saunders, Philadelphia.

RED.

SGUARDO

F. *regard.* - I. *gaze.* - T. *Blickwendung.* - S. *mirada.*

SOMMARIO

Definizione

Lo sguardo è l'atto, intenzionale o riflesso, risultante dalla cooperazione sensoriale e motoria binoculare, che provvede all'esplorazione dell'ambiente mediante movimenti appunto di s. i quali hanno il compito fondamentale di stabilizzare le proiezioni retiniche della realtà osservata. Le basi anatomiche e fisiologiche dei movimenti di s. e le numerose affezioni che li compromettono sono trattati diffusamente sotto la voce OCULOMOZIONE (v.).

Premesse

Ogniqualvolta risultino alterati i meccanismi che consentono agli occhi di muoversi consensualmente e nella stessa misura su piani ortogonali e obliqui, ne segue perdita della visione binoculare, con due possibili alternative: visione doppia (diplopia), oppure visione monoculare per esclusione di un occhio.

Movimenti oculari difettosi possono essere causati da lesioni poste a livelli diversi dell'apparato oculomotore; tuttavia, mentre lesioni «periferiche» (nucleari, tronculari, muscolari) producono paralisi selettive di uno o più muscoli (oftalmoplegie periferiche) e comportano sempre diplopia o esclusione di un occhio, le lesioni «centrali» (concernenti le connessioni nervose internucleari, i centri sottocorticali o le aree della corteccia con funzione oculomotoria) realizzano il difetto della funzione di s. attraverso la compromissione bilaterale di coppie di muscoli sinergisti (paralisi di s.).

Paralisi di sguardo (generalità)

In questi casi i movimenti associati oculari in una o più direzioni sono insufficienti o del tutto assenti; gli occhi, cioè, non procedono oltre la posizione primaria di s. o vi procedono solo in parte. La paralisi è completa allorquando vengono compromessi sia i movimenti volontari sia quelli spontanei e quelli riflessi (di attrazione, conduzione e oculovestibolari). Ad es., nella paralisi di s. unilaterale completa — in una determinata direzione — è possibile la sola adduzione di un occhio durante la convergenza.

Nelle paralisi di s. incomplete, oltre il movimento di convergenza è presente anche quello di rotazione riflessa oculare per rotazione controlaterale del capo (paralisi di s. unilaterale tipo Bielschowsky); se nella direzione compromessa sono conservati anche i movimenti di conduzione (non quelli saccadici), si parla di paralisi di s. unilaterale incompleta tipo Oppenheim.

I disturbi dello s. in esame fanno seguito a lesioni di centri e di vie nervose posti a più «livelli» nel S.N.C.: aree frontali e parietoccipitali corticali, cervelletto, fascicolo longitudinale mediale, formazione reticolare mesencefalica (centro della motilità verticale di s.) e paramediana pontina (centro della motilità orizzontale di s.). In caso di paralisi di s. concomitano spesso: 1) nistagmo (v.) sguardoparetico, evocabile facendo volgere intenzionalmente lo s. nella direzione del deficit; 2) possibilità di ottenere una deviazione degli occhi più ampia per via riflessa che per via volontaria.

Le paralisi di s. «centrali» vengono distinte in *coniugate* e *sconiugate* (o *internucleari*) a seconda che l'interessamento oculare sia simmetrico o, rispettivamente, prevalga in uno dei componenti le coppie di muscoli responsabili di un determinato movimento.

Paralisi di sguardo coniugate

Le paralisi di s. coniugate di più frequente riscontro interessano i movimenti orizzontali e possono essere osservate nelle fasi d'esordio di lesioni cerebrali sovratentoriali, o in quelle immediatamente successive. Si tratta, più frequentemente, di lesioni cerebrovascolari a insorgenza acuta, interessanti le aree corticali prerolandiche oppure, a livello della capsula interna, le vie di proiezione corticobulbari. Si può verificare in questi casi un'iniziale deviazione «irritativa» degli occhi verso il lato opposto a quello della lesione, fase questa seguita da una deviazione «lesionale» della durata di pochi giorni verso il lato della malacia, a causa di un'incontrastata preponderanza funzionale dell'emisfero integro. Non si tratta, in realtà, di una paralisi di s. vera e propria, in cui gli occhi possono almeno conseguire la posizione primaria di s., bensì di una forzata lateralizzazione dello s.

Una deviazione laterale di s., in assenza di altri fenomeni, può costituire l'unico sintomo di una crisi epilettica parziale motoria (avversativa); può esservi in questo caso anche una deviazione forzata del capo e del corpo o anche una secondaria generalizzazione della crisi stessa. La deviazione dello s. avviene di regola verso il lato opposto a quello della lesione, ma ci sono casi di deviazione coniugata omolaterale, interpretabili come espressione di paralisi inibitoria (Penfield e Jasper, 1954).

Lesioni emisferiche posteriori possono provocare deficit dei movimenti di conduzione omolaterali alla lesione, casi dove i movimenti lenti possono essere sostituiti da piccoli movimenti saccadici successivi.

La disattenzione per una delle due metà, destra o sinistra, del campo visivo (C. V.) comporta una limitazione dello s. verso l'emicampo soppresso (emidisattenzione visiva). Questa condizione può far seguito a lesioni corticali posteriori unilaterali (abitualmente le porzioni posteriori del lobo parietale) e allora l'emi-C. V. interessato è quello controlaterale all'emisfero leso. Sono state proposte due diverse interpretazioni per spiegare il fenomeno: quella del difetto attentivo e quella del «disequilibrio»

Digitized by Google

oculomotorio. Secondo la prima, il paziente non avrebbe motivazioni per volgere lo s. verso la parte del C. V. che egli ignora, mentre la seconda asserisce che l'attività neuronale dell'emisfero integro produrrebbe una preponderanza di s. controlaterale, omolaterale all'emisfero leso. Le due ipotesi non sono peraltro inconciliabili considerato che nella corteccia associativa parietale posteriore vi sono, tra le altre, due popolazioni neuronali con funzione specifica: l'una si attiva ogniqualvolta venga avvistato nel C. V. periferico un oggetto che suscita interesse, l'altra immediatamente prima che l'oggetto «interessante» divenga bersaglio dei movimenti oculari d'attrazione (Robinson e coll., 1981).

Nelle lesioni pontine possono essere lese fibre corticobulbari già decussate oppure formazioni neuronali immediatamente sopranucleari, volte a controllare la lateralizzazione coniugata ipsilaterale. In questi casi gli occhi risultano deviati stabilmente dal lato opposto alla lesione per preponderanza delle strutture emipontine controlaterali integre. Il livello troncoencefalico della lesione è confermato dalla concomitanza di segni e sintomi di danno alle strutture contigue (v. ALTERNE SINDROMI). Le lesioni pontine possono essere, tra l'altro, di natura vascolare, demielinizzante o neoplastica infiltrante.

Per le paralisi di s. sconiugate (o internucleari), come pure per disturbi tipo aprassie oculari congenite e acquisite, paralisi di s. pluridirezionali, paralisi di s. verticale, v. OCULOMOZIONE; per la paralisi sopranucleare progressiva, v. STEELE-RICHARDSON-OLSZEWSKY, SINDROME DI.

Bibliografia

Penfield W., Jasper H., *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*, 1954, Little, Brown, Boston, p. 269.
Robinson D. L., Bushnell C. M., Goldberg M. E., *Progress in Oculomotor Research*, in Fuchs A. F., Becker W. eds., *Developments in Neuroscience*, vol. 12, 1981, Elsevier, North-Holland, Amsterdam, p. 203.

AGOSTINO NAPPO

SHARP, SINDROME DI (malattia mista del tessuto connettivo; connettivite mista): v. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (VIII, 2412).

SHEEHAN, MORBO DI

Quadro di insufficienza ipofisaria primitiva, parziale o totale (v. IPERPITUITARISMO E IPOPITUITARISMO [VIII, 131]), da necrosi ischemica dell'ipofisi, che si instaura nello shock emorragico del *post partum*. Il meccanismo causale dell'infarcimento emorragico non è del tutto precisato. Ancora oggi è sostenibile l'ipotesi formulata originariamente da Sheehan che postulava uno spasmo arteriolare del sistema dei vasi portali irroranti l'asse ipotalamo-ipofisario. Peraltro non è chiaro se la vasocostrizione sia dovuta a un'esaltata sensibilità agli squilibri tensivi del tessuto ipofisario iperplasizzatosi durante la gravidanza per effetto dell'azione estrogenica, oppure se la ghiandola gravidica sia più sensibile allo stato ipossiemico. In ogni caso, la necrosi ipofisaria si produce il più spesso nell'immediato *post partum* nel corso di una grave emorragia collassante. È stato infatti riscontrato che nel 32% delle donne con travaglio di parto complicato da shock emorragico, si sviluppava una condizione di ipopituitarismo più o meno severo. Ma, con il perfezionarsi dell'assistenza ostetrica e la disponibilità di banche di sangue, tale condizione morbosa è divenuta sempre più rara.

L'insufficienza ipofisaria da necrosi *post partum* si esprime con una sintomatologia variabile potendo essere coinvolti uno o più settori della secrezione anteroipofisaria, oppure determinare un grave quadro di panipopituitarismo. Di solito l'entità delle manifestazioni cliniche è correlabile con la gravità e la durata dell'ipotensione, conseguente all'insulto emorragico, e con l'estensione della lesione necrotica ipofisaria. Peraltro è da sottolineare che la necrosi ischemica dell'ipofisi anteriore può prodursi anche indipendentemente dalla condizione emodinamica postemorragica, alla quale deve essere attribuito il significato di fattore predisponente (v. SIMMONDS, MALATTIA DI).

Il quadro clinico, nelle forme conclamate e precoci da massiva emorragia e da shock prolungato, è caratterizzato dall'assenza della montata lattea e dal mancato ripristino dei cicli mestruali. Si instaurano successivamente i segni e sintomi dell'insufficienza ipofisaria (v. IPERPITUITARISMO E IPOPITUITARISMO; SIMMONDS, MALATTIA DI), con implicazioni morfofunzionali delle ghiandole bersaglio, più o meno severamente compromesse dalla deficitaria stimolazione tropinica ipofisaria. Si delinea un quadro di ipotiroidismo più o meno spiccato, ma di rado si configura un franco mixedema. La diagnosi di ipopituitarismo è affidata all'esplorazione della funzione ipotalamo-ipofisaria, mediante specifici test dinamici, e al dosaggio della prolattina dopo stimolo con la tiroliberina, l'ormone di liberazione ipotalamica (TRH), cui può essere attribuito il valore di indagine *screening*, in quanto consente di evidenziare una compromissione ipofisaria, documentata dalla mancata risposta allo stimolo ipotalamico. Il trattamento è incentrato sulla specifica terapia sostitutiva, volta a compensare il deficit secretivo delle ghiandole bersaglio.

Bibliografia

Felig P., Baxter J. *et al.*, *Endocrinology and Metabolism*, 1981, McGraw-Hill, New York, p. 176.
Jialal I., Naidoo C. *et al.*, *Obstet. Gynecol.*, 1984, **63**, 9.
Sheehan H. L., Summers V. K., *Q. J. Med.*, 1949, **18**, 319.
Tolis G., Herrera J. R., *Fertil. Steril.*, 1984, **41**, 146.
Williams R. H. ed., *Textbook of Endocrinology*, 1985, Saunders, Philadelphia.

MARIO ANDREOLI

SHIGELLA GENERE

SOMMARIO

Generalità

La denominazione *Shigella* deriva dal nome del batteriologo giapponese Shiga che, nel 1898, coltivò da feci dissenteriche il più patogeno fra i microrganismi appartenenti a questo genere, che rientra nella grande famiglia *Enterobacteriaceae* (v.), tribù *Escherichieae*.

Del genere *Shigella* fanno parte numerosi microrganismi responsabili di una malattia che colpisce solo l'uomo e talora le scimmie: la dissenteria bacillare, meglio definita con il termine più generico di *shigellosi* (v.).

I microrganismi del g. *S.* sono stati in passato designati con varie denominazioni in base al nome dei ricercatori che per primi li descrissero (ad es., bacillo di Shiga, bacillo di Schmitz, bacillo di Flexner, etc.), ma attualmente essi vengono distinti in 4 specie (spesso definite anche come sottogruppi A, B, C, D), in base a criteri biochimici

Digitized by Google

TAB. I. CARATTERISTICHE BIOCHIMICHE DIFFERENZIALI PREVALENTI DELLE SPECIE DEL GENERE *SHIGELLA*
(da Krieg e Holt, 1984, modificata)

	S. dysenteriae	*S. flexneri*	*S. boydii*	*S. sonnei*
β-galattosidasi	D	–	D	+
Ornitinadecarbossilasi	–	–	–	+
Produzione di gas dal glicoso	–	–	–	–
Produzione di acido da:				
dulcitolo	–	–	–	–
lattoso	–	–	–	(+)
mannitolo	–	+	+	+
raffinoso	–	D	–	(+)
saccaroso	–	–	–	(+)
xiloso	–	–	D	–
Produzione di indolo	D	D	D	–

D = variabile a seconda dei tipi
(+) = reazione tardiva

e sierologici; ciascuna specie (tranne *S. sonnei*) comprende più sierotipi (tabb. I e II).

Caratteri morfologici, biochimici e antigenici

Il g. *S.* comprende microrganismi gramnegativi a forma di piccoli bastoncelli (0,4-0,7 × 1,0-2,0 µm), non capsulati, asporigeni, non mobili, che si sviluppano facilmente sui comuni terreni di coltura, con *optimum* a 37 °C. I terreni più impiegati per l'isolamento sono quello di Drigalski, quello di MacConkey, il terreno SS (agar lattosato tornasolato), il terreno Hektoen, etc. Su terreno solido possono svilupparsi due tipi di colonie, le une lisce, circolari, convesse, translucide, a margini netti, di circa 2 mm di diametro (fase 1), le altre piatte, opache, a contorni irregolari (fase 2). Le colonie in fase 2 non sono autoagglutinabili, come le forme R di altri microrganismi della famiglia *Enterobacteriaceae*.

Come osserva Le Minor (1982), i microrganismi appartenenti al g. *S.* hanno molti caratteri «negativi», in quanto non sono mobili, non si coltivano sul terreno sintetico al citrato di Simmons, non posseggono fenilalaninadeaminasi, ureasi, lisinadecarbossilasi, non producono idrogeno solforato. Per quanto riguarda il comportamento nei confronti degli zuccheri, le shigelle fermentano il glicoso generalmente senza produzione di gas, ma non fermentano il lattoso né il saccaroso, tranne alcuni ceppi di *S. sonnei* che li fermentano entrambi lentamente e tardivamente. Molto importante, ai fini della distinzione delle varie specie nell'ambito del genere, è la fermentazione del mannitolo, che, tranne rare eccezioni, non è fermentato da *S. dysenteriae*, mentre è fermentato dalle altre tre specie.

Il principale antigene dei microrganismi del g. *S.* è un antigene somatico O lipopolisaccaridico analogo all'endotossina delle altre *Enterobacteriaceae*. Sulla base di tale antigene si esegue la distinzione dei vari tipi nell'ambito delle quattro specie. Alcuni ceppi posseggono anche un antigene superficiale K capace di mascherare l'antigene O; tali ceppi O-inagglutinabili reagiscono con siero anti-O soltanto dopo riscaldamento a 100 °C che rimuove l'effetto mascherante degli antigeni K.

La specie tipo è *S. dysenteriae*.

Il contenuto G + C del DNA è 49-53 mol %.

S. dysenteriae. – La caratteristica principale è l'incapacità di fermentare il mannitolo. Ne sono stati identificati 10 sierotipi. *S. dysenteriae* tipo 1 corrisponde al bacillo di Shiga; essa è caratterizzata dalla particolarità di possedere una beta-galattosidasi molto attiva e di non possedere catalasi, carattere eccezionale nell'ambito delle *Enterobacteriaceae*. I sierotipi 2, 7 e 8 possono produrre indolo.

S. flexneri. – Se ne conoscono 8 sierotipi con 9 sottotipi. Caratteristica comune è la presenza di un antigene la cui produzione è regolata da un *locus* situato in prossimità dell'istidina; esiste poi un altro antigene caratteristico di ogni sierotipo, regolato da un *locus* situato in prossimità della prolina. I ceppi appartenenti ai sierotipi 1, 2, 3, 4 e 5 possono produrre indolo. (Al sierotipo 2, sottotipo 2a, appartiene *S. flexneri* contraddistinta in passato con la lettera W).

S. boydii. – Dal punto di vista biochimico non vi sono rilevanti differenze di comportamento con *S. flexneri*, mentre importante è la caratterizzazione sotto il profilo antigenico. Ne sono stati identificati 15 sierotipi; diversi ceppi appartenenti ai sierotipi 5, 7, 9, 11, 13 e 15 possono produrre indolo; alcuni ceppi dei sierotipi 13 e 14 producono gas dalla fermentazione del glicoso.

S. sonnei. – Comprende microrganismi mannitolopositivi appartenenti a un unico tipo sierologico. Sono tuttavia stati distinti diversi tipi fagici.

Tipizzazione fagica e batteriocinica

La tipizzazione fagica e la tipizzazione batteriocinica (colicinica) vengono effettuate solo su *S. sonnei* in quanto permettono la tipizzazione di questa specie comprendente un unico sierotipo.

Per la tipizzazione fagica vengono utilizzati 11 fagi (I → XI), mentre il fago XII è utilizzato solo per accertare che il ceppo in esame sia in fase R. Sono stati così riconosciuti 12 tipi fagici ai quali appartiene l'80% circa dei ceppi isolati dalle feci di soggetti malati. In particolare, i tipi 5 e 3 sono i più comuni (rispettivamente 25 e 22% del totale dei ceppi).

La tipizzazione fagica di *S. sonnei* ha tuttavia importanti limitazioni, dovute al fatto che molti ceppi nel corso degli anni hanno mutato la loro originaria sensibilità ai fagi e sono comparsi nuovi moduli di lisi.

La tipizzazione batteriocinica (colicinica) rappresenta un'altra tecnica valida per lo studio epidemiologico delle infezioni da *S. sonnei*. Sono stati differenziati almeno 26 tipi colicinici stabili di *S. sonnei*. Indagini epidemiologiche eseguite in U.S.A. hanno dimostrato che il 40% dei ceppi isolati non era tipizzabile, il 22% apparteneva al tipo 9 e il resto era suddiviso fra 8 tipi colicinici.

Vitalità e resistenza

I membri del g. *S.*, tranne *S. sonnei*, non sono molto resistenti agli agenti chimici e fisici. I microrganismi vengono uccisi dal calore umido a 55 °C in 1 h e a 60 °C in 10 min. Il fenolo allo 0,5% è capace di ucciderli in 6 h e all'1% in 15-30 min. Nelle feci fresche i germi sono distrutti in alcune ore, mentre in quelle disseccate *S. sonnei* può sopravvivere anche per mesi. Possono sopravvivere per diversi giorni in vari alimenti, quali burro e formaggio, e su frutta e verdure.

Potere patogeno e produzione di tossine

Le fondamentali ricerche di La Brec e coll. (1964) hanno dimostrato che la patogenicità dei microrganismi appartenenti al g. *S.* è strettamente correlata con la loro capacità di penetrare nell'epitelio intestinale, mentre è indipendente dall'endotossina contenuta nella parete cellulare, che è analoga a quella degli altri enterobatteri gramnegativi, risultando costituita da un complesso polipeptide-fo-

Digitized by Google

TAB. II. CLASSIFICAZIONE SIEROLOGICA E FORMULA ANTIGENICA DELLE SPECIE DEL GENERE *SHIGELLA*
(Da Krieg e Holt, 1984, modificata)

Sottogruppo e specie	Sierotipo	Sottotipo	Formula antigenica	Denominazione precedente o sinonimo
Sottogruppo A				
S. dysenteriae	1			*S. shigae*
	2			*S. schmitzii*, *S. ambigua*
	3			*S. largei* Q771, *S. arabinotarda* A
	4			*S. largei* Q1167, *S. arabinotarda* B
	5			*S. largei* Q1030
	6			*S. largei* Q454
	7			*S. largei* Q902
	8			Sierotipo 599-52 (Ewing *et al.*)
	9			Sierotipo 58 (Cox and Wallace)
	10			Sierotipo 2050 (Ewing)
Sottogruppo B				
S. flexneri	1	4a	I:2,4	V (Andrewes e Inman)
		1b	I:'S':6:2,4	VZ (Andrewes e Inman)
	2	2a	II:3,4	W (Andrewes e Inman)
		2b	II:7,8	WX (Andrewes e Inman)
	3	3a	III:6,7,8	Z (Andrewes e Inman)
		3b	III:6,3,4	
		3c	III:6:	
	4	4a	IV:'B':3,4	103 (Boyd)
		4b	(IV):'B':6:3,4	103Z (Rewell e Bridges)
	5		V:7,8	P119 e P119X (Boyd), (Bridges)
	6		VI:(2),4	*S. newcastle*: bacillo di Manchester; Boyd 88 (aerogeno di Newcastle e Manchester; Newcastle-mannitolonegativo)
	X		–:7,8	X (Andrewes e Inman)
	Y		–:3,4	Y (Andrewes e Inman)
Sottogruppo C				
S. boydii	1			170 (Boyd)
	2			P288 (Boyd)
	3			D1 (Boyd)
	4			P274 (Boyd)
	5			P143 (Boyd)
	6			D19 (Boyd)
	7			Lavington I; *S. etousae*
	8			Sierotipo 112 (Cox e Wallace)
	9			Sierotipo 1296/7 e 1320 (Francis)
	10			Sierotipo 430 (Ewing); D 15 (Szturm *et al.*)
	11			Sierotipo 34 e 732 (Ewing)
	12			Sierotipo 123 (Ewing e Hucks)
	13			Sierotipo 425 (Ewing e Hucks)
	14			Sierotipo 2770-51 (Ewing e Hucks)
	15			Sierotipo 703 (Ewing *et al.*)
Sottogruppo D				
S. sonnei				Bacillo di Duval; *B. ceylanensis* A

sfolipide-polisaccaride. Perché le shigelle siano dotate di virulenza è necessario che esse aderiscano alla mucosa, penetrino nello strato epiteliale e vi si moltiplichino, passando poi da cellula a cellula; solo raramente è interessata la lamina propria. Ceppi incapaci di penetrare nell'epitelio, pur possedendo l'endotossina, possono rimanere nel lume ed essere eliminati con le feci, ma non provocano le caratteristiche lesioni ulcerose superficiali. Probabilmente la capacità del microrganismo di penetrare nelle cellule epiteliali è il principale fattore di virulenza, che verrebbe trasmesso da un batterio all'altro con meccanismo cromosomico.

Una questione vecchia, complessa e tuttora piuttosto ingarbugliata è quella della produzione di esotossine. Fin dal 1903 è noto che *S. dysenteriae* tipo 1 (bacillo di Shiga) può produrre un'esotossina termolabile (neurotossina), precipitabile a opera dell'ac. tricloroacetico; inoculata nel topolino alla dose di 0,001 mg, essa provoca una grave malattia del S.N.C. che si conclude con la morte dell'animale. Più recentemente Keusch *et al.* (1972) hanno trovato che *S. dysenteriae* tipo 1 produce una esoenterotossina di natura proteica, termolabile (p. m. 55.000-66.000), che inibisce la sintesi delle proteine da parte delle cellule dei mammiferi e dei batteri e provoca secrezione di liquido isotonico da parte dell'intestino tenue legato di coniglio.

È probabile che la esoenterotossina scoperta da Keusch *et al.* si identifichi con la neurotossina di Shiga. Contrariamente alla tossina colerica e a quella prodotta da *E. coli* enterotossico, la esoenterotossina di *S. dysenteriae* tipo 1 non sembra attivare l'adenilciclasi delle cellule epiteliali dei villi dell'intestino tenue di coniglio ed è

Digitized by Google

citotossica *in vitro* per le cellule HeLa. Questi rilievi hanno portato alla proposta di distinzione fra enterotossine «citotoniche» (*Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*) ed enterotossine «citotossiche» (*S. dysenteriae* tipo 1, *Clostridium difficile*) (Keusch e Donta, 1975).

Più recentemente è stato accertato che un'identica esoenterotossina può essere prodotta anche da alcuni ceppi di *S. flexneri* tipo 2 e di *S. sonnei* (Keusch *et al.*, 1977).

Incerto è ancora l'eventuale ruolo della tossina nel determinismo della malattia umana. In particolare è stato dimostrato che ceppi mutanti capaci di produrre la tossina, ma non di penetrare nelle cellule intestinali, non provocano la formazione di ulcere intestinali, mentre queste possono essere indotte da ceppi dotati della capacità di invadere le cellule, ma non di elaborare la tossina.

Per studiare il potere invasivo dei singoli ceppi ci si serve di due metodi fondamentali: il metodo di Sereny e l'infezione di una coltura di cellule HeLa. Il metodo di Sereny consiste nell'instillazione di qualche goccia di coltura nella congiuntiva della cavia; se il ceppo è invasivo, in 1-2 giorni si manifesta una congiuntivite purulenta seguita da una cheratite che guarisce spontaneamente in 1-2 settimane. Nell'infezione di una coltura di cellule HeLa si studia al microscopio l'invasione del citoplasma delle cellule, che spesso è seguita dalla loro morte.

Le shigelle sono naturalmente patogene solo per l'uomo e alcune scimmie, ma in particolari condizioni sperimentali è possibile realizzare l'infezione della cavia. Si riesce, infatti, a provocare in questo animale una sindrome dissenterica somministrando per via orale la coltura di un ceppo virulento dopo aver reso sensibile l'animale con digiuno prolungato ovvero con iniezione sottocutanea di tetracloruro di carbonio e aver neutralizzato l'acidità gastrica e bloccato la peristalsi introducendo tintura di oppio endoperitoneo.

Sensibilità ai chemioterapici e agli antibiotici

I membri del g. *S.* hanno mantenuto per lungo tempo una spiccata sensibilità sia *in vitro* che *in vivo* verso molti sulfamidici (sulfadiazina, succiniltiazolici, sulfaguanidinici) e verso numerosi antibiotici (cloramfenicolo, ampicillina, tetracicline, etc.). Successivamente sono stati descritti, dapprima in Giappone e poi ovunque, ceppi di shigelle divenuti resistenti a parecchi antibiotici, per trasferimento della resistenza da parte di ceppi di *E. coli*; in particolare, nel 1959, Ochiai e coll. nel corso di un'epidemia di dissenteria bacillare isolarono numerosi ceppi di *S. flexneri* resistenti ai sulfamidici, alla streptomicina, al cloramfenicolo e alle tetracicline e ceppi di *E. coli* multiresistenti che presentavano il medesimo quadro di resistenza. Mettendo in coltura un ceppo di *E. coli* multiresistente con un ceppo sensibile di *S. flexneri*, quest'ultimo rapidamente acquisiva la poliantibioticoresistenza. Si tratta di un'antibioticoresistenza trasferibile mediata da plasmidi (fattori R). Il fenomeno ha rapidamente dilagato e ha assunto rilevanza mondiale sì che attualmente i ceppi di shigelle poliantibioticoresistenti sono assai frequenti. In ogni modo si deve tener presente che la sensibilità di un singolo ceppo è sempre imprevedibile e va determinata di caso in caso mediante antibiogramma.

Bibliografia

Edwards P. R., Ewing W. H., *Identification of Enterobacteriaceae*, 1962, Burgess, Minneapolis.
Formal S. B., La Brec E. M., Schneider H., *Fed. Proc.*, 1965, **24**, 29.
Keusch G. T. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1972, **126**, 92.
Keusch G. T., Donta S. T., *J. Infect. Dis.*, 1975, **131**, 58.
Keusch G. T., Jacewicz M., *J. Infect. Dis.*, 1977, **135**, 552.
Krieg N. R., Holt J. G., *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, I, 1984, Williams & Wilkins, Baltimore.
La Brec E. M. *et al.*, *J. Bacteriol.*, 1964, **88**, 1503.
Le Minor L., Véron M., *Bactériologie médicale*, 1982, Flammarion, Paris.
Ochiai K. *et al.*, *Nippon Ij. Shimpo*, 1959, **34**, 1861.

FRANCO SORICE

SHIGELLOSI

F. *shigelloses*. - I. *shigellosis*. - T. *Shigellosen*. - S. *shigelosis*.

SOMMARIO

Definizione. Etiologia

Sotto il nome di *shigellosi* si comprendono varie sindromi morbose prevalentemente a carico dell'apparato gastroenterico, sostenute da batteri appartenenti al genere *Shigella* (v. SHIGELLA GENERE). Il termine s. tende oggi a sostituire la vecchia e classica dizione *dissenteria bacillare*, che si riferisce solo alla forma clinica più grave e non alla maggioranza dei casi.

Ricordiamo che il termine *dissenteria* deriva, attraverso il lat., dal termine gr. usato da Ippocrate per indicare una condizione caratterizzata da emissione frequente e dolorosa di feci contenenti sangue e muco. Alla fine del secolo scorso fu individuata la causa delle due principali forme di dissenteria di natura infettiva, che sono la dissenteria bacillare e la dissenteria amebica.

Le s. si manifestano con forme di gravità estremamente diversa. La forma più grave è un'enterocolite acuta caratterizzata da febbre, dolori addominali, diarrea mucosanguinolenta e reperto anatomopatologico di flogosi catarrale e ulcerosa dell'intestino crasso. Essa rappresenta solo la punta emergente dell'*iceberg*, poiché assai più numerosi sono i casi che passano inosservati o provocano una diarrea semplice, a decorso benigno, rapidamente autorisolventesi. È descritta anche un'enterocolite cronica con periodiche esacerbazioni e lunghi periodi di benessere, per lo più secondaria alla forma acuta. Eccezionali sono le sepsi e le localizzazioni extraintestinali, che sono descritte quasi esclusivamente nel neonato e nel soggetto gravemente immunocompromesso.

Le forme più gravi, corrispondenti al quadro della dissenteria bacillare, sono provocate nella maggior parte dei casi da *S. dysenteriae*; nelle forme più lievi sono invece più frequentemente coinvolte *S. sonnei* e *S. flexneri* (v. SHIGELLA GENERE).

Epidemiologia

Le s. sono malattie quasi esclusivamente umane; fra tutti gli animali possono ammalare, e quindi trasmettere l'infezione, solo alcune scimmie. Esse decorrono allo stato endemico, ma frequenti sono le piccole epidemie, specie fra soggetti viventi in comunità in scadenti condizioni igieniche (carceri, ospizi, gerontocomi). Epidemie importanti sono state in passato osservate durante le guerre o le grandi calamità, e attualmente si verificano quasi esclusivamente in paesi tropicali.

La s. è la più contagiosa fra tutte le diarree infettive,

Digitized by Google

anche in rapporto al fatto che basta una piccola carica microbica (10^1-10^2 batteri) a provocare la malattia. L'epidemiologia è quella tipica delle malattie a trasmissione orofecale.

Possono essere colpiti soggetti di tutte le età, ma l'infezione è più frequente nell'infanzia, tanto che i 2/3 circa degli isolamenti riguardano bambini al di sotto di 10 anni di età. Il clima caldo-umido sembra favorire la diffusione della malattia.

Distribuzione geografica nel mondo

Le s. sono infezioni cosmopolite che possono verificarsi in tutte le latitudini, ma esistono notevoli differenze da zona a zona sia per quanto riguarda l'incidenza e la gravità della malattia, sia per quanto concerne la frequenza dei vari tipi di shigelle.

In linea di massima, attualmente prevalgono ovunque le infezioni da *S. sonnei* e da *S. flexneri*, ma *S. dysenteriae* tipo 1 è ancora endemica in alcuni paesi dell'Europa orientale e centrale, in Turchia e in quasi tutte le regioni tropicali. Ricordiamo la grande epidemia che nel 1969-71 colpì l'America Centrale e il Messico, provocando nei primi 10 mesi del '69 112.000 casi, di cui 8300 mortali, nel solo Guatemala. Discreta diffusione ha anche *S. dysenteriae* tipo 2, mentre i tipi 3-7 di *S. dysenteriae* (shigelle del gruppo Large-Sachs) sono stati repertati con varia frequenza in India, in Egitto e in altre parti dell'Africa. A *S. boydii* sono stati attribuiti diversi casi in India e in Medio Oriente e rari casi sporadici in Africa, America ed Europa. *S. flexneri* e soprattutto *S. sonnei* sono largamente diffuse in tutto il mondo, compresa l'Europa e gli U.S.A. In Gran Bretagna, nel 1969, furono osservati 28.000 casi di s., tutti dovuti a *S. sonnei*; in Romania, per quanto concerne la morbosità, la s. sarebbe seconda fra tutte le malattie infettive, preceduta solo dall'epatite virale. Negli U.S.A., secondo la statistica del Center for Disease Control di Atlanta, si sono avuti 105.832 isolamenti di *Shigella* dall'uomo nel periodo fra il 1964 e il 1973. Nel 1978 il 74% dei ceppi isolati era *S. sonnei*, il 24% *S. flexneri*, l'1,5% *S. boydii* e meno dell'1% *S. dysenteriae*.

Distribuzione in Italia

Non si hanno notizie esatte circa la frequenza delle s. e la distribuzione delle diverse shigelle in Italia. Si può comunque affermare che *S. dysenteriae* ha causato epidemie in epoca precedente e durante la I guerra mondiale in varie regioni del Nord-Italia, in rapporto con le zone endemiche della Jugoslavia. Successivamente è quasi scomparsa, tranne rare eccezioni (d'Alessandro e Burgio, 1942). Per quanto concerne *S. flexneri* e *S. sonnei* (oggi nettamente prevalente) l'Italia può essere divisa in 3 zone: in Italia meridionale e insulare l'endemia è abbastanza elevata, in Italia centrale permane una modesta endemia, in Italia settentrionale, invece, le s. sono eccezionali, anche se i dati più recenti parlano di un certo incremento, forse legato ai frequenti spostamenti delle popolazioni meridionali nelle regioni del Nord-Italia. Il quoziente di morbosità è comunque difficile da stabilire giacché molti casi sfuggono alla diagnosi e quindi non vengono denunciati.

Nel nostro paese le s. sono più frequenti nei mesi fra giugno e settembre e colpiscono maggiormente i bambini, senza alcuna differenza di sesso. A parte i casi sporadici, periodicamente vengono segnalati piccoli focolai epidemici in collettività, là dove le condizioni igieniche sono deficitarie (ad es., manicomi, brefotrofi, etc.).

Sorgenti di infezione e modalità di trasmissione

L'unica importante riserva dei microrganismi è rappresentata dall'uomo malato o portatore. Il malato continua per diversi giorni a eliminare con le feci un elevato numero di batteri (10^8-10^{10}/g di feci); durante la convalescenza il numero di batteri eliminati diminuisce (10^2-10^3 per g di feci). Il portatore è generalmente un soggetto convalescente (più raramente un soggetto apparentemente sano), che continua a eliminare shigelle per circa 3 mesi, ma talora anche più a lungo. Il portatore elimina una quantità di microrganismi molto inferiore rispetto a quella eliminata dai malati, ma sempre sufficiente a provocare la malattia, data la bassa carica infettante necessaria. Si può presumere che il 3-10% di tutti i pazienti di s. resti portatore per un periodo di tempo più o meno lungo.

La trasmissione interumana avviene attraverso le quattro classiche «F» di Felsenfeld e Mac Young: *faeces, fingers, foods, flies* (feci, dita, cibi, mosche). Il contagio è per lo più diretto. Particolarmente pericolose sono le mani contaminate da feci di malati o portatori (malattia delle mani sporche), che possono veicolare i microrganismi sui rubinetti, sulle maniglie delle porte dei gabinetti, sui *water-closets*, sui pappagalli e sulle bacinelle degli ospedali, sugli oggetti di uso comune, sui bicchieri, sulle posate, sui piatti, nei cibi (ad es., latte e derivati), etc.

Eccezionale è la trasmissione con l'acqua, anche se sono state riferite in letteratura alcune epidemie di origine idrica. Si attribuisce importanza alle mosche; shigelle sono state infatti isolate sia dalla superficie del corpo che dalle feci di questi insetti.

Recentemente sono stati descritti numerosi casi di s. fra omosessuali maschi.

È riferito in letteratura un limitato episodio epidemico la cui fonte venne individuata in una scimmia tenuta in casa come animale di compagnia.

Patogenesi e anatomia patologica

Le shigelle penetrano nell'organismo attraverso il cavo orale e vengono in parte distrutte dall'acidità del succo gastrico; superano tuttavia questa barriera, specie in presenza di turbe secretorie gastriche oppure se i microrganismi sono introdotti a stomaco vuoto o diluiti in liquidi. Le shigelle esplicano la loro azione patogena prevalentemente a livello del colon, pur potendo interessare anche il retto e l'ultima porzione dell'ileo.

Un ostacolo alla conoscenza della patogenesi è stata l'impossibilità di riprodurre validi modelli sperimentali nei comuni animali di laboratorio. Formal e coll. (1965) hanno però individuato un interessante modello nella cavia, che, normalmente resistente all'infezione da shigelle, ammala di una grave malattia acuta e mortale se viene tenuta per alcuni giorni a digiuno o viene trattata con tetracloruro di carbonio (CCl_4) e successivamente infettata per via orale con *S. flexneri* contemporaneamente alla somministrazione di oppio. L'oppio diminuisce la peristalsi intestinale, consentendo una più lunga permanenza dei germi nell'intestino, mentre il pretrattamento con CCl_4 e il digiuno ostacolerebbero l'effetto inibitore della peristalsi intestinale. L'infezione della cavia, pur costituendo un interessante modello sperimentale, è diversa da quella umana in quanto è interessato più il tenue del colon.

Il potere patogeno delle shigelle non è legato all'endotossina, ma alla loro capacità di aderire all'epitelio intestinale e di penetrarvi (La Brec *et al.*, 1964). Questa proprietà viene probabilmente trasmessa ai batteri con meccanismo non cromosomico. Ceppi mutanti sprovvisti di questa capacità non sono patogeni. Le shigelle sono dei patogeni più superficiali delle salmonelle, in quanto ledono più o meno gravemente l'epitelio, ma generalmente non raggiungono la lamina propria, a differenza delle salmonelle che vi si moltiplicano elettivamente.

Del tutto eccezionali sono la batteriemia e il passaggio nelle vie biliari.

È probabile che nell'azione patogena intervenga anche la produzione di esotossina (v. SHIGELLA GENERE).

In ogni modo la produzione di tossina è sempre un fattore di patogenicità accessorio e meno importante della capacità invasiva. Infatti è stato dimostrato che ceppi

mutanti capaci di produrre la tossina, ma non di penetrare nelle cellule intestinali, non provocano la formazione delle caratteristiche ulcere intestinali.

Le lesioni anatomopatologiche variano considerevolmente a seconda delle forme cliniche. Nelle forme lievi si ha solo una flogosi catarrale diffusa della mucosa dell'intestino crasso, con infiltrazione di neutrofili e plasmacellule, modeste zone di iperemia e talora piccole chiazze emorragiche; nelle forme più gravi può essere interessata la mucosa del colon, compresi sigma, retto e occasionalmente anche l'ileo terminale. La mucosa diviene iperemica, edematosa, ricoperta da essudato fibrinoso-purulento che forma pseudomembrane (fibrina, leucociti, residui cellulari, muco e batteri) e microascessi. Istologicamente prevale l'infiltrazione di leucociti polimorfonucleati. Si formano rapidamente ulcerazioni superficiali, irregolari, a margini sinuosi, facilmente sanguinanti, che di solito non si approfondano oltre la sottomucosa, ma si estendono per contiguità.
I linfonodi mesenterici sono aumentati di volume e di consistenza.
Istologicamente, nei casi lievi si ha solo edema dei villi con infiltrazione cellulare; nei casi più gravi vi è edema della lamina propria e desquamazione delle cellule epiteliali. La mucosa nuda è ricoperta da uno strato di polimorfonucleati, fibrina e cellule degenerate e la lamina propria è infiltrata da polimorfonucleati e macrofagi.

La guarigione avviene con detersione delle ulcere, che si riepitelizzano: in corrispondenza delle ulcere di dimensioni maggiori si ha comparsa di tessuto di granulazione e quindi di una cicatrice, da cui può residuare stenosi del lume intestinale.

Mal precisabile è il meccanismo di guarigione della malattia. Gli anticorpi sierici sono sicuramente privi di ogni effetto protettivo; forse maggior importanza spetta alle IgA secretorie di produzione locale e/o all'immunità cellulomediata a livello della parete intestinale.

Forme cliniche

Il periodo di incubazione è breve e dura da 7-8 h a un massimo di 4-7 giorni. Le forme cliniche possono essere estremamente diverse e comprendono anche entità morbose lievi, in passato attribuite a disturbi banali di natura non infettiva.

Diarrea semplice. – È sostenuta da *S. flexneri* e *S. sonnei*. Può colpire bambini e adulti. Si manifesta con alcune scariche di feci liquide (6-8), spesso mucose, ma prive di sangue e pus, accompagnate da modesti dolori addominali, in assenza di compromissione dello stato generale. Il vomito non è frequente, mentre sono comuni la nausea e l'anoressia.

Obiettivamente il segno più importante è la palpabilità del sigma spastico nella fossa iliaca sinistra; la lingua è impaniata.

Il decorso è benigno con risoluzione spontanea in 2-4 giorni. Questa forma può passare inosservata o essere etichettata come una banale «indigestione».

Gastroenterite acuta (tossinfezione alimentare). – Può essere sostenuta da tutte le specie di *Shigella* (*S. dysenteriae* solo eccezionalmente). È caratterizzata da nausea, vomito, dolori addominali, diarrea mucosa, cefalea e talora febbre più o meno elevata. È in rapporto all'ingestione di cibi contaminati e pertanto può essere considerata una tossinfezione alimentare da shigelle.

Enterocolite acuta. – È la forma che corrisponde alla dissenteria bacillare. Può essere sostenuta da tutte le specie di *Shigella*, ma i casi più gravi sono di solito attribuibili a *S. dysenteriae*. Si manifesta con diarrea mucosanguinolenta di entità variabile, da 8-10 a 40 scariche nelle 24 h, talora preceduta da alcune scariche di diarrea acquosa similcolerica, verosimilmente dovuta all'azione dell'enterotossina.

Le feci sono costituite da materiale semisolido, ricco di muco, ma ben presto diventano liquide, miste a sangue più o meno vivo. Successivamente le evacuazioni perdono ogni aspetto fecale e sono costituite unicamente da piccole quantità di muco, pus e sangue ovvero da un liquido sieroso di tinta ematica nel quale nuotano fiocchetti di muco e frustoli di mucosa necrotica. Le scariche si mantengono frequentissime (20-30 al dì) e si associano a sensazione penosa di tenesmo, a premiti molto dolorosi e talora anche a disuria e stranguria. Sono presenti dolori addominali diffusi e continui, che di tanto in tanto si accentuano. Frequente è la febbre, in genere non molto elevata, di tipo continuo-remittente, spesso presente fin dall'inizio.

Possono essere presenti anche cefalea e vomito, che generalmente si presenta con 2-3 episodi iniziali, ma successivamente non persiste. Nei bambini sono frequenti le convulsioni e il delirio. La palpazione dell'addome è penosa e difficile; il sigma è intensamente spastico.

Tra i comuni esami di laboratorio ha importanza la conta dei globuli bianchi, che spesso rivela una netta leucocitosi neutrofila.

Nei casi più gravi lo stato generale è gravemente compromesso e il malato assume un aspetto molto sofferente con stato tossico, disidratazione, acidosi metabolica e shock. Nella maggior parte dei casi, invece, si ha spontaneo miglioramento in 5-7 giorni, pur potendo persistere irregolarità dell'alvo per più di 10 giorni.

Una forma fulminante (*sindrome di Ekiri*) con inizio improvviso, febbre, diarrea, vomito, convulsioni e morte in 48 h è stata descritta in bambini giapponesi. La causa di morte in molti di questi casi era una tetania ipocalcemica, ma va tenuto presente che la dieta dei bambini colpiti era fortemente deficiente in calcio.

Enterocolite cronica. – In genere è secondaria alla forma acuta. La sua reale frequenza non è stata stabilita, ma sembra trattarsi di un evento raro. È caratterizzata da periodiche esacerbazioni della durata di qualche settimana o di alcuni mesi, con sintomatologia più o meno accentuata, simile a quella dell'enterocolite acuta o della diarrea semplice, alternate a lunghe fasi di remissione e talora anche a periodi di stipsi. Dopo un decorso prolungato si manifesta una più o meno grave compromissione dello stato generale, con perdita di peso, astenia, anoressia, anemia.

L'enterocolite cronica può essere sostenuta da tutte le specie di shigelle, ma più frequentemente sono in causa *S. flexneri* e *S. sonnei*.

Infezioni extraintestinali. – Le sepsi da shigelle sono del tutto eccezionali, quasi sempre secondarie a enterocolite, e si osservano pressoché esclusivamente nei neonati, specie prematuri, e nei soggetti gravemente immunocompromessi. In questi soggetti sono descritte anche meningiti purulente, otiti, infezioni urinarie (cistiti, cistopieliti), orchiepididimiti, vulvovaginiti, tiroiditi, etc.

Complicazioni e associazioni morbose

Sono piuttosto rare. In particolare, data la superficialità delle lesioni, è del tutto eccezionale la perforazione del colon con conseguente peritonite. Una possibile complicanza tardiva è la stenosi del lume dell'intestino crasso. Nel bambino piccolo è descritta l'invaginazione intestinale. Nel corso della malattia si sviluppa frequentemente un certo grado di atonia dello sfintere anale che può favorire la comparsa di un prolasso del retto.

In fase avanzata di malattia (2ª-3ª settimana) si può avere l'insorgenza di una artrite, probabilmente da immunocomplessi. Può essere interessata un'unica articolazione, ma può anche trattarsi di una poliartrite: sono colpite, in ordine di frequenza, le articolazioni del ginocchio, tibiotarsiche, del gomito, e le piccole articolazioni del polso e della mano. Le articolazioni sono dolenti, tumefatte e la puntura esplorativa può dar esito a liquido sterile, citrino, ricco di fibrina.

Sembra esistere un legame fra infezione da shigelle e sindrome di Reiter (artrite, congiuntivite, uretrite: v. REITER, SINDROME DI), che si manifesterebbe particolarmente in soggetti con antigene di istocompatibilità HLA-B27.

In alcuni casi di infezione da *S. dysenteriae* tipo 1 è stata descritta un'anemia emolitica con test di Coombs negativo.

Diagnosi

La diagnosi clinica è spesso difficile, tranne che per le forme più tipiche. In particolare la forma acuta è indistinguibile da banali diarree da altre cause; unico elemento importante è la frequente presenza di muco nelle feci.

La diagnosi differenziale va posta con le salmonellosi (v.), con l'enterite da *Campylobacter fetus* o *C. jejuni*, con l'enterite da ceppi di *Escherichia coli* enteroinvasivi, con l'amebiasi intestinale (v. AMEBIASI), con la rettocolite ulcerosa idiopatica (v. COLITE ULCEROSA), con il morbo di Crohn del colon (v. INTESTINO TENUE E CRASSO, *colite granulomatosa*), con la schistosomiasi (v.), con la balantidiosi (v.) e, per quanto concerne le forme croniche, anche con i tumori del colon. In rari casi possono entrare in discussione anche l'adenite mesenterica (v. PERITONEO E MESENTERE) e l'appendicite acuta.

Scarsamente utile e il più delle volte irrealizzabile è l'indagine rettosigmoidoscopica, che suscita in questi soggetti violenti dolori e cospicuo sanguinamento.

L'accertamento si fonda sull'esame delle feci e sulla coprocoltura.

L'esame microscopico diretto delle feci ha grande importanza purché il materiale venga esaminato subito dopo il prelievo e comunque nel corso dei primi giorni di malattia. Nel muco si rinvengono eritrociti e numerosi leucociti polimorfonucleati neutrofili; si possono osservare anche grosse cellule macrofagiche istiocitarie di origine endoteliale, che hanno tendenza a fagocitare globuli rossi e granuli di sostanza alimentare. Possono essere presenti anche cellule epiteliali della mucosa e linfociti, mentre gli eosinofili sono di solito scarsi.

Ovviamente fondamentale importanza ha l'esame colturale delle feci, preferibilmente prelevate direttamente dall'intestino mediante tampone rettale.

La semina va fatta al più presto possibile dopo il prelevamento, su agar SS., su agar-desossicolato-citrato o su altri terreni adatti; se ciò non è possibile e si presume che le feci saranno coltivate più di 2 h dopo il prelievo, è consigliabile stemperarle in una soluzione salina tamponata e glicerinata, che può poi essere portata con comodo al laboratorio.

La conferma definitiva si ha con l'agglutinazione su vetrino del ceppo isolato cimentato con sieri anti-*Shigella* polivalenti. Per l'individuazione di specie e l'eventuale tipizzazione è necessario rivolgersi a un laboratorio specializzato. La coltura riesce positiva quasi costantemente in fase precoce di malattia, molto più raramente in fase avanzata.

Di un certo valore diagnostico sono anche le indagini con immunofluorescenza diretta sulle feci, mediante antisieri specifici marcati con fluorescina; esiste, però, una non trascurabile quota di aspecificità.

Modesto significato ha la ricerca delle agglutinine sieriche, che sono incostanti, a basso titolo, talora aspecifiche e comunque sempre troppo tardive.

Prognosi e terapia

Nei paesi a clima temperato, e in genere nelle forme da *S. sonnei* e *S. flexneri*, la letalità è eccezionale, tranne che nei neonati e nei soggetti gravemente immunocompromessi. Molto più grave è la prognosi nelle forme contratte in paesi tropicali, in quanto più frequentemente è in causa *S. dysenteriae*.

In epoca preantibiotica, quando anche la terapia reidratante non veniva eseguita in maniera adeguata, la letalità delle infezioni da *S. dysenteriae* tipo 1 era del 5% circa, ma attualmente essa è scesa al di sotto dell'1%.

Nei casi lievi non è indicato alcun trattamento, mentre nelle forme di grave enterocolite sono necessari la reidratazione precoce e intensa per via orale o parenterale (glicoso al 5% in soluzione fisiologica 1/5 N, eventualmente associato a gluconato di calcio al 20%) e il controllo degli elettroliti con correzione di eventuali squilibri.

Gli antispastici e gli oppiacei in linea di massima non sono consigliabili in quanto faciliterebbero la colonizzazione dei batteri, favorendone la penetrazione negli enterociti o prolungandone il tempo di permanenza. Come antidiarroici si possono usare le pectine e il caolino.

Nel periodo di massima acuzie il paziente va tenuto a dieta (riso, succhi di frutta), ma nei giorni successivi non si impongono particolari restrizioni dietetiche.

Nelle forme gravi è necessario eseguire un trattamento antibatterico con antibiotici o chemioterapici. Grandi successi sono stati ottenuti in passato con vari preparati sulfamidici, sia a scarso assorbimento intestinale (sulfaguanidina, ftalilsulfatiazolo, succinilsulfatiazolo: 12-15 g/*die*), sia diffusibili (sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina, etc.). Altrettanto efficaci si palesarono diversi antibiotici come l'ampicillina (2-4 g nelle 24 h; nei bambini 50-100 mg/kg/*die*), il cloramfenicolo e le tetracicline. Successivamente sono stati descritti, dapprima in Giappone e poi ovunque, ceppi di shigelle multiresistenti (Ochiai *et al.*, 1959) per il diffondersi del fenomeno dell'antibioticoresistenza trasferibile mediata da plasmidi (fattori R).

Attualmente i ceppi sensibili ai sulfamidici sono un'esigua minoranza. Comunque, data la diffusione universale del fenomeno dell'antibioticoresistenza, è attualmente indispensabile che il trattamento venga stabilito caso per caso sulla guida dell'antibiogramma del ceppo isolato. Spesso i risultati migliori si ottengono con il cotrimossazolo, i nitrofuranici (ad es., furazolidone) e alcuni chinolonici (ad es., norfloxacin), mentre, in linea di massima, non sono consigliabili gli aminoglicosidi per via orale, che, non essendo assorbibili, non raggiungono le concentrazioni necessarie a livello delle cellule intestinali nelle quali sono localizzati i microrganismi.

Un problema discusso è quello dell'impiego degli antibiotici nelle forme lievi che costituiscono la grande maggioranza dei casi, per lo meno nei paesi europei e negli U.S.A. In realtà l'infezione da *S. sonnei* e *S. flexneri* provoca quasi costantemente una malattia benigna e autolimitata, che si risolve nel giro di pochi giorni indipendentemente da ogni terapia. La somministrazione di antibiotici è pertanto superflua e talora anche dannosa per la possibile selezione di ceppi resistenti e per gli squilibri indotti nella flora intestinale.

Digitized by Google

Profilassi

La s. è malattia soggetta a denuncia obbligatoria. La profilassi si fonda sull'igiene personale e su quella dei gabinetti e della preparazione degli alimenti, sull'isolamento dei malati, sulla ricerca dei portatori e sulla lotta contro le mosche.

Particolarmente difficile è la prevenzione delle epidemie nei paesi tropicali, dove, per l'alta contagiosità della malattia e per l'esistenza di adatte condizioni climatiche, buoni risultati saranno possibili solo con vaste opere di miglioramento delle condizioni sociosanitarie (disinfezione delle feci dei malati, miglioramento dell'igiene ambientale e alimentare, ricovero e isolamento dei malati, etc.).

Discussa è l'opportunità di una eventuale vaccinazione. In realtà gli anticorpi umorali compaiono dopo le infezioni naturali, raggiungendo i livelli più elevati in 2-3 settimane e quindi declinando rapidamente, ma sono del tutto privi di effetto protettivo. La somministrazione parenterale di shigelle uccise al calore induce nella scimmia la formazione di agglutinine, ma non conferisce alcuna resistenza nei confronti della reintroduzione orale di un ceppo virulento. Discordanti sono i giudizi sui tentativi di vaccinazione orale con ceppi batterici vivi attenuati, effettuati sia nelle scimmie sia in soggetti umani volontari. In complesso, allo stato attuale, nessun vaccino può esser considerato efficace nella profilassi delle s.

Il malato va isolato fino alla negatività di 3 coprocolture eseguite in 3 giorni diversi, incominciando almeno 24 h dopo la guarigione clinica. La prima coprocoltura deve in ogni modo essere eseguita almeno 3 giorni dopo la sospensione dell'eventuale trattamento antibiotico. In caso di persistente positività della coprocoltura il soggetto può essere dimesso, ma deve essere sottoposto a sorveglianza sanitaria.

Per i conviventi è prescritta sorveglianza sanitaria per almeno 7 giorni a partire dall'ultimo contatto con il malato.

Bibliografia

Cascio G., Giammanco G., *G. Mal. Infett. Parassit.*, 1974, **26**, 26.
De Blasi R., Santopadre G., *G. Mal. Infett. Parassit.*, 1958, **10**, 1043.
Du Pont H. L. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1972, **125**, 12.
Formal S. B., La Brec E. M., Schneider H., *Fed. Proc.*, 1965, **24**, 29.
Keusch G. T., Jacewicz M., *J. Infect. Dis.*, 1977, **135**, 552.
La Brec E. M. *et al.*, *J. Bacteriol.*, 1959, **78**, 384.
La Brec E. M. *et al.*, *J. Bacteriol.*, 1964, **88**, 1503.
Ochiai K. *et al.*, *Nippon Ij. Shimpo*, 1959, **34**, 1861.
Wessman J. B. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1974, **229**, 1215.

FRANCO SORICE

SHOCK

F. *choque*. - I. *shock*. - T. *Shock*; *Schock*. - S. *choque*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Per *shock* si intende un collasso circolatorio acuto persistente e incompatibile con la vita se prolungato, che si verifica quando il volume vascolare è inadeguato o quando il tono vascolare è depresso. Lo s. riconosce molteplici etiologie ma tutte le forme di s. presentano un comune denominatore costituito dalla riduzione del flusso ematico agli organi vitali, secondaria soprattutto alla diminuzione della portata cardiaca o alla maldistribuzione del flusso ematico nei vari distretti dell'organismo o a entrambe le cause. Per questi motivi, il quadro clinico delle varie forme di s. è caratterizzato, oltre che dai segni e sintomi della condizione morbosa che ha provocato lo s., da alcuni segni e sintomi costantemente presenti, sia pure in misura differente in ogni caso, e cioè: ipotensione arteriosa sistemica, agitazione, attività mentale deteriorata, oliguria, tachipnea, seguite da depressione del S.N.C. prima e da coma poi.

I parametri di laboratorio variano in rapporto all'etiologia dello s. Ad es., mentre nello s. emorragico si riscontra abitualmente emodiluizione per passaggio di liquidi interstiziali nello spazio vascolare, nello s. da disidratazione, da ustioni o da pancreatite acuta vi è emoconcentrazione. L'acidosi metabolica per accumulo di H^+ e di lattato è secondaria all'aumento del metabolismo anaerobico in seguito all'ipoperfusione dei tessuti e alla riduzione della funzione renale. Spesso si riscontra alcalosi respiratoria da tachipnea che si sovrappone all'acidosi metabolica. I test della funzione renale e della funzione epatica sono alterati e non sono infrequenti le alterazioni della coagulazione, costituite soprattutto dalla coagulazione intravascolare disseminata con grave trombocitopenia. Si può riscontrare iperglicemia da riduzione della secrezione insulinica, secondaria a diminuzione del flusso sanguigno pancreatico o a eccesso di adrenalina circolante. L'esame radiologico del torace può dimostrare la presenza di edema e infiltrazione interstiziale del polmone («polmone da s.»).

Un'altra importante caratteristica che accomuna gli s. a etiopatogenesi differente è la presenza di due stadi clinici: il primo potenzialmente reversibile ove sia possibile la rimozione dei fattori che hanno indotto lo s., il secondo irreversibile, anche quando si tratta di una forma di s. reversibile se trattata tempestivamente. Tipico, a questo riguardo, è l'esempio dello s. emorragico, nel quale il ripristino del volume ematico dopo alcune ore non è più capace di impedire la morte del paziente anche se determina un transitorio miglioramento emodinamico; evidentemente vi è un momento dell'evoluzione clinica dello s. in cui le lesioni degli organi vitali determinate dalla prolungata ipoperfusione e da altri fattori primari e secondari dello s. stesso diventano irreversibili.

Un'altra caratteristica ancora che accomuna gli s. di varia origine è costituita dagli effetti simili su alcuni organi «bersaglio», quali: i polmoni, i reni, il cuore, il fegato e il tratto gastrointestinale, il cervello, e il sistema della coagulazione del sangue (fig. 1).

Etiologia

Notoriamente lo s. è una sindrome che riconosce molteplici fattori etiopatogenetici, la cui conoscenza è di fondamentale importanza ai fini della terapia delle diverse forme; come è stato detto, sebbene lo s. prolungato, da qualsiasi causa, sia incompatibile con la vita, un pronto e appropriato intervento può a volte risolvere rapidamente e totalmente alcune sue forme. Un'elencazione delle etiologie degli s. è riportata nella tab. I, nella quale le diver-

TAB. I. ETIOLOGIE DELLO SHOCK
(da B. E. Sobel, 1984)

Cardiogeno

1. Secondario ad aritmie
   a. Bradiaritmie
   b. Tachiaritmie
2. Secondario a fattori meccanici cardiaci
   a. Lesioni da rigurgito
      1) Insufficienza acuta mitralica o aortica
      2) Rottura del setto interventricolare
      3) Aneurisma massivo del ventricolo sinistro
   b. Lesioni ostruttive
      1) Ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro così come stenosi aortica valvolare congenita o acquisita e stenosi subaortica idiopatica ipertrofica
      2) Ostruzione del tratto di afflusso ventricolare sinistro così come stenosi mitralica, mixoma atriale sinistro o trombo atriale
3. Secondario a cardiomiopatie
   a. Alterazioni della contrattilità ventricolare sinistra in condizioni come l'infarto acuto del miocardio o le cardiomiopatie congestizie
   b. Alterazioni della contrattilità ventricolare destra dovute a infarto ventricolare destro.
   c. Alterazioni del rilasciamento e della distensibilità ventricolare sinistra in condizioni come le cardiomiopatie restrittive o ipertrofiche

Ostruttivo (dovuto a fattori estrinseci alle valvole cardiache e al miocardio)

1. Tamponamento pericardico
2. Coartazione dell'aorta
3. Embolia polmonare
4. Ipertensione polmonare primitiva

Ipovolemico

1. Emorragia
2. Deplezione o sequestro di liquidi dovuti a vomito, diarrea, disidratazione, diabete mellito, diabete insipido, insufficienza corticosurrenale, peritonite, pancreatite, ustioni, ascite, adenoma villoso del colon, feocromocitoma

Da alterata distribuzione

1. Settico
   a. Da endotossine
   b. Secondario a infezioni specifiche come la febbre dengue
2. Metabolico o tossico
   a. Insufficienza renale
   b. Insufficienza epatica
   c. Acidosi o alcalosi severe
   d. Sovradosaggio di farmaci
   e. Intossicazione da metalli pesanti
   f. Sindrome da shock tossico (dovuto probabilmente a una esotossina stafilococcica)
   g. Ipertermia maligna
3. Da endocrinopatie
   a. Diabete mellito non controllato con chetoacidosi o coma iperosmolare
   b. Insufficienza corticosurrenale
   c. Ipotiroidismo
   d. Iper- o ipoparatiroidismo
   e. Diabete insipido
   f. Ipoglicemia secondaria a eccesso di insulina esogena, o a tumore delle cellule beta
4. Alterazioni della microcircolazione dovute a modificata viscosità ematica
   a. Policitemia vera
   b. Sindromi da iperviscosità, comprendenti il mieloma multiplo, la macroglobulinemia e la crioglobulinemia
   c. Anemia a cellule falciformi
   d. Emboli grassosi
5. Neurogeno
   a. Cerebrale
   b. Spinale
   c. Disautonomico
6. Anafilattico

se etiologie sono raggruppate in 4 principali categorie: dall'esame di tale tabella, la quale mostra la notevolissima diversità dei fattori etiologici dello s., è evidente come sia del tutto privo di utilità ai fini della terapia ogni tentativo di inglobare la fisiopatologia delle varie forme di s. in un unico quadro descrittivo, soprattutto per quel che riguarda le sue cause iniziali, basandosi il successo della terapia sulla risoluzione delle cause primarie dello s. nella fase più iniziale possibile della sindrome. Nella

Settico
Traumatico Emorragico
Perdita di sangue
Endotossine con o senza anticorpo
Liberazione di catecolamine
Attivazione del complemento
Danno tessutale primario
Anafilotossine
Chemiotassi neutrofili
Adesività piastrine
Lisi mastcellule e basofili
Degranulazione dei neutrofili
Lisi piastrine
Kinine
Istamina - Serotonina
TX e SRS-A (Leucotriene)
Enzimi lisosomali
Vasocostrizione - Ipovolemia
Ischemia selettiva
Sofferenza e danno cellulare
Liberazione enzimi lisosomali - Attivazione kinine
Alterazione coagulazione - Fibrinolisi
Anossia stagnante
Danni agli organi
Shock

Fig. 1. Tappe comuni nell'evoluzione dello s.

Digitized by Google

esposizione che seguirà ci occuperemo degli effetti degli s. sui principali organi «bersaglio», del ruolo del sistema complementare e dei mediatori chimici nella patogenesi dei diversi tipi di s. e dei principali aspetti fisiopatologici, clinici e terapeutici delle più comuni forme di s.

Il ruolo del sistema complementare nella patogenesi dei diversi tipi di shock

Numerose indagini cliniche e sperimentali suggeriscono che nello s. vi sia una rapida attivazione del complemento attraverso la via alternativa (fig. 2) con conseguente formazione di anafilotossine (C3a e C5a). I risultati di recenti esperienze permettono di prospettare, inoltre, che i fattori complementari svolgano un ruolo patogenetico nei diversi tipi di s. Infatti, l'attivazione del complemento con formazione di anafilotossine è stata osservata nello s. anafilattico, da endotossine, in quello traumatico e nelle pancreatiti acute.

Quando l'attivazione del complemento è prolungata e di notevole entità, come in alcune forme di s. settico, anafilattico, traumatico o emorragico, si realizza quella condizione anatomofunzionale che prende il nome di *polmone da shock* (v. RESPIRATORIO APPARATO, XIII, 930). A tal proposito è stato infatti dimostrato che uno degli eventi precoci del polmone da s. è l'accumulo di granulociti neutrofili (PMN) nel microcircolo polmonare e che l'infusione e. v. di C5a nell'animale da esperimento si associa ad accumulo di tipo microembolico di neutrofili nel medesimo distretto. Queste due ultime osservazioni, pertanto, sembrano confermare che, almeno in tale condizione patologica, l'attivazione del sistema complementare non rappresenta un epifenomeno della malattia ma riveste un ruolo di significato patogenetico (fig. 3).

L'attivazione del complemento può comunque verificarsi anche in condizioni diverse dallo s., quali la circolazione extracorporea in pazienti sottoposti a emodialisi o a interventi cardiochirurgici. In questi pazienti si possono osservare delle alterazioni della funzionalità cardiaca e polmonare a carattere transitorio che sono da riferirsi, verosimilmente, all'attivazione del complemento e alla formazione di anafilotossine. Il C3a e il C5a formati durante la circolazione extracorporea potrebbero pertanto partecipare a quelle manifestazioni cardiopolmonari che vanno sotto il nome di *post-perfusion syndrome* o *post-pump syndrome*.

Anche nell'infarto miocardico può verificarsi l'attivazione del complemento e, d'altra parte, è stato dimostrato che il colesterolo presente nella placca ateromasica può rappresentare uno stimolo all'attivazione del sistema complementare. Queste osservazioni prospettano che alcune condizioni patologiche possano attivare il complemento con formazione di anafilotossine contribuendo alla patogenesi dello s. cardiogeno.

È qui opportuno sottolineare alcuni degli effetti biologici delle anafilotossine. Sia il C3a che il C5a inducono la liberazione di istamina dai basofili e dai mastociti. Il C5a, inoltre, potenzia in maniera sinergica la sintesi *ex novo* di SRS-A (*Slow Reacting Substance of Anaphylaxis*), ora identificata come un insieme di leucotrieni C_4 (LTC_4), D_4 (LTD_4) ed E_4 (LTE_4), che, come è noto, sono dotati di potenti effetti cardiodepressivi sull'attività inotropa e vasocostrittivi sul circolo coronarico. È stato anche dimostrato che il C5a è anche in grado di indurre la secrezione di proteasi e di altri enzimi lisosomali dai neutrofili umani e di determinare l'aggregazione. Non si può attualmente escludere che l'aggregazione dei neutrofili da parte del C5a determini la formazione di emboli di aggregati leucocitari responsabili, a livello del microcircolo

Via classica — **Via alternativa**

Complessi antigene-anticorpo — Endotossina, zimosan, veleno di cobra

C1

C4 + C2 → $\overline{C142}$

C3

C3a + C3b

C5a ← C5 – 9

Lisi

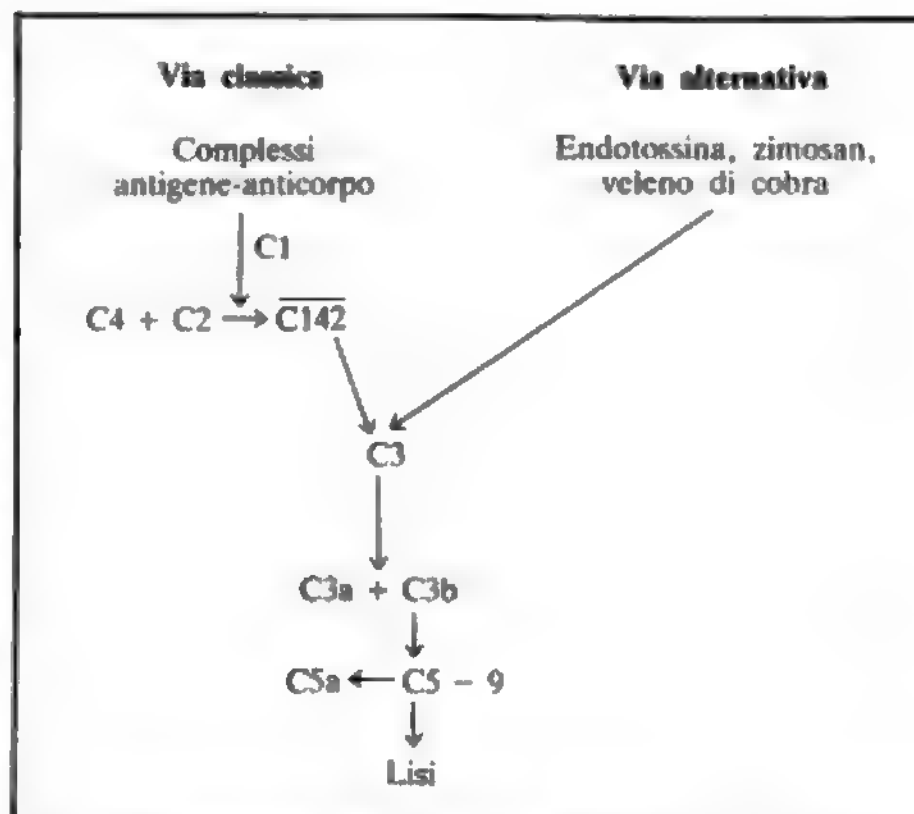



Fig. 2. Attivazione del complemento attraverso la via alternativa e formazione di anafilotossine nello s.

polmonare, del danno respiratorio presente in diverse condizioni cliniche che si associano ad attivazione del complemento. In particolare, l'endotossina è un liposaccaride costituente la parete cellulare dei gramnegativi ed è in grado di attivare il complemento durante lo s. da endotossina (fig. 4). Analogamente il cellofan, che è il costituente delle membrane di dialisi, è un polisaccaride che, come tale, può attivare il complemento.

È stato recentemente dimostrato che l'aggregazione dei neutrofili umani indotta dal complemento può essere inibita da concentrazioni elevate di corticosteroidi. È stato

Shock settico, traumatico, emorragico

Attivazione caotica del complemento

Effetti sui granulociti

Aggregazione — Liberazione di superossidi

Danno endoteliale polmonare

Stravaso capillare

Insufficienza respiratoria acuta (ARDS)

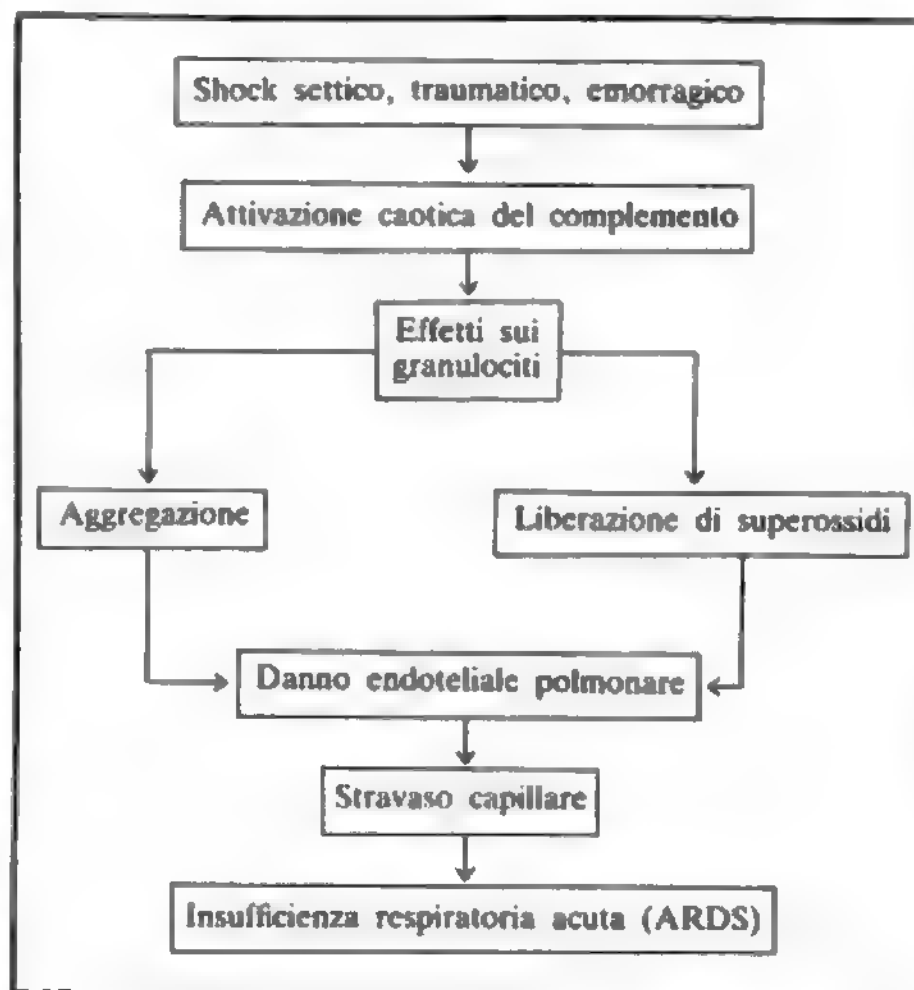



Fig. 3. Effetti dannosi causati dall'attivazione caotica del complemento.

Digitized by Google

altresì dimostrato che la somministrazione di metilprednisolone previene l'aumento della permeabilità vascolare indotta dalle endotossine nel polmone di pecora. Analogamente è stato recentemente dimostrato che la somministrazione di corticosteroidi nell'uomo riduce la permeabilità capillare polmonare nello s. settico. L'insieme di queste osservazioni consente pertanto di prospettare che uno degli effetti terapeutici delle alte concentrazioni di corticosteroidi possa essere mediato dall'inibizione dell'aggregazione dei neutrofili, indotta dal complemento, e della liberazione di enzimi lisosomali dai PMN umani.

Il ruolo dei mediatori chimici nella patogenesi dei diversi tipi di shock

Le indagini svolte negli ultimi anni consentono di prospettare che alcuni mediatori chimici, primari e secondari, possano svolgere un ruolo significativo nella patogenesi dei diversi tipi di s. nell'uomo. In particolare, alcuni mediatori chimici primari possono essere sintetizzati e/o liberati in seguito ad attivazione, immunologica o no, dalle cellule effettrici primarie (basofili e mastociti). L'attivazione delle cellule effettrici primarie induce la sintesi *ex novo* e/o la secrezione dei mediatori primari.

L'*istamina* (v.) è certamente uno dei principali mediatori implicati nella patogenesi dello s. Questa amina biogena è contenuta nei granuli citoplasmatici dei mastociti polmonari e dei basofili circolanti umani, rispettivamente alle concentrazioni di 3,6 o di 1 pg/cellula. A tal proposito è stato recentemente dimostrato che lo s. anafilattico nell'uomo si associa a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di istamina e a gravi alterazioni della funzionalità cardiaca. Essa agisce attraverso l'attivazione di un recettore di tipo H_1 che, verosimilmente, è in grado di indurre la contrazione della muscolatura liscia bronchiale e tracheale. L'istamina attiva anche un recettore di tipo H_2 che svolge un importante ruolo di *feedback* negativo inibendo la liberazione di istamina dai basofili umani e di enzimi lisosomali dai granulociti neutrofili umani (Marone *et al.*, 1980). Le proprietà di questa amina consentono di prospettare che essa sia in grado di modulare le concentrazioni dei mediatori chimici.

L'istamina presente, in elevate concentrazioni, anche nei mastociti cardiaci umani, esercita numerosi effetti cardiovascolari sia a livello del circolo coronarico che del tessuto cardiaco.

È opportuno quindi sottolineare i risultati di studi clinici e sperimentali volti a dimostrare il ruolo dell'istamina nell'insorgenza delle gravi manifestazioni cardiovascolari che si osservano nei diversi tipi di s. A tal proposito abbiamo recentemente dimostrato che il tessuto cardiaco umano contiene quantità elevate di istamina (circa 1,6 mcg/g di tessuto umido) che può essere liberata *in vitro* utilizzando uno ionoforo del Ca^{2+} (composto A23187) che trasporta lo ione attraverso le membrane citoplasmatiche. È stato inoltre dimostrato che il tessuto cardiaco umano possiede specifici recettori per l'istamina la cui attivazione potrebbe essere responsabile degli effetti cardiaci diretti di questa amina. Le elevate concentrazioni di istamina presenti a livello cardiaco consentono di ipotizzare che la sua liberazione nello s. si associ a concentrazioni locali assai elevate, tali da indurre gravi turbe della funzionalità cardiaca.

Allo scopo di precisare alcuni degli effetti cardiaci ed emodinamici della istamina, abbiamo recentemente condotto uno studio nell'uomo volto a valutare le principali modificazioni cardiovascolari indotte dall'infusione di concentrazioni relativamente basse di istamina. Queste esperienze hanno dimostrato che l'infusione per 4-7 min di istamina (0,4 mcg/kg/min e. v.) in pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco a scopo diagnostico, ha determinato una riduzione significativa della pressione sistolica, diastolica e aortica media. Questi effetti erano associati a una

Endotossina
Linfociti
Complemento
Linfokinine (Endorfine)
C3a C5a
Chemiotassi dei neutrofili
Liberazione di enzimi proteolitici
Liberazione di superossidi
Inibizione delle antiproteasi
Aumento della permeabilità vascolare polmonare

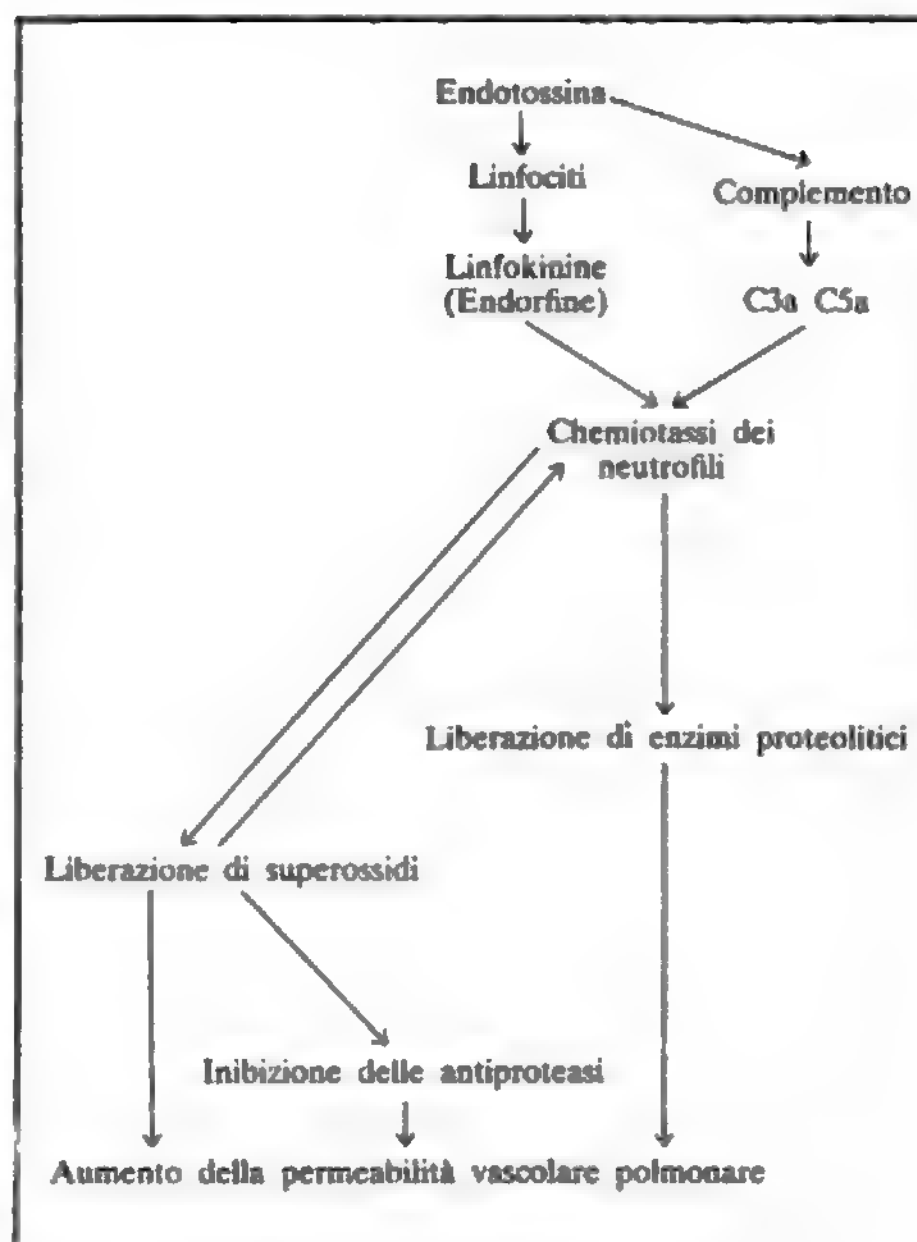



Fig. 4. Attivazione del complemento durante lo s. da endotossina.

riduzione di entità significativa delle resistenze vascolari sistemiche e a un aumento della frequenza cardiaca, della gittata cardiaca, e del LVdP/dT. È interessante segnalare che l'infusione di istamina non determinava variazioni significative della pressione dell'arteria polmonare e delle resistenze vascolari polmonari. Abbiamo inoltre osservato che l'infusione di istamina si associa a un aumento significativo delle catecolamine circolanti e che la sospensione dell'infusione è seguita, entro 5 min, da un rapido decremento delle concentrazioni plasmatiche sia delle catecolamine che dell'istamina. Infine, in un paziente con un blocco atrioventricolare di I grado, la stimolazione istaminergica si è associata a un'evoluzione transitoria verso il blocco atrioventricolare di III grado. L'insieme di queste osservazioni dimostra che questo mediatore chimico è presente in concentrazioni elevate nei mastociti cardiaci umani e che l'infusione di concentrazioni relativamente basse può determinare alcune delle manifestazioni cardiovascolari osservate nell'uomo in corso di s.

Un altro importante gruppo di mediatori chimici primari è rappresentato dai *leucotrieni*, che sono sintetizzati dall'ac. arachidonico attraverso la via della 5-lipossigenasi (fig. 5) (v. PROSTAGLANDINE). Nelle cellule effettrici primarie la sintesi di leucotrieni procede attraverso la sintesi di un composto intermedio indicato con la sigla 5-HPETE. Questo composto è il precursore di un metabolita instabile denominato leucotriene A_4 (LT_4). L'LTA_4 viene metabolizzato a leucotriene B_4 (LTB_4). Questo mediatore è un potente fattore chemiotattico per i granulociti neutrofili ed eosinofili umani. L'LTB_4 è in grado di attivare i neutrofili umani e di indurre la secrezione di enzimi lisosomali. Esso svolge pertanto un importante ruolo nella patogenesi dello s. anafilattico e di quelle condizioni

Digitized by Google

Acido arachidonico

Lipossigenasi — *Ciclossigenasi*

HPETE → HETE → Leucotriene A → Leucotriene B, Leucotriene C

Endoperossidi PGG + PGH

Prostaciclina-sintetasi → PGI_2 → 6-keto-$PGF_{1\alpha}$

PGE_2 + PGD, $PGF_{2\alpha}$

Trombossano-sintetasi → TXA_2 → TXB_2

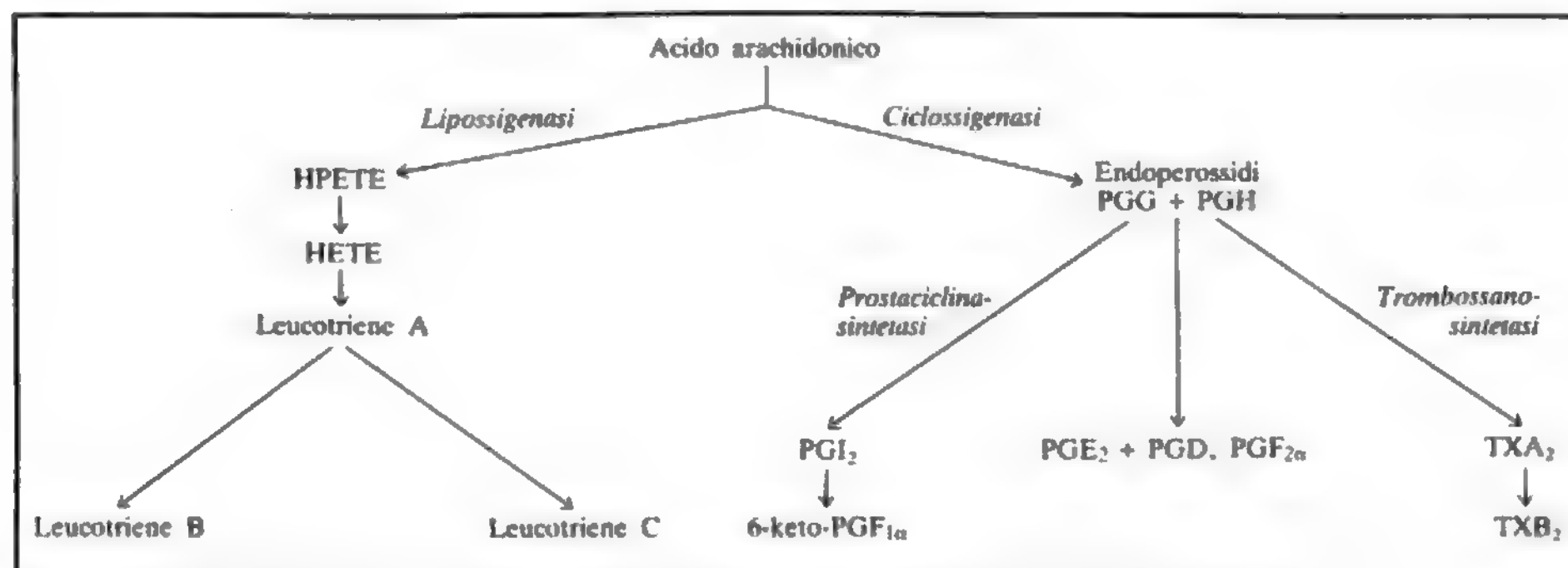



Fig. 5. Mediatori chimici nello s. prodotti dalla via metabolica della 5-lipossigenasi e della ciclossigenasi.

(polmone da s.) nelle quali vi è una aggregazione dei neutrofili prevalentemente a livello del microcircolo polmonare.

L'LTA_4 è anche il precursore di un gruppo di 3 importanti mediatori chimici recentemente caratterizzati e denominati *leucotriene* C_4 (LTC_4), *leucotriene* D_4 (LTD_4) e *leucotriene* E_4 (LTE_4). Questi metaboliti costituiscono nel loro insieme la cosiddetta *Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis* (SRS-A), descritta nel 1938-40 da Felberg, Kellaway e Trethewie. La SRS-A è stata inizialmente caratterizzata sulla base della proprietà di indurre una contrazione lenta e prolungata della muscolatura liscia. Eleganti studi di Samuelsson, di Hammarström e coll. hanno dimostrato che la SRS-A è costituita da un gruppo di metaboliti sintetizzati *ex novo* a partire dall'ac. arachidonico attraverso la 5-lipossigenasi e indicati con le sigle LTC_4, LTD_4, LTE_4. Questi metaboliti interagiscono con specifici recettori presenti su diversi organi bersaglio e inducono nell'uomo una broncocostrizione e un marcato aumento delle resistenze polmonari.

Alcuni studi recentemente condotti dimostrano che i leucotrieni possiedono marcati effetti depressivi, particolarmente a livello cardiaco e del circolo coronarico. In particolare i composti LTC_4, LTD_4 ed LTE_4 determinano una prolungata riduzione dell'inotropismo e del flusso coronarico nel cuore di cavia isolato e perfuso. L'effetto inotropo negativo di questi leucotrieni è stato anche dimostrato in frammenti di tessuto miocardico umano. Inoltre, il composto LTD_4 potenzia alcuni degli effetti cardiaci dell'istamina, rinforzando il concetto delle interazioni funzionali tra questi mediatori. Gli effetti depressivi dei leucotrieni sull'attività cardiaca sono stati ampliati da recenti indagini condotte *in vivo*. A tal proposito è stato dimostrato che la somministrazione e. v. di LTC_4 nella scimmia determina una prolungata riduzione della pressione aortica media, della pressione arteriosa polmonare e della gittata cardiaca. È stato inoltre dimostrato che l'infusione intracoronarica nella pecora di LTD_4, in concentrazioni subnanomolari determina una marcata riduzione (20-80%) del flusso coronarico, dovuta a una vasocostrizione coronarica, segni elettrocardiografici di ischemia, riduzione della gittata cardiaca e del dP/dT. L'insieme di questi risultati consente di ipotizzare che alcune delle gravi manifestazioni cardiovascolari che si osservano nel corso dello s. nell'uomo potrebbero essere attribuite alla sintesi di leucotrieni che si osserva dopo opportuna stimolazione delle cellule effettrici primarie. A conferma di questa ipotesi è stato dimostrato che, sia un inibitore della sintesi di leucotrieni, sia un antagonista recettoriale di questi mediatori sono in grado di ridurre significativamente nell'animale da esperimento la mortalità nello s. da endotossina.

Nella tab. II sono compendiati gli effetti dei leucotrieni quali mediatori di s.

Sebbene numerosi e importanti mediatori chimici dello s. siano sintetizzati dalle cellule effettrici primarie attraverso le lipossigenasi, è opportuno ricordare che alcuni metaboliti sintetizzati attraverso la ciclossigenasi potrebbero svolgere un ruolo significativo in diversi tipi di s. A tale proposito è stato recentemente dimostrato che il parenchima polmonare umano è in grado di sintetizzare, in seguito a opportuna stimolazione anafilattica, numerosi metaboliti dell'ac. arachidonico. I principali mediatori chimici sintetizzati attraverso la ciclossigenasi dal polmone umano *in vitro* sono la *prostaciclina* (*PGI_2*) e la *PGD_2*. Il polmone umano è anche in grado di sintetizzare, sebbene in misura assai inferiore, la PGF_2 e il trombossano A_2 (TXA_2). A conferma dei risultati di queste indagini condotte *in vitro*, è stata documentata, in pazienti affetti da mastocitosi sistemica, la presenza di elevate concentrazioni sieriche e urinarie di PGD_2. È stato infatti dimostrato che lo s. da endotossina si associa a un rapido aumento delle concentrazioni sieriche delle prostaglandine della serie E, F, del TXA_2 e della PGI_2. Il ruolo patogenetico di questi metaboliti è stato recentemente valutato in via indiretta usando alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei. È stato infatti dimostrato che l'aspirina e altri farmaci antinfiammatori non steroidei sono in grado di ridurre marcatamente la mortalità nello s. da endotossina.

Anche i mastociti cardiaci sintetizzano PGD_2. È di un

TAB. II. I LEUCOTRIENI COME MEDIATORI DELLO SHOCK

Meccanismo d'azione	LTB_4	LTC_4	LTD_4	LTE_4
Adesione delle cellule alle pareti dei vasi sanguigni	+++	0	0	0
Broncocostrizione	0	+++	+++	±
Vasocostrizione	0	+++	++++	+
Alterata contrattilità cardiaca	0	secondaria alla vasocostrizione coronarica		
Aumentata permeabilità capillare	++	++	++	0

Digitized by Google

certo interesse segnalare che la PGD_2 riduce il flusso coronarico.

Un altro importante mediatore chimico di natura lipidica è rappresentato dal *Platelet Activating Factor* (PAF). Questo mediatore è stato di recente caratterizzato chimicamente dal gruppo di Pinckard e viene attualmente identificato con la sigla AGEPC (*Acetyl-Glyceryl-Ether-Phosphoryl-Choline*). Precedenti osservazioni hanno dimostrato che le gravi manifestazioni respiratorie e cardiocircolatorie che si osservano durante lo s. anafilattico nel coniglio sono verosimilmente da attribuire alla liberazione di AGEPC da parte delle cellule effettrici primarie. È interessante sottolineare che l'AGEPC determina una marcata e prolungata diminuzione della pressione arteriosa sistemica.

È opportuno, in tal senso, ricordare che l'AGEPC è il principio attivo di estratti della porzione midollare del rene, identificato da M. Condorelli *et al.* (1970). In quelle esperienze era stato infatti identificato un estratto della midollare del rene che determinava un'evidente e duratura riduzione della pressione arteriosa nel coniglio. Queste esperienze sono state recentemente confermate dall'osservazione che il principio attivo presente negli estratti della midollare renale è l'AGEPC, che possiede un potente effetto ipotensivo anche nel ratto iperteso. Numerosi studi sperimentali condotti in molteplici animali da esperimento dimostrano che l'AGEPC, sintetizzato dai granulociti neutrofili, dalla midollare renale e dai basofili, è un mediatore chimico importante nella patogenesi di diversi tipi di s. Sono state infatti identificate molteplici proprietà biologiche di questo mediatore: nella cavia l'inoculazione intradermica di AGEPC determina un marcato aumento della permeabilità vascolare; l'infusione e. v. di AGEPC determina nei primati marcate alterazioni cardiovascolari e induce l'attivazione *in vivo* di numerose cellule infiammatorie; l'AGEPC determina, inoltre, una lenta e prolungata contrazione della muscolatura liscia dell'ileo e del polmone di cavia (Stimler *et al.*, 1981). È infine interessante segnalare i risultati di esperienze recenti che hanno dimostrato che l'infusione di AGEPC nel polmone isolato e perfuso di ratto induce una rapida vasocostrizione polmonare, dovuta, almeno in parte, alla sintesi *ex novo* di LTC_4 ed LTD_4. L'insieme di queste osservazioni giustifica sul piano sperimentale alcune delle manifestazioni cardiovascolari che si osservano in diversi tipi di s.

È di un certo interesse segnalare alcuni effetti di tipo *feedback* positivo dell'AGEPC. Questo mediatore è infatti in grado di indurre l'aggregazione di piastrine umane e di stimolare la secrezione di enzimi lisosomali e la sintesi di LTD_4 dai neutrofili umani.

I basofili e i mastociti polmonari umani sintetizzano anche alcuni *enzimi proteolitici*. In particolare, i basofili e i mastociti umani possiedono uno specifico enzima appartenente alla classe delle esterasi. Non è stato ancora accertato se gli enzimi proteolitici presenti nei basofili e nei mastociti umani possiedano le stesse caratteristiche chimicofisiche. È stato tuttavia precisato che le esterasi presenti nei basofili e nei mastociti umani sono distinte dalle esterasi sieriche e ghiandolari. È stato inoltre dimostrato che la stimolazione antigenica dei basofili e dei mastociti polmonari induce la liberazione di una callicreina in grado di agire sul kininogeno a basso peso molecolare e di generare le bradikinine. Infine, sia i mastociti che i basofili umani possiedono un enzima in grado di attivare la precallicreina. Queste osservazioni rivestono una particolare importanza considerando i rapporti tra il sistema delle callicreine e i fattori della coagulazione e della fibrinolisi. Le possibili interazioni immunologiche tra il sistema delle callicreine e quelli della coagulazione e della fibrinolisi sono confermate dall'osservazione che, nel corso dello s. nell'uomo, vi è una rapida attivazione dei sistemi della coagulazione e della fibrinolisi.

Alterazioni anatomofunzionali degli organi «bersaglio»

Il polmone nello shock

L'insufficienza polmonare è una delle principali cause di morte degli s. non cardiogenici ed è certamente una delle più temute complicazioni letali dello s., soprattutto emorragico o traumatico, ma anche di altra origine (s. cardiogenico, da sostanze chimiche tossiche, da inalazione di gas ad alta temperatura, da concentrazioni tossiche di ossigeno, da aspirazione di liquido gastrico, da polmoniti virali, da enzimi derivanti da pancreatite acuta, da endotossine ed enzimi associati a sepsi da gramnegativi, da emboli grassi provenienti da fratture di ossa lunghe). Tale sindrome viene definita ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*) oppure *polmone da shock* (v. RESPIRATORIO APPARATO). Essa segue lo s. dopo 24-72 h dalla sua insorgenza ed è fondamentalmente dovuta a edema alveolare e interstiziale, secondario ad alterata permeabilità della membrana alveolocapillare, aumento della pressione capillare idrostatica, diminuzione della pressione oncotica plasmatica, deficienza di produzione di surfattante, alterazione della circolazione linfatica polmonare, cui seguono formazione di membrane ialine e proliferazione dei tessuti connettivi interstiziali, alveolari e bronchiolari. Istologicamente, la sindrome è caratterizzata nelle prime fasi da un intasamento del microcircolo polmonare, causato principalmente da granulociti e monociti, seguito da edema polmonare interstiziale progressivamente ingravescente che, alla fine, riempie gli spazi alveolari di un liquido schiumoso ricco di proteine ad alto peso molecolare. Gli elementi essenziali del quadro clinico nella sindrome del polmone da s. sono: la tachipnea, i rantoli inspiratori bilaterali diffusi in associazione con la grave ipossiemia e con opacizzazione di entrambi i campi polmonari, alcalosi respiratoria congiunta ad acidosi metabolica. La mortalità della sindrome è assai elevata, variando dal 60 al 90% nelle prime 48 h. L'edema polmonare e le sue sequele sono responsabili degli *shunts* intrapolmonari e dell'ipossemia. Le principali caratteristiche fisiopatologiche del polmone da s. sono: 1) *shunting* polmonare massiccio con ipossiemia; 2) *compliance* polmonare ridotta; 3) edema polmonare bilaterale diffuso.

Le tappe che portano all'edema polmonare nello s. differiscono di volta in volta in rapporto alla natura dei fattori etiologici. Non vi è dubbio che il primo fattore è rappresentato dall'ipoperfusione polmonare, che porta a una chiusura critica dei vasi di resistenza polmonari, alla quale seguono vari eventi (liberazione di amine vasoattive che alterano la parete dei vasi polmonari, danno dei pneumociti) che portano, attraverso l'aumento della trasudazione polmonare e la riduzione del surfattante, all'atelettasia alveolare, all'alterazione del rapporto ventilazione-perfusione e all'ipossiemia.

Altri due fattori patogenetici dell'edema polmonare nel polmone da s. sono: l'interazione tra enzimi lisosomali e sistema del complemento e l'aggregazione piastrinica. Il sistema del complemento (C) del plasma è un meccanismo di difesa contro le infezioni microbiche, costituito da diversi enzimi che possono essere attivati in modo sequenziale, a cascata, mediante due distinti meccanismi. L'attivazione cosiddetta «classica» è provocata dalle reazioni di un anticorpo che, in genere, si attacca alla parete cellulare (ad es. di un batterio) o ad antigeni solubili

formando degli immunocomplessi plasmatici. Questi anticorpi attivano il 1° componente del complemento (C1) che, a sua volta, attiva il 2° e il 4° (C2 e C4). Queste prime reazioni danno luogo all'attivazione del 3° componente (C3), seguita da una serie di reazioni a cascata che portano all'attivazione dei componenti dal C5 sino al C9. La completa attivazione del complemento provoca la distruzione della cellula cui l'anticorpo era originariamente attaccato, provocando lisi della membrana. Il meccanismo di azione «alternativo» può essere attivato, indipendentemente dalla presenza di anticorpi, da diverse sostanze, per lo più polisaccaridi, quali lipopolisaccaridi (endotossine), inulina e zimosan. Questi composti attivano direttamente il C3, che determina la stessa cascata di reazioni enzimatiche innescate dal meccanismo classico (fig. 2). Durante la cascata finale di reazioni vengono liberati diversi peptidi di piccole dimensioni, molti dei quali svolgono una potente azione sulla funzione dei leucociti e, in particolare, dei granulociti, aumentando la capacità di tali cellule nella distruzione dei batteri. Le principali azioni svolte dai piccoli frammenti proteici del complemento sono quelle di favorire: 1) l'adesione dei granulociti alla parete dei capillari («marginazione endoteliale») determinata dal frammento C5a; 2) la migrazione dei granulociti attraverso la parete dei capillari («chemiotassi»); 3) la stimolazione della fagocitosi granulocitaria («opsonizzazione») svolta dal frammento C3b; 4) la stimolazione dei granulociti all'aggregazione e alla formazione di radicali tossici dell'ossigeno (superossidi e perossido di idrogeno) ad azione microbicida (anch'essa svolta dal fattore C5a). Tutte queste modificazioni del comportamento dei granulociti indotte dal complemento sono ovviamente utili nella prevenzione delle malattie infettive, com'è convalidato dal fatto che i pochi pazienti geneticamente privi di diversi componenti finali del complemento sono cronicamente soggetti a gravi infezioni piogene. Tuttavia, queste stesse modificazioni del comportamento dei granulociti provocate dal complemento divengono dannose quando l'attivazione del complemento non è indotta in modo specifico da un'invasione microbica. Si parla allora di attivazione «caotica» (non microbica) (fig. 3) dei componenti del complemento, che è dannosa, potendo provocare gravi alterazioni dell'endotelio e dei tessuti. Studi sul complemento nello s. hanno dimostrato in modo evidente che negli stati di s., in particolare in quelli provocati da sepsi, emorragia e traumi, viene attivato il complemento e che, inoltre, il polmone da s. può derivare da una massiccia e prolungata attivazione del complemento attraverso gli effetti svolti dai granulociti. I meccanismi attraverso i quali, nello s., si verifica l'attivazione «caotica» del complemento, la quale segue la sequenza di attivazione «alternativa», che, cioè, non richiede il legame antigene-anticorpo, non sono interamente noti: nello s. settico o tossico può trattarsi di un'azione diretta delle endotossine sulla componente C_3 del complemento, mentre in altre forme di s. (ad es., traumatico o emorragico) potrebbe trattarsi più genericamente di un'attivazione della stessa componente del complemento indotta da enzimi lisosomali e da kinine, rispettivamente liberati e attivati in seguito alla sofferenza e al danno cellulare. Il patologico aumento della permeabilità dei capillari polmonari che nel polmone da s. provoca edema interstiziale e alveolare con fuoriuscita dai capillari di proteine ad alto peso molecolare è secondario al danno dell'endotelio polmonare in parte secondario all'interazione granulociti-complemento. Sperimentalmente si è visto che la lesione delle cellule endoteliali da endotossine si verifica quando queste ultime vengono incubate insieme ai granulociti e al C5a, ma non con gli uni o con l'altro separatamente.

L'altra possibile causa dell'edema polmonare da s. è l'aggregazione piastrinica. La scarsa perfusione e l'*inspissatio sanguinis* contribuiscono allo sviluppo di microemboli piastrinici in corrispondenza del microcircolo polmonare. L'attività della trombina sulle piastrine provoca la liberazione di serotonina e di enzimi lisosomali che, a loro volta, agiscono direttamente danneggiando il letto vascolare polmonare. L'aumentata resistenza vascolare polmonare e la liberazione di serotonina e degli enzimi lisosomali provocano un danno esteso del letto vascolare polmonare con conseguenti variazioni della permeabilità dell'endotelio polmonare; quest'ultima via attraverso cui si realizza il danno dei tessuti polmonari non è indipendente dalla prima, perché, come è stato detto, gli enzimi lisosomali liberatisi dalle cellule endoteliali e le kinine attivate provocano, a loro volta, attivazione caotica del complemento. L'aumento della permeabilità delle pareti dei capillari polmonari nella genesi del polmone da s. è talmente rilevante che un indice prognostico della sindrome, qualunque sia il meccanismo etiopatogenetico dello s., si ricava dalla valutazione della pressione colloidosmotica plasmatica, il cui valore è direttamente correlato alla sopravvivenza; tale indice si sarebbe dimostrato valido nell'80% circa dei casi.

L'obiettivo della terapia del polmone da s. è quello di arrestare e invertire il decorso della sindrome con un'efficace terapia antiedema fondata sulla respirazione assistita con pressione positiva sino a 60 cm di acqua e sull'impiego di farmaci, permettendo così ai meccanismi di difesa dell'ospite di riportare il polmone alla normalità. Il protocollo abitualmente adottato nei reparti di rianimazione nelle complicanze polmonari dello s. consiste nell'inserimento di un catetere di Swan-Ganz per misurare la pressione di occlusione dell'arteria polmonare e l'indice cardiaco; tali misure forniscono informazioni essenziali per la diagnosi differenziale tra edema polmonare da insufficienza cardiaca ed edema polmonare di altra origine. Oltre alla ventilazione meccanica assistita e a un'adeguata terapia antibiotica, se esiste una sepsi da gramnegativi, si attribuisce attualmente grande importanza alla terapia corticosteroidea con metilprednisone sodio succinato alla dose di 30 mg/kg per via e. v. ogni 6 h per 48 h con interruzione brusca della terapia. Fra le varie azioni di tale glicocorticoide vi è anche quella di impedire l'aggregazione dei granulociti promossa dall'attivazione caotica del complemento, e quindi di ridurre la formazione di emboli leucocitari in corrispondenza dei capillari polmonari; il metilprednisone sodio succinato alla dose di 1 mg/ml, livello equivalente a quello che si ottiene nel plasma dopo somministrazione di 30 mg/kg, blocca praticamente totalmente l'aggregazione *in vitro* dei granulociti. Se le perdite di proteine causano una riduzione significativa della pressione colloidosmotica, si somministrano 25-50 g di albumina ogni 6 h per mantenere nel plasma una pressione oncotica normale. Se la pressione di occlusione dell'arteria polmonare e la portata cardiaca presentano valori normali, si può evitare la somministrazione di diuretici e di digitale. Particolari precauzioni devono essere poste nella somministrazione di liquidi per via parenterale per gli effetti negativi che tale trattamento può avere sulla pressione colloidosmotica plasmatica, e nella somministrazione di O_2, che non deve provocare aumenti della pO_2 del sangue arterioso sistemico superiori a 60-90 mmHg, valori oltre i quali si manifestano effetti tossici sulla membrana alveolocapillare con aumento dell'edema polmonare.

V. anche: RESPIRATORIO APPARATO, *polmone da shock* (XIII, 930).

Funzione cardiaca negli shock non cardiogeni

Anche negli s. non cardiogeni, dopo un certo tempo, compaiono alterazioni della funzione cardiaca che non infrequentemente diventano irreversibili pur con la correzione della causa primaria dello s.: in esso si verifica una catena di eventi che portano a un'alterazione della funzione cardiaca con riduzione soprattutto della *compliance* ventricolare ed elevazione della pressione telediastolica ventricolare. Fra i molteplici fattori che partecipano all'alterazione della funzione cardiaca vanno annoverati: la stimolazione simpatica riflessa, che comporta un aumento della richiesta di O_2 miocardico, mentre l'apporto di O_2 è gravemente limitato; la vasocostrizione periferica, che aumenta l'impedenza all'efflusso del ventricolo sinistro determinando un ulteriore incremento delle richieste metaboliche del miocardio; la riduzione della perfusione

coronarica per riduzione della gittata sistolica ventricolare sinistra, per grave ipotensione aortica e per l'azione di sostanze vasocostrittrici coronariche (eicosanoidi: PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, PGH_2, LTA_2, LTC_4; angiotensina II, argininvasopressina, etc.); la depressione della contrattilità e della *compliance* dovuta all'azione diretta dell'acidosi metabolica e di alcune sostanze (istamina e altri fattori depressori miocardici circolanti: ad es., probabili proteasi liberate dal pancreas ipossico, secondo Lefer, 1973). Ricerche sperimentali hanno inoltre dimostrato che negli s. di varia origine esiste un'anomalia di distribuzione del flusso coronarico con diminuzione del rapporto perfusione subendocardica-perfusione subepicardica e della percentuale del flusso coronarico diastolico. Le frequenti turbe del ritmo cardiaco che si osservano nelle fasi inoltrate dello s. sono un'espressione della turba del metabolismo miocardico, oltre che degli effetti neuroumorali (soprattutto azione delle catecolamine e dell'istamina) sul miocardio atriale e ventricolare. Tale turba metabolica rende, tra l'altro, il miocardio particolarmente sensibile all'effetto tossico di alcuni farmaci. Ad es.: in presenza di s., il miocardio diviene più sensibile agli effetti tossici della digitale: ricerche sperimentali hanno dimostrato che negli animali in s. emorragico l'accumulo di digossina marcata nel miocardio è più elevato rispetto ai controlli; l'aumento dell'accumulo di digossina potrebbe essere un fattore che spiega l'incremento della tossicità digitalica nei pazienti in stato di s. In definitiva, fra le principali cause della disfunzione cardiaca nello s., la quale contribuisce notevolmente a rendere irreversibile la sindrome, possono essere annoverati i seguenti fattori: aumento dell'accumulo di liquido interstiziale nel miocardio; diminuito apporto di substrati al miocardio; effetti diretti di metaboliti tossici sul miocardio; alterata responsività del miocardio agli stimoli adrenergici.

Il rene nello shock

Le anomalie della funzione renale nello s. sono simili a quelle dell'insufficienza renale indotta dall'ischemia di qualsiasi origine. Una grave ipotensione arteriosa sistemica provoca alterazioni della funzione renale, reversibili se l'ipotensione viene prontamente risolta, ma irreversibili se lo stato ipotensivo dura oltre 1 h; in tal caso si instaurano necrosi tubulare e riduzione della filtrazione glomerulare, che persistono anche se il flusso sanguigno renale viene ripristinato. Le alterazioni anatomofunzionali del rene in presenza di s. sono soprattutto: 1) necrosi tubulare acuta con retrodiffusione del filtrato; 2) ostruzione tubulare da parte di detriti costituiti da sostanze proteiche; 3) infiltrazione di filtrato attraverso l'epitelio tubulare danneggiato con edema interstiziale e collasso dei tubuli; 4) grave costrizione delle arteriole afferenti, probabilmente mediata dalla stimolazione nervosa e umorale simpatica e dall'angiotensina, con conseguente riduzione della pressione di filtrazione glomerulare; 5) alterazioni dell'endotelio glomerulare con aumento della permeabilità dei capillari glomerulari; 6) coagulazione disseminata intravascolare. Si ritiene, inoltre, che l'oliguria nello s. possa essere una manifestazione non soltanto della riduzione del flusso sanguigno renale, ma anche della diminuzione del rapporto flusso corticale/flusso midollare. Si è visto che nello s. di qualsiasi etiologia la riduzione della filtrazione glomerulare è spesso sproporzionata alla riduzione della perfusione renale; anche nello s. grave la perfusione renale è frequentemente dell'ordine del 40-50% del normale, un valore ancora alto per spiegare la severa oliguria. Per spiegare l'oliguria si è pensato anche a una vasocostrizione dell'arteriola afferente, mediata dall'angiotensina e/o dalla stimolazione nervosa o umorale simpatica, congiunta a una vasodilatazione dell'arteriola efferente mediata dalle prostaglandine; insieme, i due fenomeni provocherebbero un furto di sangue dai glomeruli con riduzione della filtrazione per riduzione della pressione di filtrazione. Altri fattori che contribuiscono alla patogenesi dell'oliguria nello s. sono il riassorbimento tubulare del sodio e dell'acqua libera, dovuto all'aumento della concentrazione plasmatica, rispettivamente dell'aldosterone e dell'ADH, e l'accresciuta retrodiffusione della preurina dall'interstizio attraverso i tubuli danneggiati dall'ischemia. Malgrado l'aumento della concentrazione plasmatica dell'ADH e dell'aldosterone, l'osmolarità urinaria si riduce rapidamente nello s., probabilmente sia per l'eccessivamente ridotta perfusione della midollare renale, che non consente di mantenere elevata l'ipertonia di questa regione del rene e quindi di permettere un adeguato riassorbimento di acqua libera in corrispondenza dei dotti collettori e del tratto discendente dell'ansa di Henle, sia per l'alterata «cessione» di sodio e di urea alla midollare renale.

Fenomeni caratteristici nei pazienti che si riprendono dallo s. sono l'ipertensione e l'insufficienza tubulare renale che sopravvengono 36-72 h dopo. Si è pensato che tali fenomeni, noti come *sindrome renale post-risuscitativa*, siano dovuti a un'ipovolemia acuta secondaria alla mobilizzazione di acqua e sodio, precedentemente sequestrati a causa dell'alterata funzione renale. Si è visto che nei pazienti in cui la sindrome si manifesta esiste un notevole aumento delle resistenze vascolari renali, che sembra dovuto a vasocostrizione postglomerulare soprattutto perché la filtrazione glomerulare è solo di poco ridotta. Questa modificazione, che si accompagna a rifornimento transcapillare di sale e di acqua in precedenza sequestrati, sembra riflettere un'inadeguata diuresi relativamente al volume di fluidi mobilizzati. Sembra inoltre che la vasocostrizione postglomerulare non sia mediata dal sistema renina-angiotensina, essendo i livelli di renina normali nel sangue venoso periferico e nel sangue delle vene renali; non si può escludere, però, una mediazione intrarenale dell'angiotensina. Nei casi in cui lo s. è trattato con pieno successo, le alterazioni renali residue sono infrequenti, ma la risposta del rene quale organo bersaglio dello s. tende a perpetuare la stessa sindrome dello s. sia per la funzione svolta dal rene nell'elaborazione di sostanze vasoattive che, se in eccesso (ad es., renina) o in difetto (ad es., prostaglandine), possono svolgere effetti di aggravamento della stessa funzione renale, sia perché l'alterata funzione renale impedisce l'escrezione di metaboliti, quali, ad es., il lattato e altri acidi organici dannosi per l'organismo, e aggrava gli squilibri idroelettrolitico e acido-base.

V. anche: RENE E BACINETTO, *insufficienza renale acuta* (XIII, 487); NEFROPATIE MEDICHE (X, 309).

Il fegato nello shock

Le alterazioni anatomofunzionali del fegato nello s. compaiono quando la sua durata si prolunga. Sembra che l'ipossia sia il primo fattore causale delle alterazioni del fegato; l'ipoperfusione epatica perdurante oltre 60 min provoca liberazione di enzimi citoplasmatici e lisosomali e inibizione della funzione del sistema reticoloistiocitario. Sembra che il declino dell'attività di quest'ultimo sistema sia attribuibile in parte a una riduzione dell'attività opsoninica plasmatica secondaria all'alterata sintesi di un'alfa$_2$-glicoproteina, un'opsonina. L'irreversibilità dello s.

sembra dovuta a un'inibizione del sistema reticoloistiocitario, oltreché a un'alterata fagocitosi secondaria alla ridotta attività opsoninica circolante. Le alterazioni istologiche epatiche nello s. variano da isolate zone di necrosi centrolobulare a massiccia necrosi epatica.

Alterazioni del tratto gastrointestinale nello shock
Le alterazioni del tratto gastrointestinale sono abbastanza precoci nello s. Esse provocano sequestro di liquidi nel lume dello stomaco e dell'intestino e assorbimento di sostanze tossiche di origine batterica o di altra origine. Le emorragie che si riscontrano nella regione sottomucosa contribuiscono al sequestro di notevoli quantità di sangue nel distretto splancnico. Si instaura precocemente una paralisi della muscolatura intestinale che porta alla distensione delle anse intestinali. La prolungata ischemia del tratto gastrointestinale che accompagna lo s. induce necrosi emorragica indipendentemente dall'etiologia dello stesso. Se il paziente supera lo s., le lesioni del tratto gastrointestinale, anche se persistono per alcuni mesi, regrediscono di solito completamente, soprattutto, probabilmente, per la capacità rigenerativa della mucosa.

Un aspetto importante che va tenuto presente è che i metaboliti e le sostanze vasoattive liberatesi dal tratto gastrointestinale per effetto dell'ischemia, contribuiscono a rendere irreversibile lo s. attraverso un'azione di depressione svolta sulla contrattilità miocardica e sul sistema reticoloistocitario. Alcune di queste sostanze sono: l'istamina, le idrolasi lisosomali, taluni peptidi e, nello s. settico, le stesse endotossine. In particolare, è stata richiamata l'attenzione su di un piccolo peptide che origina dal pancreas per effetto delle idrolasi lisosomali in risposta all'ischemia e che perviene alla circolazione generale attraverso le vie linfatiche, capace di deprimere *in vitro* la contrattilità del muscolo papillare (Lefer, 1974). Tale peptide, denominato MDF (*Myocardial Depressant Factor*), sembra aumentare nel sangue parallelamente alla riduzione della *performance* miocardica nei modelli di s. sperimentale emorragico e cardiogeno. Si ritiene, inoltre, che i suddetti fattori non si liberino solo dal pancreas per effetto dell'ischemia, ma anche in corrispondenza del tratto gastrointestinale, come lascerebbe supporre il fatto che la vasocostrizione dei vasi mesenterici indotta dalla stimolazione delle fibre nervose provoca nel gatto liberazione di sostanze analoghe.

Il cervello nello shock
Il flusso sanguigno cerebrale rimane pressoché invariato finché la pressione arteriosa sistemica non scende sotto i 60 mmHg; al di sotto di tali valori si verifica un'importante riduzione del flusso sanguigno cerebrale. I meccanismi attraverso i quali si realizza l'autoregolazione del flusso sanguigno cerebrale non sono interamente noti ma è probabile che uno di tali meccanismi sia rappresentato dal cosiddetto «effetto Bayliss», cioè dalla dilatazione e dalla contrazione dei vasi cerebrali in risposta, rispettivamente, alla riduzione e all'aumento della pressione arteriosa sistemica. Altri fattori che intervengono nella regolazione del flusso sanguigno cerebrale sono la tensione della CO_2 e dell'O_2 nel sangue, le variazioni del pH sanguigno di origine metabolica, alcune sostanze vasoattive di origine metabolica o di altra origine. La vasocostrizione che si verifica in alcuni distretti dell'organismo (soprattutto splancnico e muscolare), che comporta una ridistribuzione del flusso sanguigno nel distretto cerebrale, e la caduta della tensione di O_2 e/o del pH arterioso, che determina vasodilatazione cerebrale, possono consentire nella fase iniziale dello s. un buon mantenimento del flusso sanguigno cerebrale. Tuttavia, nello s. prolungato oppure nello s. grave sin dall'inizio compaiono alterazioni anatomofunzionali del tessuto nervoso, dovute non soltanto all'ischemia, ma, verosimilmente, anche ad altri fattori ancora non chiaramente identificati. Nei pazienti che sopravvivono allo s. solitamente si ha una completa regressione dei disturbi della corteccia cerebrale.

Variazioni della crasi ematica indotte dallo shock
La più grave variazione della crasi ematica che si osserva in alcuni tipi di s. è l'aggregazione intravascolare di leucociti, eritrociti e piastrine, la quale comporta un aumento della viscosità del sangue e delle resistenze vascolari e un'alterazione della microcircolazione in vari distretti dell'organismo. Si ritiene che tale modificazione della microcircolazione abbia una parte importante nell'alterazione della funzione epatica che si verifica nelle fasi tardive dello s. da ustione o settico e nelle alterazioni neurologiche che possono sopravvenire in seguito a circolazione extracorporea prolungata. Molto frequenti nello s. sono anche le alterazioni della coagulazione, rappresentate, per lo più, da ipercoagulabilità (coagulazione intravascolare disseminata) con successiva ipocoagulabilità da consumo.

Principali aspetti fisiopatologici, clinici e terapeutici delle più comuni forme di shock
Sebbene lo s. sia il risultato di complessi e molteplici meccanismi fisiopatologici, si ritiene opportuno classificare le forme cliniche di s. in termini di fattori etiologici. Possiamo così distinguere: 1) s. cardiogeno; 2) s. ostruttivo; 3) s. da alterata distribuzione; 4) s. ipovolemico.

Shock cardiogeno
Lo s. cardiogeno può essere definito come una insufficienza circolatoria dovuta a un difetto primario della funzione di pompa del cuore. Lo s. cardiogeno può essere la conseguenza di: *a*) infarto miocardico acuto, che rappresenta la forma più comune; *b*) deterioramento acuto della funzione miocardica come conseguenza di una cardiomiopatia; *c*) fattori meccanici, quali si verificano nel tamponamento cardiaco e nella rottura del setto interventricolare o di un muscolo papillare, nel qual caso la funzione contrattile del miocardio risulta, almeno inizialmente, conservata mentre la «funzione di pompa» risulta precocemente compromessa.

Nella grande maggioranza dei casi, lo s. cardiogeno è la conseguenza di una profonda alterazione della funzione contrattile del cuore secondaria a un infarto miocardico. Molti pazienti affetti da questa forma di s. risultano portatori della cosiddetta malattia dei tre vasi, cioè presentano diffuse e gravi lesioni aterosclerotiche delle arterie coronarie. È stato infatti dimostrato che l'entità della disfunzione emodinamica è direttamente correlata con la quantità del tessuto miocardico che va incontro a necrosi: generalmente, lo s. cardiogeno insorge quando il 40% o più del ventricolo sinistro viene interessato dal processo necrotico.

Sintomatologia. – Circa il 10-15% dei pazienti ospedalizzati a causa di un infarto miocardico va incontro a s. cardiogeno. Generalmente il paziente si presenta inquieto e confuso, ma può anche essere in uno stato stuporoso, con la superficie cutanea fredda e umida per riduzione della perfusione cutanea da attivazione riflessa del sistema simpatico. La temperatura centrale può essere ridotta, il polso periferico è generalmente accelerato e

molle, la pressione arteriosa, e soprattutto la pressione differenziale, appaiono ridotte. Tuttavia, nelle fasi iniziali della sindrome, la pressione arteriosa può essere normale o addirittura lievemente elevata. Caratteristica è invece la riduzione della diuresi per ridotta perfusione renale. Frequente è la presenza di dolore precordiale persistente o ricorrente.

Si possono osservare disturbi del ritmo cardiaco di ogni tipo, compresi: tachicardia sinusale, tachiaritmia ventricolare, bradicardia sinusale, blocchi atrioventricolari e tachicardia sopraventricolare. In assenza di una concomitante ipovolemia, possono essere presenti i segni dell'edema polmonare, con broncospasmo, dispnea, essudato polmonare e intensa cianosi. Una respirazione rapida e superficiale è tipica dello s. cardiogeno, ma a essa può sovrapporsi il respiro di Cheyne-Stokes, specialmente in quei pazienti trattati con farmaci narcotici o con sovrapposte turbe cerebrali. In assenza di interessamento del ventricolo destro, le vene periferiche, per l'elevato grado di vasocostrizione, risultano difficilmente identificabili. A carico del cuore si può apprezzare una riduzione dell'intensità dei toni cardiaci testimoniante la riduzione della contrattilità miocardica.

I test di laboratorio mettono in evidenza acidosi, ipocapnia e ipossiemia, iperazotemia, marcata elevazione degli enzimi sierici, leucocitosi e numerosi altri indici non specifici di danno a carico di numerosi organi e parenchimi.

Emodinamica. – Poiché la riduzione della contrattilità miocardica riconosce come causa fondamentale la perdita di parte del tessuto miocardico in seguito al processo necrotico, la portata cardiaca risulta invariabilmente bassa, anche quando la pressione di riempimento del ventricolo sinistro viene aumentata mediante somministrazione di colloidi. La presenza di una ridotta gittata cardiaca associata ad ipotensione sistemica, nonostante un aumento della pressione di riempimento, costituisce la caratteristica emodinamica fondamentale dello s. cardiogeno. La riduzione della gittata cardiaca si associa a riduzione dello *stroke volume*, del lavoro ventricolare sinistro, e a depressione degli indici di contrattilità. L'aumento della pressione nell'arteria polmonare causato dalla disfunzione del ventricolo sinistro può essere aggravato da un aumento delle resistenze polmonari causate dall'acidosi e dall'ipossiemia; tutto ciò può contribuire all'insorgenza di scompenso ventricolare destro. D'altra parte, lo scompenso ventricolare destro può anche risultare da un infarto che interessi parte del ventricolo destro in assenza di un marcato aumento della pressione nell'arteria polmonare. Comunque, indipendentemente dalla causa che lo ha provocato, lo scompenso ventricolare destro si accompagna costantemente ad aumento della pressione venosa centrale.

La risposta neuroumorale alla severa compromissione della funzione ventricolare sinistra di solito comprende un aumento delle resistenze vascolari periferiche, sebbene non tutti i pazienti con s. cardiogeno mostrino una vasocostrizione periferica. Perciò, il tipico quadro emodinamico dello s. cardiogeno comprende una pressione sistolica inferiore a 80 mmHg, una pressione diastolica inferiore a 50 mmHg, una pressione arteriosa media minore di 60 mmHg, una pressione venosa centrale media superiore a 9 mmHg, una pressione nell'arteria polmonare a catetere occludente (*wedge*) superiore a 18 mmHg, una frequenza cardiaca superiore a 95 battiti/min, un indice cardiaco inferiore a 1,8 l/min/m^2 e resistenze periferiche totali superiori a 2000 dyn/sec/cm^{-5}.

Terapia. – Quando lo s. cardiogeno è dovuto a un difetto meccanico, come la rottura del setto interventricolare o l'insufficienza mitralica acuta causata dalla rottura di un muscolo papillare, la terapia primaria consiste nella correzione chirurgica del difetto. La mortalità intraoperatoria è, tuttavia, molto alta, ma può essere sostanzialmente migliorata se l'emodinamica sistemica viene stabilizzata mediante terapia medica e/o l'uso corretto della *contropulsazione aortica*. Quest'ultima tecnica consiste nell'inserire all'interno dell'aorta toracica, attraverso un'arteria femorale, un catetere dotato di un pallone gonfiabile alla sua estremità. Il catetere viene quindi collegato a un sistema (contropulsatore) in grado di gonfiare il pallone in corrispondenza della fase diastolica e di sgonfiarlo immediatamente prima dell'inizio della sistole. Ne risulta un aumento della pressione di perfusione coronarica durante la diastole che facilita il flusso coronarico, poiché le resistenze coronariche sono minime in questa parte del ciclo cardiaco. Inoltre, poiché il pallone viene sgonfiato durante la sistole, il ventricolo sinistro può contrarsi contro una bassa impedenza aortica. Il miglioramento emodinamico che ne deriva comprende: un aumento della gittata cardiaca dal 10 al 20%, una riduzione della pressione sistolica e un aumento della diastolica, con associate piccole variazioni della pressione media; una diminuzione della frequenza cardiaca e, quindi, del consumo di ossigeno miocardico; un aumento della diuresi. Parimenti, l'uso della contropulsazione aortica in pazienti con s. cardiogeno non dovuto a lesioni meccaniche si è dimostrato di grande utilità nel migliorare le condizioni emodinamiche. Sfortunatamente la grande maggioranza di questi pazienti diventa molto presto «pallone-dipendente». Con questo termine si intende la mancata ripresa funzionale del ventricolo sinistro dopo cessazione della contropulsazione.

Per quanto riguarda la terapia medica dello s. cardiogeno, i principi da tenere presente sono: 1) massimalizzare la *performance* ventricolare sinistra mediante aggiustamenti della pressione di riempimento allo scopo di determinare un precarico (*preload*) ottimale; 2) modificare le resistenze periferiche allo scopo di ottimizzare l'impedenza all'eiezione del ventricolo sinistro; 3) stimolare la contrattilità miocardica, tenendo ben presente che un intervento del genere può comportare un aumento delle richieste di ossigeno da parte del cuore, che, a sua volta, può avere conseguenze deleterie sul miocardio ischemico; 4) trattamento aggressivo delle turbe del ritmo di qualsiasi tipo; 5) controllare efficacemente la frequenza cardiaca allo scopo di facilitare il riempimento ventricolare.

È stato dimostrato ampiamente che il *preload* è un fattore molto importante della *performance* ventricolare. Di conseguenza, il volume ematico deve essere sempre regolato, nello s. cardiogeno, in modo tale da ottenere la massima gittata cardiaca. Poiché la *compliance* del ventricolo sinistro ischemico è ridotta rispetto alla norma, la pressione di riempimento ideale risulta essere, in genere, più alta del normale e oscilla tra 18 e 22 mmHg. Molto utile risulta la somministrazione ripetuta di destrano a basso peso molecolare, determinando simultaneamente la pressione polmonare a catetere occludente e la portata cardiaca, specialmente quando si sospetta ipovolemia. Al contrario, quando la pressione di riempimento supera i 20 mmHg o quando sono presenti segni clinici di edema polmonare, bisogna forzare la diuresi mediante somministrazione di diuretici potenti come la furosemide o l'ac. etacrinico. La furosemide, in particolare, può ridurre la pressione polmonare capillare anche prima della stimolazione della diuresi a causa di una riduzione della capacità venosa e del postcarico (*afterload*). Tale manovra non

solo diminuisce l'edema polmonare, ma anche riduce la tensione intramiocardica di parete, un importante fattore di consumo di ossigeno miocardico. In presenza di gravi segni di ipoperfusione dei tessuti periferici, la somministrazione di sostanze stimolanti la contrattilità come la dopamina o la dobutamina può essere utile. La dopamina a basse dosi (da 2 a 5 μg/kg/min) possiede principalmente un'azione vasodilatante sui vasi renali e su altri distretti vascolari contribuendo, attraverso una lieve vasodilatazione, ad aumentare la gittata. Alla dose di 5-8 μg/kg/min diventa predominante il suo effetto di stimolazione del recettore beta$_1$-cardiaco, mentre a dosi superiori a 8 μg/kg/min diventa preponderante l'effetto vasocostrittore per stimolazione dei recettori alfa-adrenergici vascolari. Nonostante la dopamina abbia solo modesti effetti cronotropi, è necessario che la sua somministrazione sia attentamente controllata allo scopo di non aumentare eccessivamente la frequenza cardiaca e quindi causare una riduzione indesiderata del tempo di riempimento ventricolare.

Per molti anni i farmaci stimolanti i recettori alfa-adrenergici venivano usati come solo approccio farmacologico per il trattamento dello s. cardiogeno. L'uso di questi farmaci si fondava sul concetto (attualmente ritenuto errato, oltre che semplicistico) che le resistenze periferiche e la pressione arteriosa dovevano essere, con ogni mezzo, aumentate. Tale punto di vista trascurava completamente il concetto di aumentare la perfusione piuttosto che la pressione. Farmaci alfa- e beta-agonisti come la norepinefrina diventarono quindi i capisaldi del trattamento dello s. cardiogeno nella convinzione che il doppio effetto sul cuore e sulle resistenze periferiche potesse aumentare la pressione arteriosa quando altri farmaci fallivano. È stato invece chiaramente dimostrato che l'uso di tali farmaci non solo non migliora la mortalità intraospedaliera per s. cardiogeno, ma addirittura può esercitare effetti deleteri sul cuore. Pertanto, sebbene tali farmaci possano, in casi particolari, aumentare la gittata cardiaca e la pressione arteriosa, il loro uso deve essere sostanzialmente evitato allo scopo di non causare ulteriori danni.

Shock ostruttivo

Una drammatica riduzione della gittata cardiaca in grado di provocare s. può essere dovuta a un'ostruzione di tipo anatomico nel tratto di efflusso aortico. Tale ostruzione può interessare la valvola aortica o il tratto sopra- o sottovalvolare, come si verifica nella stenosi aortica sopravalvolare, nelle stenosi valvolari aortiche congenite o acquisite, o nella cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. Ciascuna di queste lesioni, se sufficientemente gravi, possono causare scompenso cardiaco cronico e, se non trattate chirurgicamente, possono, in definitiva, provocare l'insorgenza di s. È importante sottolineare che l'ostacolo all'eiezione del ventricolo sinistro causato dalla cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva viene esacerbato dalla somministrazione di farmaci con effetto inotropo positivo, con particolare riguardo ai farmaci betastimolanti. Tali farmaci, peggiorando il difetto emodinamico, devono essere assolutamente evitati. Allo stesso modo, agenti farmacologici quali i nitrati, che causano una riduzione del ritorno venoso e quindi del volume ventricolare, possono aumentare il gradiente intraventricolare e contribuire, perciò, al peggioramento dello stato emodinamico. Sono invece indicati tutti quei farmaci che possiedono un'azione negativa sull'inotropismo. In particolare, i farmaci betabloccanti e i farmaci calcioantagonisti, come il verapamil, sono in grado di migliorare la *performance* miocardica mediante una riduzione del gradiente intraventricolare sinistro e un aumento della *compliance* diastolica del ventricolo sinistro. In generale, tutti i farmaci vasodilatatori sono controindicati in tutte le forme di s. dovute a ostacolo dell'eiezione del ventricolo sinistro.

Una forma clinica di s. ostruttivo è quella dovuta a embolia polmonare massiccia (v. POLMONARE ARTERIA, *embolia polmonare* [XII, 355]). Anche se non frequentemente, la morte da embolia polmonare massiccia è preceduta da s. La sintomatologia dello s. segue quella tipica della manifestazione, e cioè: progressiva dispnea, ipossiemia, segni di ipertensione polmonare e di insufficienza del ventricolo destro. La terapia primaria di questa forma di s. è quella della embolia polmonare (fibrinolitici e anticoagulanti) mentre la terapia secondaria è quella consistente nel supporto della circolazione con glicosidi cardioattivi e nel trattamento delle aritmie cardiache.

Shock da alterata distribuzione

Il comune denominatore di questi tipi di s. è dato dall'inappropriata vasodilatazione, che causa una maldistribuzione del volume intravascolare, riduzione della pressione arteriosa e una ridotta perfusione di vari organi e parenchimi. Rientrano in questa categoria lo s. settico, lo s. neurogeno e lo s. anafilattico.

1. *Shock settico.* – La forma più comune degli s. «distributivi», cioè da alterata distribuzione del volume vascolare per inappropriata vasodilatazione regionale conseguente a diminuzione della pressione arteriosa sistemica e a compromissione della perfusione degli organi vitali, è lo s. settico (fig. 6).

I più frequenti agenti microbici implicati nell'etiologia dello s. settico sono i bacilli enterici gramnegativi, anche se altri germi, tra cui i cocchi grampositivi, i diplococchi gramnegativi, i clostridi e altri organismi non batterici, quali i virus, le rickettsie e i funghi, possono esserne responsabili.

Lo s. settico si manifesta con un grave collasso nel corso di una grave infezione e si accompagna abitualmente a elevata iperpiressia (41 °C). Una caratteristica clinica particolare di questa forma di s. è la vasodilatazione cutanea iniziale con pelle calda e secca, per cui tale forma di s. viene anche definita «s. caldo». A causa della marcata riduzione delle resistenze vascolari periferiche, nelle fasi iniziali dello s. settico si può avere aumento della

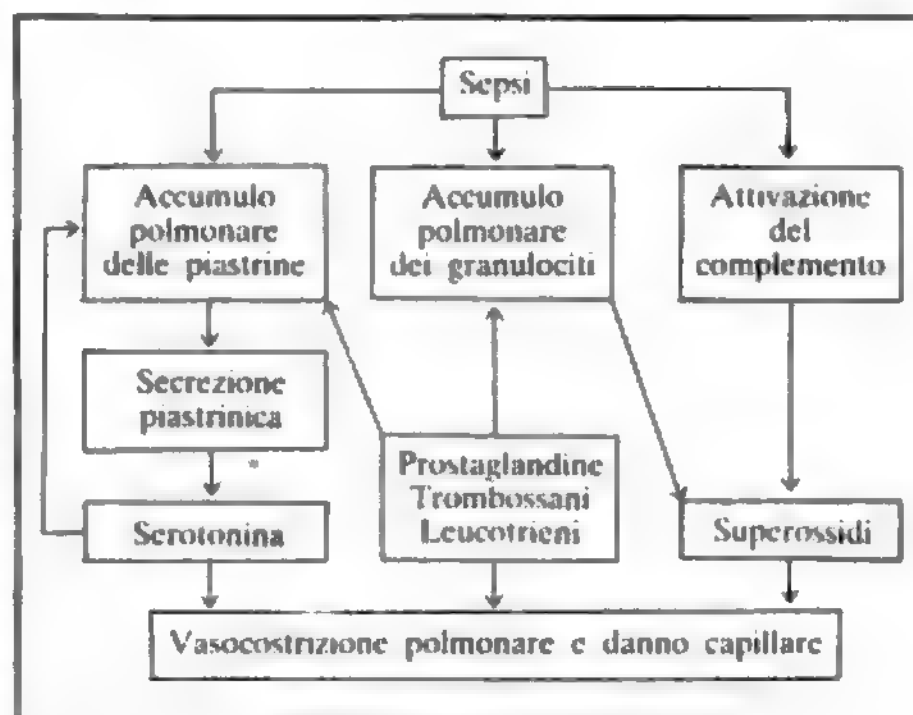



Fig. 6. Tappe dell'evoluzione dello s. settico.

portata cardiaca, malgrado la grave ipotensione arteriosa sistemica. Successivamente compaiono notevole vasocostrizione, aumento delle resistenze vascolari periferiche, riduzione della portata cardiaca, caduta della pressione venosa sistemica e oliguria: in questa fase la prognosi è molto grave. Il sensorio, vigile nella fase di vasodilatazione, diviene obnubilato nella fase di vasocostrizione. Si ritiene che un meccanismo fisiopatologico importante dello s. settico sia rappresentato dall'azione delle endotossine liberate dai germi nel circolo epatosplancnico: la vasocostrizione di tale distretto diminuirebbe il ritorno venoso al cuore contribuendo alla caduta della portata cardiaca e della pressione arteriosa sistemica. Sembra, inoltre, che l'effetto delle endotossine sulla circolazione epatosplancnica sia mediato dall'istamina e dalle prostaglandine, il cui ruolo però merita di essere meglio definito.

Per quel che riguarda le prostaglandine, alcuni esperimenti eseguiti sulla scimmia sembrano dimostrare che l'ipotensione arteriosa sistemica e l'ipertensione arteriosa polmonare secondarie alla somministrazione di endotossine siano mediate dalla liberazione di prostaglandine, rispettivamente della serie E e della serie F. Le endotossine svolgono tuttavia molteplici altri effetti importanti nella patogenesi del quadro fisiopatologico e clinico dello s. settico: attivazione di diversi sistemi enzimatici con componenti multipli, che includono la coagulazione, la fibrinolisi, il complemento, il sistema delle callicreine, responsabili di varie manifestazioni cliniche dello s. settico (coagulazione intravascolare disseminata, ipotensione arteriosa sistemica, ARDS e alterazioni anatomofunzionali di altri organi bersaglio). Si verificano inoltre, durante lo s. settico, disturbi del metabolismo dei glicidi, secondari a eccesso di liberazione di catecolamine, glucagone, ormone somatotropo, cortisolo, che contrastano l'azione dell'insulina, e riduzione della stessa secrezione insulinica; a tale eccesso è dovuta l'iniziale iperglicemia, cui può far seguito ipoglicemia da deplezione delle riserve di carboidrati.

La terapia primaria dello s. settico, la cui mortalità è pressoché inevitabile nelle prime 48 h se l'intervento terapeutico non è rapido e adeguato, consiste nella somministrazione di antibiotici, la cui selezione iniziale è molto frequentemente empirica a causa dell'impossibilità di cominciare il trattamento dopo la risposta del laboratorio di batteriologia, e può essere fondata sulla probabile sorgente di infezione. Solitamente la scelta cade sugli antibiotici che agiscono sui germi gramnegativi (ad es.: gentamicina, carbenicillina, tobramicina, etc.). La terapia secondaria deve mirare alla risoluzione dell'ipoperfusione degli organi vitali. Un principio importante è quello di ricostituire il volume vascolare con l'infusione di abbondanti quantità di liquidi (*plasma expanders* e soluzioni cristalloidi in combinazione) possibilmente guidata da controlli della pressione colloidosmotica. Se l'ipotensione persiste malgrado l'aumento del volume vascolare, si devono somministrare agenti quali la dopamina o la dobutamina per infusione e. v. continua. L'utilità dei corticosteroidi è ancora dubbia, anche se sull'impiego di tali farmaci ad alte dosi e per breve tempo vi è un largo consenso: abbiamo già visto come tali farmaci siano importanti nel trattamento della ARDS. La somministrazione di altri farmaci, quali gli inibitori della sintesi di prostaglandine o gli antagonisti dell'istamina, deve essere evitata fino a quando non saranno stati definiti chiaramente i ruoli svolti da tali interventi farmacologici nella fisiopatologia e nella prognosi dello s. settico. Dubbia rimane, inoltre, l'efficacia della somministrazione di eparina quando venga documentata l'esistenza di una coagulazione intravascolare disseminata; studi controllati non hanno dimostrato aumento della sopravvivenza indotto dall'eparina.

V. anche: SETTICEMIE; SHOCK TOSSICO, SINDROME DA.

2. *Shock neurogeno.* – Lo s. neurogeno può essere considerato uno stato di ipotensione arteriosa grave e di inadeguata pressione di perfusione conseguente a riflessi che provocano un'aumentata capacitanza del sistema vascolare. Tale incrementata capacitanza è dovuta a una massiccia dilatazione del letto vascolare e può essere iniziata da un improvviso e intenso stimolo fisico o emotivo che provoca inibizione del simpatico ed eccitazione del parasimpatico, donde la dilatazione dei vasi dei muscoli scheletrici e la bradicardia. Ne risulta una cospicua riduzione della portata cardiaca non soltanto per diminuzione della frequenza cardiaca, ma anche per accumulo periferico di sangue che riduce il ritorno venoso al cuore. Questa situazione è spesso transitoria e reversibile, come avviene nel fenomeno chiamato comunemente *svenimento.* La posizione supina durante lo svenimento facilita la perfusione cerebrale e migliora il ritorno venoso al cuore, determinando la rapida risoluzione della sindrome.

Le cause generali dello s. neurogeno sono i traumi del cervello, risultanti dalla contusione o dall'infarto delle aree basali, che possono portare a ischemia midollare e a inattivazione dei neuroni vasomotori. Le cause iatrogene includono la depressione dei centri vasomotori da anestesia generale o da blocco delle vie simpatiche del midollo spinale in seguito ad anestesia spinale ascendente. Tanto più prolungata o più intensa è l'esposizione ai vari stress che possono determinare lo s. neurogeno, tanto più probabile è la sua insorgenza. Gli organi alterati da precedenti malattie sono maggiormente danneggiati dall'inadeguata pressione di perfusione. Gli esempi più evidenti sono l'ischemia e l'infarto del miocardio e l'ischemia renale, che, a loro volta, peggiorano ulteriormente la *performance* cardiopolmonare.

L'edema polmonare e la sindrome del polmone da s. sono stati osservati in seguito a danno cerebrale o a condizioni che comportino un significativo aumento della pressione intracranica. Lesioni dell'ipotalamo possono essere provocate da ipotensione prolungata e/o da ridotta portata cardiaca in seguito a ipovolemia o a insufficienza cardiaca acuta. È stato dimostrato che le lesioni dell'ipotalamo elicitano impulsi alfa-adrenergici con conseguente aumento delle resistenze vascolari polmonari e sistemiche. All'ipertensione polmonare si associa il passaggio di liquido dai capillari all'interstizio polmonare. L'ipertensione polmonare è aggravata da microemboli capillari formati dall'aggregazione piastrinica. La denervazione del polmone riduce i microemboli polmonari piastrinici che si formano in seguito alla stimolazione dei nervi del sistema vascolare polmonare in varie forme di s. Anche l'intossicazione da sostanze stupefacenti può provocare s. da alterata funzione del sistema nervoso autonomo. Lo s. neurogeno, infine, può essere scatenato da un intenso dolore viscerale.

Generalmente il quadro clinico è caratterizzato da ipotensione, bradicardia, vasodilatazione diffusa e segni clinici di prevalenza vagale.

La conoscenza del tipo di risposta allo stimolo traumatico iniziale è importante ai fini dell'intervento terapeutico. Infatti, la comprensione di questi meccanismi fisiopatologici non soltanto permette un appropriato intervento terapeutico, ma anche consente di evitare approcci inappropriati che possono aggravare le condizioni del malato. La terapia primaria dello s. neurogeno consiste innanzitutto nell'eliminazione, ove ciò sia possibile, della causa che lo ha determinato. La terapia secondaria è simile a

quella delle altre forme di s. da alterata distribuzione, e cioè somministrazione endovenosa di soluzioni colloidali o cristalloidi e infusione di farmaci con effetti inotropi positivi, quali la dopamina o la dobutamina. Inoltre, lo s. neurogeno è la sola forma di s. nella quale possono essere utilizzati farmaci alfa-adrenergici, quali la metoxamina o la fenilefrina, ma solo per un breve periodo, cioè fino a quando l'espansione della volemia, che è il trattamento di scelta, non sia stata portata ai livelli adeguati. Lo s. neurogeno scatenato da un intenso dolore viscerale può rispondere in maniera vistosa all'azione dei farmaci analgesici.

3. *Shock anafilattico*. – Lo s. anafilattico (v. anche: ANAFILASSI) è una sindrome che si verifica acutamente in risposta all'esposizione dell'organismo a un antigene dell'ambiente naturale o alla somministrazione e. v. di farmaci. Fra gli antigeni potenzialmente responsabili dell'anafilassi nell'uomo vanno annoverati i pollini, numerosi farmaci, fra cui la penicillina, proteine eterologhe, fra le quali quelle del siero di cavallo, enzimi, ormoni, mezzi di contrasto, polisaccaridi, sostanze alimentari, etc. L'antigene interreagisce con immunoglobuline in particolare con le IgE. Appena iniziato il processo immunologico vengono influenzate numerose cellule, fra le quali i mastociti, i leucociti basofili e i linfociti, e da queste cellule sensibilizzate vengono liberati vari mediatori, quali l'istamina, la sostanza *slow reactive of anaphylaxis* (SRS-A, un complesso lipoproteico contenente solfo identificato con i leucotrieni C_4, D_4 ed E_4), le prostaglandine, il trombossano A2, le kinine, i fattori chemiotattici, le catecolamine. Non si conoscono ancora le interrelazioni tra le liberazioni dei suddetti fattori, ma è probabile che non avvengano tutte per effetto dello stesso stimolo: non si può escludere l'ipotesi che possa trattarsi, almeno in parte, di un fenomeno a cascata; ad es., indagini eseguite nel nostro laboratorio hanno dimostrato che, nell'uomo, l'infusione di istamina in dosi non farmacologiche, ma che determinano tassi plasmatici simili a quelli che possono riscontrarsi nello s. anafilattico, provoca liberazione di catecolamine; ancora, nel ratto, la tiramina provoca non soltanto liberazione di catecolamine, ma anche di istamina dal tessuto miocardico. Come è stato detto, nei soggetti sensibilizzati il processo inizia con un'interreazione dell'antigene con un anticorpo specifico costituito da un'immunoglobulina IgE sulla superficie dei mastociti e di altre cellule. Tuttavia, l'anafilassi può anche verificarsi senza un evidente periodo latente di sensibilizzazione.

Talvolta la reazione anafilattica si protrae anche quando l'antigene che la ha indotta si è degradato. Esistono infine delle reazioni in parte simili a quelle anafilattiche, dette reazioni anafilattoidi, dovute alla penetrazione per via orale o parenterale, di una sostanza estranea, non provocate da reazioni antigene-anticorpo, ma dovute alla liberazione di mediatori analoghi a quelli liberati durante la crisi anafilattica. Il quadro clinico dello s. anafilattico è fondamentalmente caratterizzato dall'insorgenza, alcuni minuti dopo l'esposizione dell'organismo all'antigene, di intensa dispnea, con broncospasmo, collasso cardiocircolatorio e frequentemente orticaria. Sono inoltre frequenti aritmie cardiache ventricolari e sopraventricolari in parte secondarie a liberazione di istamina, trombossani e leucotrieni, in corrispondenza del miocardio. Esistono anche forme meno gravi di anafilassi caratterizzate da più lieve broncospasmo, da lesioni cutanee orticarioidi, da tachicardia e da alterazioni dell'omeostasi della pressione arteriosa sistemica, rappresentate, in taluni casi, da moderata ipotensione e in altri da ipertensione sistolica. Si ritiene che la sequenza dei fenomeni responsabili della sindrome sia: attivazione da parte dell'antigene di una cellula tessutale IgE sensibilizzata; liberazione di mediatori che possono essere inibiti dalla stimolazione adrenergica e dall'elevazione della concentrazione intracellulare di AMPc; esaltata stimolazione colinergica; elevazione della concentrazione intracellulare di GMP; risposta degli organi bersaglio ai mediatori.

La terapia primaria dello s. anafilattico si basa sui tentativi di eliminazione o di riduzione dell'esposizione dell'organismo all'antigene (ad es., applicando un laccio emostatico nella zona di iniezione di una proteina eterologa o di un farmaco), sulla somministrazione di adrenalina (0,1 mg e. v. o 0,4 mg i. m.) per sostenere il circolo e soprattutto per elevare la concentrazione cellulare di AMPc e sulla somministrazione di aminofillina (500 mg e. v. in 10-20 min) onde ottenere un aumento della concentrazione intracellulare di AMPc attraverso l'inibizione delle fosfodiesterasi. Può essere utile, anche se meno importante dei precedenti interventi, la somministrazione di un antistaminico (ad es., difenidramina alla dose di 50-200 mg e. v. in alcuni minuti), mentre i glicocorticoidi non sembrano utili nella terapia dell'episodio acuto anche se sembrano ridurre l'anafilassi protratta. Va ribadito il concetto che l'adrenalina rappresenta il farmaco fondamentale nella terapia dello s. anafilattico, mentre non è stata ancora provata l'utilità di altri farmaci $beta_2$-agonisti. La terapia secondaria dello s. anafilattico si basa sull'infusione e. v. di larghi volumi di soluzioni cristalloidi (soprattutto Ringer lattato) per combattere l'ipotensione arteriosa sistemica e sulla somministrazione di ossigeno, eventualmente associata alla ventilazione meccanica assistita per migliorare la respirazione.

Shock ipovolemico

La forma paradigmatica dello s. ipovolemico è lo s. emorragico. La perdita rapida di volume ematico, non superiore a 10 ml *pro* kg di peso corporeo, non comporta s.; si verifica una riduzione della pressione arteriosa sistemica non drammatica e la volemia si ricostituisce completamente e rapidamente entro la 1ª h. La ricostituzione della volemia si verifica nello stesso modo negli animali trattati con bloccanti alfa- e beta-adrenergici e con atropina, per cui si deve ammettere che il ritorno di liquidi extracellulari dall'interstizio al compartimento vascolare, attraverso cui, fondamentalmente, si ripristina il volume vascolare, è un fenomeno non regolato dal sistema adrenergico e colinergico, ma, fondamentalmente, dalle forze di Starling (pressione oncotica e pressione idrostatica in corrispondenza dei capillari) e dalla permeabilità delle pareti dei capillari. Si ritiene che la riduzione del volume plasmatico porti a un incremento del rapporto resistenze precapillari/resistenze postcapillari della pelle e dei muscoli scheletrici per cui viene favorito il ritorno di liquido dall'interstizio nel torrente circolatorio. Insieme alla rapida ricostituzione della volemia si verifica improvvisa oliguria che persiste anche quando il flusso sanguigno renale è tornato ai valori basali ed è dovuta in massima parte a ipersecrezione di ADH. Nelle emorragie che non provocano s. le resistenze vascolari periferiche presentano oscillazioni in più e in meno non statisticamente significative. Tale comportamento è secondario alla somma algebrica di effetti vasocostrittivi mediati dalla stimolazione adrenergica e dall'aumento della concentrazione plasmatica di angiotensina II ed effetti vasodilatanti mediati soprattutto da fattori umorali quali l'istamina e le prostaglandine. La partecipazione delle prostaglandine negli adattamenti emodinamici secondari all'emorragia è dimostrata dal cospicuo aumento

delle resistenze periferiche che si verifica in seguito all'emorragia nell'animale pretrattato con un inibitore della sintesi delle prostaglandine (indometacina).

Lo s. emorragico si verifica per perdite rapide di un volume di sangue uguale o superiore al 30% del volume sanguigno totale. La pressione arteriosa sistemica cade sotto i 70 mmHg e si presentano i segni clinici dello s. Le sequele bioumorali ed emodinamiche che si verificano in seguito a grave emorragia sono simili, anche se più accentuate, a quelle che si osservano dopo perdita di più piccole quantità di sangue. La grave e rapida riduzione del volume vascolare determina eccitazione simpatica da ridotta distensione dei barocettori dei seni carotidei e dell'arco aortico, responsabili in massima parte sia dell'aumento della secrezione dell'ADH che della liberazione di prostaglandine. Nel cane con vagotomia cervicale, in cui, pertanto, rimangono funzionanti solo i barocettori dei seni carotidei, un'emorragia che determini una riduzione della pressione arteriosa sistemica sino a 60 mmHg provoca aumento della concentrazione plasmatica di ADH; tuttavia, se la stessa emorragia viene provocata mentre viene mantenuta costante con un artificio sperimentale la pressione di perfusione dei seni carotidei, l'aumento della secrezione di ADH è molto minore. Sembra, inoltre, che anche la liberazione di prostaglandine, cui probabilmente è dovuta in maggior misura la caduta delle resistenze vascolari periferiche riscontrabile dopo la grave emorragia, sia mediata, per la maggior parte, dalla stimolazione adrenergica. Nel cane salassato dopo somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine (indometacina) durante perfusione dei seni carotidei e con vagotomia cervicale (con risposta adrenergica barocettoriale annullata), la riduzione delle resistenze vascolari periferiche è meno pronunciata che negli animali salassati dopo pretrattamento con indometacina ma senza perfusione dei seni carotidei (con risposta adrenergica barocettoriale integra), il che induce a ritenere che la liberazione di prostaglandine indotta dall'emorragia sia secondaria a stimolazione adrenergica.

Nello s. emorragico si verifica anche liberazione di ACTH, renina, ormoni glicocorticoidi e istamina, ma non sono ancora note le interrelazioni tra eccitazione simpatica da una parte e secrezione delle suddette sostanze dall'altra. La secrezione di renina, responsabile a sua volta dell'ipersecrezione di aldosterone, è in parte secondaria a eccitazione simpatica e in parte a riduzione del flusso sanguigno renale; ma è anche probabile che l'eccitazione simpatica svolga un ruolo non trascurabile nell'origine della liberazione di istamina, come alcune ricerche sugli effetti della tiramina sulla liberazione dei depositi miocardici di istamina lasciano supporre. Nell'emorragia grave, una parte dell'ipotensione arteriosa sistemica è dovuta ad accumulo di sangue nel territorio epatosplancnico; ciò sembra sia dimostrato nel cane sia dalla vasocostrizione nel suddetto territorio dopo l'emorragia denunciata dall'aumento della pressione nella vena porta, sia dal fatto che dopo occlusione della vena porta e dell'arteria epatica la caduta della pressione arteriosa sistemica per effetto dell'emorragia è minore rispetto ai controlli. Non è improbabile che la vasocostrizione del distretto venoso epatico dopo emorragia sia in gran parte condizionata dalla stessa istamina. Alcune ricerche hanno dimostrato che l'istamina iniettata in circolo provoca ipotensione arteriosa sistemica accentuata e prolungata solo se la sostanza attraversa il distretto epatico; l'esclusione della circolazione epatica ottenuta nell'animale da esperimento con l'occlusione temporanea della vena porta e dell'arteria epatica determina una minore risposta ipotensiva della stessa quantità di istamina iniettata in circolo. Non si può escludere, inoltre, l'ipotesi che l'ipotensione arteriosa sistemica indotta dall'istamina non sia soltanto espressione di un accumulo di sangue nel distretto venoso splancnico per l'effetto vasocostrittivo svolto dall'istamina in tale distretto circolatorio, ma lo sia anche di un riflesso evocato dalla distensione di recettori di volume indovati nei vasi del distretto epatico e con braccio efferente colinergico; infatti, l'ipotensione arteriosa sistemica da istamina viene fortemente attenuata sia dalla lidocaina, che pure non attenua la costrizione da istamina dei vasi venosi intraepatici, sia dall'atropina; il primo fenomeno induce a ritenere poco probabile l'ipotesi che l'ipotensione arteriosa sistemica da istamina sia secondaria soltanto ad accumulo di sangue nel distretto venoso epatosplancnico e, nel contempo, suggerisce l'ipotesi che la lidocaina abbia determinato un'inibizione dei recettori di volume intraepatici; il secondo fenomeno sembra invece indicare che il braccio efferente del riflesso è costituito dalle fibre nervose colinergiche. L'importanza dell'accumulo di sangue nel distretto venoso splancnico per effetto della costrizione dei vasi venosi intraepatici quale causa dell'ipotensione sistemica da istamina nel cane è dimostrata dalla forte riduzione dell'effetto ipotensivo di tale sostanza iniettata dopo somministrazione di papaverina, la quale, a dosi elevate, impedisce la costrizione venosa intraepatica da istamina. È verosimile che il marcato e prolungato incremento nel sangue di vasopressina, angiotensina II e altre sostanze possa svolgere un ruolo importante nell'irreversibilità dello s. emorragico. Ad es., gli ormoni vasocostrittori (vasopressina e angiotensina II) provocano un'intensa vasocostrizione mesenterica che contribuisce a determinare l'ischemia dello stomaco e del fegato. Si è visto, ad es., che il blocco farmacologico della conversione dell'angiotensina I in angiotensina II previene l'intensa vasocostrizione splancnica e aumenta la sopravvivenza dei cani sottoposti a emorragia; inoltre, nei cani con diabete insipido l'emorragia provoca effetti emodinamici meno gravi rispetto ai controlli: tali osservazioni indicano che nell'animale da esperimento la prevenzione della vasocostrizione splancnica mediata dall'angiotensina II e dall'ADH esercita una protezione dagli effetti emodinamici nocivi dell'emorragia. Dal punto di vista emodinamico, lo s. emorragico, oltre che a caduta della pressione arteriosa sistemica, della portata cardiaca e delle resistenze vascolari periferiche, si accompagna a intensa riduzione della pressione venosa sistemica. Così come si osserva nelle piccole perdite di volume ematico, nelle gravi emorragie si verifica emodiluizione dimostrata dalla riduzione del valore ematocrito e delle proteine plasmatiche, ma la riespansione del volume plasmatico è lenta e incompleta.

Terapia. – La terapia primaria dello s. emorragico si fonda, oltre che sull'immediato arresto dell'emorragia, se esso non è già avvenuto per cause naturali, sulla rapida ricostituzione del volume vascolare con trasfusioni di sangue fresco in eccesso rispetto alla quantità perduta (v. TRASFUSIONE). Lo s. emorragico prolungato diviene irreversibile e la ricostituzione del normale volume vascolare dopo un certo tempo non comporta un miglioramento della sopravvivenza, anche se si osserva un transitorio miglioramento del quadro emodinamico. Se la quantità di sangue da trasfondere deve superare i 2 l è opportuno utilizzare sangue fresco onde evitare piastrinopenia e diluizione dei fattori della coagulazione con aggravamento dell'emorragia o pericolo di nuova emorragia in altre sedi. Se non si dispone di sufficienti quantità di sangue, l'espansione rapida del volume vascolare può essere parzialmente effettuata con soluzioni cristalloidi (soprattutto

Ringer lattato) insieme ad adeguate quantità di albumina per impedire una drastica e assai dannosa riduzione della pressione colloidosmotica plasmatica. La terapia secondaria dello s. emorragico mira a correggere gli effetti nocivi della prolungata ipoperfusione negli organi vitali e anche gli eventuali effetti dannosi svolti da sostanze immesse in circolo con la trasfusione di sangue. In particolare, nello s. emorragico è frequente un'alterazione della *performance* miocardica che, probabilmente, non è secondaria soltanto all'ipossia ma anche all'azione cardiodepressiva di alcune sostanze umorali di origine endogena ed esogena. A quest'ultimo proposito si deve ricordare che nello s. emorragico prolungato, oltre alla presenza di sostanze endogene a effetto cardiodepressivo, quali, ad es., quelle di origine pancreatica e mesenterica descritte da Lefer, si ritrovano in circolo anche sostanze esogene ugualmente dotate di effetto inotropo negativo, quali le endotossine assorbite dal tratto intestinale e alcune sostanze chimiche eventualmente somministrate insieme al sangue; fra queste ultime vanno in particolare ricordate le sostanze chelanti del calcio.

Se la risoluzione della grave ipotensione arteriosa sistemica non può essere rapidamente ottenuta con trasfusioni di adeguate quantità di sangue può essere necessario somministrare farmaci come la dopamina e la dobutamina con azione inotropa positiva e con effetti vasodilatanti nel territorio splancnico. Molto diffuso anche nello s. emorragico è l'uso dei glicocorticoidi. A tali farmaci sono state attribuite numerose azioni favorevoli nello s. di qualsiasi origine e quindi anche nello s. emorragico: l'azione diretta sulla *performance* cardiaca; l'inibizione dell'azione vasocostrittrice di alcune sostanze umorali circolanti nello s., quali le catecolamine, l'ipertensina II e la vasopressina; la riduzione dell'aggregazione piastrinica; la riduzione della trasmissione nervosa adrenergica postsinaptica; la stabilizzazione delle membrane lisosomali; il blocco dei recettori alfa-adrenergici; l'azione vasodilatante diretta; la protezione del polmone dalla ARDS; gli effetti favorevoli sull'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno. Tuttavia, sull'utilità della somministrazione di glicocorticoidi in dosi elevate nello s. emorragico non vi sono dimostrazioni obiettive, per cui il loro impiego, così largo e diffuso, dovrebbe essere riconsiderato con attenzione.

Una riduzione del volume intravascolare si può anche verificare come conseguenza di sequestro di liquidi in un cosiddetto «terzo spazio», come si osserva nella pancreatite acuta emorragica, nelle ustioni, nelle ferite chirurgiche, nei traumi dei muscoli scheletrici, nell'ileo dinamico o paralitico, o come conseguenza di perdite massive di fluidi causate da diarrea e/o vomito protratti, diabete mellito scompensato, diabete insipido, insufficienza corticosurrenalica, somministrazione eccessiva di farmaci ad azione diuretica. Il quadro emodinamico è caratterizzato da ipotensione, generalmente accompagnata da vasocostrizione arteriolare e tachicardia. La pressione venosa centrale è ridotta e la diuresi è generalmente contratta. Poiché, in prevalenza, si verifica perdita di liquido plasmatico e non di sangue *in toto*, una caratteristica di questo tipo di s. è l'emoconcentrazione, che si estrinseca con aumento del valore ematocrito. Circa la terapia dello s. ipovolemico non emorragico, essa consiste naturalmente nella somministrazione rapida e pronta di liquidi facendo particolare attenzione all'equilibrio salino. Indicata è quindi l'infusione di soluzioni polisaline e albumina umana allo scopo di innalzare la pressione colloidosmotica del plasma. Naturalmente, la terapia non potrà prescindere dalla correzione della malattia di base che ha provocato l'insorgenza dello s.

Bibliografia

Abraham E., Schoemaker W. C. *et al.*, *Crit. Care Med.*, 1983, **11**, 799.
Carey L. C. *et al.*, *Hemorrhagic Shock*, in *Curr. Probl. Surg.*, 1971, **8**.
Condorelli M., Rengo F. *et al.*, *Rass. Fisiopatol. Clin. Ter.*, 1970, **42**, 1.
Feldberg W., Kellaway C. H., *J. Physiol.*, 1938, **94**, 183.
Kellaway C. H., Trethewie E. R., *Q. J. Exp. Physiol.*, 1940, **30**, 121.
Kones R. J., *Cardiogenic Shock*, 1974, Future, New York.
Lefer A. M., *Circ. Res.*, 1973, **32**, 129.
Lefer A. M., *Klin. Wochenschr.*, 1974, **52**, 358.
Marone G., Ambrosio G. *et al.*, *Folia Allergol. Immunol. Clin.*, 1981, **28**, 213.
Moss G. S. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1974, **290**, 724.
Pinckard R. N., Olson M. S. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1975, **56**, 740.
Shine K. I. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1980, **93**, 723.
Stimler N. P., Bloor C. M. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1981, **195**, 64.
Sobel B. E., *Cardiac and Non Cardiac Forms of Acute Circulatory Collapse (Shock)*, in Braunwald E. ed., *Heart Disease*, 1984, Saunders, Philadelphia, p. 578.
Young L. S., *Gram-Negative Sepsis*, in Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E. eds., *Infectious Diseases*, 1985, Wiley, New York, p. 452.

MARIO CONDORELLI, GIANNI MARONE, BRUNO TRIMARCO, MASSIMO CHIARIELLO, BRUNO RICCIARDELLI E ALESSANDRO F. MELE

SHOCKTERAPIA

F. *thérapeutique de choc.* - I. *shock treatment.* - T. *Schockbehandlung.* - S. *shockterapia.*

SOMMARIO

Definizione e terminologia

Sotto l'espressione generale *terapie da shock* si raccolgono tecniche psichiatriche disparate che hanno in comune l'impiego di stimoli, fisici o chimici, tali da provocare reazioni acute e intense: iperpiressia, coma, crisi epilettica. Vi rientrano lo shock iperpiretico, la malarioterapia, la carbonarcosi, lo shock insulinico o insulinocomaterapia, lo shock da canfora, Cardiazol®, acetilcolina, atropina, scopolamina, Indoklon®, l'elettroshock.

L'elettroshockterapia (EST), chiamata anche *elettroconvulsivoterapia* (ECT) o *sismoterapia* o *elettronarcosi*, consiste nel provocare una crisi epilettica generalizzata per mezzo di una scarica di corrente che attraversa l'encefalo del paziente fra due elettrodi appoggiati sul cranio.

Fra i numerosi trattamenti da shock che figurano nella storia della psichiatria l'elettroshock è l'unico ancora largamente utilizzato.

Storia

Le terapie da shock hanno radici antiche. Sono nate da osservazioni empiriche e da ipotesi teoriche, ma anche da orientamenti ideologici e da reazioni emotive nei confronti delle malattie mentali.

È molto vecchia l'idea di annullare la pazzia con un trauma fisico o psichico improvviso. Ippocrate proponeva di raffreddare il sangue e la bile dei «frenetici» con docce gelate e Celso sosteneva il potere curativo delle emozioni violente e delle percosse. Nel Settecento William Cullen era ancora dello stesso avviso e indicava il terrore come strumento di guarigione, mentre Erasmus Darwin inventava il «metodo rotatorio», sviluppato e diffuso da James Mason-Cox in Inghilterra e da Benjamin Rush in America: il malato, legato a una sedia girevole, veniva fatto pi-

Digitized by Google

roettare vorticosamente e spesso finiva per perdere i sensi; lo scopo era «riordinare le fibre nervose» e scatenare un intenso malessere fisico «incompatibile» con la malattia mentale.

Pinel, il liberatore degli alienati di Bicêtre, fu anche il sostenitore del «bain de surprise» per il trattamento della mania, la doccia gelata improvvisa che Esquirol chiamò poi «bain de terreur». Matthey di Ginevra inventò la «scossa intestinale», fortissima dose di purganti somministrata ai melanconici suicidi. Già nel 1792 Joseph Daquin consigliava l'uso dell'elettricità («commozione elettrica») e Aldini, nipote di Galvani, nel 1804 applicò una scarica elettrica sul cranio rasato di un melanconico, che, secondo le cronache, ne fu guarito. Nel 1903 Joseph Babinski tentò a sua volta di curare un melanconico con la «vertigine voltaica»; l'esperimento non ebbe seguito immediato.

La prima metà del Novecento è l'epoca d'oro delle terapie da shock. Nel 1917 il neurologo viennese Julius Wagner-Jauregg introdusse la malarioterapia (shock iperpiretico) nel trattamento della paralisi progressiva. Nel 1933, un altro medico di Vienna, Manfred Joshua Sakel, propose l'insulinoshockterapia o insulinocomaterapia (ICT) per il trattamento della schizofrenia. Da alcuni anni Sakel usava l'insulina per lo svezzamento dei morfinomani e aveva notato che shock insulinici accidentali miglioravano sintomi psicotici. La tecnica consisteva nell'indurre un coma con dosi crescenti di insulina e nel rianimare poi il paziente con soluzioni glicosate; richiedeva un'assistenza intensa e prolungata.

Nel 1935, Ladislao Von Meduna, uno psichiatra degli Ospedali di Budapest, iniziava l'epoca delle terapie *convulsivanti*. Basandosi sull'idea che la schizofrenia fosse meno frequente negli epilettici che nella popolazione generale e su alcune osservazioni di remissioni di sintomi schizofrenici in seguito ad attacchi epilettici spontanei, ipotizzò che gli attacchi convulsivi potessero curare la schizofrenia. Per indurli usò mezzi chimici: prima, iniezioni i. m. di canfora in soluzione oleosa al 25%; poi, per l'incostanza dell'azione epilettogena, iniezioni e. v. di pentametilentetrazolo (Cardiazol® in Europa, Metrazol® negli U.S.A.). Ricordiamo per inciso che Von Meduna ripeteva, senza saperlo, un esperimento già tentato: in un articolo del 1785 pubblicato sul *London Medical Journal*, un certo Oliver riferiva di aver provocato con la canfora una crisi epilettica in un malato di mente e di aver ottenuto un miglioramento.

Il Cardiazol®, oltre a una certa pericolosità, rivelò l'inconveniente di produrre, prima dell'attacco, un'aura penosissima di terrore e senso di morte. Furono provate altre sostanze fra le quali l'acetilcolina (acetilcolinoshockterapia) da Mario Adamo Fiamberti nel 1937, ma le convulsioni erano rare a meno di iniettarla per via sottoccipitale.

Nell'aprile del 1938, Cerletti e Bini applicarono il primo elettroshock a un paziente schizofrenico. L'ipotesi era la stessa da cui partiva Von Meduna ma lo stimolo usato era elettrico anziché farmacologico. La tecnica incontrò il favore degli psichiatri e si diffuse rapidamente anche in America: Lothar Kalinowsky, uno psichiatra ebreo in fuga dall'Europa nazista, ebbe modo di fermarsi a Roma e di imparare il metodo che applicò poi negli U.S.A.

L'EST soppiantò completamente i metodi chimici malgrado periodici tentativi con nuove sostanze (atropina, scopolamina, flurotil [Indoklon®] per via inalatoria). In pochi anni divenne il trattamento somatico più usato per la schizofrenia e per i disturbi affettivi. Negli anni '50, con la scoperta degli psicofarmaci (1952, neurolettici; 1957, antidepressivi IMAO e triciclici; 1959, benzodiazepine) la fortuna dell'elettroshock subì una flessione notevole, malgrado due miglioramenti tecnici: narcosi-curarizzazione, che aveva eliminato il rischio di fratture e lussazioni e aveva reso il trattamento molto meno drammatico, e applicazione unilaterale degli elettrodi (Lancaster N. *et al.*, 1958), che aveva lo scopo di ridurre la confusione postshock e i disturbi di memoria.

Al declino dell'EST contribuì anche una stigmatizzazione sul piano etico che raggiunse le espressioni più accese negli anni '60-'70. Queste critiche hanno avuto il merito di denunciare gli abusi ingiustificati di una tecnica che non è una panacea; hanno avuto il demerito di diffondere un pregiudizio emotivo contro un trattamento che, nei limiti delle sue indicazioni, ha effetti utili sicuri e, in alcuni casi, è ancora insostituibile.

Tecnica

La riassumiamo nelle 8 norme principali seguenti.

1) Il paziente deve essere digiuno da almeno 8 h. La vescica deve essere vuotata subito prima. Le protesi dentarie mobili devono essere tolte. Se il paziente è obeso, anziano, ha disturbi cardiaci o respiratori, gli viene fatto respirare ossigeno 100% per 2-3 min.

2) Si applica un ago Butterfly e si iniettano successivamente, con 3 siringhe distinte: *a*) un farmaco anticolinergico, per ridurre le secrezioni e diminuire il rischio di aritmie cardiache da iperstimolazione vagale: si usa l'atropina o la metilscopolamina, iniettandole a più riprese finché non si apprezza il raggiungimento dell'effetto anticolinergico: il polso aumenta di frequenza di più del 10%; *b*) un barbiturico anestetico ad azione rapida (tiopentale sodico o metoesital): si applica la maschera e si comincia a ventilare ossigeno manualmente; *c*) un miorilassante periferico, come il cloruro di succinilcolina.

3) Si inserisce un anello di gomma fra i denti, special-

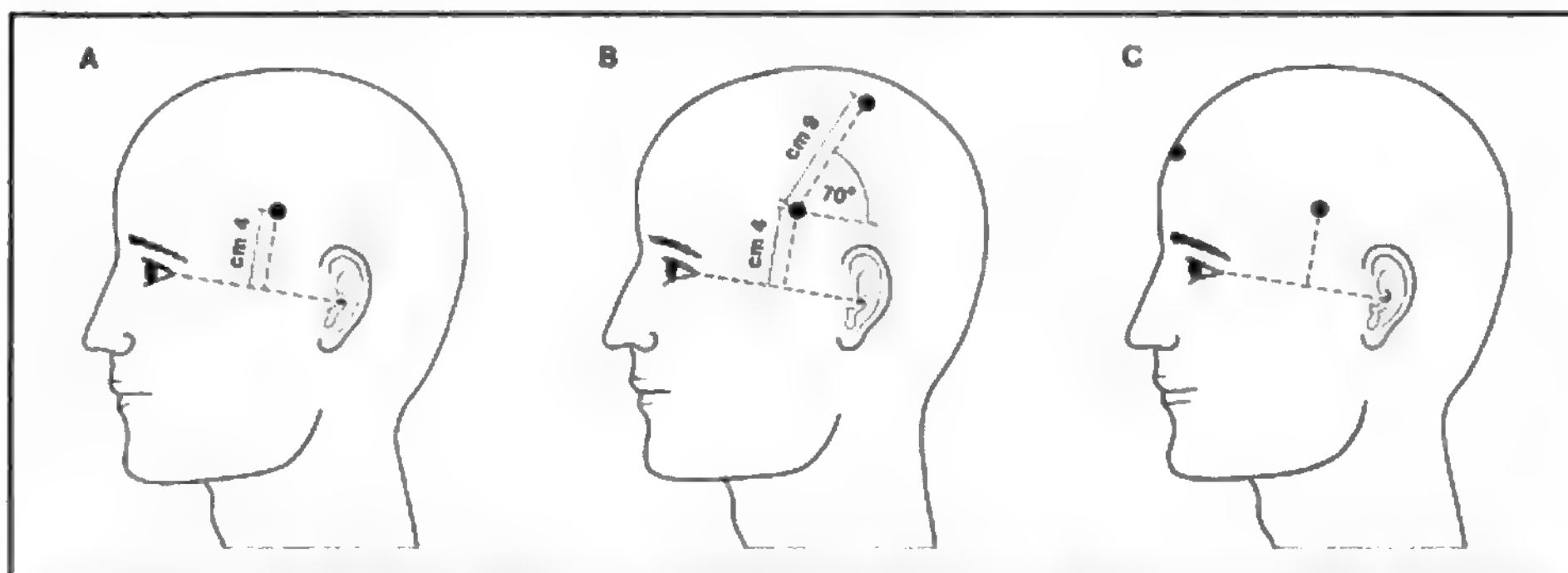



Fig. 1. Elettroshockterapia. *A*) Disposizione bilaterale o bitemporale degli elettrodi (l'altro elettrodo è collocato sulla regione temporale del lato opposto). *B*) Disposizione unilaterale degli elettrodi: posizione di Lancaster. *C*) Disposizione unilaterale degli elettrodi: posizione di Muller. (*Da A.P.A., Electroconvulsive Therapy. Task Force Report 14 1978, A.P.A., Washington D.C., modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

mente premolari e molari, quindi si spinge dal di sotto la mandibola mantenendo i denti accostati fino alla fine dell'attacco.

4) Si applicano 2 elettrodi manuali ponendo sulla pelle, sgrassata, una compressa di garza bagnata di soluzione fisiologica. Le posizioni sono le seguenti (fig. 1): nell'elettroshock bilaterale o bitemporale, ogni elettrodo è posto 4 cm sopra il punto centrale di una linea che congiunge l'angolo esterno dell'orbita al foro uditivo esterno; nell'elettroshock unilaterale, entrambi gli elettrodi sono posti dal lato dell'emisfero non dominante, secondo lo schema di Lancaster o quello di Muller.

5) Si somministra lo stimolo elettrico, per un tempo variabile tra 1/10 e 1 sec. Si osserva una contrazione muscolare tonica (10") seguita da scosse cloniche (30-40 sec). Il monitoraggio elettroencefalografico è utile per valutare la durata del primo attacco convulsivo e prevedere il numero totale di applicazioni necessario: lo stesso stimolo provoca crisi di durata diversa in individui diversi, ma costante nello stesso individuo. È importante ottenere un attacco epilettico completo e non un'assenza. Se non si ottiene, si applica uno stimolo maggiore dopo 60-90 sec (per il periodo refrattario).

6) Si toglie l'anello di gomma, prestando attenzione al rischio di laringospasmo, di vomito e aspirazione endotracheale. Si riapplica la maschera e si ventila fino a recupero di un'adeguata respirazione spontanea.

7) Il paziente va posto in posizione semiprona, specie se i riflessi faringei sono ancora deboli. Si tiene d'occhio la ventilazione, l'assenza di cianosi, il polso.

8) Il paziente si risveglia, di solito, dopo pochi minuti ma resta in uno stato di coscienza obnubilata per 15-60 min. È bene che ci sia una persona conosciuta che ne accolga il risveglio, lo aiuti a orientarsi, lo rassicuri e lo assista, specie nella prima ora. Se l'elettroshock è praticato ambulatoriamente, procedura non consigliabile, è bene, comunque, che il paziente sia riaccompagnato e non guidi l'auto né usi macchinari pericolosi. Talora, al risveglio, si verifica uno stato di agitazione che può richiedere la somministrazione di diazepam e. v.

Il numero delle applicazioni varia secondo le condizioni del malato e i risultati ottenuti. Numero e frequenza sono andati diminuendo nel corso degli anni. In media, si fanno da 6 a 15 applicazioni, 3 a settimana all'inizio, poi 2. Solo raramente si ricorre a shock quotidiani, e comunque in numero limitato al minimo per le complicazioni confusionali. Non è dimostrata l'efficacia degli shock di «mantenimento» (1 a settimana o al mese, per anni), pratica diffusa negli anni '50. La maggior parte degli studi sostiene che l'EST unilaterale è altrettanto efficace della bilaterale con minori disturbi. È probabile, però, che richieda più tempo e più applicazioni (Boureau, 1980; Gregory *et al.*, 1985). Alcuni consigliano per l'EST unilaterale sedute più frequenti (Loo H. *et al.*, 1979).

Non ci sono ancora dimostrazioni convincenti che stimoli elettrici brevi pulsanti unidirezionali siano vantaggiosi rispetto alla corrente alternata.

Meccanismo d'azione

L'elettroshock è sicuramente efficace (A.P.A., 1978; Loo *et al.*, 1979; Kendell, 1981; Major, 1984), ma si sa molto poco sulle vie d'azione. In passato si è attribuita importanza a fattori come la paura anticipatoria e i disturbi di memoria, ma EST simulate non sono efficaci e l'EST unilaterale è quasi altrettanto efficace di quella bilaterale pur non provocando disturbi di memoria. È molto probabile che l'efficacia terapeutica sia legata all'attacco epilettico. Cronholm e Ottosson (1960) ritengono che una crisi che duri meno di 30 sec (all'esame EEG) difficilmente abbia effetto terapeutico. Maletzky (1978) sostiene che la somma delle durate delle crisi prodotte con le singole applicazioni deve superare i 210 sec.

Non si hanno ancora risultati abbastanza attendibili dai numerosi studi sugli effetti neuroendocrini dell'EST, sul *turnover* dei neurotrasmettitori, sull'attività degli enzimi regolatori, sulla sensibilità dei neurorecettori pre- e postsinaptici, sul ricambio degli elettroliti (Cooper *et al.*, 1985).

Indicazioni

Tutte le terapie potenti ed efficaci, come gli antibiotici o i cortisonici, sono esposte al pericolo di un impiego acritico ed entusiastico in casi non idonei; questo vale anche per l'EST, che è ancora occasionalmente prescritta per disturbi ossessivi, anoressia nervosa, stati confusionali organici, dolori «psicogeni» e altre condizioni, senza una base teorica né empirica (Kendell, 1981).

L'indicazione privilegiata per l'EST è, attualmente, la depressione maggiore grave (con stupor o agitazione, deliri, rifiuto di alimentarsi, elevato rischio suicidale) che non possa essere trattata con psicofarmaci per problemi medici o che non risponda a essi dopo almeno 3 settimane di terapia a pieno dosaggio (A.P.A., 1978; Loo *et al.*, 1979; Boureau, 1980; Kendell, 1981; Major, 1984). Gli stati depressivi maggiori sono anche le condizioni psicopatologiche per le quali l'efficacia dell'EST è dimostrata da tempo con sicurezza (Greenblatt *et al.*, 1964; MRC, 1965). La storia ha dato ragione alla scelta clinica di Aldini, del 1804.

Non esistono, invece, ricerche affidabili sull'efficacia dell'EST nelle crisi maniacali rispetto ai neurolettici e al litio. È indicata solo quando la terapia farmacologica non è possibile o non è efficace, evenienza molto rara.

Per la schizofrenia, l'EST ha sempre minori indicazioni. Il suo uso è tornato di una certa attualità per la frequenza delle sindromi di discinesia tardiva da trattamento prolungato con neurolettici. In ogni caso, la sua efficacia è transitoria e tanto maggiore quanto più acuta e recente è la malattia; la presenza di sintomi catatonici e di disturbi affettivi associati sarebbe indice prognostico favorevole (Salzman, 1980).

Secondo qualche A., le psicosi confusionali acute (in particolare il *delirium tremens*), sarebbero una buona indicazione per l'EST in quei casi in cui la sintomatologia resiste ai farmaci sedativi e, per la disidratazione e i disturbi metabolici, mette in pericolo la vita del paziente (Loo *et al.*, 1979). Altri dissentono su questo punto (Kendell, 1981).

Controindicazioni

L'unica controindicazione assoluta è l'ipertensione endocranica: l'aumento transitorio di pressione endocranica che accompagna un attacco di grande male accresce il rischio di «impegno». Controindicazioni relative sono: infarto acuto recente del miocardio, aneurismi cerebrali o aortici, pregresse emorragie cerebrali, per l'improvvisa tachicardia e il brusco rialzo di pressione sistolica che accompagnano la crisi. I disturbi respiratori richiedono prudenza per i problemi di anestesia.

Il *pacemaker*, la gravidanza e l'età avanzata non sono controindicazioni. Il passaggio di una corrente elettrica attraverso l'encefalo non interferisce con il *pacemaker*, né accelera il parto. Nel primo trimestre di gravidanza, anzi, l'EST (che naturalmente dovrà essere effettuata solo in caso di assoluta necessità) è più sicura e meno peri-

colosa dell'impiego di farmaci. I rischi aumentano con l'età in misura molto modesta; per contro, gli psicofarmaci ad alte dosi sono certamente molto più pericolosi negli anziani, che, invece, rispondono particolarmente bene all'EST, forse meglio dei giovani (Kendell, 1981; Salzman, 1982).

Rischi ed effetti collaterali

Malgrado il nome terrificante, l'EST è una procedura molto sicura. La mortalità è bassissima, 1/60.000 (Major, 1984), dovuta per lo più a infarto del miocardio o ad aritmia ventricolare. Altre complicazioni, rare, sono: il rigurgito alimentare con inondazione tracheale, l'apnea prolungata, il laringospasmo, le crisi ipertensive.

Effetti collaterali minori sono: la cefalea, le palpitazioni e, talora, la nausea. È comune un'amenorrea di 1 o 2 mesi e un aumento moderato di peso.

Effetti collaterali più importanti sono la confusione postshock e i disturbi della memoria. Entrambi sono molto attenuati con la tecnica unilaterale. La confusione è lieve e dura al massimo un paio d'ore. I disturbi mnesici riguardano la memoria a breve termine, con una componente retrograda, per gli avvenimenti del momento del trattamento, e una componente anterograda che può estendersi a eventi delle settimane seguenti. Di solito questi disturbi sono transitori, salvo l'amnesia del momento del trattamento. Secondo Kendell (1981) che esamina un gran numero di studi sul tema, non ci sono dimostrazioni che l'EST provochi lesioni irreversibili del S.N.C., disturbi gravi e permanenti di memoria, alterazioni permanenti dell'EEG e crisi epilettiche stabilmente residue, salvo il caso di applicazioni molto numerose e ravvicinate.

Associazione con farmaci

Non è dimostrato che la somministrazione di antidepressivi triciclici o di litio nel corso dell'EST aumenti l'efficacia del trattamento. D'altra parte, il litio aumenta considerevolmente i disturbi confusionali e le alterazioni elettroencefalografiche, per cui l'associazione è da evitare. È dimostrato, invece, che una terapia di mantenimento con litio e/o antidepressivi dopo l'EST diminuisce il numero e la durata delle ricadute in pazienti con una storia di crisi depressive frequenti.

Le benzodiazepine, in particolare il diazepam, abbreviano la durata della crisi epilettica anche se assunte la sera prima dell'applicazione. È probabile che ciò diminuisca l'efficacia del trattamento o richieda un maggior numero di shock (Standish-Barry *et al.*, 1985).

Altri farmaci sono incompatibili con l'EST e la narcosi: gli anticoagulanti, a causa della *poussée* ipertensiva, della vasodilatazione e dei rischi emorragici; la reserpina, che deve essere interrotta circa 20 giorni prima; gli IMAO, che devono essere interrotti almeno 2 settimane prima; i β-bloccanti, che devono essere sospesi 24-48 h prima.

Bibliografia

American Psychiatric Association, *Electroconvulsive Therapy, Task Force Report 14*, 1978, American Psychiatric Association, Washington D. C.
Boureau J., *La sismothérapie moderne sous narcose et curarisation*, 1980, Doin, Paris.
Cerletti U., Bini L., *Arch. Gen. Neurol. Psichiatr. Psicoanal.*, 1938, **19**, 266.
Cooper S. J., Kelly J. G., King D. J., *Br. J. Psychiatry*, 1985, **147**, 23.
Cronholm B., Ottosson J. O., *Acta Psychiatr. Scand.*, 1960, Suppl. **145**.
Greenblatt M., Grosser G. H., Wechsler H., *Am. J. Psychiatry*, 1964, **120**, 935.
Gregory S., Shawcross C. R., Gill D., *Br. J. Psychiatry*, 1985, **146**, 520.
Kendell R. E., *Br. J. Psychiatry*, 1981, **139**, 265.
Lancaster N., Steinert R., Frost I., *J. Ment. Sci.*, 1958, **104**, 221.
Loo H., Colonna L., Petit M., in *Encyclopédie médico-chirurgicale, Psychiatrie*, 1979, Paris, 37820 E10.
Major L. F., *Psychiatr. Clin. North Am.*, 1984, **7**, 611.
Maletzky B. M., *Compr. Psychiatry*, 1978, **19**, 541.
Salzman C., *Am. J. Psychiatry*, 1980, **137**, 1032.
Salzman C., *Psychiatr. Clin. North Am.*, 1982, **5**, 191.
Standish-Barry H. M., Deacon V., Snaith R. P., *Acta Psychiatr. Scand.*, 1985, **71**, 269.

MASSIMO CUZZOLARO

SHOCK TOSSICO, SINDROME DA

F. *syndrome par choc toxique*. - I. *toxic shock syndrome*. - T. *toxischer Schock-Syndrom*. - S. *sindrome por choque tóxico*.

SOMMARIO

Definizione

La sindrome da shock tossico [s.s.t.] è una entità patologica caratterizzata clinicamente da inizio brusco, febbre elevata, vomito, diarrea, *rash* eritematoso mucocutaneo e grave ipotensione che può giungere, in alcuni casi, allo shock intrattabile.

La grande maggioranza dei casi di s.s.t. si è verificata negli anni 1979-80, in giovani donne che facevano uso, durante il ciclo mestruale, di tamponi assorbenti endovaginali.

Anche se la patogenesi della s.s.t. non è stata ancora completamente chiarita, sembra certo che essa sia da mettere in relazione con l'infezione da parte di un ceppo di *Staphylococcus aureus* produttore di esotossina.

Etiologia e patogenesi

Lo *Staphylococcus aureus* è stato isolato dalla vagina di circa il 90% delle donne affette da s.s.t. In quasi tutti gli altri casi, che non riguardavano donne nel periodo mestruale, sono state identificate infezioni di tipo focale sostenute dallo stesso germe. In più dei 2/3 dei casi lo stafilococco aureo isolato apparteneva al I gruppo di tipizzazione fagica. D'altra parte, le emocolture effettuate su pazienti con s.s.t. hanno sempre dato esito negativo, per cui è stato postulato che lo stafilococco esplichi la propria azione patogena attraverso la produzione locale di una tossina responsabile di effetti a distanza, così come avviene, ad es., nei casi di tossinfezione alimentare sostenuti dallo stesso germe. Tra le varie tossine prodotte dai ceppi di stafilococco isolati in corso di s.s.t., due sembrano effettivamente essere in qualche modo correlate con la sindrome, anche se nessuna di queste è stata in grado di riprodurla esattamente negli animali da esperimento: l'esotossina pirogenica C (p. m. 22.000) e l'enterotossina F (p. m. 20.000).

In realtà, non è stata ancora esclusa completamente la possibilità che altri microrganismi, o altri fattori non identificati, anche in associazione con lo stafilococco aureo o con la sua tossina, possano essere coinvolti nella patogenesi della s.s.t.

Per quanto riguarda il ruolo dei tamponi assorbenti endovaginali, varie teorie sono state formulate; la più soddisfacente sotto il profilo concettuale sembra quella

Digitized by Google

che imputa ai tamponi assorbenti la responsabilità di ulcerazioni o microlesioni della mucosa vaginale favorenti lo sviluppo di ceppi di *Staphylococcus aureus* già presenti nella vagina come parte della normale flora batterica. Più dannosi, in questo senso, sembrano essere i tamponi con elevatissimo potere assorbente che, d'altra parte, sono stati ritirati dal mercato nord-americano alla fine del 1980, evento che ha prodotto un calo verticale delle notifiche di s.s.t., dimostrando in modo indiscutibile la responsabilità di questo tipo di tamponi nella genesi della sindrome.

Epidemiologia

I primi numerosi casi chiaramente definiti come s.s.t. hanno cominciato a essere raccolti nel gennaio 1980 dai *Centers for Disease Control* (CDC) di Atlanta, U.S.A., anche se uno studio epidemiologico retrospettivo ha dimostrato che tra il 1970 e il 1982 si erano già verificati almeno 1700 casi di s.s.t., variamente classificati, e anche se una sindrome clinica nota come «scarlattina stafilococcica» era stata già descritta in passato. Inoltre, nel 1978, Todd *et al.* avevano definito con molta precisione la s.s.t. in una casistica di bambini.

Durante il 1980 e parte del 1981 sono stati segnalati negli U.S.A. 1330 casi, per il 93% occorsi in donne durante il ciclo mestruale (fig. 1). L'età media dei pazienti era di 22,9 anni. Il picco «epidemico» della s.s.t. osservato durante il 1980 e parte del 1981 è da attribuirsi sia a un aumento reale dei casi della malattia sia all'aumento dell'attenzione di medici ed epidemiologi verso questa condizione morbosa.

Successivamente, il ritiro dal commercio di un particolare tipo di tamponi endovaginali e una più completa informazione sul corretto uso di questi, hanno contribuito al rapidissimo decrescere delle segnalazioni di s.s.t. verificatosi a partire dalla fine del 1981.

Attualmente, l'incidenza della malattia negli U.S.A. è di circa 3-8 casi per 100.000 donne in età mestruale per anno con una mortalità del 3% circa. Non è nota, invece, l'incidenza attuale della s.s.t. in Italia.

Manifestazioni cliniche

I criteri per la definizione di caso di s.s.t. sono presentati nella tab. 1; tutti e sei i criteri devono essere soddisfatti perché si possa classificare un caso come s.s.t. ai fini epidemiologici.

Dal punto di vista clinico, la malattia si presenta sempre con inizio brusco e preciso, al punto che, in genere, le pazienti ricordano con grande esattezza quello che stavano facendo nel momento in cui la malattia è iniziata.

Il primo sintomo è generalmente una sensazione di estremo malessere, anche se febbre elevata, brividi, cefalea, mialgie, dolore addominale, nausea, vomito o diarrea sono talvolta state le singole manifestazioni iniziali della s.s.t. Tutti questi sintomi, comunque, si presentano entro 24-48 h dall'inizio, accompagnati da marcata ipotensione arteriosa, con notevole componente ortostatica. Contemporaneamente, si sviluppa una manifestazione esantematica - mucocutanea, generalmente a tipo «scottatura solare», più raramente di tipo morbilliforme, che può non risparmiare alcuna parte della faccia, del tronco e delle estremità. L'esantema è accompagnato da congiuntivite e da «lingua a lampone». Dopo circa 7-10 giorni la cute va incontro a desquamazione, soprattutto a livello delle palme delle mani e delle piante dei piedi. Raramente è presente linfoadenopatia. Inoltre, nel corso di s.s.t. la paziente può presentare una notevole alterazione dello stato di coscienza e apparire molto disorientata.

Le complicazioni più severe della s.s.t. includono il polmone da shock (*Adult Respiratory Distress Syndrome*), l'insufficienza renale acuta, la miocardite e la gangrena delle dita.

Nel corso della malattia gli esami di laboratorio mo-

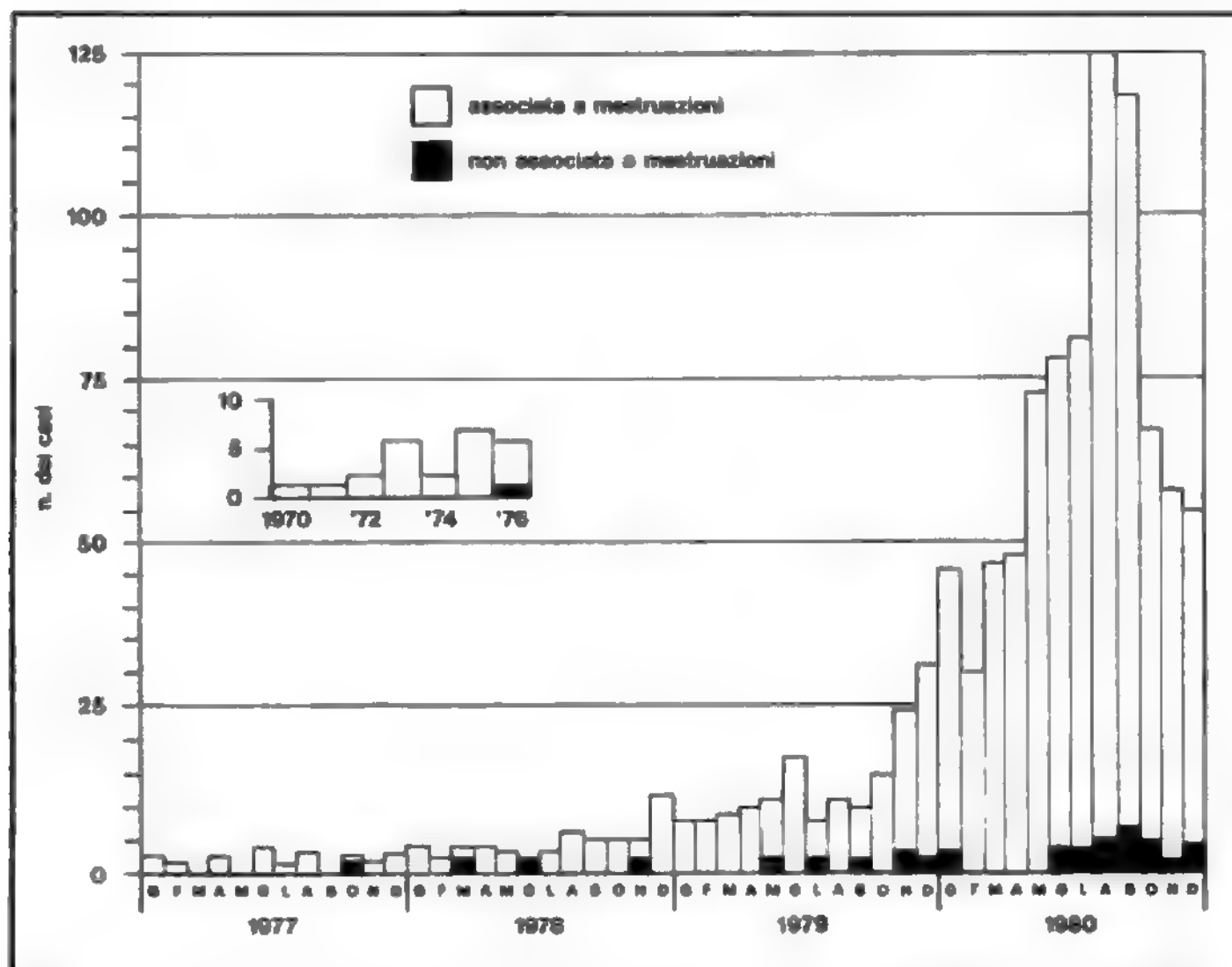



Fig. 1. Casi di s.s.t. osservati negli U.S.A. nel periodo gennaio 1977-dicembre 1980. (*Da Medicina - Riv. E.M.I., 1982, 2, 463*).

TAB. I. CRITERI PER LA DEFINIZIONE EPIDEMIOLOGICA DI CASO DI SINDROME DA SHOCK TOSSICO

1. Febbre (≥ 38,9 °C)
2. Esantema maculare eritrodermico diffuso
3. Desquamazione cutanea dopo 1-2 settimane
4. Ipotensione arteriosa (≤ 90 mmHg)
5. Coinvolgimento di almeno 3 dei seguenti organi o sistemi:
   a) apparato gastrointestinale (vomito e/o diarrea)
   b) apparato muscolare (forti mialgie o CPK elevata)
   c) membrane mucose (iperemia vaginale, orofaringea o congiuntivale)
   d) reni (iperazotemia o ipercreatininemia)
   e) fegato (iperbilirubinemia, alterazioni delle transaminasi)
   f) sangue (piastrine ≤ 100.000/mm³)
   g) S.N.C. (disorientamento e/o alterazione della coscienza)
6. Negatività degli esami colturali di sangue, liquor e secrezioni orofaringee e negatività dei test sierologici per la leptospirosi, il morbillo e la febbre delle Montagne Rocciose

strano spesso elevazione della creatininemia e dell'azoto ureico, trombocitopenia, ipocalcemia, iperbilirubinemia, alterazione delle transaminasi, leucocitosi neutrofila, proteinuria ed ematuria. Più raramente sono presenti altre anormalità ematochimiche, quali alterazioni degli elettroliti, ipoalbuminemia e alterazione dei test della coagulazione fino a configurare il quadro della coagulopatia da consumo.

Diagnosi differenziale

La diagnosi di s.s.t. è generalmente clinicoepidemiologica, ed è basata soprattutto sul dato anamnestico della sua insorgenza nel corso del periodo mestruale.

Non sono disponibili test di laboratorio specifici per la sindrome, anche se, come già accennato, le colture prelevate a livello vaginale o a livello di infezioni focali, danno quasi sempre origine all'isolamento di ceppi di *S. aureus*.

La sindrome va comunque differenziata, soprattutto in fase iniziale, da altre condizioni patologiche di tipo febbrile accompagnate da manifestazioni esantematiche, come, ad es., la scarlattina, la sepsi meningococcica, la mononucleosi infettiva, il morbillo, la leptospirosi, la malattia di Kawasaki e la febbre delle Montagne Rocciose. In alcuni casi, la s.s.t. è stata confusa con varie affezioni addominali associate a quadri di addome acuto, al punto che le pazienti sono state sottoposte a laparotomia esplorativa.

Terapia e profilassi

La terapia della s.s.t. è fondamentalmente sintomatica e basata soprattutto sulla correzione del grave stato ipotensivo, attraverso la somministrazione e. v. di soluzioni saline e *plasma expanders*. È comunque quasi sempre consigliabile il ricovero dei pazienti in centri di terapia intensiva dove sia eventualmente possibile ricorrere alla ventilazione assistita o alla emodialisi.

L'uso di antibiotici specifici, come le penicilline o le cefalosporine resistenti alle β-lattamasi, non sembra modificare il decorso clinico della malattia anche se l'antibioticoterapia si è comunque rivelata utile per evitare le frequenti recidive di s.s.t.

Dal punto di vista profilattico è importante che le pazienti che abbiano presentato s.s.t. si astengano dall'uso di tamponi assorbenti endovaginali e periodicamente si sottopongano a colture vaginali per verificare la completa eradicazione dello *S. aureus*. D'altra parte si deve raccomandare a tutte le donne in età mestruale di utilizzare i tamponi endovaginali in modo discontinuo durante il periodo del ciclo.

Bibliografia

Fisher R. F. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1981, **94**, 156.
Reingold A. L. *et al.*, *Lancet*, 1982, **1**, 1.
Schlech III W. F. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1982, **248**, 835.
Shands K. N., *Toxic Shock Syndrome*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine - Update IV*, 1983, McGraw-Hill, New York.
Todd J. K. *et al.*, *Lancet*, 1978, **2**, 1116.

STEFANO VELLA

SHULMAN, MALATTIA DI

Sin.: sindrome di Shulman; fascite eosinofila; miosite eosinofila; polimiosite eosinofila; pseudosclerodermia con eosinofilia.

Definizione

Malattia a etiologia sconosciuta e a patogenesi verosimilmente disreattiva, caratterizzata fondamentalmente da spiccata eosinofilia periferica e midollare, ipergammaglobulinemia e alterazioni del tegumento sostenute da infiltrazione cellulare a livello della fascia muscolare.

Generalità

È una malattia rara (circa 30 casi descritti fino a oggi) che colpisce soggetti di ambo i sessi, dall'infanzia all'età avanzata. È stata descritta per la prima volta nel 1974 da L. E. Shulman in due pazienti di sesso maschile che presentavano alterazioni similsclerodermiche degli arti associate a eosinofilia periferica, ipergammaglobulinemia, eosinofilia e plasmocitosi midollare.

Successivamente ne è stata proposta la denominazione «fascite eosinofila» (Rodnan, 1975) per le alterazioni istologiche della fascia muscolare, peraltro già osservate da Shulman.

Meno appropriati e usati sono gli altri sinonimi (Serratrice *et al.*, 1980).

Etiologia

L'etiologia permane sconosciuta nonostante le numerose indagini eseguite nei casi riconosciuti, peraltro, come già indicato, rari. La presenza di spiccata eosinofilia suggerisce una condizione di ipersensibilità a una tossina o a un agente chimico non ancora definiti; a favore di quest'ultima ipotesi è l'esistenza di casi comparsi a seguito di terapia con difenilidantoina.

Patogenesi

La patogenesi è verosimilmente complessa ma con ogni probabilità un ruolo preminente è svolto da fattori immunologici, come indicato dalla costante presenza di ipergammaglobulinemia e di infiltrato infiammatorio costituito da cellule immunocompetenti, nonché dalla frequente presenza nelle sedi di lesione di immunoglobuline e complemento e dalla positività di alcuni test di laboratorio indicanti un'alterata reattività immunologica di tipo autoimmune.

Un dato caratteristico è l'insorgenza della malattia in seguito a sforzi fisici intensi (o traumi). Il meccanismo con il quale questo stress muscolare determina l'insorgenza della malattia non è tuttora chiarito: esso potrebbe semplicemente rendere manifesta una situazione subclinica già esistente (Kaplinsky *et al.*, 1980).

Digitized by Google

Quadro clinico

Caratteristiche comuni a tutte le osservazioni fino ad ora riportate sono le seguenti:

a) insorgenza improvvisa in seguito a sforzo fisico intenso, inabituale, o a trauma;

b) una fase iniziale caratterizzata soltanto da dolori e parestesie a livello degli arti, ma talvolta anche del tronco, e da astenia;

c) successivamente, aumento di consistenza della cute e sua aderenza agli strati sottostanti; essa appare rilevata, ma di aspetto normale, in corrispondenza delle zone sede di dolore e di parestesie. Tali lesioni, spesso simmetriche, risparmiano di solito le parti distali degli arti; seppur raramente, possono essere interessate zone periarticolari con conseguente difficoltà al movimento;

d) assenza del fenomeno di Raynaud e di alterazioni viscerali (il che permette la diagnosi differenziale con la sclerosi sistemica progressiva o sclerodermia [v.]).

L'esame neurologico può rivelare iporeflessia degli arti interessati. L'esame elettromiografico dei muscoli colpiti può mostrare un tracciato di tipo interferenziale di grande ampiezza, con aumento dei potenziali polifasici, mentre costantemente normali sono le velocità di conduzione, motoria e sensitiva.

Considerando la completa assenza di segni di flogosi muscolare, tali alterazioni elettromiografiche, quando presenti, sono verosimilmente dovute alla compressione esercitata dall'infiltrato cellulare sulle fibrocellule muscolari.

È opportuno ricordare che, se pur raramente, la malattia di Shulman può associarsi ad altre patologie con conseguenti modificazioni della prognosi e della terapia. Sono stati descritti casi associati a tiroidite di Hashimoto, tireotossicosi, porpora trombocitopenica idiopatica. È stato riportato un caso con fenomeno di Raynaud, sindrome del tunnel carpale e sindrome di Sjögren. È stato inoltre segnalato un caso in cui la malattia è evoluta (o si è complicata) in una fatale anemia aplastica.

Esami di laboratorio

I principali segni di laboratorio sono un'elevata velocità di eritrosedimentazione, un'ipergammaglobulinemia di grado variabile e soprattutto una costante leucocitosi dovuta prevalentemente ad aumento dei polimorfonucleati eosinofili (fino a 4000/mm^3; valore normale 50-400/mm^3). Incostante è la presenza di fattore reumatoide, di autoanticorpi antinucleo e di immunocomplessi circolanti.

Fig. 1. Fascite eosinofila. Biopsia cutaneomuscolare del braccio: dall'alto in basso, gli strati cutanei, il sottocute e la fascia muscolare. Si nota ispessimento fibroso del derma profondo e del sottocutaneo che si estende alla fascia muscolare (epimisio). Presenza di infiltrati costituiti da cellule mononucleate e polimorfonucleate nelle sedi di fibrosi e anche nel derma superficiale. (10×, ematossilina-eosina). (*Osservazione del Dr. G. C. Cori, Ist. Anatomia ed Istologia Patologica, Univ. «La Sapienza», Roma*).

Fig. 2. Dettaglio, a maggior ingrandimento, dell'infiltrato cellulare in corrispondenza dell'epimisio. Si noti l'abbondanza di polimorfonucleati eosinofili e linfociti nell'infiltrato. (450×, ematossilina-eosina). (*Osservazione del Dr. G. C. Cori, Ist. Anatomia ed Istologia Patologica, Univ. «La Sapienza», Roma*).

Anatomia patologica

L'esame istologico è fondamentale per la diagnosi. È necessario eseguire una biopsia cutaneomuscolare allestendo le sezioni istologiche sul pezzo bioptico intero sì da evitare la frammentazione della fascia muscolare (epimisio). L'osservazione dei preparati istologici al microscopio ottico dimostra assenza di alterazioni degli strati cutanei, mentre l'epimisio appare ispessito e sede di un infiltrato linfomonocitario contenente plasmacellule, polimorfonucleati eosinofili (che possono anche mancare) e mastcellule, spesso a disposizione perivascolare, che può anche estendersi nel perimisio e fra le singole fibrocellule muscolari che appaiono, peraltro, indenni (figg. 1 e 2).

Prognosi

È buona, con remissioni spontanee o, dopo terapia, a volte anche definitive; può ovviamente peggiorare la prognosi ogni associazione fra quelle sopra citate, con particolare riguardo all'anemia aplastica e all'endocardite fibroplastica di Loeffler (v. sotto).

Terapia

La terapia va diretta principalmente a ottenere la riduzione dei polimorfonucleati eosinofili circolanti. Infatti la m. di S., come tutte le altre condizioni caratterizzate da un'eosinofilia «significativa» (> 1500/mm^3) (tab. I) può complicarsi con una particolare forma di miocardiopatia restrittiva, nota come *endocardite fibroplastica di Loeffler*, la cui patogenesi è attribuita a infiltrazione eosinofila del miocardio di entità direttamente proporzionale al grado di eosinofilia periferica. Va ricordato che anche numerosi farmaci possono determinare eosinofilia ematica, peraltro non significativa (tab. II) (Heilmann, 1982).

Il trattamento è basato essenzialmente sull'uso dei corticosteroidi, che hanno, tra le loro molteplici azioni farmacologiche, la proprietà di ridurre il numero dei polimorfonucleati eosinofili circolanti. Tra i numerosi preparati disponibili in commercio, il più usato è il prednisone, alla dose di 30 mg/*die* per via orale. Di norma sono sufficienti 10 giorni di trattamento per osservare la scompar-

Digitized by Google

TAB. I. MALATTIE CHE POSSONO CAUSARE EOSINOFILIA SIGNIFICATIVA

Malattie parassitarie
Trichiniasi; idatidosi; cisticercosi; toxoplasmosi; ascaridiasi; teniasi, malaria
Malattie allergiche
Asma bronchiale; orticaria; angioedema; rinopatie; aspergillosi
Affezioni cutanee
Dermatite erpetiforme; penfigo; eczema*; psoriasi*; dermatite da contatto*
Emopatie
Leucemia mieloide cronica; anemia perniciosa; linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin
Affezioni varie
Scarlattina; panarterite nodosa; sarcoidosi; eosinofilia familiare (asintomatica); fascite eosinofila

* Rara in queste forme.

TAB. II. FARMACI CHE POSSONO CAUSARE EOSINOFILIA

Ac. acetilsalicilico	Isoniazide
Indometacina	Imipramina
Fenilbutazone	Clorpropamide
Sali d'oro	Methotrexate
Penicilline	Azatioprina
Eritromicina	Sulfamidici

sa dei segni sia clinici, sia di laboratorio. Il ciclo terapeutico dovrà essere ripetuto a ogni ricomparsa di segni di malattia, con particolare riguardo all'eosinofilia periferica. Remissioni definitive sono state osservate, nella maggior parte dei casi, in un arco di tempo che va da 1 a 4 anni.

Bibliografia

Heilmann E., *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1982, **107**, 665.
Kaplinsky N., Revach M., Katz W. A., *J. Rheumatol.*, 1980, **7/4**, 536.
Rodnan G. P., Di Bartolomeo A. G. *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 1975, **18**, 422.
Serratrice G., Pellissier J. F. *et al.*, *J. Rheumatol.*, 1980, **7/2**, 199.
Shulman L. E., *J. Rheumatol. (Suppl.)*, 1974, **1**, 46.
Tonietti G., Squarcia O., Catella F., *Fed. Med.*, 1983, **7**, 692.

GIORGIO TONIETTI E OTTORINO SQUARCIA

SHY-DRAGER, SINDROME DI

Introduzione
La sindrome di Shy-Drager, descritta nel 1960, è caratterizzata da ipotensione ortostatica, disturbi neurovegetativi e segni neurologici cerebellari e/o extrapiramidali, globalmente riconducibili ad atrofia multisistemica. Quest'ultima espressione designa quadri neurologici che possono originare da combinazioni di lesioni degenerative a carico dei sistemi extrapiramidale, olivopontocerebellare e, talvolta, anche spinocerebellare, piramidale e motoneuronale periferico.

Quando l'atrofia multisistemica si associa a una disfunzione autonoma progressiva configura la s. di S.-D. propriamente detta, caratterizzata da lesioni anatomopatologiche, a livello cerebrale, sovrapponibili a quelle tipiche dell'atrofia olivopontocerebellare e della degenerazione striatonigrale.

Nella s. di S.-D. l'ipotensione è caratterizzata da un comportamento fisiopatologico di tipo centrale, riconducibile a una disfunzione pregangliare, con livelli plasmatici normali di noradrenalina a riposo e bassi solo dopo sforzo, normale risposta pressoria alla noradrenalina, normale risposta pressoria alla tiramina (v. IPOTENSIONE ARTERIOSA, *classificazione e vari tipi di ipotensione*, VIII, 485).

La sintomatologia neurologica motoria può presentarsi in forme parziali, tra cui le più frequenti sono quelle legate ad atrofia del sistema olivopontocerebellare, caratterizzate dal prevalere di una patologia di tipo cerebellare, e quelle legate a degenerazione striatonigrale, nelle quali dominano sintomi di tipo parkinsoniano, in assenza di corpi di Lewy (inclusioni citoplasmatiche eosinofile ricche di proteine) all'esame autoptico.

Possono inoltre aversi disturbi piramidali e/o del motoneurone periferico.

Sintomatologia
I sintomi che caratterizzano la s. di S.-D. possono essere raggruppati come segue.

Sintomi riferibili a disfunzione nell'ambito del sistema nervoso autonomo. – Ipotensione posturale con possibilità di sincope in ortostatismo senza accelerazione del battito cardiaco né altri segni premonitori (sbadiglio, nausea, aumento della sudorazione), ipo- o anidrosi con intolleranza al calore, impotenza, nicturia, incontinenza urinaria e perdita di tono dello sfintere rettale, oppure ritenzione urinaria e stipsi ostinata, talora alterata funzionalità della muscolatura intrinseca dell'occhio (anisocoria, torpidità del riflesso pupillare) e atrofia iridea.

Sintomi extrapiramidali. – Rigidità, ipo-amimia, tremore a riposo, riduzione dei movimenti pendolari durante la marcia.

Sintomi cerebellari. – Andatura barcollante, a base allargata, disturbi della coordinazione e dell'eumetria, disartria.

Oftalmoplegie estrinseche. – Diplopia, ptosi palpebrale, ridotta convergenza.

Sintomi piramidali. – Per lo più sono alquanto sfumati (iperreflessia osteotendinea, scomparsa dei riflessi addominali, Babinski).

Sintomi indicanti un interessamento del motoneurone spinale. – Fascicolazioni, atrofia dei muscoli distali degli arti, segni elettromiografici e aspetti istopatologici (alla biopsia muscolare) di lesione neurogena.

Sintomi sensitivi. – Talora presenti (compromissione della sensibilità vibratoria).

Decorso e prognosi
L'età di esordio della malattia varia tra i 37 e i 75 anni, con media intorno ai 55 anni e prevalenza fra il 5° e il 7° decennio. Il decorso può essere rapido e inabilitante, o lento e benigno. Il primo sintomo può essere uno qualsiasi dei sintomi tipici della malattia conclamata. Il più delle volte, però, la malattia inizia, negli uomini, con perdita della *libido*, impotenza, nicturia, ritenzione e/o incontinenza urinaria.

I sintomi urinari vengono spesso imputati a cause prostatiche e conducono sovente a interventi chirurgici sulle basse vie urinarie. La prostatectomia transuretrale può talvolta attenuare temporaneamente i sintomi. Nelle donne l'esordio è talora più insidioso, con sintomi alquanto sfumati e generici, come dimagrimento, astenia genera-

Digitized by Google

lizzata, adinamia, amenorrea. Questi disturbi, soprattutto se coincidono con l'epoca della menopausa, possono fuorviare a lungo una corretta diagnosi.

Compaiono poi i disturbi legati all'ipotensione ortostatica: vertigini, offuscamento della vista nel passaggio dalla posizione supina a quella seduta o in piedi, eventualmente oliguria. Le sincopi in ortostatismo, talvolta accompagnate da convulsioni, compaiono in una fase più o meno avanzata della malattia, ma qualche volta aprono il quadro sintomatologico.

I sintomi neurologici somatici possono talvolta segnare l'inizio del quadro clinico, ma nella grande maggioranza dei casi sono tardivi rispetto ai sintomi vegetativi, potendo comparire a distanza di qualche anno dall'esordio di questi.

La comparsa dei sintomi neurologici somatici arreca un notevole aggravamento delle condizioni di questi pazienti, già rese precarie dai disturbi autonomici, e in special modo da quelli sfinterici e dall'ipotensione ortostatica, accelerando così il processo di deperimento del paziente.

La morte sopravviene il più spesso per broncopolmonite, a distanza di alcuni anni dall'inizio dei sintomi (7-8 anni in media).

Sebbene il decorso della malattia sia alquanto lento, essa determina comunque un'abbreviazione della vita del paziente.

Possibilità terapeutiche

Nella s. di S.-D. sono stati proposti e sperimentati numerosi approcci terapeutici. Si tratta ovviamente di terapie esclusivamente sintomatiche, non in grado di modificare il decorso naturale della malattia.

L'ipotensione ortostatica costituisce il sintomo di gran lunga più invalidante. Non è comunque opportuno intervenire farmacologicamente fintantoché l'ipotensione è ben sopportata dal paziente. Sono infatti ancora tollerabili, senza disturbi significativi, pressioni sistoliche intorno ai 70 mmHg in ortostatismo, poiché non sono in genere alterati, in ambito disautonomico, i meccanismi di autoregolazione del flusso ematico cerebrale.

La somministrazione di amine simpaticomimetiche dirette (noradrenalina, midodrina, fenilefrina) e indirette (efedrina, anfetamina, tiramina), da sole o associate a IMAO (tranilcipromina, fenelzina) è stata oggi per lo più abbandonata per l'incostante efficacia e il pericolo di crisi ipertensive in rapporto all'ipersensibilità dei recettori vascolari adrenergici denervati.

Tale rischio è più marcato con l'uso di amine ad azione diretta, nei soggetti in cui prevale una lesione di tipo postgangliare, segnalata da bassi livelli plasmatici di noradrenalina endogena, rilevabili già a riposo oltre che in ortostatismo e dopo sforzo.

Questi soggetti rispondono poco alla tiramina e alle altre amine indirette che sono invece più efficaci nei casi in cui prevale la degenerazione del neurone pregangliare (caratterizzati da livelli di noradrenalina normali a riposo e bassi solo dopo sforzo).

Molto usato, soprattutto nei paesi anglosassoni, è il 9-fluoroidrocortisone, somministrato giornalmente in dosi comprese tra 0,1 e 0,3 mg. Questo mineralcorticoide di sintesi sembra agire favorendo, a livello renale, la ritenzione di sodio, e quindi di acqua, nonché aumentando la sensibilità dei recettori adrenergici alle catecolamine endogene. Vanno tuttavia segnalati alcuni importanti effetti collaterali, come la formazione di edemi e la comparsa di ipertensione in ortostatismo.

Nel complesso è da preferire, rispetto all'impiego di presidi farmacologici, la prescrizione di alcune semplici ma efficaci norme igienico-dietetiche, quali: *a*) il dormire con il capo e il tronco sollevati per ridurre la nicturia e la conseguente ipovolemia mattutina; *b*) una dieta ricca di sodio; *c*) l'impiego di calze elastiche che riducano l'accumulo di sangue nelle vene degli arti inferiori e favoriscano così il ritorno venoso.

V. anche: NEUROVEGETATIVO SISTEMA (X, 996).

Bibliografia

Bannister R., Oppenheimer D. R., *Brain*, 1972, **95**, 457.
Bradbury S., Eggleston C., *Am. Heart J.*, 1925, **1**, 73.
Johnson R. H., *Cardiology*, 1976, **61**, Suppl. 1, 150.
Roessman U., *Primary Orthostatic Hypotension*, in Vinken P. J., Bruyn G. W. eds., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 22. *System Disorders and Atrophies*, part II, 1975, Elsevier/North Holland, Amsterdam, p. 231.
Schwarz G. A., *Dysautonomic Syndromes in Adults*, in Vinken P. J., Bruyn G. W. eds., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 22, part II, 1975, Elsevier/North Holland, Amsterdam, p. 243.
Shy G. M., Drager G. A., *Arch. Neurol.*, 1960, **2**, 511.

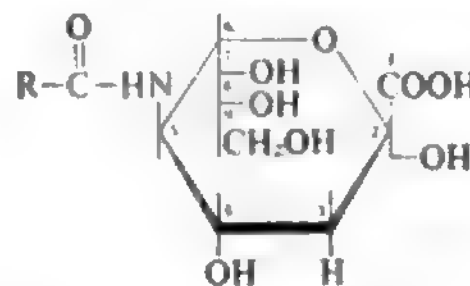
ANTONIO CAROLEI ED ELVIRA D'ALOJA

SIALICI ACIDI

F. *acides sialiques.* - I. *sialic acids.* - T. *Sialinsaüre.* - S. *ácidos siálicos.*

SOMMARIO

Chimica

Il termine *acidi sialici* designa tutti i derivati N- e O-acilici dell'ac. neuraminico (ac. 5-amino-3,5-dideossi-D-glicero-D-galatto-2-nonulosonico), il quale non si trova libero in natura. Attualmente sono stati identificati nei materiali biologici 23 derivati dell'ac. neuraminico (Neu), che differiscono per la differente natura e posizione dei sostituenti sugli atomi N-5 e O-4,O-7,O-8 e O-9. I sostituenti più comuni sono rappresentati dai gruppi acetile (Ac) e glicolile (Gc); con molto minor frequenza ricorrono gruppi metilici, solfato, fosfato. Il più comune dei derivati è l'ac. N-acetilneuraminico (Neu5Ac,NANA). Esso rappresenta il precursore degli altri ac. s. e si forma nelle cellule per condensazione enzimatica di derivati della D-mannosamina e dell'ac. piruvico. Contiene un gruppo carbossilico, acetamidico, chetonico e gruppi ossidrilici. Il carattere acido del gruppo carbossilico è notevolmente forte, a causa della vicinanza del gruppo carbonilico: i valori di pKa sono rispettivamente 2,6 per l'ac. N-acetilneuraminico e 2,75 per l'N-glicolilneuraminico.

$R = CH_3$: ac. N-acetilneuraminico (Neu5Ac)
$R = CH_2OH$: ac. N-glicolilneuraminico (Neu5Gc)

Distribuzione in natura e nell'organismo

Come regola, gli ac. s. sono presenti in natura in forma legata con legame glicosidico, come unità strutturali di

Digitized by Google

oligosaccaridi, omo- ed eteropolisaccaridi, glicolipidi e glicoproteine. In tutti questi composti gli ac. s. sono legati chetosidicamente a D-galattoso,N-acetil-D-galattosamina,N-acetil-D-glicosamina, o a un altro residuo di ac. s. Gli ac. s. sono largamente distribuiti in tutti i *vertebrati*: pesci, anfibi, rettili, uccelli. Sino a ora non è stata trovata nessuna specie di *mammiferi* priva di ac. s.

Sialiloligosaccaridi acidi si trovano in elevate concentrazioni nel latte e nel colostro: oltre a sialillattoso sono rilevabili anche oligosaccaridi più grandi e ramificati.

L'urina normale di ratto e uomo contiene isomeri di sialillattoso e sialil-N-acetillattosamina. Le glicoproteine sieriche contengono tutte ac. s. responsabili del carattere acido delle stesse e che possono originare microeterogeneità elettroforetica. Ac. s. sono tra i costituenti delle catene eterosaccaridiche delle mucoglicoproteine (mucine) prodotte da ghiandole salivari, trachea, polmone, stomaco, colon; sono presenti nel muco cervicale, nelle secrezioni biliari. Ac. s. sono importanti componenti delle glicoproteine di membrana: l'analisi delle frazioni subcellulari di membrana ha dimostrato la presenza di Neu5Ac in tutte le frazioni delle cellule in coltura e degli estratti di tessuto.

Il recente interesse nella correlazione fra contenuto di ac. s. e vita media degli eritrociti circolanti in vari mammiferi ha portato a una più dettagliata analisi delle glicoproteine della membrana eritrocitaria e dei loro ac. s. Gli eritrociti umani contengono solo Neu5Ac: la glicoforina, la principale sialoglicoproteina della membrana, contiene 15 catene eterosaccaridiche legate O-glicosidicamente, correlate alla struttura dell'antigene T, sialilato, e una catena glicidica complessa biantennale legata N-glicosidicamente all'asparagina e contenente pure ac. s. Sialoglicoproteine sono presenti nelle membrane di piastrine e linfociti. L'analisi degli ac. s. nel cervello ha rivelato che per circa il 30% sono associati a glicoproteine; glicoproteine del latte e del colostro contengono ac. s. Pure nelle urine sono presenti glicoproteine e glicopeptidi ricchi di ac. s.: una tipica glicoproteina urinaria è la glicoproteina di Tamm-Horsfall, che nel caso dell'uomo contiene circa il 5% di Neu5Ac. Un grande numero di enzimi, appartenenti principalmente alle classi delle ossidoriduttasi, transferasi e idrolasi, sono glicoproteine: di queste, circa il 50% contiene ac. s. del tipo Neu5Ac e Neu5Gc. Neu5Ac è pure presente in molti ormoni. I complessi lipoproteici implicati nel trasporto dei lipidi consistono di apoproteine in parte contenenti sialooligosaccaridi, oltre a gangliosidi (v. SFINGOLIPIDI). Sialoglicoproteine sono pure state isolate da numerosi tessuti connettivi. I gangliosidi sono un ampio gruppo di glicolipidi contenenti ac. s., composti da sialooligosaccaridi e lipidi; essi si trovano prevalentemente nel tessuto nervoso. La presenza di ac. s. nei *virus* non è molto diffusa: si tratta, comunque, di Neu5Ac, presente in glicoproteine e glicolipidi. A pochi esempi è limitato il ritrovamento di ac. s. nei *batteri* e nei *protozoi*, mentre non ne è ancora dimostrata in modo conclusivo la presenza in *funghi*, *alghe* e *piante*. Come detto, la maggior parte degli ac. s. è stata ritrovata in forma legata, ma vi sono tessuti e secrezioni contenenti livelli di ac. s. liberi relativamente costanti, anche se piuttosto variabili da un tessuto a da una secrezione all'altra.

Funzioni

Gli ac. s. sono costituenti essenziali di molte glicoproteine, glicopeptidi e glicolipidi. La loro ampia distribuzione in glicoconiugati di differente origine indica che a questo zucchero sono associate una grande varietà di funzioni biologiche.

Ruolo nell'adesione cellulare

È ampiamente accettato che gli ac. s., a causa della loro posizione terminale nelle catene glicidiche dei glicoconiugati di membrana, siano coinvolti nell'adesione cellulare. Essi, inoltre, contribuiscono grandemente alla carica negativa superficiale delle cellule, che ha come conseguenza una possibile repulsione elettrostatica come descritto per piastrine ed eritrociti. Inoltre, queste cariche negative sono responsabili della formazione di ponti, tramite il Ca^{2+}, fra cellule muscolari adiacenti (embrione di pollo).

Analogamente, l'ancoraggio sia dell'endotelio che dell'epitelio alla membrana basale glomerulare è facilitato dall'ac. s. È noto che la desialilazione induce variazioni conformazionali, e questo fenomeno non è limitato ai glicoconiugati solubili. Fibroblasti di derma di ratto trattati con neuraminidasi (v.) presentano un aumentato grado di deformabilità, perché, si ritiene, l'ac. s. controllerebbe il «tono» della membrana; analogo fenomeno è presentato dalla membrana plasmatica epatica. Pare quindi ragionevole concludere che gli ac. s. abbiano effetto stabilizzante sulla conformazione delle glicoproteine (v.). Si stanno accumulando evidenze che indicano che l'Neu5Ac sia associato con una varietà di alterazioni osservate nelle cellule tumorali, sebbene i risultati siano in parte contraddittori. Sembra esistere una correlazione positiva fra l'aumento del contenuto di ac. s. legato alla membrana plasmatica e la potenzialità metastatica in alcune linee cellulari, mentre la perdita delle proprietà metastatiche è accompagnata da una diminuzione del contenuto di ac. s. sulla superficie cellulare.

Influenza sulla vita media dei componenti del sangue

Diversi studi hanno mostrato che il contenuto di ac. s. legato alla membrana dipende dall'età degli eritrociti. Le cellule immature o giovani posseggono un numero maggiore di residui di ac. s., mentre l'invecchiamento ne riduce il numero.

Malgrado alcuni risultati contraddittori, l'Neu5Ac è ancora il più probabile candidato nel determinare la vita media degli eritrociti. Il trattamento degli stessi con neuraminidasi, o l'iniezione i. v. di questo enzima, determina una drastica diminuzione della loro vita media in circolo: nell'uomo da 120 giorni a poche ore.

Esperimenti *in vitro* rilevano che il riconoscimento degli asialoeritrociti ha molto in comune con la captazione delle asialoglicoproteine solubili. La desialilazione delle piastrine pure determina la loro rapida rimozione dal circolo. Vi sono valide indicazioni in base a cui l'ac. s. legato alla membrana avrebbe un importante ruolo nell'adesione e nell'aggregazione dei trombociti. I linfociti desialilati mostrano un'aumentata agglutinabilità e sono intrappolati reversibilmente nel fegato. Le glicoproteine sieriche sono eliminate prevalentemente a seguito della captazione dal fegato, processo che risulta drammaticamente aumentato se i residui di ac. s. sono rimossi per idrolisi acida o enzimatica.

Questo caratteristico comportamento è stato stabilito per orosomucoide, lattoferrina, eritropoietina, gonadotropina corionica umana, ormone follicolostimolante, e più recentemente per esterasi plasmatica, plasmina, callicreina, transcortina.

Mucine del tratto gastrointestinale e bronchiale

Le mucine funzionano meccanicamente come agenti protettivi a lubrificanti a inoltre sono implicate nell'attività immunologica, nel legare lo ione Ca^{2+}, nell'agglutinazione dei batteri a nella inibizione dell'emoagglutinazione indotta da virus. Il ruolo dei residui di ac. s. in queste funzioni non è noto in tutti i casi. Nell'inibizione dell'emoagglutinazione, i residui di Neu della mucina probabilmente neutralizzano l'attività neuraminidasica del virus. Non è ancora chiarito come i residui di Neu contribuiscano alle proprietà acidoprotettive del gel formato dal muco gastrico. Comunque differenti AA. riportano che l'instillazione intragastrica di prostaglandina E_2 o di suoi analoghi, che esplicano azione protettiva verso l'ulcerazione gastrica, determina un marcato aumento della secrezione di mucine ricche di Neu5Ac.

D'altra parte, però, farmaci ulcerogeni (fenilbutazone, indometacina, spironolattone) inducono delle alterazioni della glicosilazione delle mucine, che non coinvolgono però il Neu. Si deve anche ricordare il fattore intrinseco: questa glicoproteina del succo gastrico che lega la Vit. B_{12} è inattivata dalla desialilazione e può essere riattivata dalla risialilazione o dal ripristino della carica negativa con vari scambiatori di cationi. Nella fibrosi cisti-

ca, le glicoproteine presentano un'alterazione del rapporto fucoso-Neu5Ac; oltre alle glicoproteine sieriche, anche i glicoconiugati delle secrezioni duodenali e bronchiali presentano un aumentato contenuto di ac. s. e una diminuzione di fucoso.

Altre funzioni

La coagulazione del sangue e la fibrinolisi sono processi controllati da varie glicoproteine plasmatiche ed elementi cellulari. La porzione glicidica dei fattori solubili della coagulazione, degli enzimi fibrinolitici e delle glicoproteine della membrana plasmatica del trombocita protegge la parte proteica dalla degradazione, serve a stabilizzare la struttura e partecipa alla mediazione dei segnali.

I residui terminali di ac. s. danno spesso un importante contributo a queste varie funzioni. Nei processi immunologici l'ac. s. e le attività neuraminidasica e sialiltransferasica hanno importanti proprietà di regolazione.

Anche qui l'ac. s. in posizione terminale ha, o funzioni recettoriali, o funzioni di mascheramento. I gangliosidi presentano siti di legame per il Ca^{2+}: la formazione di un complesso con lo ione, dovuta alla presenza di Neu5Ac, ha un'influenza sostanziale sulla trasmissione sinaptica e può quindi alterare l'attività cellulare. Nel caso di alcune affezioni neurologiche si verifica una diminuzione generalizzata di gangliosidi. Se lo stato di schizofrenia è trattato con successo, il contenuto di Neu5Ac raggiunge di nuovo livelli normali; il litio, che determina un miglioramento di certi stati schizofrenici e di certe psicosi maniacodepressive, induce un aumento di Neu5Ac nei gangliosidi (e glicopeptidi) dei sinaptosomi. I gangliosidi legati a membrana hanno, inoltre, un importante ruolo come recettori per diverse tossine e ormoni; ad es., nel caso del recettore per la tirotropina il legame è mediato da Neu5Ac: infatti l'attività è ridotta del 45% per trattamento del recettore solubilizzato con neuraminidasi.

Pure la captazione di serotonina da parte delle piastrine risulta diminuita dalla desialilazione. Neu5Ac è coinvolto nell'azione e nella stabilizzazione di alcuni ormoni, quali eritropoietina, gonadotropina corionica umana, ormone follicolostimolante, le cui funzioni biologiche sono annullate dalla rimozione dell'ac. s.

Metodi di determinazione

Isolamento e purificazione. – Esistono diversi metodi per isolare gli ac. s., basati sul rilascio degli stessi dai materiali che li contengono mediante idrolisi, o con acidi diluiti, o con sialidasi. Questo secondo metodo presenta parecchi vantaggi rispetto alle tecniche di idrolisi acida, che sono relativamente distruttive, e le preparazioni ottenute sono generalmente più pure. Una volta ottenuti gli ac. s. liberi in soluzione acquosa, il materiale lipidico contaminante viene allontanato mediante estrazione con etere o *n*-esano. Gli ac. s. sono poi purificati per cromatografia (v.) a scambio ionico usando in successione Dowex 50 e 2X8. La risoluzione delle varie specie di ac. s. può essere effettuata per mezzo della cromatografia di ripartizione su cellulosa; sono anche utilizzabili tecniche di cromatografia su strato sottile e di HPLC. (V. QUALITATIVA E QUANTITATIVA ANALISI).

Analisi qualitativa e quantitativa. – L'analisi colorimetrica, se opportunamente controllata, permette un'accurata e routinaria determinazione degli ac. s.: i più comuni metodi, sensibili e specifici, sono basati sull'uso di orcinolo, resorcinolo e di ac. periodico/barbiturico. Sono pure utilizzabili numerose tecniche fluorimetriche. Anche la cromatografia su strato sottile di cellulosa o silice, mono-o bidimensionale, è una preziosa tecnica analitica. La cromatografia gas-liquido è utilizzata per l'identificazione qualitativa e quantitativa e per analisi strutturali in combinazione con la spettrometria di massa, che permette la determinazione della lunghezza delle catene e del numero, del tipo e della posizione dei sostituenti N- e O-acilici. La spettroscopia di risonanza magnetica nucleare è un ulteriore metodo prezioso per lo studio delle strutture e dei legami glicosidici degli ac. s. Poiché gli ac. s., specialmente quelli presenti nelle membrane cellulari, sono coinvolti in molti processi biologici, è molto importante la loro localizzazione e quantizzazione con metodi istochimici. La colorazione degli ac. s. è possibile sia sulla base della loro relativamente alta acidità (per es., con Alcian Blue a pH 2,5, ferro colloidale, ferritina, rosso Rutenio) e sulla base dell'ossidazione delle loro catene per mezzo di periodato, sia nel classico procedimento con ac. periodico Schiff (PAS) sia coniugando i gruppi aldeidici derivanti con reagenti fluorescenti. Lectine che interagiscono specificamente con i residui degli ac. s., quali agglutinina di germe di grano (WGA), limulina e carcinoscopina, rappresentano pure utili mezzi analitici.

Bibliografia

Gottschalk A., *Glycoproteins*, 1966, Elsevier, Amsterdam.
Schauer R., *Sialic Acids*, 1982, Springer, Wien.
Tipson R. Stuart, Horton D., *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, vol. 40, 1982, Academic Press, New York.

GIOSUÈ PALLAVICINI

SIBILO: v. RESPIRATORIO APPARATO (XIII, 761).

SICOSI TRICOFITICA

Sin.: *tinea barbae* [tratto modern. dal gr. dei medici gr. *sýkosis* 'tumore', der. di *sýkon* 'fico': cfr. testo]. - F. *sycosis trichophytica*. - I. *tinea barbae*; *sycosis trichophytica*. - T. *Sycosis trichophytica*. - S. *sicosis tricofitica*.

La sicosi tricofitica è una rara infezione micotica dei peli della barba o dei baffi che si osserva soltanto nell'uomo adulto.

È dovuta, nella maggior parte dei casi, a *Trichophyton mentagrophytes* o a *T. verrucosum*, che sono miceti di origine animale; per questo l'affezione colpisce soprattutto agricoltori e allevatori di bestiame. Più raramente sono in causa altri funghi (*T. rubrum*, *T. violaceum*).

Si ritiene che le ife, partendo dall'epidermide, invadano gli strati cornei della guaina follicolare e la guaina stessa. La reazione infiammatoria perifollicolare e follicolare porterebbe a rottura delle guaine del follicolo; la successiva immissione nel derma di residui cornei invasi da ife e spore provocherebbe ulteriore flogosi.

Istologicamente si nota un processo infiammatorio aspecifico del follicolo e del derma circostante costituito da linfociti, istiociti, neutrofili, talvolta eosinofili, plasmacellule e cellule giganti. Con il PAS possono essere evidenziati i miceti all'interno e attorno ai peli.

Clinicamente la lesione elementare è la pustola, a sede follicolare, molto infiltrata. Per confluenza di più pustole si formano chiazze eritematoinfiltrative o nodulari di vari centimetri, rilevate, dure, di colorito rosso-violaceo; su queste chiazze si notano boccucce da cui fuoriesce materiale puruloide (da tutto ciò il nome: cfr. etimo), in parte ricoperte da croste sieropurulente. I peli sono spesso assenti o spezzati e facilmente asportabili con la pinza. Si può avere un focolaio unico o focolai multipli (fig. 1). Subbiettivamente è più frequente un senso di fastidio che non un vero dolore.

La sicosi micotica tende in genere alla risoluzione spontanea, che richiede, peraltro, vari mesi e lascia, di regola, una zona cicatriziale e alopecica.

In alcuni casi le manifestazioni pustolose sono più discrete, meno infiammatorie e con minor tendenza alla confluenza, mostrando così un aspetto simile a quello della sicosi piogenica (v. SICOSI VOLGARE).

La *tinea barbae* va differenziata dalla sicosi volgare, nella quale i peli non sono spezzati. La certezza viene

Fig. 1. S. t. della barba. Focolai micotici multipli.

raggiunta con l'esame microscopico dei peli parassitati, che evidenzia elementi micotici, e con l'esame colturale, che serve a identificare il micete in causa.

Il trattamento si basa sull'uso della griseofulvina, che deve essere somministrata *per os* per 4-6 settimane. In alternativa potrà essere impiegato il ketoconazolo, di recente introdotto in terapia. Possono essere d'aiuto impacchi con ac. borico, permanganato di potassio o sostanze antisettiche.

Bibliografia

Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
Demis D. J., Dobson R. L., McGuire J., *Clinical Dermatology*, 1972, Harper & Row, Philadelphia.
Lachapelle J. M., Armijo F., *Anatomo-clinical Classification of Dermatophytoses, Its Therapeutic Implications*, in *Recent Advances in Dermatology*, vol. 6, 1983, Churchill Livingstone, Edinburgh.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.
Simpson J. R., *Br. J. Dermatol.*, 1974, **90**, 697.

FRANCESCO BASSETTI

SICOSI VOLGARE

Sin.: sicosi semplice [cfr. *sicosi tricofitica*]. F. *sycosis à pyogènes*; *sycosis simple*. - I. *sycosis vulgaris*. - T. *Sycosis coccogenes*; *Sycosis vulgaris*; *Bartflechte*. - S. *sicosis simple*.

La sicosi volgare è una follicolite e perifollicolite, subacuta o cronica, della regione della barba, dovuta a germi piogeni.

L'affezione colpisce esclusivamente soggetti di sesso maschile, dopo la pubertà, ed è dovuta allo stafilococco aureo, più raramente ad altri germi. Tra i fattori predisponenti si considerano la scarsa igiene personale, la seborrea, l'uso di rasoi o pettini contaminati, la presenza di focolai infettivi cronici nasali e non meglio precisati caratteri costituzionali.

La lesione elementare è una papula rossa o una pustola, centrata da un pelo, che spesso si ricopre di una crosta. Le lesioni possono rimanere isolate e sparse ma spesso, per la comparsa di edema perilesionale e per confluenza di più elementi, si formano placche rilevate su cui si osservano lesioni pustolose (donde il nome: cfr. etimo). I peli, alla trazione, vengono via senza resistenza. Le manifestazioni divengono in genere bilaterali e ricoprono spesso le guance, il mento, il labbro superiore (fig. 1). In casi eccezionali possono essere colpite altre sedi (ascelle, pube, sopracciglia). Le lesioni persistono per mesi o più spesso per anni, con possibilità di recidive dopo la guarigione.

Una rara variante clinica è la *sicosi lupoide*, in cui il processo si estende lentamente in periferia, lasciando al centro una cicatrice atrofica, depressa, alopecica, di colore rosa-rosso-fulvo.

Istologicamente si osserva un'infiltrazione di neutrofili nella parte follicolare e, attorno al follicolo, una reazione infiammatoria formata da linfociti, plasmacellule e cellule giganti da corpo estraneo. Spesso si nota distruzione della ghiandola sebacea. Talvolta, anche il follicolo è sostituito da tessuto cicatriziale, come nella sicosi lupoide.

La s. v. deve essere differenziata dalla sicosi micotica (*tinea barbae*), in cui spesso si osservano peli troncati e il laboratorio evidenzia la presenza di funghi patogeni (v. SICOSI TRICOFITICA), e dalle pseudofollicoliti causate da peli che crescono rivolti verso l'interno. La sicosi lupoide potrà talvolta porre il problema differenziale con il lupus

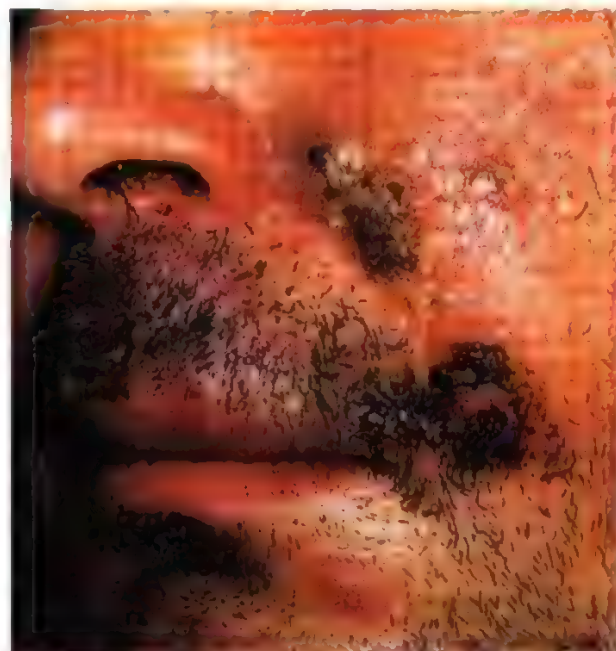



Fig. 1. S. v. di origine stafilococcica. Lesioni papulopustolose, a tratti ricoperte da croste, variamente confluenti. (*Da R. Tagliavini, Nuovo Atlante Pratico di Dermatologia e Venereologia, per gentile concessione della CIBA-GEIGY*).

Digitized by Google

volgare, in cui mancano sempre le pustole; nei casi dubbi l'istologia chiarirà la diagnosi.

La terapia si basa sull'uso di antisettici locali (impacchi di permanganato di potassio), creme antibiotiche e di antibiotici per via sistemica, per periodi di tempo variabili a seconda dei casi. La sicosi lupoide richiede di regola trattamenti più prolungati. È necessario curare ogni eventuale flogosi nasale cronica.

V. anche: FOLLICOLITE (VI, 1799).

Bibliografia

Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
Demis D. J., Dobson R. L., McGuire J., *Clinical Dermatology*, 1972, Harper & Row, Philadelphia.
Lever W., Schaumburg-Lever G., *Histopathology of the Skin*, 1975, 5 ed., Lippincott, Philadelphia.
Minshof W., Braun-Falco O., *Derm. Wochenschr.*, 1966, **152**, 153.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Pinkus H., Rudner E., *Derm. Wochenschr.*, 1965, **151**, 628.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.
Stevanovic D. V., *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph.*, 1960, **67**, 206.

FRANCESCO BASSETTI

SICUREZZA DEI FARMACI, CONTROLLO DI

Il controllo di sicurezza dei farmaci comprende sia i saggi biologici di sicurezza (v. SAGGI BIOLOGICI), sia i saggi che vengono eseguiti in una fase precoce dello studio di un farmaco, quali, ad es., le diverse prove di tossicità animale e quelle di mutagenesi e cancerogenesi.

La differenza fondamentale tra i due tipi di saggio sta nel fatto che i saggi biologici di sicurezza hanno lo scopo di rivelare, in una preparazione, qualità indesiderate in un certo senso indipendenti dalla natura del prodotto in esame (contaminazione microbica, presenza di pirogeni, etc.) e legate, piuttosto, ai processi di produzione, mentre il secondo tipo di saggio tende a mettere in evidenza proprietà intrinseche di un farmaco che possono risultare dannose per l'uomo. Da ciò si comprende come, mentre i saggi biologici di sicurezza si applicano a prodotti finiti, prima della loro immissione in commercio, i saggi di sicurezza di tipo, per così dire, farmacologico devono essere parte integrante della sperimentazione che precede l'utilizzazione di un farmaco nell'uomo. Per i limiti pratici del significato di detti saggi, v. FARMACOLOGIA CLINICA, *tossicità e sicurezza dei farmaci*.

Anche il monitoraggio degli effetti indesiderati dei farmaci contribuisce alla loro sicurezza.

RED.

SIDEREMIA

F. *sidérémie*. - I. *serum iron*. - T. *Siderämie*. - S. *sideremia*.

SOMMARIO

Definizione

Si definisce *sideremia* la concentrazione del ferro presente nel plasma sanguigno e non facente parte della molecola emoglobinica. Le due precisazioni si rendono necessarie, in quanto anche il globulo rosso può contenere metallo libero, non incorporato nell'eme, e per contro nel plasma può reperirsi ferro ancora legato al pigmento respiratorio (emoglobinemia fisiologica; v. anche: FERRO).

Il ferro non emoglobinico trovasi nel plasma allo stato trivalente, legato a una proteina (transferrina) appartenente alle β_1-globuline (frazione IV-7 di Cohn). Nella norma soltanto 1/3 della transferrina è unito al ferro (frazione satura), mentre per 2/3 la proteina è libera (frazione insatura), pronta a fissare ulteriori quantità del metallo. La capacità massima di legare il ferro è di 0,8 μg/mg di proteina (v. anche: FERRO, figg. 1 e 3).

Variazioni fisiopatologiche

In condizioni fisiologiche la s. oscilla tra 0,6 e 1,5 mg/l di plasma (o siero).

Il tasso normale della s. è suscettibile di variazioni fisiologiche in rapporto a svariate condizioni: età, sesso, gravidanza, ora della giornata, circostanze ambientali, come il tipo di alimentazione, la disponibilità di O_2, il lavoro muscolare, etc.

In condizioni patologiche le variazioni stabili che la s. può mostrare in eccesso o in difetto vengono generalmente interpretate quale diretta espressione dello stato di sovraccarico (iper-) o, rispettivamente, di depauperamento (iposiderosi) dell'organismo in ferro.

Si accompagnano pertanto a iposideremia tutte quelle condizioni nelle quali la dotazione marziale dell'organismo risulta in difetto rispetto al fabbisogno attuale, o perché il ferro viene introdotto in misura insufficiente (iposiderosi per diminuita disponibilità del Fe alimentare, per deficiente ionizzazione o rapido transito intestinale [achilie, gastroresezione], per steatorrea, per difettoso assorbimento da cause non precisate [anemia ipocromica essenziale, clorosi]), o perché esso viene perduto in quantità eccessiva (emorragie croniche), o perché il fabbisogno risulta abnormemente aumentato (anemia acuta postemorragica, anemie emolitiche e anemie megaloblastiche in fase di recupero). L'iposideremia si associa di solito a manifestazioni cliniche di iposiderosi (anemie ipocromiche, sindrome di Plummer-Vinson, etc.), ma può anche essere un importante elemento obiettivo insieme a una ridotta concentrazione sierica della ferritina di una iposiderosi latente, clinicamente ancora non manifesta.

Caso del tutto particolare è quello delle malattie da infezione, nelle quali all'iposideremia non fa riscontro un'iposiderosi. L'abbassamento del tasso del ferro plasmatico, in questi casi, è dovuto a un'aumentata affinità dei tessuti verso il metallo in quanto i macrofagi tessutali captano in maggior misura la transferrina.

Si accompagnano a ipersideremia tutte quelle condizioni nelle quali la dotazione marziale dell'organismo risulta in eccesso rispetto al fabbisogno attuale, o perché il ferro viene introdotto in quantità cospicua (emocromatosi idiopatica, emosiderosi postrasfusionale e dietetica), o perché esso viene posto in libertà in misura abnorme (anemie emolitiche in crisi di deglobulizzazione o in fase di scompenso), o perché il fabbisogno risulta notevolmente diminuito (difettosa emoglobinosintesi in anemie megaloblastiche, anemie mediterranee, anemie di tipo aplastico).

Discussa è la genesi dell'ipersideremia che compare nel corso di talune affezioni epatiche, in primo luogo nelle epatiti acute. In quest'ultima condizione è stata prospettata la possibilità che l'ipersideremia sia dovuta al passaggio di ferritina dagli epatociti in necrosi al plasma, a una diminuita attitudine del fegato all'accumulo o all'escrezione del metallo, ovvero a un'alterata capacità del plasma a legare il ferro in ragione della conseguente disprotidemia.

UGO SALERA

Metodi di dosaggio del ferro

Il dosaggio della s. in clinica venne introdotto da Heilmeyer e Plötner. I vari metodi proposti si basano tutti sulla liberazione del metallo legato alla transferrina mediante HCl e successiva deproteinizzazione del siero. Il Fe ione presente nel filtrato viene portato allo stato bivalente mediante un riducente e poi, con l'impiego di un cromogeno, trasformato in un complesso colorato dosabile fotometricamente.

Digitized by Google

Si descrive di seguito, in dettaglio, un metodo, con provate caratteristiche di affidabilità, per la determinazione del ferro nel siero.

Principio del metodo

Il metodo determina il ferro del siero legato alla transferrina più eventuali minori quantità legate in modo labile ad altre proteine. Il ferro emoglobinico presente nel siero non è dosato anche prolungando per ore il contatto col deproteinizzante.

Il metodo si basa sulla deproteinizzazione del siero con liberazione di ioni ferro dalle proteine e contemporanea riduzione a ferro bivalente. Segue la determinazione spettrofotometrica, dopo centrifugazione, in seguito alla reazione del ferro con ferrozina in presenza di tiosemicarbazide per eliminare l'interferenza degli ioni rame.

Reagenti

1) *Soluzione deproteinizzante.* – In un pallone tarato da 1 l, sciogliere in circa 500 ml di acqua bidistillata 100 g di ac. tricloroacetico e 83,3 ml di ac. cloridrico concentrato (d = 1,18) e portare a volume con acqua. Conservare in bottiglia di vetro scuro a + 4 °C. La soluzione è stabile per circa 1 anno.

2) *Soluzione deproteinizzante-riducente.* – Sciogliere 1 g di ac. ascorbico in 100 ml di soluzione 1. Conservare in bottiglia scura a + 4 °C, la soluzione è stabile per circa 15 giorni.

3) *Soluzione di tiosemicarbazide.* – In un palloncino da 100 ml sciogliere in acqua e sotto agitazione 1,09 g di tiosemicarbazide e portare a volume. In bottiglia di vetro scuro, a + 4 °C, la soluzione è stabile per 15 giorni.

4) *Soluzione di citrato.* – Sciogliere 441 g di citrato trisodico biidrato in un pallone tarato da 1 l e portare a volume con acqua. A + 4 °C la soluzione è stabile per circa 1 anno.

5) *Soluzione di ferrozina.* – Sciogliere 0,325 g di ferrozina [3-(2-piridil)-5,6-bis (ac. 4-fenilsolforico)-1,2,4-triazina sale acido di sodio] in 100 ml di soluzione 4.

6) *Soluzione standard madre di ferro.* – Trasferire in un bicchiere 200 mg di ferro metallico (filo) preventivamente sgrassato con etere e asciugato. Aggiungere 2 ml di ac. nitrico concentrato e 2 ml di ac. cloridrico concentrato. Scaldare leggermente, sotto cappa, fino a completa dissoluzione. Diluire con acqua e trasferire quantitativamente in un pallone tarato da 1 l. Portare a volume con acqua. Conservata a + 4 °C, la soluzione è stabile.

7) *Soluzione standard di lavoro di ferro* (2 mg/l). – In un matraccio da 1 l trasferire 10 ml della soluzione 6. Portare a volume con una soluzione di ac. cloridrico 0,005 *N*. Conservata a + 4 °C, la soluzione è stabile per almeno 1 mese.

Procedimento

Preparazione del campione. – Prelevare 5 ml di sangue, lasciarlo sierare e centrifugare a 1500 g./min per circa 10 min. Separare il sovranatante per l'analisi.

Procedimenti per l'analisi. – In una serie di provette da centrifuga preparare le seguenti prove in doppio.

a) Bianco reagente: 1 ml di acqua.

b) Soluzione standard: 1 ml di soluzione standard a 2 mg/l di ferro (7).

c) Campione: 1 ml di siero.

Alle soluzioni aggiungere 1 ml di soluzione deproteinizzante-riducente (2). Per la prova al punto (c) seguire le seguenti precauzioni: mantenere la provetta contenente il siero in agitazione su vortex e aggiungere lentamente il deproteinizzante; attendere 10 min e centrifugare a 3000 g./min per 10 min.

In una seconda serie di provette trasferire 1 ml delle soluzioni ai punti (a), (b), (c) e aggiungere a ciascuna 0,10 ml di soluzione di tiosemicarbazide (3) e 0,20 ml di soluzione di ferrozina (5).

Omogeneizzare e dopo circa 10 min misurare l'assorbanza a 562 nm azzerando lo spettrofotometro con acqua.

Espressione dei risultati

Il contenuto di ferro, espresso in mg/l, nel siero è dato da:

$$\text{Fe (mg/l)} = 2 \times \frac{A_3 - A_1}{A_2 - A_1}$$

dove A_1, A_2, A_3 sono, rispettivamente, i valori medi delle assorbanze per il bianco reagente, soluzione standard di ferro a 2 mg/l, campione.

Infine, la concentrazione del ferro nel siero può essere determinata mediante spettrofotometria ad assorbimento atomico.

Bibliografia

Ceriotti F., Ceriotti G., *Clin. Chem.*, 1980, **26**, 327.

RED.

SIDERURIA

F. *sidérurie*. - I. *iron in urine*. - T. *Siderurie*. - S. *sideruria*.

Si definisce *sideruria* la concentrazione del ferro eliminato con le urine nelle 24 h che, in condizioni fisiologiche, è di 0,1-0,4 mg/24h. La determinazione della s. risulta necessaria nel controllo della terapia deferrizzante delle forme di emocromatosi e di emosiderosi secondarie (anemie emolitiche croniche, in particolare le sindromi talassemiche, terapia trasfusionale, forme alimentari, anemie sideroacrestiche) e nell'esecuzione del test della desferriosamina.

La *desferriosamina* è un composto derivato dallo *Streptomyces pilosus*, capace di chelare il ferro sotto forma ferrica, formando composti a basso peso molecolare, facilmente eliminati attraverso il rene. Essa viene impiegata come farmaco deferrizzante negli stati di emocromatosi e di emosiderosi secondarie. La valutazione della s. nei pazienti così trattati costituisce (insieme alla valutazione della sideremia e della concentrazione sierica della ferritina) un accurato indice dell'efficacia del trattamento instaurato, potendosi registrare vari gradi di eliminazione urinaria del ferro, fino a 150-200 mg/24 h.

Nei soggetti normali, dopo somministrazione di 15 mg/kg di desferriosamina per via i.m. (*test della desferriosamina*), la s. risulta inferiore ai 2 mg/24 h; se essa è invece compresa tra 2 e 3 mg/24 h si tratta di uno stato iniziale di emosiderosi, che, in una fase successiva, è caratterizzata da una s. superiore ai 3 mg/24 h; infine, nell'emocromatosi la s., così valutata, può superare i 10 mg/24 h. Al contrario, nell'iposiderosi la s. non supera gli 0,5 mg/24 h dopo somministrazione di desferriosamina.

La determinazione del ferro nelle urine delle 24 h può essere eseguita con metodo colorimetrico senza deproteinizzazione, esattamente come descritto per il siero (v. SIDEREMIA), o con spettroscopia ad assorbimento atomico.

Bibliografia

Ley T. J., Griffith P., Nienhuis A. W., *Ematol. Clin.*, 1982, **11**, 251.
Pasquinelli F., *Diagnostica e tecniche di laboratorio*, 1982, Rosini, Firenze.

RED.

SIERI IMMUNI

F. *immunsérums*. - I. *immunosera*. - T. *Immunsera*. - S. *sueros inmunes*.

Si definisce *siero immune* qualsiasi siero, umano o animale, contenente anticorpi (v.; v. IMMUNITÀ). In questa sede saranno presi in considerazione solamente i s. i. animali che vengono ancora utilizzati nell'uomo a scopo profilattico o terapeutico (sieroprofilassi e sieroterapia) e che sono rappresentati in larga maggioranza dai sieri antitossici (v. anche: ANTITOSSINA).

L'applicazione sull'uomo di sieri animali iperimmuni risale alla fine del secolo scorso; nel 1891, in Germania, s. i. antidifterico fu somministrato per la prima volta a un bambino, dopo che,

nell'anno precedente, Behring e Kitasato avevano scoperto che il siero di cavie opportunamente immunizzate con tossina difterica conteneva un'antitossina in grado di proteggere dalla malattia altri animali sensibili.

Più o meno alla stessa epoca risale l'introduzione dei s. i. antitetanico, antirabbico, anticarbonchioso e antibotulinico, mentre nel corso della I guerra mondiale fu sperimentato con successo sull'uomo il siero antigangrenoso. Questi s. i. sono tuttora utilizzati (v. sotto), mentre del tutto abbandonati risultano i sieri antistafilococcico, antistreptococcico, antipneumococcico e antimeningococcico; il loro uso, infatti, è stato efficacemente soppiantato dall'introduzione in terapia umana dei chemioterapici e, per quanto riguarda la polmonite pneumococcica e la meningite, dal più recente sviluppo dei vaccini polisaccaridici specifici.

Ugualmente non più usati sono i sieri umani di convalescente, che in passato avevano avuto una certa utilizzazione in casi gravi di malattie infettive virali (morbillo, poliomielite, rosolia), sostituiti a partire dagli anni '60 dalle immunoglobuline umane (v. IMMUNOGLOBULINE). Oggi, peraltro, per queste malattie esistono vaccini efficaci. È noto che la vaccinazione antipoliomielitica dei bambini è obbligatoria per legge e probabilmente presto lo sarà anche quella contro il morbillo.

Per quanto riguarda il tetano e la rabbia, occorre precisare che esistono oggi in commercio le corrispondenti immunoglobuline umane specifiche; tuttavia la disponibilità di queste è limitata e il costo elevato.

L'introduzione nella profilassi e nella terapia umana dei s. i. antitossici ha segnato un traguardo importante nella lotta contro malattie, quali difterite e tetano, note da tempi remotissimi e caratterizzate da un'elevata mortalità. Successivamente, lo sviluppo e l'utilizzazione su vasta scala dei vaccini antidifterico e antitetanico, in grado di conferire un'immunità attiva durevole, hanno posto in secondo piano l'utilità dei relativi sieri animali antitossici; questi, tuttavia, conservano ancora la loro validità in circostanze particolari.

Altro campo di applicazione dei s. i. è dato da quelle tossinfezioni, infezioni e intossicazioni nei riguardi delle quali non esiste la possibilità di un'immunizzazione attiva, o per mancanza di vaccini adeguati (gangrena gassosa, carbonchio, veleno di serpenti), o perché la rarità della malattia non consiglia una vaccinazione di massa (rabbia).

Generalmente i s. i. sono preparati in animali di grossa taglia, e tra questi il cavallo è quello oggi quasi esclusivamente utilizzato, perché è esente da malattie trasmissibili all'uomo, sopporta bene i trattamenti immunizzanti e fornisce grandi quantità di sangue e, quindi, di siero.

Sino a qualche anno fa è stato usato, per la produzione di siero antitetanico, anche il bovino, nel tentativo di ridurre l'incidenza di reazioni anafilattiche, per una minore capacità di scatenare tali reazioni da parte del siero bovino e anche per potere trattare eventualmente con siero bovino soggetti già trattati con siero equino. Ma, dopo l'introduzione delle immunoglobuline umane antitetaniche, il bovino, per lo meno in Italia, non è più stato usato.

Il siero antilinfocitario, che viene usato nelle crisi di rigetto degli individui sottoposti a trapianto d'organo (v. ANTILINFOCITARIO SIERO), viene prodotto, oltre che nel cavallo, nel coniglio (per inciso, il coniglio rappresenta, a sua volta, l'animale di elezione per i s. i. utilizzati in laboratorio). Questo antisiero, diretto contro i linfociti T umani, è quello di più recente introduzione, a riprova della validità del principio che è alla base dell'uso di antisieri animali nell'uomo. Se, infatti, l'immunità conferita dai s. i. è un'immunità passiva, la cui durata è limitata alla permanenza in circolo delle proteine eterogenee introdotte (la cui emivita è inferiore a quella delle immunoglobuline umane), la loro azione è immediata, proprio perché essi contengono anticorpi preformati della specificità desiderata.

Gli animali sieroproduttori, opportunamente stabulati, vengono tenuti in quarantena per un congruo periodo di tempo e quindi sottoposti a cicli di immunizzazione mediante inoculazioni ripetute di dosi crescenti di immunogeno. Quando possibile, le prime inoculazioni in un animale «vergine» sono fatte con immunogeni attenuati (ad es., con le anatossine nel caso di alcuni sieri antitossici) e solo quando l'animale ha sviluppato un certo grado di immunità si inoculano gli immunogeni non modificati (ad es., le tossine). Quando un salasso di prova rivela nel siero un buon titolo anticorpale, l'animale viene salassato abbondantemente, per essere in seguito sottoposto, dopo un periodo di riposo, a un nuovo ciclo di immunizzazione.

Oggigiorno non vengono più utilizzati i cosiddetti sieri nativi e praticamente tutti i sieri animali sono sottoposti a procedimenti fisicochimici (digestione enzimatica, precipitazione frazionata, etc.) che consentono di ottenere le globuline anticorpali pressoché pure.

I s. i. sono monovalenti, se diretti contro un solo immunogeno (ad es., sieri antidifterico e antitetanico), polivalenti, se diretti contro più immunogeni. I sieri polivalenti si preparano mescolando in quantità opportune sieri monovalenti; un esempio è dato dai sieri antigangrenoso e antibotulinico.

Le preparazioni di s. i. possono essere liquide o liofilizzate; quelle liquide di solito contengono un agente antimicrobico.

I s. i. devono corrispondere a una serie di requisiti fissati dalla Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, tali da garantire la «sicurezza» delle preparazioni e la loro attività.

Oltre a contenere solamente proteine della specie animale nella quale sono stati preparati, essi devono essere sterili e privi di tossicità anormale; il pH deve essere compreso tra 6 e 7; il contenuto proteico non deve essere superiore al 17% e formato esclusivamente dalla frazione globulinica del siero (l'albumina è tollerata solo in tracce); l'attività specifica non deve essere inferiore a valori prefissati ed è espressa in U.I. nei casi nei quali esiste il corrispondente Standard Internazionale.

Il controllo dell'attività si esegue mediante saggio biologico. Il saggio consiste essenzialmente in una prova di neutralizzazione: diluizioni progressive del siero in esame sono incubate *in vitro* con la tossina (o il microrganismo) corrispondente; le miscele sono poi inoculate in gruppi di animali sensibili, in grado di rivelare la tossina (o il microrganismo) non neutralizzata. Per le particolari modalità di questa prova si rinvia alla voce: NEUTRALIZZAZIONE, REAZIONI DI. Per i s. i. per i quali esiste uno Standard Internazionale, la prova viene condotta in parallelo sul siero in esame e sullo standard; il paragone con questo consente di esprimere l'attività del siero in esame in U.I./ml (v. anche: SAGGI BIOLOGICI).

L'attività richiesta dalla Farmacopea è un'attività minima; nella produzione occorre tener conto del fatto che una concentrazione anticorpale elevata consente la somministrazione di volumi accettabili di siero, e quindi di una quantità limitata di proteine eterogenee, con minore rischio per il paziente. Non va infatti trascurato il fatto che la somministrazione all'uomo dei s. i. animali presenta sempre un certo rischio di reazioni di ipersensibilità, immediata (anafilassi [v.]) o tardiva (malattia da siero; v. SIERO, MALATTIA DA). Per questo motivo l'inoculazione deve essere sempre eseguita sotto stretto controllo medico e secondo modalità particolari.

Anzitutto, è bene appurare attraverso l'anamnesi, ove possibile, se l'individuo da trattare ha ricevuto già, in

passato, s. i. animali e se nella sua storia ricorrono episodi di asma, febbre da fieno, orticaria o manifestazioni analoghe. Qualunque sia l'esito di questa indagine, si procede sempre a una «prova di sensibilità».

Nella varia letteratura sull'argomento, nazionale e internazionale, le modalità di tale prova non sono univoche. Quindi, probabilmente, nella pratica è consigliabile attenersi alle indicazioni di volta in volta fornite dagli istituti sieroproduttori nel foglietto illustrativo che accompagna ogni confezione. Qui basterà indicare i principi generali sui quali la prova è basata e sottolineare che, comunque, il suo esito negativo non esclude in maniera assoluta la possibilità di uno stato di sensibilizzazione. Per questo motivo è indispensabile tenere a portata di mano un laccio emostatico e una siringa contenente 1 ml di adrenalina 1:1000, da inoculare immediatamente alla comparsa di sintomi di anafilassi.

La prova di sensibilità può essere fatta per via intradermica e/o oftalmica, utilizzando siero opportunamente diluito. Nel primo caso l'inoculo è di 0,1 ml, nel secondo caso 1 goccia di diluizione si instilla nel sacco congiuntivale. Una reazione positiva si manifesta in un lasso di tempo che va da 10 a 30 min ed è caratterizzata dalla comparsa di un ponfo circondato da eritema nel caso di inoculazione intradermica, da lacrimazione e arrossamento della congiuntiva nel caso di instillazione oculare. Se la prova di sensibilità è negativa, l'intera dose di siero può essere somministrata per via i. m. Se, viceversa, la prova di sensibilità è positiva, occorre procedere alla desensibilizzazione.

Si riporta qui di seguito uno degli schemi di desensibilizzazione consigliati.

1) 0,05 ml di siero diluito 1:20 per via sottocutanea
2) 0,10 ml di siero diluito 1:10 per via sottocutanea
3) 0,30 ml di siero diluito 1:10 per via sottocutanea
4) 0,10 ml di siero *non diluito* per via sottocutanea
5) 0,20 ml di siero *non diluito* per via sottocutanea
6) 0,50 ml di siero *non diluito* per via intramuscolare
7) la dose rimanente

Le inoculazioni vanno fatte a intervalli di 15 min una dall'altra. Se si ha reazione a una di esse, si sospende per 1 h e quindi si ricomincia dall'ultima dose che non aveva dato reazione.

Nei casi gravi il siero può essere inoculato per via e. v. mediante infusione lenta, eventualmente dopo diluizione in soluzione fisiologica.

I s. i. in commercio in Italia sono i seguenti: antidifterico, antitetanico, antigangrenoso, antibotulinico, antirabbico, anticarbonchioso, antiofidico, antilinfocitario. I sieri antidifterico, antitetanico, antigangrenoso e anticarbonchioso sono soggetti a controllo di Stato, partita per partita, prima dell'immissione in commercio.

Il s. i. antidifterico rappresenta l'unico trattamento specifico della difterite. Oltre che a pazienti esposti al contagio e non vac-

TAB. I. ATTIVITÀ DEI SIERI IMMUNI RICHIESTA DALLA F.U. E DOSI CONSIGLIATE PER LA SIEROPROFILASSI E LA SIEROTERAPIA

Specificità	Attività richiesta	Sieroprofilassi	Sieroterapia	Osservazioni
Siero antidifterico	1000 U.I./ml	10.000 U.I. i. m.	20.000-120.000 U.I. s.c. o i. m., in una sola volta	
Siero antitetanico per sieroprofilassi per sieroterapia	 1000 U.I./ml 3000 U.I./ml	1500 U.I. nei bambini e fino a 30 kg di peso 3000-5000 U.I. oltre 30 kg di peso	50.000-100.000 U.I., parte e. v. e parte i. m., in dose singola	preferire l'immunoglobulina umana antitetanica, se disponibile
Siero antigangrenoso anti α-tossina *Cl. novyi* anti α-tossina *Cl. perfringens* anti α-tossina *Cl. septicum*	 1000 U.I./ml 1000 U.I./ml 500 U.I./ml	25.000 U.I. s.c. o i. m.	75.000 U.I. s.c. o i. m. o per lenta infusione e. v.	ripetere dopo 6-8 h e nei giorni successivi, se necessario
Siero antibotulinico anti tipo A anti tipo B anti tipo E	 500 U.I./ml 500 U.I./ml 50 U.I./ml	10.000-20.000 U.I.	20.000-40.000 U.I.	
Siero antirabbico	80 U.I./ml	40-55 U.I./kg, in parte i. m., in parte per infiltrazione attorno alla morsicatura		associare vaccinazione; preferire l'immunoglobulina umana antirabbica, se disponibile
Siero anticarbonchioso*			30-40 ml in 3-4 inoculazioni in sedi diverse	ripetere dopo 24 h, se non c'è miglioramento generale e locale
Siero antiofidico; in Italia** contro i veleni di: *Vipera aspis* *Vipera ammodytes* *Vipera berus* *Vipera ursinii*	 100 unità neutralizzanti*** 100 unità neutralizzanti 50 unità neutralizzanti 50 unità neutralizzanti		10 ml s.c. o i. m. al più presto dopo il morso; in caso di sintomi gravi, 40-50 ml o più e. v.	se e. v., infusione lenta per fleboclisi, previa diluizione in 500 ml di soluzione fisiologica glicosata - ripetere dopo 1-2 h

* Manca una monografia specifica nella F.U.

** Il s. i. deve essere diretto contro i veleni dei serpenti più comuni nei paesi nei quali il siero sarà utilizzato. Per l'Italia, il s. i. ha la medesima composizione che per gli altri paesi europei.

*** Non esistono Standard Internazionali - 100 oppure 50 dl_{50} (topino) devono essere neutralizzate da 1 ml di siero.

Digitized by Google

cinati, esso deve essere somministrato nella malattia conclamata, anche se si interviene a distanza di parecchi giorni dalla sua insorgenza, in associazione con gli antibiotici; questi hanno lo scopo di eliminare il microrganismo causale (*Corynebacterium diphtheriae*) dalle vie respiratorie, evitando l'instaurarsi dello stato di portatore, ma sono privi di qualsiasi attività sulla tossina difterica.

Il s. i. antitetanico va somministrato in presenza di ferite che per le loro caratteristiche espongono al rischio di tetano, qualora l'individuo ferito non sia mai stato vaccinato o non abbia subito una vaccinazione di richiamo negli ultimi 10 anni o, infine, non si abbia alcuna notizia del suo stato immunitario specifico. Il s. i. ha anche applicazione terapeutica; la sua efficacia è stata ampiamente dimostrata da studi retrospettivi condotti negli U.S.A. Si ricorda, comunque, che contro il tetano esiste oggi l'immunoglobulina umana specifica, il cui uso, quando possibile, deve sempre essere preferito a quello del siero animale.

L'efficacia del s. i. antigangrenoso è stata dimostrata nel corso della I guerra mondiale e confermata nella II. Non c'è univocità di opinioni sul suo uso come profilattico, mentre è generalmente ammesso che esso deve essere somministrato a pazienti con tossiemia da clostridi (marcata anemia emolitica, emoglobinemia, emoglobinuria, coagulazione intravasale diffusa, stato di shock e insufficienza renale).

Il s. i. antibotulinico va dato a individui che abbiano ingerito alimenti sospetti di contenere tossina botulinica. La sua efficacia è sicuramente dimostrata nelle intossicazioni da tipo E, meno definita in quelle da tipo A e da tipo B.

Il s. i. antirabbico va usato sempre di fronte a casi di morso di animali sospetti di rabbia. È stato chiaramente dimostrato che l'associazione siero-vaccino è molto più efficace nel prevenire la rabbia che non il solo vaccino. Anche in questo caso si ricorda che esiste l'immunoglobulina umana antirabbica e che il siero va usato solamente se questa non è immediatamente disponibile.

Il s. i. antiofidico, unica terapia specifica contro il veleno di serpente, va somministrato subito dopo il morso di serpente. Detto siero viene commercializzato in confezioni pronte per l'uso, comprensive di laccio emostatico e siringa sterile.

Il s. i. anticarbonchioso fu preparato per la prima volta da Achille Sclavo, che, nel 1895, riferì in un convegno i risultati favorevoli da lui ottenuti nella protezione passiva di conigli e cavie infettate sperimentalmente con colture pure di bacillo del carbonchio. Nel 1898 lo stesso Sclavo riferì di casi di pustola maligna umana trattati con successo con siero anticarbonchioso. Analoga esperienza fu fatta in Argentina. Dopo l'introduzione dei sulfamidici e degli antibiotici l'uso del s. i. anticarbonchioso fu abbandonato, sino a quando, negli anni sessanta, fu dimostrata l'esistenza di tossine carbonchiose e il loro ruolo nelle forme sistemiche della malattia. L'uso del s. i. anticarbonchioso si impone, quindi, in associazione con gli antibiotici, nelle forme di sepsi generalizzata, carbonchio polmonare, intestinale e meningeo, caratterizzate da elevata mortalità, anche perché di difficile diagnosi. Su questo argomento si segnala una interessante rassegna di F. Fabiani (1972).

Nella tab. I sono riportate l'attività richiesta dalla F.U. e le dosi consigliate per i s. i. sopra menzionati, a eccezione del siero antilinfocitario, per il quale non c'è una monografia specifica nella F.U. (v. anche: ANTILINFOCITARIO SIERO).

A conclusione di questa breve esposizione, si sottolinea come il principale campo di applicazione dei s. i. sia quello della neutralizzazione dell'attività di tossine letali per l'uomo; in larga maggioranza, cioè, i s. i. contengono antitossine e, per quanto riguarda le malattie infettive, trovano applicazione là dove la componente tossica è dominante nella patogenesi della malattia. Nella pratica, il limite tra profilassi e terapia non è sempre nettamente definito e probabilmente si verificano casi nei quali la somministrazione del siero è forse superflua. Tuttavia, tenendo conto del rapporto rischio/beneficio, è tuttora possibile un uso razionale di questi prodotti biologici, per certi aspetti insostituibili. È ben poco probabile, infatti, che saranno mai disponibili immunoglobuline umane dirette contro le tossine prodotte, ad es., dai clostridi della gangrena gassosa o dai serpenti velenosi.

Bibliografia

Berkow R., Talbott J. H., *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 1977, 13 ed., Merck, Rahway.
Fabiani F., *Giornale di Malattie Infettive e Parassitarie*, 1972, **24**, 154.
Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, 1985, IX ed., Istituto Poligrafico dello Stato, Roma.
Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1979, Wiley, New York.
Sclavo A., *Rivista Italiana d'Igiene*, 1954, **14**, 123.
Wilson G. S., Miles A., *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*, 1975, 6 ed., Arnold, London.

CLELIA COLLOTTI

SIERODIAGNOSTICA

F. *sérodiagnostic*. - I. *serodiagnosis*. - T. *Serodiagnostik*. - S. *serodiagnóstico*.

SOMMARIO

Generalità

Il termine *sierodiagnostica*, inteso in senso letterale, dovrebbe comprendere tutte le indagini praticabili a scopo diagnostico sul siero di sangue, da quelle di ordine immunologico a quelle chimicocliniche, biochimiche, fisicochimiche, etc. In realtà, nell'accezione classica, la s. viene a configurarsi come quella parte della immunodiagnostica che è basata sulla dimostrazione nel siero, attraverso prove *in vitro*, di anticorpi (o altri marcatori) indicativi di malattie diverse.

Questa branca della diagnostica di laboratorio è in larga espansione, essendo stato possibile adattarne le notevoli potenzialità anche allo studio di malattie la cui patogenesi immunitaria è stata solo recentemente evidenziata o più chiaramente definita: è questo il caso, ad es., delle numerose indagini oggi praticabili per la ricerca di anticorpi verso costituenti antigenici dell'organismo stesso nelle cosiddette malattie autoimmuni (anemia di Biermer e anemia emolitica autoimmune, alcune porpore trombocitopeniche, sindrome di Goodpasture, oftalmite simpatica, miastenia grave, mixedema primitivo e altre tireopatie, morbo di Addison primitivo, ipogonadismo primitivo, lupus eritematoso, etc.) e anche di anticorpi verso isoantigeni (anticorpi anti-Rh nella malattia emolitica da incompatibilità materno-fetale), come pure di immunoglobuline della classe IgE verso singoli allergeni nelle malattie atopiche. Sullo stesso piano sono poi da porre le indagini volte alla titolazione, nel siero, del complemento o di suoi singoli componenti in corso di malattie da immunocomplessi. Nuove prospettive diagnostiche si aprono, infine, per l'attuazione di indagini sul siero volte alla dimostrazione diretta di antigeni coinvolti nel determinismo di varie malattie, sulla linea di quanto ormai consolidato per alcuni *markers* dell'epatite B (HBsAg, HBcAg, HBeAg).

Ancor oggi però, in linea con l'indirizzo originario, la s. si incentra soprattutto sul rilievo di anticorpi nel siero del paziente per la conferma del sospetto diagnostico, emerso su base clinica, di numerose malattie infettive.

Evoluzione nel tempo e prospettive

L'applicazione della metodologia sierologica rappresenta un criterio di accertamento etiologico indiretto, che può essere complementare o alternativo ad altre indagini laboratoristiche finalizzate alla diretta evidenziazione dell'agente infettante o di suoi antigeni, attraverso metodi microscopici, colturali e biologici. Sotto questo aspetto la s. trova oggi sempre più numerosi impieghi in considerazione dell'impossibilità, o delle notevoli difficoltà, di ricorrere alla ricerca colturale di vari agenti microbici di emergente interesse (rotavirus, arenavirus, adenovirus, *Legionella*, *Chlamydia*, etc.) e anche della necessità di acquisire, attraverso il riscontro di un movimento immunitario specifico, la garanzia che un determinato microrganismo, di dubbia patogenicità, isolato colturalmente dal paziente, rivesta un effettivo ruolo etiologico.

Fin dal tempo dei primi approcci scientifici alla tematica del nesso di causalità tra microrganismi diversi e malattie infettive, il ricorso a prove idonee a mettere in luce una specifica e significativa reazione dell'ospite verso l'agente infettante rappresentò una via nuova in medicina, che solo apparentemente sembrava scuotere la validità dei postulati di Koch.

Questo tipo di accertamento indiretto portò in effetti, già alla fine del secolo scorso, a valide realizzazioni attraverso la messa a punto di tecniche sierologiche relativamente semplici, quali i test di agglutinazione (v.), flocculazione (v.) e precipitazione (v.), o piuttosto complesse come la prova di fissazione (o deviazione) del complemento secondo Bordet e Gengou (v. COMPLEMENTO, *reazione di fissazione del complemento*). Trovarono, così, largo impiego alcune reazioni che, con successivi affinamenti, risultano ancor oggi sostanzialmente rispondenti nella diagnostica di importanti malattie infettive: sono da citare, ad es., la reazione di Widal nella febbre tifoide (v.) e nei paratifi (in seguito modificata da Gartner e Felix per la ricerca separata delle agglutinine anti-O e anti-H), quella di Wright nella brucellosi (v.), di Weil e Felix in varie malattie da rickettsie (v. RICKETTSIOSI), e la reazione di Wassermann per la lue (con le sue varie modifiche tecniche e l'impiego di antigeni sempre più appropriati; v. SIFILIDE).

Sempre a scopo diagnostico, ma in altra direzione, si affermarono tra le prove di precipitazione quella per l'accertamento del carbonchio (termoprecipitazione di Ascoli) e della peste (reazione di Piras) negli animali, attraverso estratti di visceri ricchi dell'antigene e saggio con antisieri noti specifici.

Prese così avvio un nuovo indirizzo della s. che viene oggi largamente seguito nei laboratori di batteriologia e più ancora di virologia, per l'identificazione di numerosi agenti a mezzo di anticorpi specifici (*sierotipizzazione microbica*); in questa via sono già attualmente di impiego corrente, in alcuni campi della ricerca medicobiologica, i cosiddetti *anticorpi monoclonali* e per essi sembrano aprirsi ben più vasti orizzonti.

Tra gli impieghi più attuali, o relativamente recenti, della s. non è da trascurare quello di verifica, per mezzo della valutazione del titolo anticorpale, dell'efficacia di un trattamento vaccinale in soggetti con stigmate di disreattività e così pure dello stato di resistenza specifica acquisita da certe categorie di persone (test per l'antitossina tetanica, per anticorpi rubeolici, etc.), sì da evitare inutili e non sempre innocue somministrazioni di vaccino. Di applicazione routinaria sono poi gli *screenings* sierodiagnostici, sempre più larghi, svolti presso i centri emotrasfusionali sui donatori e sui campioni di sangue, allo scopo di evitare il rischio della trasmissione, al ricevente, di agenti infettivi, quali citomegalovirus, virus epatitici, HTLV-III (HIV), etc.

Indagini sierologiche su campioni di popolazione selezionati o randomizzati risultano poi indicate per rilevare il grado di immunità specifica verso agenti di malattie endemiche, sia a scopo epidemiologico generale (ad es., valutazione dell'immunità di gruppo, *herd immunity*), sia per particolari indagini retrospettive, nonché per l'aggiornamento periodico degli standard di riferimento con cui comparare i titoli anticorpali dei pazienti.

Validità e limiti

Il sempre più ampio affermarsi della sierologia nella diagnostica di laboratorio trova piena giustificazione nella relativa semplicità di esecuzione rispetto alla maggiore complessità, in generale, degli accertamenti di altro tipo. La standardizzazione delle metodiche, il livello di specificità e sensibilità dei test sierologici sono garanzia della affidabilità dei risultati e della loro riproducibilità in laboratori diversi.

In questo senso molto ha contribuito l'impegno industriale nella messa a punto di reagenti altamente purificati, di controlli sicuri e di strumentario adeguato; ciò ha reso possibile l'accesso all'indagine sierologica di buona qualità anche ai laboratori periferici, che sono oggi in grado di eseguire, in assenza di precise indicazioni, prove diagnostiche molteplici sui medesimi campioni.

È inoltre da tener presente che la maggior parte dei test sierologici è di rapida eseguibilità e porta, in genere, alla disponibilità dei risultati in 24-48 h.

Rispetto alle prospettive di applicabilità universale della s. quale metodo di accertamento nelle malattie infettive, però, sussistono ancor oggi alcuni motivi di limitazione del suo impiego, cosicché, in certe malattie, essa è di scarsa o di nessuna utilità.

È questo il caso, soprattutto, di malattie nelle quali il sistema immunitario dell'ospite impegnato nella risposta all'agente etiologico si esprime prevalentemente attraverso i meccanismi dell'immunità cellulomediata (tbc e altre micobatteriosi, istoplasmosi, micosi profonde e micosi sistemiche in genere); vanno anche citate entità morbose che per la loro localizzazione alla cute o a distretti mucosi, senza efficace coinvolgimento dell'apparato immunocompetente, non suscitano significative risposte (epidermo- e tricofizie, micosi superficiali in genere, teniasi, uretriti, vaginiti, cistiti, tossinfezioni alimentari da stafilococco, da *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, etc.).

È inoltre da considerare che, nonostante le prospettive aperte da numerosi indirizzi di ricerca, non è stato a tutt'oggi possibile l'allestimento di preparazioni antigeniche adeguate, a partire da alcuni agenti etiologici di malattie per le quali la s. non può ancora offrire alcun aiuto (malaria, leishmaniosi cutanea, tricomoniasi e infezioni protozoarie in genere, infestazioni da macroparassiti, infezioni da coronavirus, parvovirus, etc.).

Una limitazione generale della s., infine, è rappresentata dal fatto che essa non può documentare la malattia nelle sue fasi iniziali, ma solo in quelle avanzate e nella convalescenza, a causa della lentezza della risposta immune evidenziabile con i vari saggi.

Basi biologiche

La ricerca di anticorpi verso agenti infettanti, come indice diagnostico, poggia sulla conoscenza che nei microrganismi sono presenti antigeni (o sono da essi elaborati nell'ospite) i quali da un lato evocano la risposta immunitaria e dall'altro reagiscono specificamente *in vitro*. Gli anticorpi formati dall'ospite in risposta all'infezione sono immunoglobuline appartenenti a 5 classi (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) diversamente rappresentate nel siero; le più importanti nella s. sono le IgG e le IgM, essendo, queste ultime, caratteristiche della risposta primaria all'antigene,

la quale diventa apprezzabile dopo una certa latenza (1-2 settimane) dalla penetrazione dello stesso.

È da tener presente che nell'infinita serie di sostanze con proprietà antigenica (proteine, polisaccaridi, acidi nucleici, anche variamente coniugati tra loro e con lipidi) esistenti in natura, non solo come costituenti microbici ma anche vegetali e animali, sono ampiamente possibili comunanze di determinanti (o *epitopi*) responsabili di fenomeni crociati *in vitro*; questi, pur non inficiando minimamente il principio della specificità della reazione antigene-anticorpo, possono però indurre a erronee interpretazioni diagnostiche. È vero altresì che alcune ben note e strette somiglianze antigeniche sono vantaggiosamente utilizzate in s. (cardiolipina nella reazione di Wassermann, *Proteus* OX 19, OX 2 e OX K nella prova di Weil-Felix per le rickettsiosi, etc.).

La specificità della reazione è assicurata dall'intima compenetrazione, per configurazione spaziale complementare, di precisi siti reattivi dell'antigene e dell'anticorpo, tra i quali si instaurano numerosi legami chimici di tipo debole, che determinano la formazione di un complesso. Per il tipo dei legami coinvolti, gli aggregati antigene-anticorpo sono però reversibili, sicché è possibile una ridistribuzione delle molecole al cambiare delle proporzioni tra i due reagenti, con una tendenza verso certi rapporti ottimali, variabili per i diversi antigeni in dipendenza della loro valenza.

Quando i rapporti tra i reagenti siano adeguati possono verificarsi *in vitro* fenomeni diversi, visivamente apprezzabili, come conseguenza del particolare stato di aggregazione molecolare: così, pur di fronte allo stesso siero immune, contenente cioè lo stesso anticorpo, si potranno verificare manifestazioni secondarie varie, in rapporto allo stato fisico dell'antigene utilizzato.

Se questo si trova presente sulla superficie di corpuscoli (cellule eucariotiche o batteri, eritrociti, particelle di lattice, bentonite, etc.), il fenomeno consiste nella formazione di aggregati di una certa stabilità tendenti a sedimentare in granuli o ammassi (agglutinazione); se l'antigene è, invece, in fase di dispersione molecolare (antigeni solubili) si verifica una sua aggregazione in macromolecole, con passaggio allo stato di gel e formazione di fiocchi (reazione di flocculazione), o di precipitato o di intorbidamento o di bande nubecolari che caratterizzano la reazione di precipitazione nelle sue varie espressioni: *ring-test*, precipitazione in provetta, immunoprecipitazione in gel diversi, eventualmente forzata con migrazioni in campo elettrico (immuno- e controimmunoelettroforesi; v. IMMUNOELETTROFORESI; PRECIPITAZIONE).

In saggi nei quali l'incontro fra i reagenti non dia comunque luogo a manifestazioni visibili, risulta indispensabile il ricorso ad artifici diversi, atti a svelare l'avvenuta reazione. È il caso, ad es., delle prove di neutralizzazione virale, nelle quali la miscela di reazione *in vitro* deve essere inoculata in animali sensibili o in uova embrionate o in colture cellulari ove si evidenzierà, rispetto a opportuni controlli, l'annullamento della proprietà infettante. In via analoga, prove di neutralizzazione possono essere effettuate per le tossine batteriche quando la reazione di flocculazione non sia agevolmente eseguibile.

Su un altro artificio per la messa in evidenza della specificità di anticorpi sierici verso un dato antigene poggia quella classica reazione, di larghissimo impiego in diagnostica, nota come *fissazione del complemento* (FC), che utilizza un sistema rivelatore (emazie di pecora sensibilizzate con emolisina specifica), per cui il verificarsi della emolisi denota che il complemento precedentemente aggiunto non è stato *fissato*, per l'assenza nel siero in esame di anticorpi verso l'antigene impiegato. Recentemente è stata messa a punto una metodica più sensibile della FC, definibile come *emoagglutinazione per immunoaderenza*, nella quale il complemento fissato al complesso immune si lega, a sua volta, per mezzo del componente C'3b, con recettori di emazie di primati, agglutinandole (v. EMOAGGLUTINAZIONE, *immunocitoaderenza*).

Altri artifici, basati sulla formazione di «sandwich» o sulla competizione di legame tra i vari reagenti a livello di supporti solidi, sono alla base di alcune metodiche sierodiagnostiche di recente introduzione nell'uso routinario, quali l'immunofluorescenza (v.), soprattutto indiretta (essa richiede indispensabilmente l'osservazione col microscopio a fluorescenza), la radioimmunodiagnostica (v. RADIOIMMUNOLOGIA) che, pur ben collaudata e di versatile applicabilità, trova però limitazione nelle difficoltà connesse con tutti gli usi di sostanze radioattive e, soprattutto, l'immunoenzimatica (ELISA = *Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay* o EIA = *Enzymatic Immuno Assay*; v. IMMUNOENZIMATICI SAGGI) per la quale si sono rapidamente aperti larghissimi campi di impiego, in riconoscimento della sua alta sensibilità e semplicità di esecuzione. Se è ormai di applicazione routinaria la metodica immunoenzimatica basata sulla comparsa di particolare colorazione per l'interazione della fosfatasi alcalina legata all'anticorpo rivelatore con il substrato (*p*-nitrofenilfosfato), è ora rivolto interesse, specialmente nella s. virologica, anche alla tecnica di determinazione, con fotometri, fluorimetri o scintillatori, della luminescenza caratteristica dell'aminoftalato che compare per l'azione ossidativa dell'enzima sul rivelatore isoluminolo; è inoltre in fase di studio, per la spiccata sensibilità, una nuova tecnica immunoenzimatica che utilizza il sistema biotina-avidina, per la forte avidità reciproca tra le due molecole, legate rispettivamente all'anticorpo (la biotina) e a enzimi (l'avidina).

Nella tab. I sono elencate le principali reazioni sierodiagnostiche con le relative caratteristiche.

Norme di carattere generale per l'esecuzione di reazioni sierodiagnostiche

Per le reazioni sierologiche si rendono necessarie modeste aliquote di siero del paziente (in genere 2-3 ml), il quale deve perciò essere sottoposto a un prelievo di sangue, possibilmente a digiuno, onde evitare sovraccarico di lipidi nel siero. Dal campione di sangue, raccolto in tubo sterile e asciutto, si ottiene il siero per separazione spontanea dal coagulo; esso va trasferito rapidamente in altro contenitore per evitare l'emolisi e, se necessario, potrà essere sottoposto a centrifugazione per l'eliminazione di emazie residue.

In linea generale, quando campioni così ottenuti debbano essere sottoposti ai saggi in tempi brevi (il giorno stesso o l'indomani) non sono necessarie ulteriori precauzioni di asepsi; quando invece si prevedano intervalli più lunghi, è opportuno mantenere i sieri a bassa temperatura (+4 °C) per evitare sviluppo di eventuali microorganismi contaminanti. Per prolungate conservazioni, poi, i sieri potranno essere convenientemente congelati (−20 °C) in tubi ermeticamente chiusi (con tappo di gomma lutato in paraffina o tappo a vite) oppure liofilizzati, condizioni queste che danno anche garanzia in caso di necessità del loro trasporto a distanza.

In subordine, sempre a scopo di lunga conservazione, può essere consentito l'uso di additivi chimici (mertiolato, fenolo, timolo, sodiazide, etc.), che però possono compromettere i risultati di alcuni test (ad es., prove di neutralizzazione virale).

TAB. I. PRINCIPALI REAZIONI SIERODIAGNOSTICHE

Reazione	Stato dell'antigene con cui il siero è cimentato	Intervento del complemento	Risultato positivo
Agglutinazione	corpuscolato (batteri, cellule; emazie o particelle di polistirene rivestite di antigene)	no	aggregazione in ammassi
Precipitazione	macromolecole in soluzione	no	formazione di immunocomplessi insolubili
Fissazione del complemento (FC)	macromolecole in soluzione, estratti di colture virali	sì	assenza di emolisi (nel sistema rivelatore)
Neutralizzazione	sospensione virale, tossine in soluzione	no	perdita dell'attività biologica dell'antigene
Citolisi	cellule (eritrociti, batteri gram-negativi)	sì	lisi delle cellule
Inibizione dell'emoagglutinazione (IEA)	sospensione virale	no	mancata agglutinazione delle emazie da parte dell'antigene
Immobilizzazione	microrganismi mobili	sì	perdita della motilità
Immunofluorescenza indiretta (IFI)	microrganismi eso- e intracellulari fissati su vetrino	no	l'immunocomplesso appare fluorescente
Saggio radioimmunologico (RIA)	antigene fissato su fase solida	no	ancoraggio di antiglobulina umana radioattiva sull'immunocomplesso
Saggio immunoenzimatico (ELISA)	antigene fissato su fase solida	no	comparsa di colore per aggiunta del substrato
Emoagglutinazione per immunoaderenza (moderna alternativa alla FC)	macromolecole in soluzione, estratti di colture virali	sì	agglutinazione di emazie provviste di recettori C'3b (umane di gruppo 0 o di primati)

Deve essere in ogni modo evitata la conservazione impropria e la contaminazione dei campioni, al fine di preservarli da possibile attività anticomplementare.

La conservazione dei sieri a lungo termine deve essere riguardata anche sotto un nuovo e interessante aspetto, quando, in occasione di eventi epidemici, la s. praticata abbia dato risultati negativi o poco chiari; in tal caso, infatti, i campioni collezionati possono rappresentare materiali preziosi per attribuire retrospettivamente l'etiologia dell'episodio a un agente microbico di nuova scoperta. In tal via è stato, ad es., possibile ricostruire a distanza di anni il ruolo svolto da un virus non-A non-B come agente dell'epidemia di epatite verificatasi in India negli anni 1955-56 e quello di *Legionella pneumophila* in vari casi di polmonite osservati prima del 1975, come pure quello del retrovirus LAV/HTLV-III (HIV) in alcune collettività nelle quali esso è risultato circolare in anni precedenti la sua scoperta.

Prima dell'esecuzione dei saggi sierodiagnostici è prassi sottoporre i sieri al trattamento di scomplementazione per esposizione a 56 °C per 30 min, benché tale pratica sia effettivamente indispensabile solo per le reazioni dipendenti, appunto, dall'intervento del complemento (FC, emolisi immunitaria, etc.).

In relazione al tipo di saggio previsto è necessario ricorrere a strumentario diverso, e in particolare a vetreria rappresentata da tubi da sierologia, pipette, vaschette, vetrini, talora piastre, che deve comunque essere accuratamente pulita e asciutta; è oggi sempre più largamente impiegato strumentario di materiale sintetico, per lo più monouso, specialmente nelle reazioni sierologiche basate su micrometodi.

In tutti i saggi sierologici è necessario procedere a diluizioni del siero in esame, di solito a raddoppio, per la valutazione quantitativa degli anticorpi, cioè per la determinazione del cosiddetto *titolo*, corrispondente alla più elevata diluizione che dà reazione positiva; a tal fine si utilizzano opportuni diluenti rappresentati da soluzione fisiologica o altre soluzioni saline tamponate di assoluta purezza e di forza ionica adeguata, giacché le varie reazioni richiedono la presenza di particolari elettroliti.

Nell'allestimento delle diluizioni del siero sono oggi sempre più raccomandati il pipettamento automatico con dosatore e puntali di plastica intercambiabili e l'uso di altri distributori e dispositivi a comando, come pure l'impiego di guanti protettivi a perdere, a difesa dal rischio di contatto col siero e di formazione di microaerosol. A questo riguardo, e così pure nella definizione dell'idoneità degli ambienti per la sierologia, vengono giustamente emanate norme sempre più rigorose che hanno anche funzione educativa per gli operatori del settore, i quali devono essere consapevoli dei rischi di contagio connessi con ogni tappa di manipolazione del sangue o del siero.

Gli antigeni di più ricorrente impiego in s. sono rappresentati, a seconda delle reazioni, da sospensioni batteriche inattivate o da particelle inerti adsorbenti l'antigene (reazioni di agglutinazione), da sospensioni di emazie umane di gruppo 0 o di animali sulle quali siano stati adsorbiti, per tannazione o altra tecnica, antigeni microbici solubili (reazione di emoagglutinazione passiva), da soluzioni antigeniche di sostanze elaborate da microrganismi o derivate da autolisi, oppure ottenute per estrazione chimica (reazioni di flocculazione, immunodiffusione, precipitazione, FC), da liquidi inattivati di colture virali (FC)

Digitized by Google

TAB. II. MALATTIE NELLE QUALI LA SIERODIAGNOSTICA HA SOSTANZIALE IMPORTANZA

Agente etiologico	Principali forme cliniche	Reazioni sierologiche
Bordetella pertussis	Pertosse	IFI per IgM, FC
Brucella melitensis, B. abortus	Brucellosi	Agglutinazione (Wright)*, FC, ELISA
Campylobacter jejuni	Enterite, setticemia	FC
Francisella tularensis	Tularemia	Agglutinazione
Legionella pneumophila	Polmonite	IFI
Leptospira genere	Leptospirosi	Agglutinazione, FC
Listeria monocytogenes	Meningite, polmonite, setticemia	Agglutinazione
Neisseria gonorrhoeae	Gonorrea e complicanze	FC
Salmonella typhi, S. paratyphi A e B	Febbre tifoide, paratifi	Agglutinazione (Widal)*
Streptococcus genere (gruppo A)	Scarlattina, erisipela, angina e altre streptococcie	Test neutralizzazione tossinica (ASO*, etc.)
Treponema pallidum	Sifilide	Flocculazione (VDRL)*, FTA-ABS*, TPHA*, test immobilizzazione
Yersinia enterocolitica	Enteriti, adenomesenteriti, etc.	FC, agglutinazione
Chlamydia psittaci	Polmonite	FC, ELISA, IFI
Chlamydia trachomatis	Linfogranuloma venereo, uretriti, salpingiti, etc.	FC, ELISA*, IFI*
Coxiella burnetii	Febbre Q	FC*, agglutinazione
Mycoplasma pneumoniae	Polmonite atipica primaria	FC, emoagglutinazione *a frigore**
Rickettsia conorii	Febbre bottonosa	FC, agglutinazione (Weil-Felix)*
Candida albicans	Setticemia, vaginite, etc.	Emoagglutinazione passiva
Echinococcus granulosus	Echinococcosi	Immunodiffusione, FC*, emoagglutinazione passiva
Entamoeba histolytica	Dissenteria amebica, ascesso epatico	FC, emoagglutinazione passiva
Toxoplasma gondii	Encefalite, corioretinite, linfoadenopatia	FC*, ELISA, IFI*, *dye test**
Adenovirus	Malattia respiratoria acuta (ARD), febbre faringocongiuntivale	FC, neutralizzazione
Arbovirus diversi	Meningite, encefalite, etc.	IEA, FC
Cytomegalovirus	Citomegalovirosi	FC, ELISA* per IgM e IgG
Retrovirus HTLV-III (HIV)	Linfoadenopatia, AIDS	ELISA*, *western blot**, IFI
Rotavirus	Enterite	FC, controimmunoelettroforesi
Virus coxsackie	Pleurodinia, malattia respiratoria, miocardite, meningoencefalite, enterite	Neutralizzazione*, FC*
Virus ECHO	Affezioni respiratorie ed enteriche, meningite, encefalite	Neutralizzazione, FC
Virus Epstein-Barr	Mononucleosi	IFI, ELISA* per IgM e IgG, FC, reazione di Paul-Bunnel*
Virus Epatite A	Epatite	RIA, ELISA* per IgM
Virus Epatite B	Epatite	RIA, ELISA*
Virus *herpes simplex*	Erpete, encefalite	FC, ELISA per IgM e IgG, IFI, neutralizzazione
Virus influenzali	Influenza	FC, IEA
Virus morbilloso	Morbillo, polmonite, etc.	FC, IEA, ELISA per IgM e IgG
Virus parainfluenzali	Affezioni respiratorie	FC
Virus parotitico	Parotite e complicanze	FC, ELISA per IgM e IgG, IEA
Virus poliomielitico	Poliomielite	Neutralizzazione, FC
Virus respiratorio sinciziale	Affezioni respiratorie	FC, ELISA per IgM e IgG
Virus rubeolico	Rosolia	IEA*, ELISA* per IgM e IgG, FC*
Virus varicella-zoster	Varicella, *herpes zoster*	FC, ELISA per IgM e IgG

* Reazioni di più comune impiego nei laboratori diagnostici.

Digitized by Google

o non inattivati (prove di neutralizzazione, inibizione dell'emoagglutinazione). Per le moderne metodiche sierodiagnostiche (reazioni di immunofluorescenza, radioimmunologiche, immunoenzimatiche, etc.) sono indispensabili preparazioni antigeniche sofisticate che solo l'industria può fornire in confezioni pronte per l'impiego laboratoristico; ciò vale, ad es., per gli antigeni marcati con elementi radioattivi e per quelli già adsorbiti a supporti solidi diversi, quali vetrini, tubi, cellette, etc.

In generale sempre più raro è l'allestimento in proprio degli antigeni, dal momento che in commercio è disponibile un vasto assortimento di prodotti, di qualità pienamente soddisfacente, ben standardizzati e forniti molto spesso in *kits* completi dei necessari diluenti e di sicuri controlli positivi e negativi, con chiare istruzioni per l'uso, che non trascurano la precisazione delle temperature ottimali per il test. A quest'ultimo proposito, tra le varie reazioni diagnostiche, alcune richiedono la temperatura di 37 °C o temperature superiori (agglutinazione batterica), mentre altre si svolgono meglio a temperatura ambiente; talvolta è indispensabile la temperatura di frigorifero (anticorpi a *frigore*).

Valutazione dei risultati sierodiagnostici

La lettura dei risultati non richiede di solito apparecchiature particolari, essendo la semplice ispezione visiva sufficiente per la valutazione delle reazioni di agglutinazione, di emolisi, di precipitazione e immunoenzimatiche.

Problemi non indifferenti possono insorgere nella valutazione dei risultati sierologici, specialmente quando essa debba basarsi, come spesso avviene, sulla determinazione eseguita su un solo campione. In tal caso, infatti, un risultato negativo, pur in presenza di infezione, può essere connesso con un prelievo eseguito in fase prodromica di malattia, oppure con una carente o ritardata risposta anticorpale per uso precoce, mirato o non, di antibiotici a largo spettro. Un risultato positivo, anche a elevato titolo, può essere, d'altra parte, oltre che conseguenza di malattia in atto, espressione di un'infezione o vaccinazione pregressa.

Non deve, poi, essere tralasciato il fatto che persone affette da epatopatie croniche possono presentare nel siero tassi anticorpali elevati verso vari antigeni microbici, come risultato di risposte a stimoli eterofili di provenienza enterica, legati alla mancata funzione di filtro delle cellule di Kupffer.

Sulla scorta di un solo risultato, una certa attendibilità diagnostica può essere attribuita, in linea di massima, alla risposta positiva di prove a non elevata sensibilità (ad es.: FC e non emoagglutinazione passiva); ciò è specialmente valido quando sia possibile constatare che il titolo riscontrato è nettamente superiore rispetto ai livelli anticorpali basali noti per la popolazione della stessa area geografica. Valori di riferimento in tal senso sono conosciuti per alcune infezioni sistemiche, soprattutto a etiologia batterica, per le quali, di conseguenza, sono ormai classicamente stabiliti nella s. certi limiti di significatività (reazione di Widal, di Wright, etc.). Non vi è, invece, analoga disponibilità di riferimenti per molte malattie, soprattutto quelle a etiologia virale, per le quali le conoscenze immunitarie sono relativamente recenti e, d'altra parte, la molteplicità di metodiche sierologiche proposte, con diversa sensibilità, rende ancor più difficile il riconoscimento dei titoli probativi rispetto a quelli corrispondenti a pregresse «esperienze».

L'attuale disponibilità di tecniche per la determinazione delle immunoglobuline specifiche della classe IgM (espressione di risposta primaria) verso un certo agente infettante, rende oggi possibile valorizzare il risultato di un solo campione, come nel caso della ricerca di IgM verso il virus A dell'epatite (IgM anti-HAV) e soprattutto di fronte al sospetto di rosolia, toxoplasmosi o infezione da citomegalovirus in corso di gravidanza. Nell'esecuzione dei test per la ricerca delle IgM specifiche verso vari agenti deve però essere tenuta presente la possibilità di interferenza da parte dei fattori reumatoidi (autoanticorpi di classe IgM verso le IgG umane), che devono perciò essere preliminarmente eliminati con appropriati trattamenti.

Una corretta diagnosi sierologica, specialmente nel corso delle infezioni da virus, poggia sulla determinazione praticata, possibilmente nella stessa seduta, su due campioni di siero del paziente prelevati a distanza di 1-2 settimane o più, cioè, rispettivamente, nella fase acuta e in quella di convalescenza. È generalmente indicativa di infezione recente la cosiddetta *conversione sierologica*, espressione che definisce la contrapposizione tra il risultato positivo ottenuto con il siero della fase di convalescenza rispetto a quello negativo del campione *acuto*. Quando però quest'ultimo presenti già un certo livello anticorpale, sarà da considerare significativo un consistente aumento di titolo nel secondo campione, corrispondente ad almeno 4 volte.

Riteniamo opportuno, infine, riportare nella tab. II un ampio elenco di malattie infettive il cui accertamento laboratoristico poggia, in larga misura, sulla s., e indicare, per ciascuna, le prove comunemente effettuate e più adatte.

Bibliografia

Boackle R. J., Virella G. *et al.*, *Immunodiagnosis: Antibodies in Body Fluids*, in Nahmias A. J., O'Reilly R. J. eds., *Immunology in Human Infections*, part II, 1982, Plenum, New York.
Forhani B., Myoraku C. K., Schmidt N. J., *J. Virol. Methods*, 1982, **5**, 317.
Jung M., *Serologic Diagnosis of Bacterial Infections*, 1983, Virion Ed., Cham, Switzerland.
Lennette E. H. ed., *Laboratory Diagnosis of Viral Infections*, 1985, Dekker, New York.
Levré E., Valentini P. *et al.*, *Ann. Sclavo*, 1979, **21**, 646.
Provonost A. D., Baumgarten A., Andiman W. A., *J. Clin. Microbiol.*, 1983, **18**, 652.

GIUSEPPE ARMANI E GIUSEPPE CAROLI

SIERO, MALATTIA DA

F. *maladie sérique*. - I. *serum sickness (disease)*. - T. *Serumkrankheit*. - S. *enfermedad del suero*.

La malattia da siero, descritta per la prima volta da Von Pirquet e Schick nel 1905, è una malattia su base immunologica, i cui sintomi possono interessare più sistemi organici. Le manifestazioni più comuni sono rappresentate da orticaria, febbre, linfoadenopatia, mialgia e artralgia o artrite. Generalmente l'evoluzione è benigna e la malattia si risolve spontaneamente in 4-5 giorni.

La sequenza degli eventi che sfociano nella m. da s. oggi è ben nota e, secondo la classificazione di Gell e Coombs, questa sindrome rientra nelle ipersensibilità di tipo III (v. IMMUNOREAZIONI PATOGENE, VII, 1641).

In seguito all'introduzione in terapia umana, all'inizio del XX sec., dei sieri animali antitossici, si osservò che la sindrome della m. da s., da non confondere con l'anafilassi (v.), si manifestava di solito 6-10 giorni dopo l'inoculazione del siero antitossico eterologo (di cavallo o di capra); cosicché, mentre la somministrazione di antitossina doveva rispondere allo scopo terapeutico di neutralizzare le tossine prodotte da microrganismi infettanti

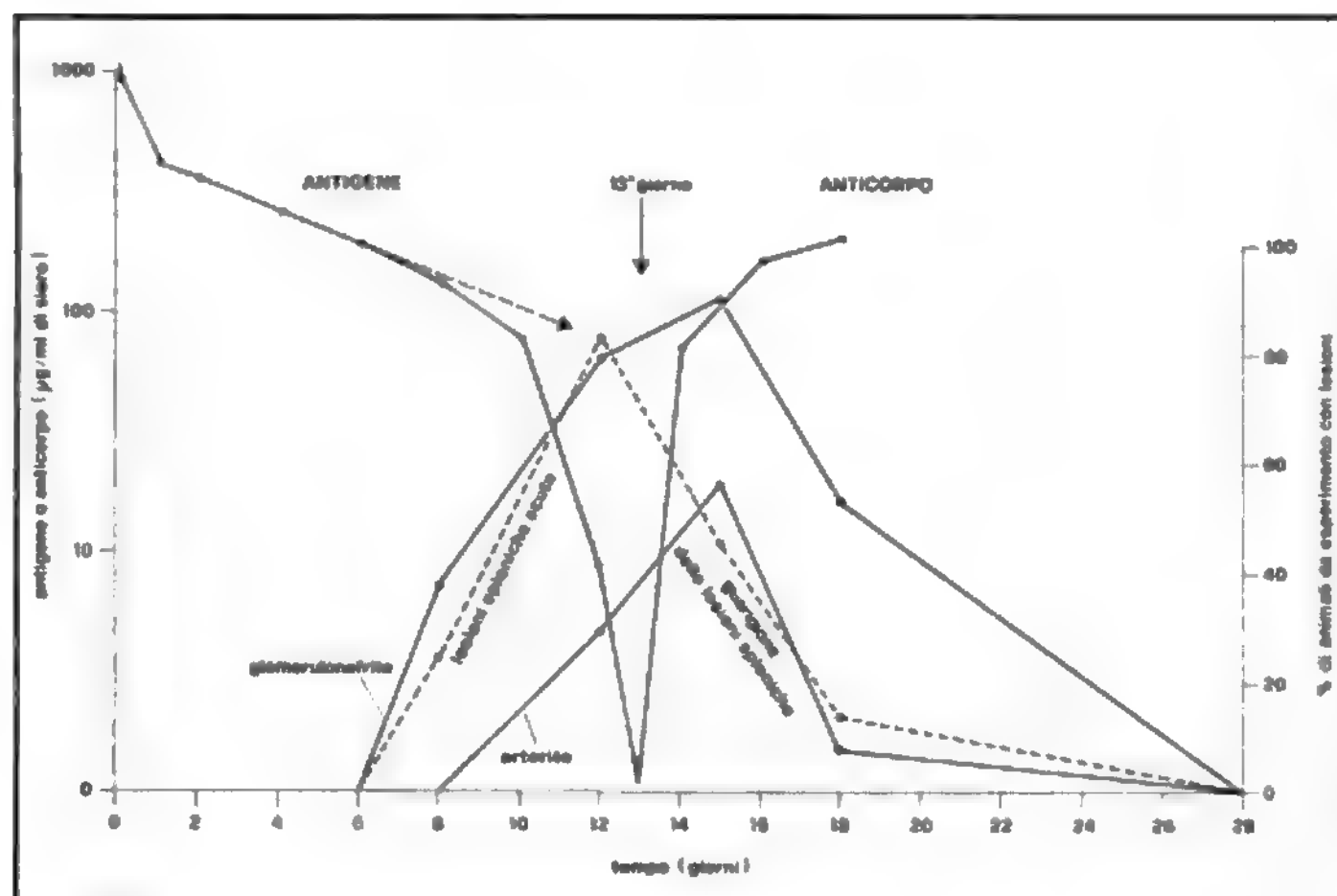



Fig. 1. M. da s. sperimentale. Relazione temporale tra comparsa delle lesioni tessutali, da una parte, e, dall'altra, eliminazione dell'antigene dal circolo e comparsa di anticorpi. La linea continua *grigia* rappresenta la curva di eliminazione mediana dell'antigene dal sangue e la comparsa di anticorpo circolante; i valori corrispondenti sono indicati sull'ordinata di sinistra; quelli successivi al 13° giorno rappresentano l'anticorpo. La freccia a partire dal 6° giorno indica l'andamento dell'eliminazione dell'antigene in assenza dell'anticorpo, che ha l'effetto di aumentarla. La linea tratteggiata rappresenta la frequenza nel tempo delle lesioni spleniche, e le linee continue sottili quella di arterite e di glomerulonefrite; i valori corrispondenti sono indicati sull'ordinata di destra. (*Da Germuth, modificata e ridisegnata*).

quale, ad es., *Corynebacterium diphtheriae*, in realtà il paziente si comportava, nei riguardi dell'antitossina, come di fronte a un potente stimolo immunogeno, mettendo in opera una forte reazione immunitaria, con produzione, verosimilmente, dell'intero spettro delle immunoglobuline. Poiché in casi del genere la risposta anticorpale si verifica quando sono ancora presenti, in circolo e nei tessuti, grandi quantità di antigene (fig. 1), le conseguenze sono prevedibili. Basti ricordare che una dose di 20 ml di antitossina equivale a circa 1,5 g di proteine eterologhe, ciò che rappresenta uno stimolo immunogeno enorme a paragone delle quantità di antigene inferiori al milligrammo che si utilizzano, ad es., nell'immunizzazione attiva con le anatossine difterica o tetanica.

L'evento più importante che è alla base del danno tessutale nella m. da s. è rappresentato dalla presenza contemporanea in circolo dell'antigene e dell'anticorpo, che ha come conseguenza la formazione di immunocomplessi, sia in circolo sia nei tessuti (fig. 1). Quando questi complessi contengono due o più molecole di anticorpo legate all'antigene, essi possono attivare il sistema del complemento, con formazione di anafilatossine (v. COMPLEMENTO); questa, a sua volta, determina una flogosi acuta, con liberazione di istamina, edema, contrazione di muscoli lisci e accumuli locali di leucociti polimorfonucleati (v. ARTHUS, REAZIONE DI). La presenza in circolo di immunocomplessi può anche coinvolgere il sistema kininico, provocando la liberazione di bradikinina e altri analoghi mediatori dell'infiammazione (v. ANAFILASSI). Inoltre, alcuni immunocomplessi possono depositarsi nei glomeruli renali e qui attivare il complemento e dare inizio a una sequenza di reazioni simili a quelle che si hanno nella reazione di Arthus. Nei glomeruli, per effetto del danno tessutale si verifica retrazione di cellule endoteliali contigue, con conseguenti lesioni delle membrane basali. Immunocomplessi possono anche depositarsi in altri vasi sanguigni, determinando aree localizzate di vasculite. Molti individui trattati con il siero antitossico reagiranno, prevedibilmente, anche con produzione di IgE (v. ALLERGIA), che si legheranno a molti siti tessutali, compresi i mastociti della pelle e dell'apparato respiratorio. La successiva interazione di questi anticorpi con l'antigene ancora in circolo determinerà la liberazione di grandi quantità di sostanze vasoattive, quale, ad es., l'istamina. Quando questi fenomeni si verificano nella pelle, nell'apparato respiratorio o in quello gastroenterico, ecco che si hanno gli aspetti clinici caratteristici della m. da s.

In passato si sono fatti molti tentativi per minimizzare gli effetti nocivi delle antitossine animali, cercando di diminuire la loro immunogenicità. Uno dei metodi utilizzati a questo scopo è la digestione peptica delle immunoglobuline (cosiddetta «despeciazione»), che ha l'effetto di distruggere il frammento Fc; questo, oltre a essere, probabilmente, la porzione più immunogenica della molecola dell'immunoglobulina, contiene i siti per la fissazione alla cute e per l'attivazione del complemento, cioè i siti necessari per lo scatenamento dei fenomeni citotossici e allergici. Ma, nonostante qualche miglioramento, le misure adottate non hanno completamente raggiunto lo scopo desiderato. La vera alternativa all'uso dei sieri animali antitossici è stata data dall'immunizzazione attiva, e infatti dopo l'introduzione e la larga diffusione delle vaccinazioni antidifterica e antitetanica, l'utilizzazione dei sieri eterologhi è drasticamente diminuita, e con essa è diminuita la frequenza della m. da s.

Occorre, tuttavia, tenere presente che ancor oggi non vi sono alternative all'uso dei sieri equini antiofidico, antibotulinico e antigangrenoso. Inoltre, in epoca recente siero equino diretto contro i linfociti umani è stato introdotto nel trattamento delle crisi di rigetto di organi trapiantati, e ciò rappresenta un'altra fonte potenziale di m. da s.: molti casi di m. da s. di tale origine sono stati riportati in letteratura (Kashiwagi *et al.*, 1968).

Inoltre, questa sindrome può verificarsi anche in relazione all'uso di alcuni farmaci, quale, ad es., la penicillina a elevati dosaggi, specie se le preparazioni utilizzate contengono impurezze. Anche l'utilizzazione di destrani quali succedanei del plasma (*plasma expanders*) è stata causa, per parecchi anni, dei sintomi clinici della m. da s. Infine, alcune di queste manifestazioni si verificano in condizioni che rientrano nella categoria della patologia autoimmune.

In individui già sensibilizzati alle proteine eterologhe la latenza della m. da s. può essere più breve: 3-5 giorni; in tal caso si parla di m. da s. da 2ª inoculazione, in con-

Digitized by Google

trapposizione alla forma su descritta o m. da s. da 1ª inoculazione.

Complicazioni occasionali sono rappresentate da neuriti, vasculiti e glomerulonefrite. Quest'ultima è la lesione tipica della m. da s. sperimentale (v. IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIE DA [VII, 1455]) e forse in forma subclinica con guarigione completa si verifica frequentemente nella m. da s. Le neuriti interessano di solito i nervi motori, con particolare predilezione per il plesso brachiale. Talora possono essere interessati anche i nervi cranici (oftalmoplegia; sindrome di Guillain-Barré). I sintomi neuritici durano più a lungo, ma per lo più guariscono senza lasciare sequele.

La terapia si basa sull'uso di adrenalina, antistaminici e analgesici e su applicazioni locali di preparazioni contro il prurito. Il ricorso ai cortisonici (prednisone 30 mg/*die, per os*) è indicato nei casi di orticaria ostinata, grave interessamento articolare, neuriti e gromerulonefrite.

V. anche: IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIE DA; IMMUNOREAZIONI PATOGENE.

Bibliografia

Dixon F. J., *Harvey Lect.*, 1963, Sez. **58**, 21.
Germuth F. G., *J. Exp. Med.*, 1953, **97**, 257.
Kashiwagi N., Brantigan C. O. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1968, **68**, 275.
Samter M., *Immunological Diseases*, 1971, 2 ed., Little, Brown and Co., Boston.

ABRAHAM G. OSLER

SIEROTERAPIA: v. SIERI IMMUNI.

SIFILIDE

F. *syphilis*. - I. *syphilis*. - T. *Syphilis*. - S. *sífilis*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia patologica	SIFILIDE
Condilomi piani	SIFILIDE; CONDILOMI PIANI
Diagnosi	SIFILIDE
Epidemiologia	SIFILIDE; VENEREE MALATTIE
Esame del liquor	LIQUOR (VIII, 2217); SIFILIDE
Esame diretto	SIFILIDE
Esame in campo oscuro	SIFILIDE
Etiologia	SIFILIDE; TREPONEMA GENERE
Gomma sifilitica	SIFILIDE
Iridociclite luetica	UVEITI
Meningite luetica	NEUROSIFILIDE (X, 836); MENINGITI (IX, 894)
Neurosifilide	NEUROSIFILIDE (X, 836); LIQUOR (VIII, 2217); ENCEFALITI (V, 1716); PARALISI PROGRESSIVA (XI, 983); TABE
Profilassi	VENEREE MALATTIE
Prognosi	SIFILIDE
Reazione di Herxheimer	HERXHEIMER, REAZIONE DI (VII, 1020); SIFILIDE
Reazioni false positive	SIFILIDE
Sierodiagnostica	SIFILIDE; COMPLEMENTO (IV, 826); SIERODIAGNOSTICA
Sifilide congenita e neonatale	SIFILIDE; RETINITI (XIII, 1086); UVEITI
Sifilide del cuore	MIOCARDIOPATIE (IX, 1719); VALVOLARI CARDIOPATIE
Sifilide del fegato	FEGATO E VIE BILIARI (VI, 1245)
Sifilide della congiuntiva	CONGIUNTIVITI (IV, 946)
Sifilide della faringe	FARINGE (VI, 738)
Sifilide della laringe	LARINGITI (VIII, 1099)
Sifilide della lingua	GLOSSITI (VII, 470)
Sifilide della milza	MILZA (IX, 1574); SPLENOMEGALIA
Sifilide dell'aorta	AORTA (II, 512); ANEURISMI (I, 2205)
Sifilide della retina	RETINITI (XIII, 1086)
Sifilide delle arterie	ARTERITI (II, 1012)
Sifilide delle articolazioni	ARTICOLAZIONI (II, 1073); ARTRITI (II, 1275)
Sifilide delle labbra	LABBRA (VIII, 932)
Sifilide dell'intestino	INTESTINO TENUE E CRASSO (VII, 2291)
Sifilide del rene	RENE E BACINETTO (XIII, 445)
Sifilide del retto	SIFILIDE; RETTO E ANO (XIII, 1153)
Sifilide e gravidanza	GRAVIDANZA (VII, 828); SIFILIDE
Sifilide e trasfusioni	TRASFUSIONE
Sifilide fetale	SIFILIDE
Sifilide linfoghiandolare	SIFILIDE
Sifilide nasale	RINITI (XIII, 1468)
Sifilide ossea e articolare	SIFILIDE
Sifilide primaria	SIFILIDE
Sifilide secondaria	SIFILIDE
Sifilide terziaria	SIFILIDE
Sifiloma	SIFILIDE
Sintomatologia	SIFILIDE
Terapia	SIFILIDE; HERXHEIMER, REAZIONE DI (VII, 1020)

SOMMARIO

Definizione

La sifilide è una malattia infettiva ad andamento cronico intermittente provocata dalla spirocheta pallida o *Treponema pallidum*, trasmissibile all'individuo adulto per contagio interumano di solito diretto e di tipo venereo (s. acquisita), nonché, per via transplacentare, al prodotto del concepimento (s. congenita).

Cenni storici

L'origine dell'affezione è stata oggetto di lunghe polemiche e controversie relative all'attendibilità della cosiddetta tesi colombiana, secondo la quale la s. sarebbe stata portata in Europa dal nuovo mondo, alla fine del XV sec., dai reduci delle spedizioni di Colombo e avrebbe rapidamente assunto le proporzioni di una grande epidemia. Molti studiosi, peraltro, basandosi su reperti paleopatologici e su documenti e testi dell'evo antico e del medio evo, sono invece orientati a ritenere che anche prima della grande epidemia la s. esistesse in Europa, nonché in Oriente e nel mondo arabo; la sua recrudescenza e la sua diffusione nell'ultimo decennio del '400 sarebbero da riportare, secondo questa ipotesi, ai fattori generali che condizionavano le grandi epidemie dei tempi passati.

È comunque indubbio che, a parte il problema della sua origine, la vera storiografia della s. è sorta e ha assunto crescente sviluppo dalla fine del XV sec. Denominata dai francesi «mal de Naples» o «grosse verolle» e da italiani, tedeschi, inglesi «mal francese» o «morbo gallico», la malattia infierì largamente in Europa e nei paesi orientali per poi attenuarsi e permanere en-

Digitized by Google

demica nel mondo, con periodiche riaccensioni epidemiche in rapporto con eventi bellici e migrazioni. Dagli scritti di Grünpeck (1496), Torella (1497), von Hutten (1519), Fracastoro (1521, dal titolo «Syphilis [nome del protagonista] sive Morbus Gallicus» del cui poemetto medico deriva notoriamente in tutte le lingue europee il nome della s.), Massa (1532) e molti altri, risulta la spiccata aggressività della s. nei primi decenni dall'inizio dell'epidemia; l'affezione aveva tendenza destruente, decorreva tumultuosamente ed era dotata di spiccato dermo- e osteotropismo. Non che non si delineassero già allora le fasi primaria, secondaria e terziaria del suo svolgersi; esse però si accavallavano, con il prevalere di espressioni granulomatose, necrotiche, ulcerative e di sintomatologia dolorosa suscitata dai focolai di osteoperiostite: i famosi «dolori osteocopi», preferenzialmente notturni.

I clinici del tempo avevano capito che la malattia era contagiosa e le modalità del contagio inequivocabili. Le lesioni ulcerose dei genitali aprivano la scena ed erano seguite da bubboni distrettuali, eruzione diffusa di pustole, verruche, bolle, noduli e manifestazioni ulcerative e fagedeniche che scoprivano le ossa.

Rispetto alla terapia, il più valido rimedio fu considerato quello principe della medicina araba, cioè il mercurio metallico sotto forma di pillole, frizioni, unzioni, fumigazioni a caldo. Lo scopo era quello di far espellere, attraverso tre vie fondamentali — la diarrea, il sudore, la saliva — il «veleno della malattia». Si usavano anche, a questo fine, l'unguento napoletano (argento vivo generosamente incorporato in grassi animali), l'ossido di mercurio, il calomelano, il sublimato, con cui si preparavano pozioni, brodi, clisteri antisifilitici, ma soprattutto pillole, fra le quali celebri quelle che il pirata Dscheireddin Barbarossa, bey di Algeri, fornì al suo amico Francesco I di Valois, re di Francia — preparate con mercurio, terpentina e miele di grano. Servivano mirabilmente, infine, i suffumigi, introdotti già all'inizio del '500. Il malato, nudo o «in camiciola», veniva collocato sotto l'«archetto», cioè una specie di tenda attrezzata con un braciere di carbonella sulla quale si gettava di tanto in tanto un pizzico di «etiope nera» o di cinabro, cioè solfuro di mercurio. Quando il paziente dava segni di venire meno gli si faceva respirare un po' d'aria mediante un tubo.

Alla fine del Settecento ebbe fortuna in Modica la botte, trasformata poi in edicola fumigatoria, escogitata dall'illustre protofisico Campailla e ancora nel trattato delle malattie veneree del Gamberini, edito nel 1872, troneggia la figura — con dettagliate istruzioni per la costruzione — della «boite» che era allora in funzione all'ospedale S. Orsola di Bologna.

Tutti i trattamenti mercuriali venivano calibrati soprattutto in base a un parametro: la comparsa della scialorrea e della stomatite. I nostri colleghi del passato per dirsi soddisfatti esigevano l'emissione di una o due libbre di saliva al giorno e la stomatite che si accompagnava a questa scialorrea faceva regolarmente sputare i denti, assumeva carattere ulceronecrotico, poteva estendersi al retrobocca e fare morire la vittima «per soffocazione», quando, naturalmente, non moriva prima per gli effetti nefrotossici. Fra i vari trattamenti, quello della fumigazione era considerato il più eroico, da evitare nei soggetti con torace stretto, o affannati, o già ridotti in cattivo stato dal male. Si riteneva invece particolarmente indicato nell'alopecia sifilitica e nelle *pustolae formicariae* (cioè i sifilodermi pustolosi).

La cura alternativa, della quale moltissimi, con Fracastoro in testa, dicevano mirabilia, era quella del «legno» come per antonomasia veniva definita la pozione di segatura di guaiaco. Era il legno della *Decandria monoginia*, albero delle Indie occidentali: il tanto celebrato «legno santo», il quale non aveva alcuna azione, salvo quella diaforetica dei terpeni e, naturalmente, quella tossica. Ebbe altresì fortuna la «tisana dei quattro legni» (guaiaco, sassofrasso, salsapariglia, sandalo). Il mercurio e il legno santo vennero anche associati dalla maggioranza dei terapisti; fra questi Girolamo Fracastoro (1478/79-1553).

Dopo i primi decenni del '500 la malattia andò incontro a una progressiva attenuazione, vale a dire fece registrare la sua prima patomorfosi. Le manifestazioni, divenute meno tumultuose, si dispiegarono più chiaramente lungo l'arco del tempo con un decorso contraddistinto da un complesso primario, seguito, a breve intervallo, da manifestazioni secondarie diffuse, eruttive recidivanti e poi, dopo intervallo più lungo — la grande pausa —, da quelle terziarie: delimitate, profonde, destruenti.

Dal '600 fin quasi alla metà del XIX sec. le conoscenze sull'infezione segnarono per molti aspetti un sensibile regresso. Infatti, mentre la morfologia, l'evoluzione clinica, le manifestazioni viscerali venivano meglio descritte e precisate, l'interpretazione etiopatogenetica subiva l'influsso delle varie teorie dominanti nel pensiero medico dei diversi periodi; il risultato fu un allontanamento dagli assunti fondamentali della virulenza, contagiosità, trasmissibilità al prodotto del concepimento, efficacia della terapia mercuriale, che inizialmente erano stati felicemente fissati. Ad aumentare la confusione al riguardo si aggiunse il successo della fallace teoria unicista, la quale considerava la s., la blenorragia e l'ulcera venerea come un'unica entità nosologica.

È merito di Ricord (1838) la dimostrazione dell'autonomia della s. dalla blenorragia, e di Rollet (1852) l'aver differenziato l'infezione dall'ulcera venerea ed evidenziato la contagiosità delle manifestazioni secondarie, tanto a lungo contestata.

Emerse, nell'Ottocento, una nuova, allarmante, espressione di patomorfosi: il neurotropismo della s. Quando, nel 1870, il Fournier pubblicò un suo libro, rimasto famoso, «La syphilis du cerveau», l'impressione fu grande: egli aveva intuito il rapporto dell'infezione con i quadri di neuropatologia che imperversavano allora drammaticamente: la paralisi progressiva e la tabe dorsale.

Sull'onda della riforma della medicina promossa dalla grande scuola anatomopatologica tedesca, fu bene evidenziata anche la struttura delle lesioni provocate dall'infezione e si arrivò così fino all'inizio del nostro secolo. Questo periodo culminerà con la scoperta dell'agente etiologico (Schaudinn e Hoffmann, 1905), con la riproduzione sperimentale della s. nell'animale (Metchnikoff e Roux, 1903-1906), con l'introduzione della sierodiagnosi (Wassermann, Neisser e Bruck, 1906) e l'impiego terapeutico degli arsenobenzoli (Ehrlich, 1910).

Contrarre la s., anche a quel tempo, non era cosa da poco. Il pericolo maggiore era costituito dalla comparsa, dopo anni o anche decenni dall'infezione primaria, dopo che questa era stata regolarmente curata, di lesioni tardive, segnatamente cardioaortiche e nervose. Tragico sopra ogni altro era lo sfacelo di menti, spesso grandi, provocato dalla neurolue parenchimale, dall'esordio insidioso sfociante in clamorosi quadri demenziali.

La terapia antiluetica del tempo non metteva infatti il malato al sicuro dalle manifestazioni tardive. Quella mercuriale aveva effetto puramente interruttivo e non preveniva neppure le recidive del periodo secondario: quella arsenobenzolica, che era regola protrarre per 3-4 anni, poteva essere seguita tranquillamente dallo stabilirsi di clamorosi quadri di s. nervosa; quella bismutica, che sorprendentemente ebbe tanto successo a partire dagli anni '20, non era molto efficace, e per giunta era nefrotossica.

Secoli di esperienza avevano anche dimostrato che l'infezione, lasciata evolvere senza cure, poteva ben guarire anche da sola. (Importante al riguardo fu un *follow-up* degli anni '50 [Gjestland, «The Oslo Study of Untreated Syphilis»] sulla sorte di quasi 2000 sifilitici lasciati senza trattamento fra il 1891 e il 1910 da Cesar Boeck, professore di dermatologia in Oslo [Boeck era convinto che il mercurio, oltre a far male, favorisse le recidive]).

La straordinaria efficacia della penicillina nella cura dell'infezione, constatata quarant'anni fa, lasciò tutti sbalorditi. Con dosi che oggi definiremmo ridicole, i sifilodermi si scioglievano come neve al sole; la s., come la sua lugubre sorella, la tbc, sembrava avviarsi al declino. Essa divenne rara e segnò, negli anni '50, un'altra singolare patomorfosi costituita dall'attenuazione clinica o dal carattere subclinico delle sue manifestazioni recenti o anche dalla presenza dei soli segni sierologici.

Durante gli anni '70, peraltro, prima discretamente, poi con graduale progressione, infine in modo scoperto, la s. è tornata spontaneamente alla ribalta: vale a dire, non solo essa si è osservata di nuovo con allarmante frequenza, ma si è altresì presentata con le caratteristiche cliniche dell'era prepenicillinica, senza più segni di attenuazione. Fine, dunque, di un'ultima patomorfosi.

Etiologia

L'agente etiologico della s. è *Treponema pallidum*, spirocheta della famiglia *Spirochaetaceae* (v. SPIROCHETE).

Il genere *Treponema* comprende microrganismi a for-

ma di bastoncelli elicoidali, dotati di una caratteristica motilità (rapida rotazione attorno all'asse longitudinale e flessione per tutta la lunghezza di questo), lunghi 5-20 μm e con diametro 0,1-0,4 μm.

La struttura più esterna della spirale cellulare è un involucro che circonda un protoplasma cilindrico delimitato da una membrana protoplasmatica e da una parete cellulare; nel protoplasma sono inseriti dei flagelli periplasmatici (fibrille o filamenti assiali) che restano inclusi tra l'involucro esterno e il cilindro protoplasmatico. Il numero dei flagelli periplasmatici varia secondo la specie. L'involucro esterno contiene lipidi (principalmente fosfolipidi e glicolipidi), proteine e carboidrati. La parete cellulare contiene ac. muramico, glicosamina e ornitina. Nel *T. pallidum* tre flagelli periplasmatici sono inseriti a ciascun polo cellulare.

T. pallidum è un microrganismo microaerofilo, richiedendo basse concentrazioni di ossigeno (1,5-5%). Non è coltivabile in terreni artificiali e viene propagato mediante inoculazione intratesticolare nel coniglio.

T. pallidum è patogeno per l'uomo, nel quale si trasmette quasi esclusivamente per contagio sessuale.

V. TREPONEMA GENERE.

Profilo patogenetico ed evolutivo

1. *Contagio.* – Perché questo avvenga è necessario che una quantità sufficiente di treponemi vivi e virulenti (da alcuni stimata dell'ordine di poche unità) venga a contatto con la cute o con le mucose, ove esistono in genere condizioni favorevoli alla penetrazione (infrazioni anche minime) e alla riproduzione dei microrganismi. Il *T. pallidum*, capace di colonizzare tenacemente in seno all'organismo umano, è particolarmente labile al di fuori di esso, per cui più frequentemente il contagio avviene per contatto diretto (condizione che in particolare si verifica in relazione a rapporti sessuali o a stato di promiscuità); mentre il contagio mediato, così spesso invocato dai pazienti nella pratica sifilografica, risulta in realtà assai più raro. Non frequente, ma sicuramente accertata e degna di nota, è la possibilità di contagio per trasfusione di sangue proveniente da donatori sieronegativi ma con s. in fase di incubazione.

2. *Modalità e vie di diffusione.* – Una volta penetrato attraverso la cute o le mucose, il treponema inizia a moltiplicarsi nel punto di contaminazione e invade inoltre rapidamente l'organismo, diffondendosi per via ematica e lungo le vie linfatiche distrettuali. Ha inizio così il periodo cosiddetto di *prima incubazione*, della durata di 2-4 settimane, durante il quale, oltre alla progressiva diffusione dei treponemi nell'organismo, si verifica la loro proliferazione in sede di inoculazione, dove hanno inizio fenomeni reattivi la cui espressione clinica sarà rappresentata dalla comparsa del sifiloma iniziale.

3. *Costituzione del complesso primario.* – Con l'insorgenza del *sifiloma iniziale* (che evolve e scompare nell'arco di 3-5 settimane) esordisce il periodo di *seconda incubazione* che durerà fino alla comparsa delle manifestazioni del periodo secondario e, cioè, in media, 40-45 giorni. Contemporaneamente, la diffusione lungo le vie linfatiche determina l'*adenopatia distrettuale* che completa il quadro del complesso primario. Nell'ambito della *s. primaria* quest'ultimo rappresenta, quindi, il corrispettivo clinico di ciò che il periodo di seconda incubazione costituisce sul terreno biologico.

Avvengono intanto modificazioni delle attitudini reattive nell'organismo ospite. Dopo i primi 8-10 giorni dalla costituzione del sifiloma non è anzitutto più possibile, di regola, determinare mediante reinoculazione un nuovo sifiloma: delle modificazioni umorali fa fede la comparsa della positività delle reazioni sierologiche (v. sotto: *diagnosi di laboratorio*), che si verifica fra il 30° e il 40° giorno dall'avvenuto contagio e che segna il termine della fase preumorale del periodo di seconda incubazione.

4. *Sifilide secondaria.* – Al 60° giorno circa dal contagio compaiono fenomeni clinici a carattere generale, i quali culminano con l'insorgenza delle manifestazioni cutanee tipiche della *s. secondaria*. Le lesioni proprie di questo periodo hanno come caratteristica generale quella di prediligere il derma cutaneo e mucoso, le meningi, il sistema linfatico; esse sono diffuse, superficiali, ricche di treponemi, autorisolutive e compaiono a gittate, subentranti o distanziate, corrispondenti alla fase clinicamente florida della s. Nel contempo il sistema linfoghiandolare va incontro a una diffusa iperplasia (micropoliadenopatia), la quale permane a lungo. Durante la s. secondaria gli esami sierologici raggiungono la massima frequenza di positività, in relazione alla risposta anticorpale dell'organismo. Nella fase avanzata dello stesso periodo si sviluppa anche una risposta immunitaria di tipo cellulare, peraltro di incerto significato biologico.

5. *Periodo di estinzione, latenza.* – Con l'andare del tempo le gittate eruttive del periodo secondario tendono sempre più a distanziarsi, hanno minore generalizzazione, sono formate da elementi di dimensioni più cospicue e infine cessano del tutto.

Si instaura così il periodo di *grande latenza* (o *latenza tardiva*), nel quale all'assenza completa dei segni clinici, alla cessata compartecipazione del sistema linfatico si accompagna talora anche la scomparsa dei segni sierologici. È questa una latenza che può essere definitiva.

6. *Sifilide terziaria.* – Le manifestazioni del *periodo terziario* (o *s. tardiva*) hanno come caratteri peculiari quelli di essere isolate o circoscritte, profonde, a tendenza distruttiva. Esse sono poverissime di parassiti; risolvono in cicatrice sclerotica definitiva e, a causa di questa modalità di riparazione, sono responsabili dei danni che si determinano a seguito della localizzazione negli organi interni.

Alle manifestazioni della s. terziaria non partecipa più l'apparato linfoghiandolare se non con alterazioni, rarissime, analoghe a quelle degli altri organi e sistemi. Un'ultima evenienza anatomoclinica di particolare significato è rappresentata dall'invasione del tessuto nervoso da parte dei treponemi (*neurosifilide*).

Sintomatologia

Sifilide primaria

1. *Sifiloma iniziale.* – La prima manifestazione della s. è costituita dal *sifiloma iniziale* o *sifilosclerosi iniziale*, che compare nel punto di inoculazione dopo 2-4 settimane dal contagio. Il sifiloma si presenta da principio come una piccola chiazza arrossata, la quale diviene rapidamente infiltrativa assumendo l'aspetto di un elemento papulonodulare pianeggiante, la cui superficie ben presto si erode.

Giunto a questa fase, nella sua forma tipica il sifiloma iniziale è rappresentato da una lesione regolarmente rotondeggiante od ovalare, di dimensioni nummulari, superficiale, a fondo regolare, sierogemente, facilmente sanguinante, di colorito rosso-cupo o carneo e a margini non scollati, bensì poco demarcati dall'epitelio circostante (fig. 1). Alla palpazione la lesione rivela una consistenza caratteristica la quale, secondo il grado, viene definita *papiracea*, *pergamenacea* o *condroide* e che si apprezza bene delimitando il sifiloma fra il pollice e l'indice e cercando di sollevarlo dal piano cutaneo. Si ha in tal caso la

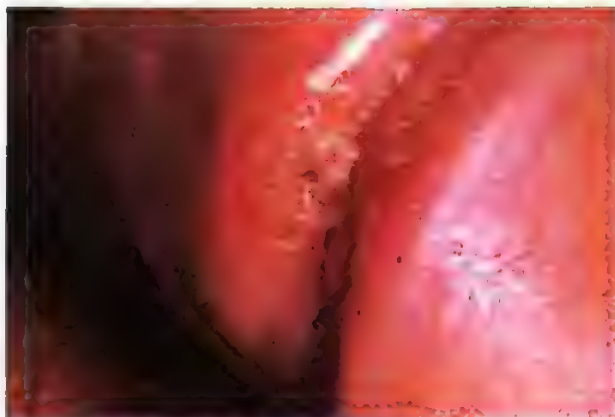



Fig. 1. Sifiloma iniziale del solco balanoprepuziale.

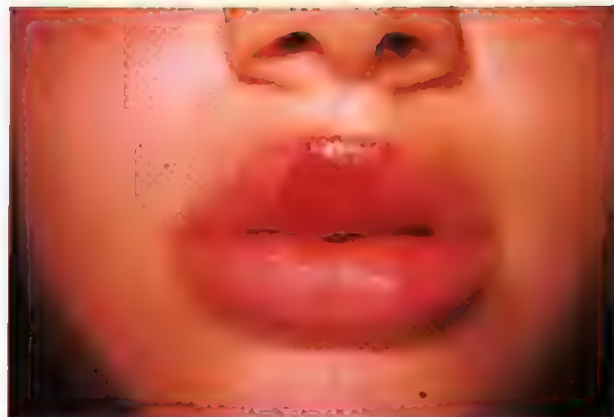



Fig. 2. Sifiloma iniziale extragenitale.

sensazione che nello spessore del tessuto sia presente una lamina dura, la quale ripete il contorno della lesione soprastante, pur debordando un poco dai margini di questa. In tale forma tipica il sifiloma si osserva più comunemente nella sede elettiva, la quale, essendo l'infezione generalmente trasmessa mediante i rapporti sessuali, è costituita dai genitali.

Nell'*uomo* le localizzazioni più comuni sono il solco coronario (ove la lesione assume aspetto cosiddetto «a nido di rondine»), la lamina interna del prepuzio, il frenulo; in tali casi è facile rilevare che il prepuzio, quando viene evaginato il glande, scorre su questo fino all'altezza della lesione evergendosi quindi rigidamente, di scatto, per la maggior durezza del sifiloma rispetto al tegumento circostante (segno della cartilagine tarso). Altre localizzazioni possono determinare aspetti clinici sensibilmente diversi da quello descritto, in rapporto anche alla conformazione anatomica delle regioni colpite. Così, ad es., sulla superficie del glande fa in genere difetto l'infiltrazione dura; all'orlo del prepuzio la lesione si manifesta per lo più in forma di una o più scissure ragadiformi, infiltrate, determinanti la stenosi dell'anello prepuziale e la fimosi flogistica (tale sede è assai frequente in individui già fimotici); al meato uretrale o più in profondità nell'uretra la lesione si rivela alla palpazione come un indurimento cordoniforme o allungato; sulla cute dell'asta, dello scroto, della regione soprapubica, interna delle cosce (sedi colpite specialmente in individui i quali per altre dermatosi, e soprattutto in caso di scabbia, presentavano già infrazioni del tegumento) il sifiloma mostra spesso dimensioni maggiori, infiltrazione più cospicua, e può essere ricoperto da crosta sieroematica.

Inoltre, anche indipendentemente dalla sede, il sifiloma può apparire con aspetti atipici; esso può divenire francamente ulcerativo, gangrenoso, fagedenico; può, d'altro canto, essere costituito da una lesione minima ed effimera (*sifiloma abortivo*, *sifiloma nano*); può manifestarsi in forma flogisticoerosiva diffusa (*balanite sifilitica di Vollmann*); infine può essere mascherato in misura variabile, in sede di «semimucosa», dalla balanopostite che generalmente insorge, specie se si instaura uno stato di fimosi. Quest'ultimo è il risultato dell'edema infiammatorio che circonda la lesione e che si estende talvolta a tutta la cute dell'asta; tale edema, di consistenza pastosa, ma aumentata, accompagna spesso il sifiloma iniziale ed è più marcato quando la lesione interessa il prepuzio. Per l'insorgenza della fimosi flogistica e dell'edema l'asta può prendere l'aspetto cosiddetto «a batocchio di campana»: la sifilosclerosi è tuttavia spesso riconoscibile poiché, anche attraverso la cute che la ricopre, rivela alla palpazione la sua caratteristica durezza.

Nella *donna* il sifiloma iniziale frequentemente passa inavvertito; le sedi più comuni sono le grandi e piccole labbra, la commissura posteriore, la clitoride, l'ostio, la *portio* uterina; più rare la localizzazione uretrale e quella alla mucosa vaginale. La lesione può assumere, specie in sede mucosa, carattere abrasivo, superficiale, con infiltrazione scarsa; essa è spesso di piccole dimensioni, sul fondo di anfrattuosità, e alle commissure prende il tipo ragadiforme. In corrispondenza delle grandi labbra è frequente inoltre la comparsa di un vistoso edema che interessa tutto il labbro colpito e rivela alla palpazione una consistenza duro-elastica caratteristica; la cute edematosa può essere disseminata di lesioni di tipo erosivo o ulceroso ricoperte da croste sierose e sieroematiche, fra le quali non è agevole identificare il sifiloma iniziale. Il sifiloma della *portio*, spesso misconosciuto, è per lo più rappresentato da una lesione erosiva, a limiti netti, che può assumere disposizione anulare attorno all'orificio cervicale o localizzarsi solamente al labbro posteriore; la sua durezza alla palpazione persiste anche dopo la riparazione.

In una percentuale non trascurabile di casi (5-10%), sia nell'uomo che nella donna, il sifiloma iniziale può avere *localizzazione extragenitale*. A questo riguardo è da rilevare che più frequentemente i sifilomi extragenitali sono conseguenza di rapporti sessuali contro natura o di contatti erotici. Meno comuni sono quelli dovuti a cause professionali (medici, ostetriche, infermieri, suonatori di strumenti a fiato, etc.) e ancor meno quelli da cause accidentali, per contagio diretto (ad es., suzione di ferite) o mediato (rasoio o mani di barbiere, indumenti). Le più importanti sedi dei sifilomi extragenitali sono costituite dalla regione anale, dalle labbra (fig. 2) e dal cavo orale, dall'areola mammaria. In corrispondenza della rima anale, il sifiloma assume più frequentemente il tipo ragadiforme e può essere facilmente confuso con alterazioni di altro ordine (emorroidi, dermatomucositi ragadizzate, etc.); le localizzazioni rettali passano spesso inosservate. Alle *labbra* (più comunemente colpito è il labbro inferiore) il sifiloma conserva in genere i fondamentali caratteri descritti, mostrando però spesso dimensioni maggiori, infiltrazione notevole, carattere più francamente ulceroso; il tipo ragadiforme è peraltro non raro in corrispondenza delle commissure o della porzione mediana del labbro. Nel *cavo orale* la sede più spesso osservata è la tonsilla palatina; viene generalmente colpita una sola tonsilla e la lesione, il più spesso atipica, è mascherata dalla reazione flogistica e dalla sovrimmissione di altre flore microbiche, con il risultato di un quadro simulante un'angina fusospiril-

Digitized by Google

lare o difterica o follicolare. Sedi più rare sono la lingua, la gengiva, il velo pendulo, la mucosa della guancia ed eccezionali sono i sifilomi della faringe e delle tonsille tubarica e linguale: in tutte queste sedi la lesione presenta per lo più caratteri non tipici. Alla *mammella* il sifiloma è situato assai frequentemente al solco fra il capezzolo e l'areola; la lesione può estendersi coinvolgendo il capezzolo e parte dell'areola, o rimanere limitata, simulando una ragade comune. Alle *dita della mano*, ove talvolta il contagio può riconoscere cause professionali, il sifiloma si rinviene il più frequentemente in sede periungueale e simula una perionissi piogenica, per cui può facilmente sfuggire alla diagnosi. Alla *regione della barba* la lesione assume quasi sempre dimensioni considerevoli e aspetto sicosiforme, con formazione di una crosta sieroematica o sieropurulenta aderente (fig. 3). Altre localizzazioni nel settore cefalico (congiuntiva, palpebra, fronte, cuoio capelluto, padiglioni auricolari, dorso del naso, narici), nel tronco, negli arti superiori e inferiori sono state ripetutamente segnalate e testimoniano la possibilità di contagio in qualsiasi sede cutanea.

Il più delle volte il sifiloma iniziale è unico; vi sono tuttavia casi di sifilomi multipli dovuti a contemporanea inoculazione in più punti o anche ad autoinoculazione subito dopo l'insorgenza della prima lesione. Non può essere quindi considerato valido in senso assoluto il criterio distintivo fra ulcere veneree e sifiloma iniziale, basato sulla molteplicità delle prime di contro all'unicità del secondo; la distinzione va intesa piuttosto nel senso della costante autoinoculabilità delle ulcere veneree, che manca nel sifiloma, di regola non autoinoculabile se non nei primissimi giorni della sua insorgenza.

Il *decorso* del sifiloma iniziale varia sensibilmente da caso a caso, così come variano i disturbi soggettivi che a esso si accompagnano. Nella sua forma erosiva, quando manca una risposta edematosoflogistica rilevante, e si trova nelle sue sedi abituali, la lesione, indolente, compie la sua completa evoluzione in un periodo che va generalmente da 3 a 5 settimane: essa si riepitelizza e in sede di riparazione restano un lieve induramento, che va attenuandosi progressivamente, e una chiazza acromica, o anche pigmentaria (l'esito in pigmentazione è più frequente sulla cute), la quale può persistere a lungo; il più spesso, però, dopo qualche tempo del sifiloma iniziale non restano tracce evidenti.

Le forme accompagnate da flogosi ed edema duro e quelle a tipo ulceroso, gangrenoso, fagedenico hanno invece esito in cicatrice, dopo più lungo decorso, e sono causa di disturbi sensibili; il dolore è d'altro canto condizionato anche dalle peculiarità anatomiche della regione colpita (commissure, rima anale, capezzolo, frenulo, meato uretrale, regione periungueale, tonsilla, etc.).

Fig. 3. Sifiloma iniziale sicosiforme del mento.

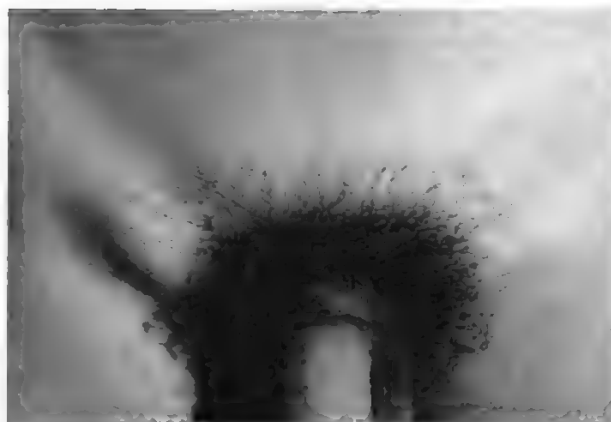



Fig. 4. S. primaria: adenopatia satellite.

2. *Manifestazioni linfatiche regionali.* – Alla lesione iniziale in sede di inoculazione si accompagnano le manifestazioni a carico delle vie linfatiche e dei linfonodi regionali, le quali completano il quadro clinico della s. primaria, denominato *complesso primario*.

La *linfangite precoce*, specie in alcune sedi, è clinicamente bene apprezzabile. Essa può interessare massivamente la rete linfatica della zona colpita, determinando nella regione del sifiloma il già descritto edema duro (sifiloma del grande labbro, del prepuzio); il più spesso assume però il tipo tragittivo, apparendo sotto forma di un cordone infiltrativo duro, talvolta a rosario, indolente, che si diparte dalla zona di induramento del sifiloma raggiungendo i linfonodi viciniori. Nei sifilomi a sede peniena, il processo, che interessa in tal caso il linfatico dorsale dell'asta, può essere seguito mediante la palpazione, fino alla sinfisi pubica e anche fino ai gangli linfatici inguinali. La linfangite decorre senza sintomi molto evidenti e può talvolta anche mancare ogni segno di essa.

Costante è invece l'adenopatia che, a distanza di circa 1 settimana dalla comparsa del sifiloma, colpisce i linfonodi regionali. Tale adenopatia, che va sotto il nome di *adenite satellite* (o *linfoadenite regionale*), si stabilisce subdolamente, interessando all'inizio un solo linfonodo, il quale aumenta progressivamente di volume restando però indolente e, per la mancanza di periadenite, mobile sia sui piani profondi che al disotto della cute. Successivamente vanno per lo più incontro allo stesso processo altri linfonodi vicini, così da determinare la cosiddetta «pleiade ganglionare», costituita nella sua forma tipica da un gruppo di linfonodi duri, tumefatti, rotondeggianti o fusati, mobili, indolenti, ben indipendenti l'uno dall'altro, fra i quali, a volte, spicca per maggior grandezza quello insorto per primo. Questo quadro si realizza in modo particolare in sede inguinale, ove possono essere interessati uno o, meno spesso, entrambi gli inguini. Nei soggetti magri o quando l'iperplasia dei linfonodi assume dimensioni insolite, la pleiade ganglionare è evidente anche all'ispezione, per il rilievo della cute che ricopre i gangli compromessi (fig. 4).

La sede dell'adenite satellite è ovviamente condizionata dalla localizzazione del sifiloma. A questo riguardo è

Digitized by Google

da ricordare che le stazioni linfatiche inguinali sono solitamente interessate nei sifilomi dei genitali sia maschili che femminili. Nei sifilomi dei genitali femminili e in quelli a sede anorettale possono essere inoltre colpite le iliache esterne e le ipogastriche; queste soltanto, e non le inguinali, sono compromesse nei sifilomi della *portio* e dei 2/3 superiori della vagina.

Nei sifilomi extragenitali, specie in quelli a sede orale, l'adenopatia presenta spesso aspetti atipici per il volume insolito assunto dai linfonodi e per la presenza di periadenite dovuta a sovrimmissione di altre flore microbiche. Tale evenienza può peraltro verificarsi anche nei sifilomi genitali, e alla deformazione della lesione iniziale può accompagnarsi in tal caso anche quella dell'adenopatia, che può assumere un tipo più francamente flogistico, con periadenite e talvolta colliquazione. A questo riguardo ricorderemo una particolare modalità di ibridismo, rappresentata dalla cosiddetta *ulcera mista* (Rollet), dovuta a contemporanea infezione da streptobacillo di Ducrey e treponema pallido. Nel caso in cui le due infezioni siano state contratte a seguito di un unico rapporto, la loro evoluzione è sfasata nel tempo, per la più lunga incubazione dell'infezione treponemica; quindi la lesione, che all'inizio presentava i caratteri dell'ulcera venerea, va deformandosi progressivamente e assume gradualmente quelli del sifiloma. L'adenopatia, in tali casi, è per lo più atipica, presentando aspetti riportabili al tipo flogistico acuto, colliquativo, dell'infezione da streptobacillo, mentre altri gangli della pleiade possono mostrare i caratteri tipici del complesso primario sifilitico.

Sifilide secondaria

1. *Manifestazioni cutanee.* – L'insorgenza dei segni clinici della s. secondaria chiude il periodo di seconda incubazione che ha avuto inizio con la comparsa del sifiloma.

Le manifestazioni secondarie sono precedute da segni prodromici, i quali hanno il più spesso inizio con l'instaurarsi delle modificazioni umorali (positività delle sieroreazioni). Tali segni, che possono anche mancare del tutto, sono rappresentati da astenia, malessere, anoressia, cefalea, anemia, febbricola; il loro fastigio coincide con l'erompere delle manifestazioni del periodo secondario. La compromissione cutanea è preminente in questo periodo con molteplici tipi morfologici di elementi eruttivi.

La prima manifestazione della s. secondaria è costituita dalla *roseola* o *sifiloderma roseolico*. Essa compare a gittate subentranti di elementi eritematosi irregolarmente rotondeggianti, micronummulari, di colorito roseo-pallido. L'eritema è generalmente puro, scompare alla pressione, si accentua al calore (ad es., dopo un bagno caldo), non si accompagna a edema o infiltrazione clinicamente apprezzabili e, particolare di segnalato valore diagnostico, non determina desquamazione. L'eruzione mostra un progressivo incremento, occupando le regioni laterali del torace, l'addome, poi tutto il tronco e le radici degli arti; essa non provoca prurito o altri segni subiettivi e può passare completamente inosservata dal paziente. La roseola permane per un periodo che va da 4 a 6 settimane, risolvendo poi senza lasciare traccia o, talvolta, con esito in acromia (*leucoderma postroseolico*) o anche in lieve pigmentazione, che ripete la forma e la distribuzione degli elementi eruttivi scomparsi.

Non sempre il sifiloderma roseolico si presenta in questa forma tipica; i suoi elementi possono talvolta mostrare carattere eritematoponfoide (*roseola urticata*), o apparire come rilievi infiltrativi puntiformi agminati (*roseola granulosa*). In una fase più avanzata del periodo secondario, eruzioni di tipo roseolico possono comparire di nuovo (*eritemi di ritorno, roseola tardiva*); esse appaiono però diverse, per maggiori dimensioni, minor numero, tendenza al raggruppamento e alla figurazione, tonalità cromatica più scura, «spenta», degli elementi. Un tipo di eruzione eritematosa al quale l'esantema roseolico può dar luogo per comparsa di ulteriori gittate è rappresentato dall'*eritema maculoso* (fig. 5); questo si presenta con elementi di dimensioni maggiori, di colorito più scuro, i quali possono assumere maggiore estensione, interessando, oltre le sedi della roseola, in particolar modo il collo, la fronte, le regioni palmoplantari. Più facilmente della roseola l'eritema maculoso può risolvere in pigmentazione; talvolta esso mostra tendenza all'estinzione centrale, per cui gli elementi prendono il tipo anulare.

Fig. 5. Eritema maculoso in s. secondaria.

Fig. 6. Sifiloderma papulolenticolare.

Digitized by Google

Fig. 7. Sifiloderma papuloso-seborroico.

Infine, le manifestazioni eritematose possono essere deformate da una componente infiltrativa (eritema papuloso), così da sfumare gradualmente verso espressioni morfologiche caratteristiche della fase florida del periodo secondario (lesioni papulose), le quali si sovrammettono o fanno seguito al sifiloderma roseolico.

Fig. 8. Sifiloderma psoriasiforme.

I *sifilodermi papulosi* possono assumere la più svariata morfologia a seconda dei casi; gli elementi eruttivi sono tuttavia riportabili a 3 tipi fondamentali, costituiti dalle papule lenticolari, da quelle lichenoidi e da quelle tubercolari. La forma più comune, rappresentata dal sifiloderma papulolenticolare (fig. 6), si presenta come un'eruzione che può essere diffusa a tutta la cute o accantonata in alcune sedi elettive. In linea generale, sono prediletti dai sifilodermi papulolenticolari il torace (regioni laterali), l'addome, il dorso, le regioni flessorie degli arti, il volto, le regioni palmoplantari. L'elemento eruttivo tipo è rappresentato da un'eminenza solida, delle dimensioni di una lenticchia, rotondeggiante, cupoliforme, di colorito rosso-rameico, a margini netti, a superficie squamosa. La desquamazione di questa papula presenta una peculiarità; infatti, in seguito al facile distacco dei prodotti squamosi che occupano la parte centrale dell'elemento, al margine di questo diviene evidente un collaretto di epitelio squamoso, scollato (*collaretto di Biett*), che costituisce un segno diagnostico.

Non tutti gli elementi del sifiloderma papuloso descritto hanno tuttavia uguale morfologia; essi, oltre a differire per fase evolutiva, sono diversi anche in relazione alla sede e alla costituzione individuale; così in corrispondenza delle regioni ricche di ghiandole sebacee, e in particolare ai solchi nasogenieni, al mento, e alla fronte e nei soggetti seborroici, le papule mostrano maggiori dimensioni, assumono una componente cromatica giallastra, sono ricoperte da squamocroste grasse e tendono alla confluenza (fig. 7). Alle regioni estensorie degli arti prevale, in molti individui, il carattere squamoso degli elementi, che assumeranno aspetto psoriasiforme (*sifiloderma psoriasiforme*) che può talvolta osservarsi diffuso a tutta la cute (fig. 8). Alle regioni palmoplantari le papule non sono rilevate, ma si presentano come aree di infiltrazione apparentemente più profonde e fisse; al loro usuale colorito si sovrammette una tonalità giallastra, la loro superficie è spesso cheratosica (*clavi sifilitici* [fig. 9]) o desquamante (*psoriasi sifilitica palmoplantare* [fig. 10]). Al cuoio capelluto, le lesioni assumono di regola il tipo impetiginoide e sono rappresentate da piccole chiazze erosive ricoperte da croste sierose o sieroematiche; in questa sede gli elementi compaiono

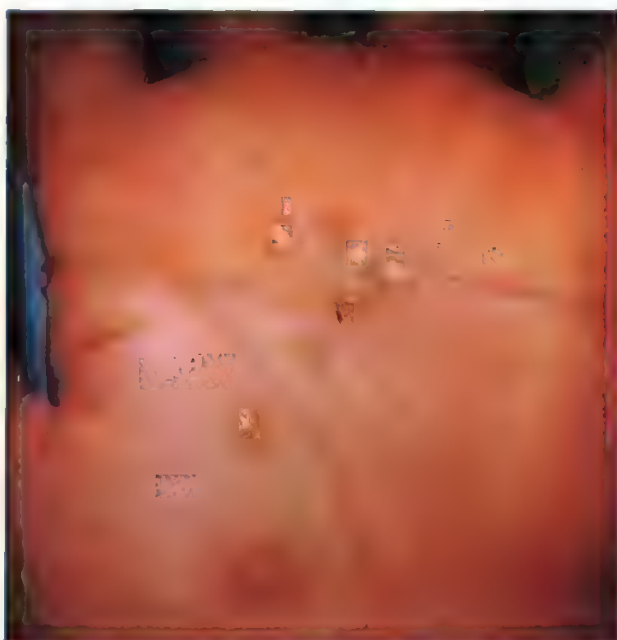



Fig. 9. Clavi sifilitici.

Digitized by Google

Fig. 10. Sifiloderma palmare.

Fig. 12. Papula vegetante della commissura labiale in s. secondaria.

precocemente, già durante il sifiloderma roseolico, precedendo spesso l'eruzione papulosa sul resto della cute. In corrispondenza delle pieghe nelle zone di transizione cutaneomucosa, e là dove in genere è più facile la macerazione, le papule possono assumere il tipo erosivo e vegetante; esse appaiono in tal caso come zone di infiltrazione arrossate, a superficie erosa e sierogemente, papillomatosa, vegetante (*condilomi piani*), tendenti alla confluenza. Tale evoluzione è particolarmente frequente in sede perianale e perigenitale (fig. 11). Si tratta di lesioni ricche di treponemi e assai contagiose, in rapporto anche alla sede e al loro carattere erosivo. Infine, in corrispondenza delle commissure, gli elementi papulosi possono assumere un aspetto vegetante (fig. 12), ovvero essere del tipo fissurario, ragadiforme (ne è un esempio la *cheilite angolare*, o *boccarola sifilitica*, alle commissure labiali).

Fig. 11. Condilomi piani della vulva.

Oltre a queste peculiarità relative alla sede, differenze morfologiche possono essere impresse a tutti o a un certo numero di elementi papulosi per il prevalere dell'una o dell'altra componente del processo flogistico; può così assumere maggiore rilievo la componente essudativa, con formazione di papulopustole e papulocroste; possono essere più notevoli i fenomeni regressivi (papule erose, ectima superficiale, sifiloderma varioliforme). Ne risulta un polimorfismo eruttivo, evolutivo e a impronta regionale che costituisce un carattere generale fondamentale delle lesioni cutanee determinate dall'infezione in questa fase.

Nelle fasi più avanzate del periodo secondario le recidive mostrano maggiore circoscrizione e maggiori dimensioni degli elementi che le costituiscono; questi tendono al raggruppamento regionale, distribuendosi talvolta in forma di grosse papule ai margini del capillizio, alla fronte (*corona Veneris*), alla superficie flessoria delle braccia; frequenti sono la disposizione circinnata o arciforme (*sifilodermi eleganti*), a «scoppio di granata» o a corimbo e, specie al volto, la confluenza in chiazze ipertrofiche (*s. papulosa ipertrofica diffusa*, *s. leontiasiforme*). Tali varietà eruttive mantengono per il resto le caratteristiche comuni ai sifilodermi del periodo secondario, ma dimostrano una maggiore «fissità» e con più facilità lasciano esiti pigmentari e atroficocicatriziali; è da ricordare a questo proposito il possibile esito in anetodermia, con distruzione dell'elastico da parte degli elementi del sifiloderma (*vergetures rondes*).

I *sifilodermi lichenoidi* sono costituiti da elementi micropapulosi o micropapulopustolosi, di colorito rossorameico o vinoso, a sede follicolare, localizzati elettivamente al tronco e alle superfici estensorie degli arti, ove possono assumere disposizione figurata sotto forma di fitti raggruppamenti. Tali elementi, delle dimensioni di un capo di spillo, pianeggianti o conici, possono essere commisti o no con papule del tipo lenticolare. L'eruzione può far seguito al sifiloderma roseolico o comparire *d'emblée* e mostra strette analogie morfologiche con il *lichen scrophulosorum*; essa è stata considerata espressione di ibridismo in rapporto con il terreno tubercolare e si accompagna facilmente a iridocicliti e periostiti. Fra le forme di osservazione meno comune ricorderemo i sifilodermi nei quali compaiono elementi del tipo vescicolare o pustoloso (*herpes syphiliticus*, varicella sifilitica, sifiloderma acneiforme), la rupia sifilitica, peculiare della s. maligna, che si forma per il sovrapporsi e l'estendersi periferico di concrezioni crostose embricate «a guscio d'ostrica», nonché i sifilodermi a carattere destruente (ectima profondo, sifilodermi ulcerosi). Nel corso del pe-

Digitized by Google

riodo secondario possono infine insorgere manifestazioni eruttive che ripetono i caratteri dell'eritema essudativo polimorfo e dell'eritema nodoso.

Durante il periodo secondario sono coinvolti, infine, il *sistema pilifero* e le *unghie*. Il primo è interessato, specie al capillizio, da un particolare tipo di alopecia, che si riscontra nel periodo inoltrato dell'eruzione secondaria ed è costituito da chiazze di diradamento irregolarmente nummulari, localizzate alle regioni parietali e occipitale (alopecia areolare, *en clairières*, alopecia sifilitica [fig. 13]). Anche in corrispondenza del terzo esterno del sopracciglio la scomparsa dei peli è frequente e caratteristica. A carico delle unghie è possibile riscontrare alterazioni della lamina ungueale, del letto ungueale e perionichie.

È rimarchevole, infine, la tendenza all'esito in *pigmentazione* assai durevole dei sifilodermi maculosi e papulosi. La pigmentazione evoca per forma e dimensioni l'elemento primitivo già estinto e costituisce un segno evidente (*segno del Fournier*) del pregresso sifiloderma. Un'altra manifestazione discromica, la cui patogenesi permane controversa e di importanza clinica considerevole, è nota sotto la denominazione di *collana di Venere* o *leucoderma sifilitico*, o *discromia laterocervicale reticolare*. Questa alterazione, che non sembra preceduta da manifestazioni di ordine eritematoso infiltrativo, compare generalmente nel periodo di estinzione del sifiloderma secondario, colpisce prevalentemente i soggetti di sesso femminile e si localizza in modo elettivo ai lati del collo e in corrispondenza del trigono sternale. Essa è costituita da un disegno reticolare lievemente ipercromico, il quale delimita aree irregolarmente micronummulari di acromia su cute, per il resto, normale. L'alterazione persiste a lungo e l'esposizione attinica ne accentua l'evidenza.

Fig. 13. Alopecia *en clairières*.

2. *Manifestazioni mucose*. – Le manifestazioni della s. secondaria si estendono alle *mucose*.

Lesioni del tipo eritematoso congestizio diffuso (*enantema, roseola delle mucose*) si possono rilevare soprattutto nell'orofaringe in forma di un arrossamento non facilmente differenziabile da quello di una flogosi banale. Lesioni infiltrativoerosive (*placche mucose*), solitamente più tardive, si presentano invece come chiazze circoscritte, in genere non confluenti, a superficie erosa, di colorito biancastro opalescente (chiazze opaline) o difteroidi, le quali rivelano alla palpazione un lieve aumento di consistenza. Esse costituiscono l'equivalente, in sede mucosa, delle papule cutanee e si ritrovano nelle mucose di tipo malpighiano del cavo orofaringeo, dei genitali, della rima anale.

La compromissione laringea è rivelata a sua volta da un segno, ben noto agli antichi sifilografi, consistente in una modificazione del timbro della voce con perdita delle armoniche superiori (*raucedo syphilitica* di Fracastoro).

3. *Altre manifestazioni*. – La compartecipazione del *tessuto linfatico* al quadro anatomoclinico del periodo secondario è notevole e costante; essa si traduce in un diffuso interessamento dei linfonodi, apprezzabile in tutte le stazioni superficiali, ove le linfoghiandole sono modicamente iperplastiche, dure, mobili, indolenti e aflegmasiche (micropoliadenopatia). Sedi di esplorazione tradizionali al riguardo sono le stazioni laterocervicali, ascellari, paramammarie, cubitali, sopraclaveari. Anche la milza può partecipare, in misura clinicamente apprezzabile, alle espressioni iperplastiche del sistema linfatico.

Espressione clinica di insufficienza funzionale del *fegato* è l'ittero sifilitico secondario, affezione a impronta tossinfettiva che si accompagna a ritenzione biliare, a epatosplenomegalia di modesta entità, a decolorazione delle feci, a comparsa di pigmenti biliari e albumina nelle urine. L'ittero compare generalmente in periodo di incremento del sifiloderma e regredisce spontaneamente in 2-3 settimane; più raramente può rivestire caratteri di maggiore gravità. La sua autonomia nosologica e le sue modalità patogenetiche sono discusse; è comunque da rilevare che in questa fase dell'infezione una compromissione della funzionalità epatica, pur se non clinicamente evidente, generalmente esiste.

Anche il *rene* può essere interessato da alterazioni che vanno da modica albuminuria fino a espressioni di ordine più grave, a impronta nefrosica, con corteo sintomatologico generale a esse correlato.

Sono anche prediletti dall'infezione, in questa fase, sia l'*epididimo* che la *tiroide*. L'epididimite sifilitica secondaria, che insorge in periodo eruttivo, è in genere bilaterale; il processo non interessa il didimo, è autorisolutivo, non lascia esiti. La tiroidite, che si osserva con maggiore frequenza nella donna, si accompagna a tumefazione dolente della ghiandola e a disturbi da iperfunzione tiroidea; va incontro anch'essa a risoluzione dopo breve tempo.

L'*apparato locomotore* può essere variamente interessato e prevalentemente da turbe a impronta tossinfettiva. Oltre ai dolori trafittivi a localizzazione ossea (*dolori osteocopi*) del periodo prodromico, a esacerbazione notturna, non troppo frequenti e di intensità non comparabile a quella delle antiche descrizioni, dolori osteoarticolari non sono rari durante il periodo eruttivo. La sede periostea, ossea, midollare del processo non può essere agevolmente stabilita in questi casi. Più raramente è riscontrata l'insorgenza, nel periodo roseolico, di periostiti, osteiti, osteomieliti, artriti, tenosinoviti.

Localizzazioni frequenti e importanti, in questa fase, sono quelle a carico del *sistema nervoso* e degli *organi di*

Digitized by Google

senso. L'interessamento dei nervi periferici, in forma di nevralgie dello sciatico, del grande occipitale o degli intercostali, appare di valore modesto in confronto alle lesioni del S.N.C. Queste, nel periodo secondario, sono rappresentate da alterazioni meningovascolari (*s. cerebrospinale precoce*), le quali restano per lo più latenti, rivelandosi soltanto attraverso la sintomatologia algica subiettiva e le alterazioni citologiche e umorali del liquor, talora di notevole entità; altre volte le manifestazioni cliniche compaiono in forma di sindromi riportabili a meningiti della base, meningoencefaliti, meningomieliti. Queste forme regrediscono bene sotto l'azione della terapia e la prognosi è favorevole. All'entità dell'interessamento del sistema nervoso in questo periodo è attribuito notevole rilievo ai fini di ulteriori più tardive localizzazioni in tale sede (v. anche: NEUROSIFILIDE). Per quanto riguarda gli organi di senso, l'*occhio*, che è il più frequentemente colpito, può presentare diverse compromissioni delle sue strutture: mentre congiuntiviti, cheratiti e scleriti costituiscono evenienze rare o eccezionali, assai comuni sono le iridocicliti, di cui si riconoscono 2 forme: la papulosa e la fibrinoide diffusa. La sintomatologia è simile a quella che si riscontra nelle iridocicliti di altra natura; il processo regredisce sotto trattamento senza lasciare gravi esiti, che invece si possono avere se non si interviene con la terapia. Infine, a carico dell'orecchio, a parte la possibile insorgenza di elementi papulosi in corrispondenza del condotto uditivo, è da segnalare la rara compromissione delle strutture interne (apparati cocleare e vestibolare) con la comune sintomatologia di tali processi.

Sifilide tardiva o terziaria

La sintomatologia del periodo terziario, costituita da lesioni che assumono andamento cronico e impronta destruente, compare entro termini di tempo assai variabili. Talvolta lesioni a carattere terziario insorgono sovrammettendosi alle recidive del periodo secondario, mentre queste possono deformare la loro morfologia mostrando alcuni aspetti propri del terziarismo; di regola però un lungo periodo di latenza, la così detta *grande pausa*, si interpone fra l'estinzione delle manifestazioni secondarie e la comparsa di quelle terziarie. Con maggiore frequenza le lesioni terziarie si riscontrano dal 3° al 10° anno dall'inizio dell'infezione.

1. *Manifestazioni cutanee*. – Le manifestazioni cutanee terziarie sono riconducibili a 2 fondamentali tipi, il primo dei quali costituito da lesioni nodulari infiltrative multiple, a sede dermica (sifilodermi tuberosi), il secondo da più cospicui noduli a sede generalmente ipodermica, tendenti al rammollimento (gomme sifilitiche).

I *sifilodermi tuberosi* sono formati da elementi nodulari di dimensioni di solito non superiori a quelle di un pisello, chiaramente rilevati, di consistenza solida, di colore rosso-rameico o rosso-cupo, indolenti. Per il loro confluire si forma una chiazza che si estende lentamente verso la periferia, mentre i vecchi elementi regrediscono e scompaiono con esito in atrofia cicatriziale. La progressione centrifuga, per formazione di nuovi noduli ai margini della lesione, non avviene con ritmo uniforme: in alcune zone l'estensione è più rapida, in altre lo è meno o il processo segna un arresto e a ciò è dovuta la figurazione arciforme, reniforme, circinnata, disegnata dai noduli che delimitano la chiazza (*sifiloderma tuberoserpiginoso* [fig. 14]).

I sifilodermi tuberosi possono anche presentarsi in forma di raggruppamenti non figurati di elementi nodulari (*sifiloderma tuberoso agminato*) che evolvono lentamente con formazione di nuovi elementi, mentre i più vecchi risolvono in cicatrice. Essi possono infine assumere il tipo ulcerativo. Evolvono lentamente (tuttavia con maggiore rapidità di altre dermatosi infiltrativonodulari, quale, ad es., la tbc luposa), sono rappresentati da focolai unici o in numero limitato e possono localizzarsi ovunque; alcune regioni, come quella cefalica, gli arti superiori, la parte alta del tronco, sono colpite preferenzialmente.

In alcuni distretti i sifilodermi tuberosi assumono spesso, pur conservando le loro fondamentali caratteristiche, aspetti morfologici peculiari. Al *volto* le lesioni possono disporsi in forma di sifiloderma tuberoso agminato nelle zone della *flush area*, simulando l'acne rosacea, oppure ripetere i caratteri della tbc luposa (sifiloderma tuberoso lupoide) o di una follicolite atrofizzante. In *sede palmoplantare* compare una componente iper- o paracheratosica che imprime alla lesione aspetto psoriasiforme o eczematiforme; altrettanto può accadere al *cuoio capelluto*, ove, inoltre, l'esito cicatriziale della lesione presenta spesso analogie con quello di altre dermatosi (tigna favosa, follicoliti atrofizzanti, eritematode). Ai *genitali* le forme tuberoulcerose possono mentire aspetti più propri della s. primaria. Agli *arti inferiori* i sifilodermi sono spesso influenzati dai disturbi di circolo venoso, come le lesioni gommose di cui sarà detto in seguito.

Fig. 14. Sifiloderma tuberoserpiginoso in s. terziaria.

I sifilodermi tuberosi hanno esito in una cicatrice «definitiva», sulla quale, cioè, non compaiono recidive (a differenza di quanto accade, ad es., nella tbc luposa). Questa particolarità rende più agevole risalire alla natura del processo in presenza di lesione già risolte.

Le *lesioni gommose* hanno dimensioni maggiori, sede più profonda, evoluzione diversa da quelle dei sifilodermi tuberosi. Mentre, all'inizio, l'elemento nodulare che costituisce la gomma è ben delimitato, duroelastico, mobile sui piani profondi, successivamente esso forma un'eminenza solida che aderisce alla cute soprastante, la quale assume una colorazione rosso-violacea; la lesione va quindi incontro a rammollimento e colliquazione centrale e infine si apre all'esterno. Il tramite iniziale, dal quale fuoriesce un liquido di aspetto filante, gommoso (onde il termine che Fracastoro introdusse per indicare la lesione), si trasforma presto in un'ulcerazione, per necrosi della cute soprastante alla zona rammollita. L'ulcerazione assume aspetto «a stampo», margini duri, a picco, fondo ricoperto da induito fibrinoso o costituito da tessuto necrosato (cadavere della gomma).

Durante la sua evoluzione, che dall'esordio all'ulcerazione dura da 1 mese a 45 giorni, la lesione gommosa aumenta di volume per accrescimento periferico, sì da raggiungere, dalle iniziali dimensioni di un pisello o di un cece, quelle di una nocciola o di una noce o anche molto maggiori. Anche l'ulcerazione tende lentamente a estendersi, ma la sua progressione periferica non è di so-

Digitized by Google

lito omogenea in tutta la circonferenza della lesione e la minore velocità o l'arresto del processo in uno o più settori è causa della frequente figurazione reniforme della gomma. La successiva evoluzione si compie per eliminazione completa del tessuto necrotico e per comparsa di tessuto di granulazione sul fondo dell'ulcerazione, mentre dai margini ha luogo l'epitelizzazione. Ne residua una cicatrice sottile, acromica, a contorno spesso ipercromico, talvolta a configurazione stellata, altre volte ripetente la forma e le dimensioni della lesione di cui è esito (figg. 15 e 16).

Le manifestazioni gommose decorrono in genere senza sintomatologia algica di rilievo; tuttavia la loro localizzazione in prossimità di articolazioni, superfici ossee, tronchi nervosi, commissure, organi a elevata dignità funzionale, può essere causa di notevoli disturbi, nonché di importanti lesioni.

È assai raro che le gomme compaiano in numero ragguardevole: il sifiloderma gommoso è in genere costituito da pochi elementi, talora in più gruppi, o anche da un unico elemento, e può localizzarsi in ogni regione. Sedi preferenziali sono: il volto (fronte, naso, labbra), la parte alta del tronco, le gambe, ove il coesistere di uno stato varicoso può imprimere alle lesioni caratteri di ibridismo e un'evoluzione assai torpida (*ulcus cruris syphiliticum*). Anomalie evolutive non legate alla sede possono essere costituite dalla mancanza di rammollimento e colliquazione (*gomme fibrose* o *crude*), ovvero da importanti fatti distruttivi, a carattere gangrenoso, che assumono talvolta vaste proporzioni (*fagedenismo terziario*) e che possono essere in parte riferiti sia a fattori relativi al terreno (diabete, arteriosclerosi), sia alla sovrimmissione di altre flore microbiche. Infine, in rapporto con la profondità della lesione, il processo può assumere gravità variabile: mentre le gomme cutanee, che si originano dalla porzione profonda del derma, si estrinsecano prevalentemente in superficie, altre, primitivamente allogate nell'ipoderma, possono coinvolgere nel processo i tessuti muscolare, osseo o cartilagineo sottostanti. Evenienza frequente è che le gomme originatesi da ossa, articolazioni, linfonodi, muscoli, etc., si diffondano all'ipoderma, estrinsecandosi, infine, in superficie, sicché l'ulcerazione che si determina avrà per fondo il tessuto di origine necrosato.

2. *Manifestazioni mucose*. – Interessate dalla s. tardiva sono anche le mucose, che presentano lesioni gommose o del tipo infiltrativo diffuso. Il danno prodotto da queste manifestazioni può essere molto grave, comportando talora importanti mutilazioni.

Al cavo orale, la lingua può essere colpita sia da un processo infiltrativo diffuso, cui si aggiungono numerose lesioni gommose disseminate (*glossite sclerogommosa diffusa*), sia da gomme isolate (*glossite gommosa circoscritta*). Più grave è la prima forma, per i disturbi intensi che provoca e per la retrazione cicatriziale che si stabilisce come esito. Palato molle, arcata palatina, tonsille, parete faringea posteriore, possono essere sede di processi dello stesso ordine, con conseguenti disturbi della fonazione e della deglutizione e con possibilità di gravi emorragie. Nelle forme che interessano il palato molle, la distruzione del velo pendulo è comune. La compromissione del palato duro è generalmente in rapporto con una lesione gommosa osteoperiostea del pavimento delle fosse nasali, rivelata da una tumefazione in corrispondenza della linea mediana, che per lo più, successivamente, si ulcera. Dopo l'espulsione di un frammento osseo necrosato residua una perforazione rotondeggiante di grandezza variabile, a margini lisci, definitiva, che pone in comunicazione il cavo orale con quello nasale.

Altre localizzazioni mucose, in rapporto alle diverse sedi, possono determinare alterazioni stenotiche, sinechie, atrofie di gravità variabile a seconda dell'estensione e della profondità del processo.

3. *Altre manifestazioni*. – Nel corso del periodo tardivo le espressioni di patologia extracutanea provocate dall'infezione costituiscono un settore di importanza preminente, nel quale l'estesa gamma dei quadri clinici di possibile riscontro è il portato di organopatie a carattere più o meno gravemente lesivo delle funzioni e delle strutture dei diversi visceri colpiti. L'argomento non può essere in questa sede oggetto di esposizione dettagliata; si dirà quindi sommariamente delle localizzazioni e dei rispettivi quadri morbosi di maggiore rilievo, rimandando, per ulteriori dati, alle voci relative ai singoli organi e apparati.

a) *Apparato locomotore*. – Le lesioni periostee possono assumere caratteri analoghi a quelli delle periostiti del periodo secondario e manifestarsi prevalentemente con sintomatologia dolorosa, provocando inoltre deformazioni della superficie ossea per processi di osteogenesi e di osteolisi. La *periostite gommosa* si presenta, inizialmente, come una tumefazione circoscritta che successivamente può invadere l'osso e determinare distruzione di esso e anche estrinsecarsi all'esterno dopo aver interessato la cute.

I processi a partenza ossea sono rappresentati dalla *osteite* e dall'*osteomielite gommose*. Si tratta di lesioni che evolvono lentamente e che possono indurre alterazioni di vario ordine (osteosclerosi, endostosi, esostosi, osteoporosi, necrosi). Tipico è il loro carattere particolarmente

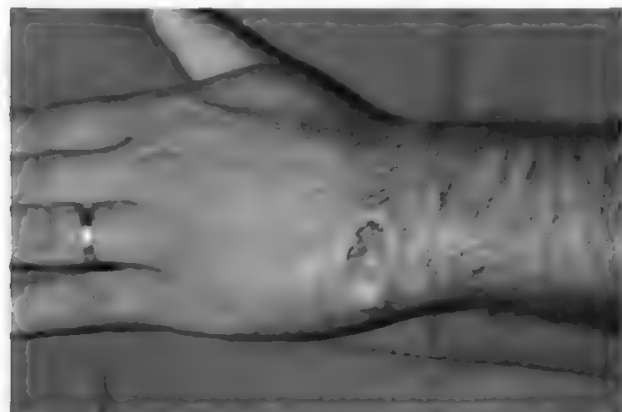



Fig. 15. Gomma ulcerata.

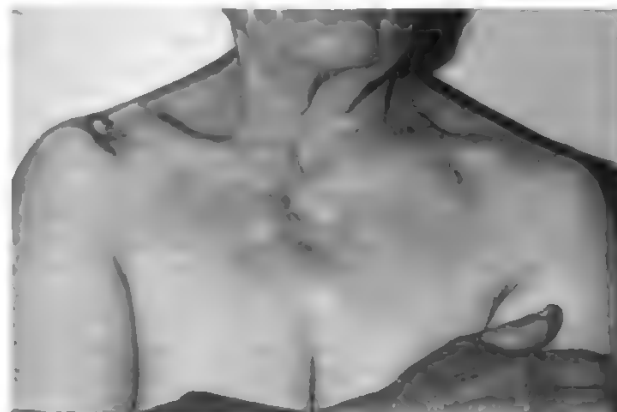



Fig. 16. Gomma: esito cicatriziale.

Digitized by Google

doloroso, con esacerbazioni notturne (dolori osteocopi terziari). L'esito in necrosi con formazione di sequestri ossei si verifica per lo più nelle ossa piatte: il frontale ed i parietali ne sono sede elettiva. Quivi i fatti distruttivi determinati dall'osteite gommosa possono avere esito in perdite di sostanza di varia ampiezza, circondate da un alone di condensazione osteitica, che interessano talvolta solo il tavolato esterno, altre volte la diploe e il tavolato interno (*fagedenismo osseo*) con perforazione della teca cranica. Anche lo sterno, la clavicola, il radio, l'ulna e, in particolare, la tibia, sono fra le ossa preferenzialmente colpite; l'interessamento delle falangi provoca alterazioni simili a quelle della spina ventosa (*dattilite sifilitica*). Più rare le spondiliti sifilitiche, nelle quali, a differenza di quanto accade nella tbc, il processo colpisce gli archi e le apofisi spinose e non i corpi vertebrali.

Poco caratteristiche sono le *localizzazioni articolari*, provocate da un processo iperplastico infiltrativo o gommoso della sinoviale, dell'apparato legamentoso o dell'osso (*artrolue tardiva*). Le articolazioni tibiotarsica, del ginocchio, del polso sono le più colpite: la sintomatologia è rappresentata, oltre che da dolori, da idrartro, versamenti periarticolari, ispessimento capsulare.

b) *Apparato circolatorio.* – Il *cuore*, la cui compromissione si accompagna in genere con quella dell'aorta e delle coronarie, può essere colpito da una miocardite interstiziale o da lesioni gommose circoscritte; la prima ha esito in fatti di miocardiosclerosi, la cui sintomatologia è comune a quella di lesioni dello stesso tipo ma di altra natura; le seconde, che prediligono la muscolatura del setto e del ventricolo sinistro, possono provocare disturbi della conduzione e gravi fatti distruttivi, con possibilità di rottura delle pareti cardiache per la costituzione di dilatazioni aneurismatiche. Rare sono le lesioni endo- e pericardiche, generalmente dovute alla diffusione secondaria di un processo infiltrativo gommoso di provenienza miocardica.

Espressioni sintomatologiche di vario ordine possono essere infine la conseguenza di una compromissione del muscolo cardiaco, in rapporto con turbe della funzione circolatoria provocate da lesioni specifiche dei grossi vasi e in particolare dalla s. dell'*aorta*. Questa, fra le lesioni dell'apparato circolatorio, è la più caratteristica: l'alterazione colpisce in modo predominante la tunica media per diffusione del processo lungo i *vasa vasorum* e prende il tipo gommoso miliare o granulomatoso infiltrativo, interessando anche l'intima e l'avventizia.

La porzione del vaso che può essere considerata sede elettiva è l'aorta ascendente, al disopra delle valvole (aortite sopracoronaria), donde il processo può diffondersi alle coronarie (aortite coronaria), alle valvole (aortite valvolare) e, in alto, alle porzioni ascendente e trasversa dell'arco aortico, mentre solitamente rispettata è la porzione discendente. In rapporto alla zona colpita e all'importanza delle lesioni compaiono quadri clinici di insufficienza aortica, di *angina pectoris*, di sindrome mediastinica. La costituzione di aneurismi che di solito interessano la porzione ascendente o anche quella trasversa del vaso costituisce un noto esito della s. aortica. V. anche, in proposito: AORTA; VALVOLARI CARDIOPATIE.

Più rare sono le lesioni degli altri vasi arteriosi di grosso calibro, fra le quali ricordiamo quelle a tipo di endoarterite obliterante in corrispondenza degli arti inferiori e la possibile costituzione di aneurismi della carotide e dell'arteria poplitea. Di un'altra importantissima angiopatia sifilitica, rappresentata dalla compromissione dei vasi cerebrali, si dirà in altra sede. V. anche: ARTERITI.

c) *Sistema linfatico.* – Si è già accennato alla mancanza di una compromissione sistematica dei vasi linfatici e dei linfonodi durante il periodo tardivo dell'infezione, in contrasto con quanto si verifica nella s. precoce. Le rarissime linfangiti (genitali, labbra, arti sono le sedi descritte come preferenziali) possono assumere il tipo elefantiasico o gommoso ulcerativo; per quanto riguarda i linfonodi, eccezionale è la compromissione di più distretti ghiandolari, con insorgenza di una sindrome a tipo linfogranulomatoso, o quella di uno o più linfonodi, colpiti dal processo gommoso (linfoadenite gommosa). In quest'ultimo caso la lesione può assumere il tipo colliquativo con apertura all'esterno e ulcerazione; il processo infiltrativo può anche riassorbirsi determinando la fibrosi del linfonodo (scleroadenite residua).

Anche la compromissione della *milza* è rara nella s. tardiva. Si annoverano, comunque, spleniti interstiziali o gommose, accompagnate per lo più da perisplenite, le quali si manifestano clinicamente con splenomegalia e sintomatologia algica accessionale.

d) *Apparato digerente.* – Oltre alle localizzazioni tardive esofagee (va ricordato al riguardo il carattere stenosante del processo a tipo infiltrativo diffuso), rivestono importanza quelle a carico dello *stomaco*. Delle due forme, gommosa e infiltrativa diffusa, che il processo può assumere, la prima determina lesioni ulcerative che ripetono il corteo sintomatologico dell'ulcera gastrica o del carcinoma gastrico; espressione della forma infiltrativa diffusa è invece il quadro della linite plastica sifilitica, contraddistinta da iperplasia connettivale e sclerosi delle pareti gastriche e conseguente compromissione della motilità peristaltica; l'estensione del processo alla porzione pilorica provoca, inoltre, alterazioni stenotiche.

Le *localizzazioni intestinali*, rappresentate per lo più da lesioni gommose multiple che interessano preferenzialmente il tenue, provocano fatti ulcerativi e si traducono in una sintomatologia poco caratteristica, nella quale predominano episodi dolorosi, febbre, diarrea purulenta o ematica, non influenzabile dalla terapia sintomatica, spesso alternata a grave stipsi. In *sede rettale* il processo è invece contraddistinto da lesioni iperplasticoinfiltrative e nodulari, che si estendono alla regione anale provocando una sindrome (*sifiloma anorettale di Fournier*) a carattere stenotico che ripete gli aspetti della *sindrome genitoanorettale* (Jersild) della linfogranulomatosi inguinale subacuta (v.).

Fra le lesioni del *fegato* si deve segnalare come caratteristica l'*epatite sclerogommosa*, la quale determina, evolvendo lentamente, ipertrofia e aumento di consistenza della ghiandola, la cui superficie diviene irregolare per presenza di depressioni, di rilievi mammellonati e per accentuazione delle scissure (*hepar lobatum*).

Per la trattazione dell'argomento si rimanda alla voce FEGATO E VIE BILIARI (VI, 1245).

e) *Apparato respiratorio.* – Lungo le diramazioni bronchiali si possono costituire gommule miliari peribronchiali; oppure un processo infiltrativo linfoplasmocitario diffuso può invadere il contesto stromatico provocando una polmonite interstiziale. L'esito è rappresentato da sclerosi di notevole entità, che possono indurre stenosi o ectasie bronchiali, deviazioni della trachea, retrazioni cicatriziali che, nelle localizzazioni sottopleuriche, determinano il cosiddetto *polmone lobato*. Lesioni gommose, isolate o multiple, possono provocare, andando incontro a colliquazione, formazioni cavitarie.

f) *Rene.* – Per la s. del rene si rinvia alla voce RENE E BACINETTO (XIII, 445).

g) *Ghiandole a secrezione interna.* – Possono essere interessate da lesioni gommose circoscritte o da infiltrazione diffusa interstiziale; le sindromi che ne derivano riconoscono caratteri comuni a quelle provocate da processi di altra natura.

Caratteristiche e ben conosciute sono le lesioni tardive del *testicolo*. L'*orchite interstiziale* evolve lentamente con progressivo aumento di volume e di consistenza di uno o di entrambi i testicoli; la palpazione mostra una particolare durezza, con aumento di peso e diminuzione o scomparsa della sensibilità dell'organo, il quale si fonde con l'epididimo (*sarcocele sifilitico*). Successivamente l'involuzione scleroatrofica trasforma il testicolo in una piccola formazione nodulare dura, fibrosa. Nel suo decorso l'orchite interstiziale può accompagnarsi a versamento di entità variabile nella vaginale; lo scroto non viene solitamente interessato dal processo, a differenza di quanto accade nell'*orchite gommosa*. In quest'ultima la lesione, generalmente unilaterale, provoca una tumefazione bernoccoluta, dolorosa del testicolo e cospicuo versamento nella vaginale; seguono: rammollimento, aderenza al piano scrotale, apertura all'esterno della formazione gommosa. Si stabilisce un'ulcerazione (generalmente interessata è la porzione anterolaterale dello scroto) il cui fondo è costituito da testicolo necrosato. Talvolta, per una esuberante proliferazione di tessuto di granulazione, la lesione ulcerativa assume carattere vegetante (*fungo sifilitico del testicolo*).

h) *Organi di senso*. – Oltre a lesioni tardive delle parti molli, dei muscoli oculari, dello scheletro orbitario, le quali possono interessare secondariamente l'occhio e compromettere la funzione visiva, sono note forme gommose della congiuntiva bulbare, della sclera, dell'iride e del corpo ciliare, della coroide e della retina. Le conseguenze di tali lesioni sono ovviamente gravi, specie in mancanza di un precoce intervento terapeutico.

L'angiopatia retinica sifilitica costituisce una modalità di compromissione tardiva dell'organo visivo. L'interessamento del nervo ottico interviene, di solito, come conseguenza di lesioni sifilitiche dell'occhio (iridociclite, corioretinite) o del sistema nervoso, pur essendo ammessa la possibilità di localizzazioni primitive (atrofia primitiva del nervo ottico).

L'*organo uditivo* è eccezionalmente interessato dalle manifestazioni tardive della s. acquisita, con lesioni dell'apparato cocleare e vestibolare la cui sintomatologia non è caratterizzante della natura del processo.

i) *Sistema nervoso*. – Per la s. del sistema nervoso si rinvia alle voci NEUROSIFILIDE (X, 836), PARALISI PROGRESSIVA (XI, 983); TABE.

Sifilide congenita

Il contagio del prodotto del concepimento da parte della madre avviene per via ematica, attraverso la placenta, per cui condizione necessaria affinché il nato sia colpito dall'infezione è che la madre sia sifilitica.

In rapporto al periodo della vita nel quale si manifesta l'infezione, la s. congenita viene distinta in: fetale, congenita precoce, congenita tardiva.

1. *Sifilide fetale*. – Può avere esito in un aborto (che avviene, generalmente, dopo il IV-V mese di gravidanza) oppure nel parto prematuro di un feto già morto e macerato o di un feto che sopravvive soltanto per breve tempo. L'infezione provoca lesioni flogistiche diffuse, nelle quali i treponemi si rinvengono numerosissimi; espressioni reattive a tipo granulomatoso non vengono generalmente prodotte nell'organismo fetale.

Il processo colpisce con predilezione i visceri e, in particolare, il fegato, il polmone, il rene, il pancreas, le ghiandole endocrine, la milza, determinando, a causa dell'infiltrato diffuso e dell'iperplasia stromatica, l'indurimento e l'aumento di volume e di peso degli organi interessati, nei quali il parenchima subisce importanti alterazioni involutive. L'epatite sifilitica realizza il quadro del fegato «a pietra focaia», ed è causa dell'*idramnio*, sintomo assai indicativo della s. fetale; nel polmone è frequente il riscontro della *pneumonia alba*. Alterazioni dello scheletro sono presenti in forma di osteocondriti; rare sono le lesioni cutanee, a differenza di quanto accade nella s. congenita precoce.

2. *Sifilide congenita precoce*. – Questa può manifestarsi sia al momento della nascita che nei primi mesi di vita e, in rapporto anche all'epoca di contaminazione e all'entità delle lesioni nel corso della vita fetale, realizza quadri clinici diversi e di entità variabile.

Nelle forme gravi il neonato appare meno sviluppato, atrepsico; è di peso scarso, ha aspetto vecchieggiante con tegumento atrofico, grinzoso, capo spesso più voluminoso del normale per la presenza di idrocefalo (che può anche stabilirsi successivamente), *facies* sofferente. A tale aspetto si accompagnano alterazioni della placenta (che è ipertrofica e supera, spesso largamente, i limiti ponderali in rapporto al peso del nato) e lesioni della cute, delle mucose e di vari altri organi e apparati.

Tra le *manifestazioni cutanee* una sindrome tipica, che può essere presente al momento della nascita o insorgere precocemente, è rappresentata, in questi casi, dal *penfigo sifilitico* o *sifiloderma penfigoide palmoplantare*. L'eruzione, indice di una forma grave, accompagnata solitamente da localizzazioni viscerali, si presenta con elementi bollosi flaccidi, che insorgono su base eritematoinfiltrativa e si localizzano simmetricamente alle regioni palmari e plantari in modo elettivo nonché alle superfici flessorie degli arti. Le bolle si rompono, lasciando in loro luogo chiazze erosive (che possono talvolta trasformarsi in ulcerazioni) ricoperte da croste sieroematiche.

Altre manifestazioni cutanee, a insorgenza postnatale, sono costituite da elementi eritematoinfiltrativi in chiazze cospicue, di colorito rosso-scuro o rameico, localizzate prevalentemente al volto (fronte, naso, mento, regione periorale), in sede perianale, genitale, palmoplantare, agli arti, al tronco. Le lesioni possono avere varia evoluzione, assumendo il tipo desquamativo, erosivo, intertriginoide, squamocrostoso, eczematoide. Specie nelle chiazze localizzate alla regione periorale, soggetta a continuo movimento, si costituiscono, di regola, scissure ragadiformi multiple, a disposizione raggiata, che hanno esito in strie cicatriziali (*strie del Parrot*): queste permangono quali stigmate. Infine, elementi di tipo più francamente papuloso (papulosquamosi, papulopustolosi o erosivi, vegetanti) si possono osservare come manifestazioni eruttive di insorgenza generalmente più tardiva o come recidive; è da menzionare, al riguardo, il *sifiloderma papuloso vegetante* in sede perianale, in assenza di altri segni dell'infezione.

Per quanto riguarda le *mucose*, l'alterazione più comune e caratteristica è rappresentata dalla *coriza sifilitica*, nella quale un processo flogistico infiltrativo interessa la mucosa nasale determinando l'occlusione delle fosse nasali: in questi casi, è disturbata la respirazione, così come anche la suzione, che i neonati sono costretti a interrompere periodicamente per respirare. Meno frequenti sono, in sede orofaringea, le lesioni del tipo infiltrativo circoscritto. Sono da ricordare infine, nel corso della s. congenita precoce, le alterazioni dei peli (alopecie a tipo diffuso o areolare) e delle unghie (onichie e paronichie).

La compromissione degli *organi interni* assume, nelle forme gravi, importanza preponderante. L'epatite, che può essere del tipo infiltrativo diffuso o di quello iperplastico indurativo (e in quest'ultimo caso è più grave), si accompagna generalmente a splenomegalia; quando il processo induce la sclerosi interstiziale dei due visceri, si

stabiliscono l'ascite, con circolo collaterale, gravi disturbi gastrointestinali, fatti emorragicopurpurici, stato cachettico (*s. congenita epatosplenointestinale*). Altre alterazioni viscerali a carico del polmone (*pneumonia alba*, per infiltrazione massiva interstiziale o, più raramente, infiltrati circoscritti a tipo gommoso), del rene, dell'apparato circolatorio (miocardite diffusa, sindromi emorragiche), del pancreas e delle ghiandole endocrine sono frequenti nella s. congenita precoce; alcune di esse, come quelle del sistema endocrino, possono rivelarsi con deficit importanti e relative discrinie, più tardivamente, al momento dell'impegno funzionale dell'organo colpito (*s. congenita distrofica*). Un cenno a parte meritano le lesioni del testicolo, frequenti e agevolmente rilevabili; esse sono generalmente costituite dall'orchite interstiziale, che determina aumento di volume e di consistenza di uno o di entrambi i testicoli e si accompagna a idrocele; segue, nei casi non trattati, l'involuzione sclerotica dell'organo.

Il *sistema nervoso* e gli *organi di senso* possono essere interessati in vario modo. L'occhio può essere sede di congiuntivite, irite, corioretinite, neurite ottica. La funzione uditiva può essere gravemente compromessa in seguito sia ad alterazioni dell'orecchio interno durante la vita fetale (sordità congenita), sia a otite media purulenta (comune nei nati sifilitici) propagatasi all'orecchio interno nei primi mesi di vita. A carico del nevrasse, meningiti, meningoencefaliti, più raramente lesioni a focolaio possono essere causa di sindromi di vario tipo (convulsive, spastiche, paralitiche) manifestandosi anche con alterazioni del quadro umorale del liquor. Assai frequente nella s. congenita precoce è l'idrocefalo, provocato da un processo di leptomeningite e angioite dei plessi corioidei. Spesso, per la presenza di iperostosi parietali e frontali dovute a fatti di periostite, l'aumento di volume del cranio è accompagnato da una caratteristica deformazione che va sotto il nome di *cranio natiforme*.

Le *lesioni ossee* vanno considerate in primo piano nel quadro della s. congenita precoce, anche in vista del significato diagnostico che rivestono. Esse possono essere riportate ai due tipi fondamentali dell'osteocondrite e della periostite ossificante. Il processo di *osteocondrite* esordisce durante la vita fetale e si localizza al confine osteocartilagineo delle ossa a ossificazione encondrale (ossa lunghe, clavicola, costole) simmetricamente e talvolta sistematicamente. Quivi i disturbi dell'ossificazione si traducono in una disposizione irregolare della cartilagine seriata e in eccessiva estensione, con delimitazione irregolare, del processo di calcificazione. A tali alterazioni, cui corrisponde un quadro radiologico caratteristico, segue una reazione proliferativa alla quale si accompagnano fenomeni regressivi che facilitano il distacco sottoperiosteo fra epifisi e diafisi. Clinicamente il processo, che si riscontra di solito non oltre il 4° mese dalla nascita, può decorrere senza sintomi; è frequente, tuttavia, lo stabilirsi di tumefazioni dolenti e di distacchi epifisari in uno o più ossa lunghe con esito in una caratteristica sindrome clinica rappresentata dalla *pseudoparalisi di Parrot*. Nei neonati, a causa dell'intenso dolore provocato dai movimenti, si determina un'immobilizzazione riflessa che, specialmente all'arto superiore, simula il quadro di una paralisi flaccida: il braccio inerte è addossato al tronco e ruotato all'interno; però sono conservati i movimenti delle dita. Agli arti inferiori si possono determinare anche contratture spastiche.

Insorgenza più tardiva (1° e anche 2° anno di vita) presenta la *periostite ossificante*, che colpisce con predilezione le diafisi delle ossa lunghe (tibia, femore, omero), nonché le ossa craniche (la formazione di iperostosi frontali determina la cosiddetta «fronte olimpica»). Le lesioni, che clinicamente si riconoscono nei loro esiti, oltre che per la sintomatologia dolorosa, danno un quadro radiologico tipico per l'ispessimento della corticale della diafisi che forma un'immagine a sfoglia, da sovrapposizione di più strati. Il margine diafisario appare come raddoppiato da un tratto di lapis per la presenza di una velatura lineare a esso parallela.

Incostante è infine, nella s. congenita precoce, l'interessamento dell'*apparato linfoghiandolare*; particolare rilievo diagnostico è attribuito all'adenite dei linfonodi epitrocleari e di quelli intercostali (4°, 5° spazio) non palpabili nel neonato normale.

Le alterazioni cutanee e viscerali descritte si combinano variamente condizionando la gravità dei diversi quadri. È da rilevare al riguardo che, accanto alle forme più gravi e appariscenti (*eredosifilide maggiore*), altre ve ne sono, e occorrono invero con maggiore frequenza, attenuate, oligosintomatiche, con manifestazioni prevalentemente ossee e cutanee che si stabiliscono dopo i primi mesi dalla nascita e altre, larvate, nelle quali segni clinici sicuramente indicativi dell'esistenza dell'infezione mancano. Questa, infine, si continua spesso, senza una netta demarcazione, nei primi anni di vita (s. *congenita infantile*) con manifestazioni che compaiono talvolta in forma di recidive; tali manifestazioni assumono intonazione anatomoclinica in rapporto all'arco evolutivo dell'infezione, analogamente a quanto accade nella s. acquisita, e possono essere considerate come condizione intermedia fra la s. congenita precoce e l'altro fondamentale quadro dell'infezione congenita costituito dalla s. congenita tardiva.

3. *Sifilide congenita tardiva*. – Vi rientrano le molteplici manifestazioni che compaiono più tardivamente, sia come espressione diretta dell'infezione in atto (e in tal caso si tratta, per lo più, di aspetti ravvicinabili alle manifestazioni terziarie della s. acquisita), sia come conseguenza di lesioni che hanno determinato danni anatomici e funzionali di organi o apparati in periodo precoce e che si traducono tardivamente in malformazioni o sindromi di tipo distrofico (stigmate).

Fra le manifestazioni attive dell'infezione sono da annoverare anzitutto quelle del *tegumento* e del *sistema osseo*.

I sifilodermi sono assai simili per morfologia ed evoluzione a quelli terziari della s. acquisita; le lesioni nodulari e gommose prediligono i settori cefalico e cervicale; anche le lesioni delle mucose sono analoghe alle manifestazioni terziarie, così come lo sono le lesioni ossee che con esse si combinano determinando varie mutilazioni. Fra queste sono da ricordare la caratteristica perforazione della volta palatina, e le lesioni distruttive a carico delle ossa nasali con esito nei noti aspetti di «naso a sella» e di «naso a cannocchiale».

Periostiti, osteiti, osteomieliti possono assumere il tipo gommoso o quello produttivo, ossificante, e le loro sedi preferenziali sono le tibie e le ossa del cranio. Il processo osteoperiostitico può indurre nella tibia alterazioni varie, fra le quali la modificazione della superficie delle creste tibiali, che diviene rugosa, a denti di sega. Un quadro tipico è quello della «tibia a lama di sciabola» nel quale l'osso, appiattito, esageratamente accresciuto, è incurvato con convessità anteriore e descrive un arco del quale il perone, che mantiene le normali dimensioni, costituisce la corda. Le ossa del cranio possono essere sede di lesioni gommose con esiti distruttivi simili a quelli della s. acquisita terziaria, nonché di malformazioni (fronte olimpica, fronte carenata, palato ogivale, etc.) esito di processi osteoperiostitici produttivi. Da ricordare anche la possibi-

lità di lesioni articolari. Fra queste, un processo di sinovite senza partecipazione dei tessuti periarticolari trova la sua espressione clinica più caratteristica nell'*idrartro bilaterale di Clutton*, che colpisce prevalentemente l'articolazione del ginocchio; quivi si può stabilire un'artrite simile a quella di tipo tubercolare (*tumor* bianco sifilitico).

Le *localizzazioni viscerali* della s. congenita tardiva danno luogo a lesioni generalmente del tipo sclerogommoso, vicine a quelle della s. acquisita del periodo terziario; quelle del sistema nervoso possono essere di vario ordine: alcune rappresentano postumi di lesioni insorte durante la vita fetale e neonatale (deficit psichici, sindromi convulsive, paralitiche, etc.); altre sono costituite da processi di meningite e meningoencefalite simili a quelli della s. acquisita tardiva. Analogo, nei confronti di quest'ultima, è anche il quadro della tabe dorsale e della paralisi progressiva infantogiovanile; il decorso è peraltro contraddistinto da una minore gravità.

Vanno infine menzionate a parte alcune lesioni dell'occhio, dell'orecchio, dei denti, che, associate, costituiscono la *triade di Hutchinson*, patognomonica della s. congenita. Una delle componenti di tale triade è la *cheratite parenchimatosa* (o *cheratite interstiziale*), infiltrazione flogistica che interessa lo spessore della cornea con evoluzione centripeta e determina l'intorbidamento, cui segue la vascolarizzazione, del tessuto corneale. L'affezione si complica con iridociclite e coroidite, con ulcerazioni corneali, perforazioni, sinechie e diviene quasi sempre bilaterale, provocando gravi deficit della funzione visiva; altre volte la risoluzione interviene gradualmente con parziale rischiaramento della cornea. Altra componente della triade è la *diminuzione dell'udito*, che può giungere fino alla sordità, per un processo di otolabirintite e osteoperiostite che può accompagnarsi anche a lesioni dell'orecchio medio; l'affezione insorge in età prepuberale, talvolta in occasione di una malattia infettiva acuta che sembra costituirne il fattore evocatore. In quanto alle *alterazioni dentarie*, la più caratteristica malformazione va sotto il nome di *denti di Hutchinson* e costituisce il terzo elemento della triade. Gli incisivi mediani di seconda dentizione presentano un'incisura semilunare sul bordo libero, scavata obliquamente a spese del margine anteriore, a convessità rivolta verso il colletto; essi appaiono inoltre impiantati obliquamente in senso mediale e anteroposteriore e la loro circonferenza è maggiore all'altezza del colletto che a quella del margine libero (*denti a cacciavite*).

Anatomia patologica

Aspetti generali

Ci si limita in questa sede a delineare il profilo istopatologico generale dell'infezione luetica: per ulteriori dettagli circa le specifiche alterazioni morfologiche che la malattia causa nei vari organi e apparati si rimanda alle rispettive voci. L'istopatologia della s. nervosa è in particolare trattata alle voci NEUROSIFILIDE (X, 836); PARALISI PROGRESSIVA (XI, 983); TABE.

Il tropismo dell'agente causale per le strutture angioconnettivali fa sì che il substrato comune delle manifestazioni dei periodi primario, secondario, terziario, sia rappresentato da arteriole, venule, capillari e linfatici, la cui compromissione locale si traduce in quadri di endovasculite produttiva, perivasculite infiltrativa linfoplasmocitaria, panvasculite. Le molteplici espressioni dell'angio- e dell'istoflogosi e i processi di ordine produttivo, regressivo, riparativo, si combinano variamente in rapporto alla fase evolutiva delle lesioni, alla distribuzione dei parassiti nel tessuto, alla diversa intonazione allergica dell'organismo nel corso dell'infezione; il prevalere di alcune su altre componenti imprime al quadro istopatologico le varianti che fanno riscontro al polimorfismo clinico.

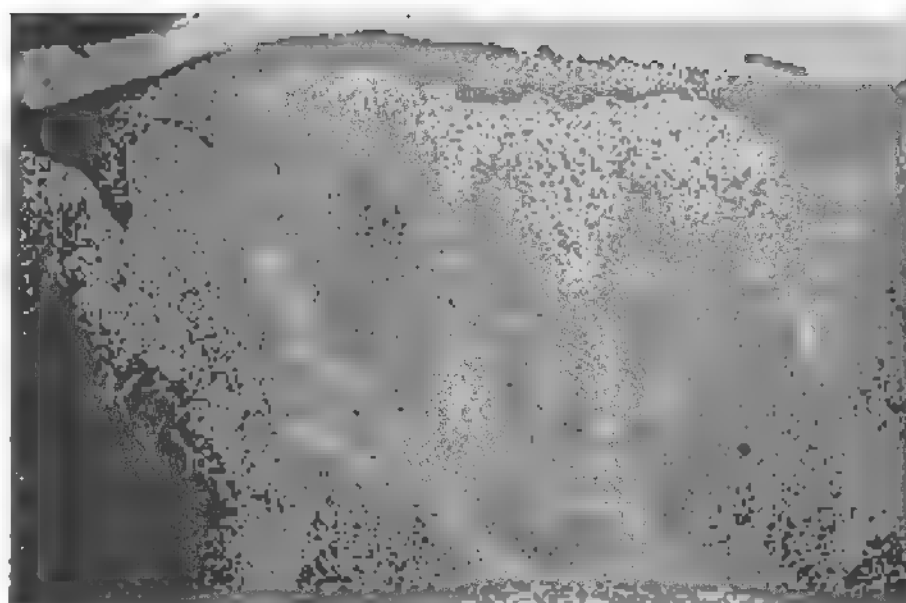



Fig. 17. Sifiloma iniziale.

Sifilide acquisita

1. *Complesso primario.* – Nella *sifilosclerosi iniziale* il processo esordisce con una reazione flogistica di tipo congestizio infiltrativo; l'infiltrato, a disposizione perivasale, si arricchisce ben presto della componente plasmocitaria, di regola estendendosi diffusamente al derma superficiale e medio, dove si ritrova fittamente allogato nelle porzioni centrali della lesione (fig. 17). L'infiltrazione interessa le pareti dei vasi di una certa dimensione, mentre la proliferazione endoteliale determina il restringimento e l'obliterazione del lume vasale; i vasi minori della rete superficiale e le strutture capillari e linfatiche appaiono invece per lo più fortemente dilatati. Alterazioni regressive del collagene e dell'elastico si accompagnano a proliferazione fibroblastica, e a neoformazione di una fitta trama reticolare argirofila (fig. 18), alla cui presenza, oltre che all'imbibizione edematosa, viene riferita la particolare durezza del sifiloma.

Abbondanti treponemi si rinvengono, specie se la lesione non è di vecchia data, oltre che nelle pareti dei vasi sanguigni e linfatici, anche negli interstizi del connettivo. Nelle fasi più avanzate, il processo tende ad assumere carattere granulomatoso, mentre l'epitelio sovrastante, precocemente preda di alterazioni regressive, al centro della lesione va in necrosi. Ai margini il processo si continua per breve tratto nel tessuto circostante con tralci di infiltrato perivasale e con imbibizione edematosa; altre volte, specie nei sifilomi superficiali, esso è nettamente delimitato. Infine, più gravi alterazioni regressive, spesso indotte anche da sovrimmissione di altre flore microbiche, possono determinare fatti più o meno estesi di necrosi, imprimendo alla lesione carattere ulcerativo.

I segni istopatologici di un processo infiltrativo perivasale pos-

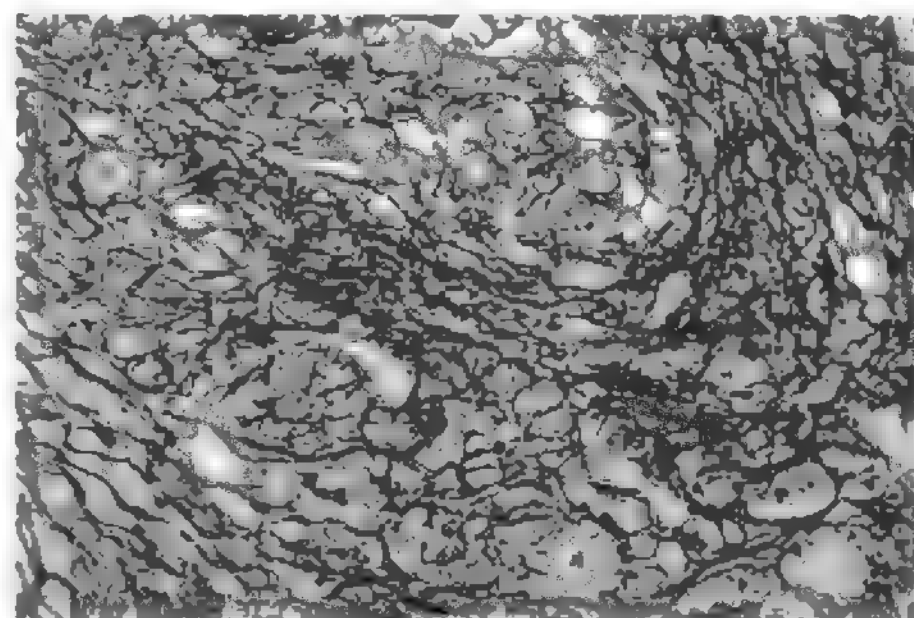



Fig. 18. Sifiloma iniziale. (Impregnazione argentica secondo Bielschowsky-Gomori).

Digitized by Google

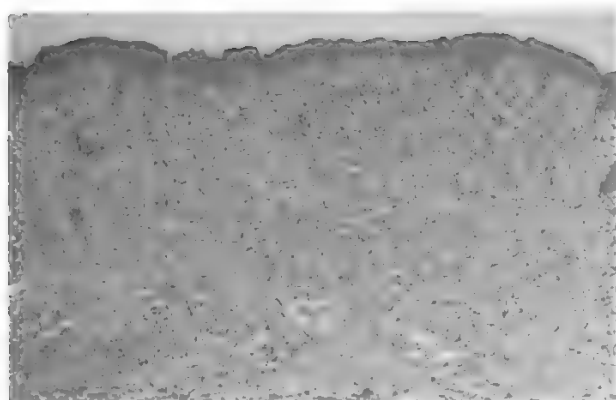



Fig. 19. Papula lenticolare in s. secondaria.

sono persistere a lungo dopo la risoluzione clinica nella zona ove era localizzato il sifiloma, e anche dopo anni è possibile il reperto di treponemi in questa sede.

Una *periendolinfangite tragittiva* si stabilisce durante l'evoluzione del processo in sede di inoculazione e interessa i vasi linfatici nel loro percorso fino ai linfonodi più vicini; in questi si determina la replezione dei seni e la loro riduzione per il formarsi di un denso infiltrato istiolinfocitario e plasmocitario con iperplasia capsulare e stromatica.

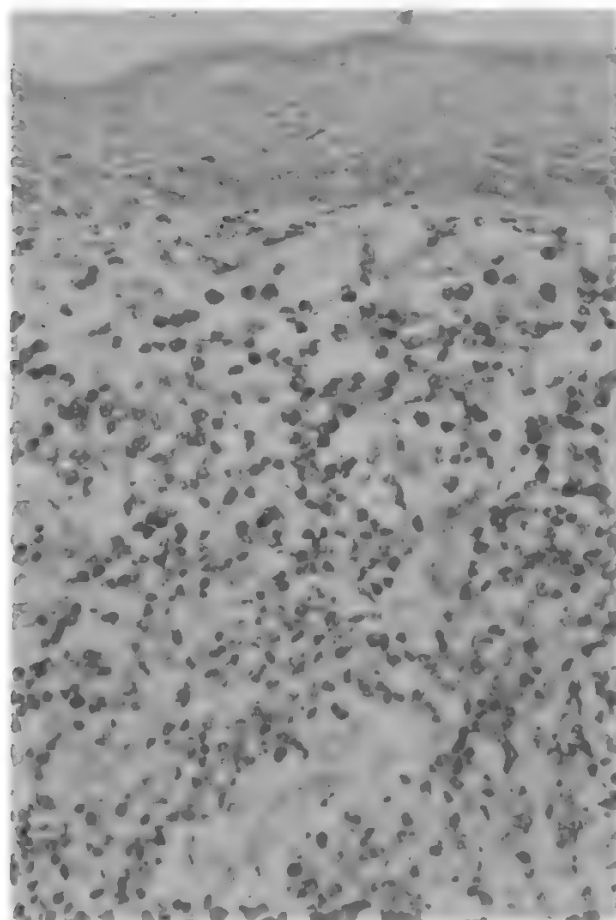



Fig. 20. S. secondaria: presenza di una rilevante quota plasmocitaria nell'infiltrato. (Verde metile pironina).

2. *Lesioni del periodo secondario.* – Nel periodo secondario prevale la componente congestizia nelle eruzioni di tipo roseolico e quella infiltrativa nelle lesioni papulose (fig. 19). In queste ultime l'infiltrato può assumere impronta granulomatosa, con disposizione in masse compatte che occupano il derma medio e papillare determinando appiattimento della linea dermoepiteliale, assottigliamento e usura dell'epitelio nella porzione centrale del focolaio, acantosi con paracheratosi alla periferia. I plasmociti (descritti per la prima volta da Cajal proprio nelle papule vegetanti sifilitiche) sono di regola abbondantemente presenti (fig. 20).

L'intervento di espressioni di tipo edematoso essudativo con diapedesi di polinucleati determina il costituirsi di elementi pustolosi, crostosi, erosivi; altre volte l'ipertrofia papillare che si ingrana con l'acantosi provoca la formazione di papule vegetanti.

Di regola, il processo risolve con *restitutio ad integrum* delle strutture interessate; talvolta può avvenire la distruzione dell'elastico con esito in anetodermia (che si traduce clinicamente nelle cosiddette *vergètures rondes*); più raramente fatti di necrosi determinano lesioni ulcerative (sifilodermi ulcerosi della s. maligna) cui segue riparazione in cicatrice.

Caratteri generali assimilabili a quelli descritti per il tegumento assumono, nella s. secondaria, le lesioni in sede mucosa e quelle dei vari organi e apparati, nei quali l'andamento autorisolutivo senza esiti provoca di solito soltanto deficit funzionali transitori.

3. *Lesioni del periodo tardivo.* – La struttura istopatologica delle lesioni del periodo tardivo è riconducibile ai due fondamentali quadri della gomma sifilitica e della flogosi sifilitica produttiva diffusa, o infiltrazione interstiziale, nonché al diverso combinarsi dei due processi suddetti.

La *gomma* (fig. 21) è costituita da un processo granulomatoso, il quale ha inizio con fatti di perivasculite infiltrativa linfoplasmocitaria (fig. 22) in rapporto alla presenza di corpi treponemici; in tal modo si costituiscono tubercoli elementari, la cui porzione centrale va in necrosi mentre, in periferia, interviene una reazione circoscrittiva con proliferazione di elementi istiocitari a evoluzione epitelioidea che circonda la lesione. Il confluire di più focolai infiltrativi e l'estensione periferica del processo fanno assumere dimensioni rilevanti alla lesione gommosa, che risulta infine formata da una vasta zona di necrosi centrale delimitata da una densa barriera proliferativa di elementi di tipo prevalentemente epitelioideo, con presenza anche di cellule giganti del tipo Langhans e da un'infiltrazione parvicellulare che degrada verso il tessuto sano circostante (fig. 23). A queste alterazioni si associa la presenza di un cospicuo reticolo argirofilo le cui fibrille si spingono a circondare individualmente gli elementi dell'infiltrato. Le strutture vasali, là dove le alterazioni regressive non hanno determinato l'omogeneizzazione del tessuto, assicurano l'irrorazione del territorio. Nell'ulteriore evoluzione, la zona necrotica centrale può colliquare, con esito all'esterno di liquame e cenci necrotici, o anche può riassorbirsi o calcificarsi. La proliferazione fibroblastica e una rigogliosa neoproduzione collagena si sostituiscono, infine, all'infiltrato e inducono l'evoluzione riparativa, inglobando o invadendo la zona necrotica, se questa non si è eliminata all'esterno, e provocando la sclerosi cicatriziale: le strutture parenchimali coinvolte dal processo vengono distrutte. I sifilodermi tuberosi mostrano struttura analoga con minore intensità ed estensione dei fatti regressivi, e hanno sede più superficiale (fig. 24). Fra gli aspetti che consentono una differenziazione, peraltro non sempre possibile, di queste lesioni granulomatose da quelle di natura tubercolare sono da ricordare: la maggiore ricchezza di elementi di tipo gigantocellulare in queste ultime, di plasmociti nelle prime; la presenza di immagini omogeneizzate nel contesto tessutale preda della necrosi nel granuloma sifilitico, laddove nella tbc la colliquazione caseosa si accompagna a cito- e carioressi con disintegrazione completa del tessuto e dispersione in esso di resti nucleari; la meno grave compromissione delle strutture vasali e la più intensa e cospicua fibrosi nel granuloma sifilitico.

Nella *flogosi produttiva diffusa*, la quale caratterizza frequentemente le localizzazioni viscerali della s. tardiva, l'infiltrazione linfoplasmocitaria perivasale interessa diffusamente l'impalcatura angioconnettivale dell'organo colpito; la reazione stromatica, rappresentata da proliferazione istiofibrocitaria e neoproduzione

Digitized by Google

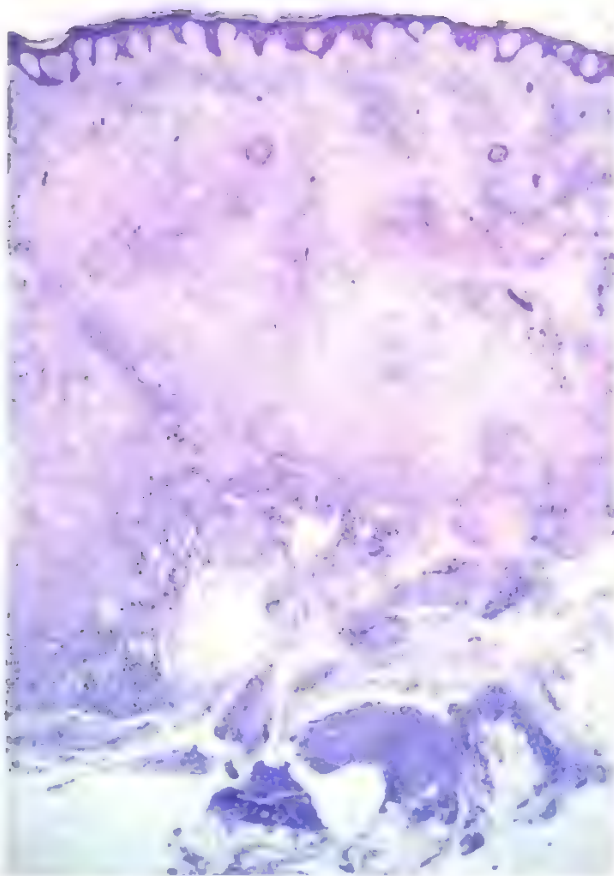



Fig. 21. S. terziaria: gomma cutanea.

Fig. 23. Gomma cutanea: infiltrato granulomatoso con presenza di cellule giganti.

connettivale, induce secondariamente la sclerosi interstiziale con sconvolgimento dell'istotettonica del tessuto e involuzione atrofica della sua porzione parenchimale. Focolai infiltrativi circoscritti a tipo granulomatoso e a evoluzione in necrosi (colliquativa o no) possono associarsi di frequente al processo e rinvenirsi, disseminati, nell'organo interessato.

In corrispondenza delle strutture vasali, e in modo particolare nei vasi arteriosi, l'infezione determina una panvasculite nella quale alla proliferazione endoteliale si accompagna quella fibroblastica nel connettivo proprio dell'intima con restringimento del lume del vaso (endoarterite obliterante).

Fig. 22. Gomma cutanea: perivasculite infiltrativa in corrispndenza di un'arteriola.

Fig. 24. Sifiloderma terziario tuberoserpiginoso.

Caratteristiche sono le localizzazioni alle arterie della base cerebrale (arterite di Heubner) e l'aortite sifilitica, nella quale l'interessamento dei *vasa vasorum* determina lesioni distruttive della tunica media, nel cui spessore numerosi focolai infiltrativi si accompagnano ad alterazioni regressive e ressi del tessuto elastico e sono seguiti da sclerosi fibrosa. Questa provoca zone di re-

Digitized by Google

trazione cicatriziale di forma stellata, evidenti sulla superficie dell'intima, ispessita, biancastra, rugosa. In sede avventiziale è presente un'infiltrazione linfoplasmocitaria; successivamente, interviene quivi l'esito in fibrosi. La formazione di aneurismi è frequente conseguenza del processo descritto.

Sifilide congenita
Nella s. congenita, nel corso della vita fetale e neonatale, le lesioni sono caratterizzate da maggiore acuzie del processo flogistico, che assume il tipo infiltrativo diffuso, con cospicua componente essudativa e con allogamento prevalente lungo i vasi, le cui pareti partecipano al processo infiammatorio. Espressioni di ordine infiltrativo circoscritto del tipo granulomatoso presenti nella s. acquisita generalmente non si riscontrano, così come assai più esigua risulta la componente plasmocitaria dell'infiltrato. Alla flogosi segue di regola la reazione stromatica con iperplasia connettivale e involuzione dei parenchimi.

Un quadro caratteristico è rappresentato dall'epatite sifilitica, nella quale l'infiammazione essudativoinfiltrativa determina importanti fatti proliferativi dello stroma inter- e intralobulare con scomparsa del disegno lobulare e distruzione del parenchima. Al processo si associa la formazione di piccoli focolai di infiltrazione linfogranulocitaria disseminati, che provocano zone di necrosi circoscritta e appaiono come piccoli ascessi ricchi di spirochete. Essi vanno sotto il nome di *gomme miliari*, pur se non ripetono i caratteri istopatologici delle lesioni gommose.

Il quadro descritto può essere considerato paradigmatico di numerose altre localizzazioni viscerali, nelle quali le alterazioni mostrano caratteri assai simili. La componente essudativa del processo flogistico si rivela con evidenza in alcune lesioni della cute (penfigo sifilitico); altro aspetto peculiare è costituito dalla tendenza del processo alla localizzazione in corrispondenza di tessuti a elevato potenziale proliferativo e sede di maggior apporto ematico (ed è questo il caso delle localizzazioni ossee in corrispondenza delle cartilagini di coniugazione, di quelle delle ghiandole endocrine, etc.). Le lesioni placentari sono rappresentate da frequente presenza di infarti bianchi in rapporto a coagulazione del sangue intervillare e necrosi dei villi; nella parte fetale si può riscontrare edema con ispessimento dei villi, iperplasia stromatica, alterazioni vasali, lesioni epiteliali. Edema, infiltrazione, endo- e perivasculiti si rinvengono talvolta anche nel cordone ombelicale.

Più vicine alle lesioni della s. acquisita sono quelle della s. congenita tardiva, nelle quali il processo flogistico, oltre al tipo interstiziale, assume spesso quello granulomatoso circoscritto.

Diagnosi clinica
Gli elementi fondamentali per la diagnosi di s. sono rappresentati dall'esame clinico, dall'indagine anamnestica, dalla dimostrazione dell'agente causale, dalle prove immunosierologiche (v. sotto, col. 258), ai quali possono essere aggiunti i reperti istopatologici e i risultati della terapia. L'integrazione dei diversi mezzi diagnostici consente un sicuro orientamento nella massima parte dei casi; maggiori difficoltà intervengono quando l'infezione è in fase di latenza dopo le transitorie espressioni cliniche del periodo primario.

1. *Sifilide primaria.* – Le caratteristiche morfologicoevolutive del sifiloma iniziale consentono la distinzione da ulcera venerea, *herpes simplex*, balanopostiti e vulviti erosive, lesioni aftose, che rappresentano le più comuni condizioni morbose con le quali si pone la diagnosi differenziale.

Depongono per la diagnosi di sifiloma: il lungo periodo intercorso (3-4 settimane) tra il rapporto infettante e la comparsa della lesione; l'unicità o lo scarso numero di elementi che non tendono a moltiplicarsi né a estendersi o a confluire durante la loro evoluzione; il prevalere della componente infiltrativa su quella erosivoulcerativa; la adenopatia regionale aflegmasica; la mancanza di disturbi soggettivi di rilievo.

La ricerca del treponema, comunque, deve essere esperita in ogni caso, anche tipico, di sifiloma iniziale (v. sotto: *identificazione diretta*). Non sempre, peraltro, nei sifilomi iniziali il treponema è reperibile, specie se il processo è complicato dalla sovrimmissione di altre flore microbiche o se vi è stato un tentativo di trattamento topico con antisettici o antibiotici.

I sifilomi iniziali endouretrali, quelli della *portio* e della vagina, anorettali, della cavità orale hanno generalmente morfologia atipica e possono trarre in inganno; altrettanto accade per altre localizzazioni extragenitali (labbro, areola mammaria e capezzolo, dita, addome, etc.). Abbiamo già menzionato le caratteristiche dei sifilomi in queste sedi e quelle dell'adenopatia, che è solitamente più voluminosa e accompagnata a fatti di periadenite.

La diagnosi differenziale si pone con numerosi processi a carattere noduloulcerativo, di natura flogistica (micosi, tbc, etc.) e neoplastica (epiteliomi, specie al labbro inferiore e alla lingua) che possono tuttavia venire differenziati in base alla morfologia, all'evoluzione, ai caratteri dell'adenopatia. Questa può talvolta rappresentare il solo segno obiettivabile del complesso primario sifilitico. Soccorreranno, in quest'ultimo caso, l'indagine sierologica (v. sotto: *diagnosi di laboratorio*) (la positività compare generalmente entro la 3ª-4ª settimana dall'insorgenza del sifiloma) e l'esame generale sull'intero tegumento e mucose visibili.

2. *Sifilide secondaria.* – Le manifestazioni del periodo secondario si distinguono per l'insorgenza a tipo eruttivo, la diffusione e la localizzazione simmetrica, il polimorfismo, il carattere autorisolutivo.

Gli esantemi roseolici vanno distinti dalle numerose eruzioni esantematiche a tipo morbilliforme (specialmente da quelle di natura medicamentosa) e dalla pitiriasi rosea del Gibert; si ricorderà, a tal fine, il loro colorito fior di pesco, la mancanza di prurito e, soprattutto, la risoluzione senza desquamazione, oltre che la maggior durata e fissità degli elementi eruttivi. Di frequente, specie nella fase di esordio o in quella di estinzione, l'eruzione roseolica può essere poco evidente; in tal caso, essa si accentua sensibilmente dopo un bagno caldo; infine, durante l'eruzione roseolica è da ricercare la presenza di manifestazioni in sede mucosa a tipo eritematocongestizio (soprattutto della mucosa orofaringea) e di lesioni crostose impetiginoidi al capillizio (ben avvertite dal paziente quando questi si pettina).

Le eruzioni di tipo papuloso diffuso vanno distinte, in particolare, dalle manifestazioni della psoriasi, della parapsoriasi lenticolare, del *lichen ruber planus* (v.), così come i condilomi piani dai papillomi venerei, dalle piodermiti e dal penfigo (v.) vegetanti. Fra i segni di maggiore importanza diagnostica sono da annoverare il colorito rosso-rameico e la presenza della desquamazione con formazione del collaretto di Biett nelle papule lenticolari, le frequenti localizzazioni palmoplantari, le lesioni papuloerosive e vegetanti alle pieghe e in sede perianale e perigenitale, le manifestazioni delle mucose (chiazze opaline, cheilite angolare), le alopecie di tipo areolare, *en clairières*. Nelle fasi più avanzate del periodo secondario va ricordata, infine, la minore estensione con tendenza al raggruppamento e dimensioni maggiori degli elementi papulosi, i quali possono assumere disposizione figurata mentre, talvolta, permangono gli esiti pigmentari o in acromia delle lesioni precedenti, e possono essere presenti alterazioni discromiche (*collana di Venere*).

La diagnosi può venire confermata con la ricerca del parassita nelle manifestazioni cutanee (alcune delle quali, come le papule erosive, sono straordinariamente ricche di treponemi) ma l'indagine che in questo periodo riveste maggior importanza è quella sierologica, poiché di rego-

la, nel corso della s. secondaria, tutte le reazioni risultano positive a elevato titolo.

Fra le evenienze che possono essere causa di errore o dubbi ricordiamo le forme di s. secondaria di tipo attenuato, con manifestazioni assai lievi e transitorie (modesta eruzione roseolica, esiguo compatimento linfoghiandolare, scarsa o inapprezzabile compromissione generale) che spesso sfuggono al paziente e alle quali segue la latenza clinica. Tali forme sono frequenti, mentre raramente si osservano quelle di tipo grave, fra le quali la s. maligna, che, per il carattere ulceroso delle lesioni cutanee, l'assenza delle adenopatie, la negatività delle reazioni sierologiche, si discosta dal quadro usuale.

3. *Sifilide tardiva*. – Le manifestazioni della s. terziaria costituiscono un problema diagnostico che, in rapporto alle localizzazioni nei vari organi e sistemi e alla modalità di compromissione di questi, investe i più diversi settori della patologia e della clinica. In questo periodo la sintomatologia è più strettamente in rapporto a patologie da organo leso, mentre mancano i segni di una compromissione dello stato generale non riportabili alle alterazioni funzionali dell'organo colpito.

Caratteri essenziali nei casi di lesioni cutanee sono, per i sifilodermi tuberoserpiginosi, la circoscrizione delle manifestazioni, il loro aspetto figurato, il colorito roseocupo, la pigmentazione periferica, la consistenza dura degli elementi, il tipo definitivo degli esiti cicatriziali. Le lesioni gommose si distinguono per la precoce colliquazione e l'aspetto dell'ulcerazione e della cicatrice. La morfologia clinica non fornisce tuttavia criteri assoluti, specie per le lesioni gommose che non è agevole differenziare da lesioni croniche granulomatose di altra natura. Per quanto riguarda le diagnosi della s. del sistema nervoso si rimanda alle voci NEUROSIFILIDE (X, 836); PARALISI PROGRESSIVA (XI, 983); TABE.

4. *Sifilide latente*. – Per la diagnosi di s. latente, valore essenziale rivestono i rilievi anamnestici, l'inchiesta familiare e soprattutto l'indagine sierologica. L'anamnesi dovrà essere condotta con cura e tatto per conoscere trascorsi morbosi riportabili a un complesso primario e a manifestazioni secondarie a localizzazione cutanea: esito di eventuali esami sierologici praticati; trattamenti terapeutici subiti. Vi sono casi nei quali, peraltro, l'indagine anamnestica non apporta alcun ausilio al problema diagnostico e l'indagine sierologica (v. sotto) costituisce l'unico mezzo per risalire all'esistenza dell'infezione.

5. *Sifilide congenita*. – Nella *forma precoce*, la diagnosi di s. congenita potrà essere posta in base alle manifestazioni cliniche, fra le quali assai indicativi sono: il penfigo sifilitico; la coriza, che, quando si manifesta nei primi giorni di vita, è quasi sempre indicativa dell'infezione congenita; la splenomegalia; i sifilodermi cutaneomucosi; la pseudoparalisi del Parrot (da non confondere con le paralisi ostetriche del neonato [v.]).

Vi sono, inoltre, diversi segni presuntivi, non tutti validi se considerati isolatamente ma importanti se associati. Ricordiamo fra questi: la poliadenopatia, e in particolare le adeniti cubitali (che, associate alle cicatrici raggiate periorali e alle deformità delle ossa craniche, costituiscono la *triade precoce di Hochsinger*), l'idrocefalo, il cattivo stato generale, i disturbi dell'apparato digerente (melena, vomito, anoressia), l'idrocele, nonché le lesioni placentari, l'idramnio e, come dati anamnestici, precedenti aborti e parti prematuri. Vanno aggiunte, infine, l'inchiesta familiare e le relative indagini clinicoanamnestiche e di laboratorio, tendenti ad accertare l'esistenza dell'infezione nei genitori. Sul nato può essere praticata, in presenza di manifestazioni in atto, la ricerca dell'agente causale, del quale le lesioni sono spesso assai ricche. L'indagine sierologica, viceversa, non depone necessariamente, se positiva, per l'infezione del neonato potendo tale positività essere dovuta alla presenza di anticorpi di origine materna.

Per quanto si riferisce alla s. *congenita tardiva*, il problema diagnostico, in caso di organopatie in atto, si riavvicina sensibilmente a quello delle fasi tardive della s. acquisita (v. sopra). In questi casi, tuttavia, sono presenti spesso gli esiti di lesioni pregresse, fra i quali abbiamo già ricordato quelli che vanno sotto il nome di stigmate. La triade di Hutchinson è patognomonica, ma non sempre completa; tuttavia anche le sole malformazioni dentarie sono indicative. In presenza di sindromi che possono richiamare il sospetto di una s. congenita o quando gli elementi a tale riguardo siano soltanto di carattere anamnestico, i criteri validi ai fini diagnostici sono dello stesso ordine di quelli attuabili per evenienze analoghe che intervengono nel caso della s. acquisita.

Bibliografia

Per la bibliografia v. col. 269.

ANTONIO TOSTI E MARIA LUISA FAZZINI

Diagnosi di laboratorio

La diagnosi di laboratorio della s. si basa sull'identificazione diretta dell'agente etiologico nel materiale prelevato dalle lesioni della s. primaria, secondaria e congenita, e su saggi indiretti, volti a evidenziare la presenza di anticorpi nel siero o nel liquor dei pazienti.

Identificazione diretta

L'identificazione diretta utilizza l'osservazione microscopica in campo oscuro su preparati a fresco oppure la microscopia in fluorescenza su preparati fissati.

Nel primo caso, una goccia di essudato deposta tra due vetrini (porta- e coprioggetto) è osservata al microscopio in campo oscuro: *T. pallidum* si presenta come un microrganismo a forma di cavatappi, con spire regolari molto ravvicinate, dotato di motilità caratteristica (v. sopra, *etiologia*).

Nel secondo caso, l'essudato deposto sul vetrino portaoggetti, dopo fissazione con acetone, è incubato con un antisiero specifico anti-*T. pallidum* coniugato con fluoresceina. Lo striscio è quindi osservato al microscopio a fluorescenza.

L'esame in campo oscuro è considerato molto sensibile e specifico nella s. primaria. Tuttavia, nella pratica, alcune condizioni possono ridurne la sensibilità: inadeguato prelievo del campione, eccesso di detriti e di eritrociti che nascondono il treponema, recente terapia antibiotica, locale o generale. Per questo è buona norma ripetere questo esame 3 volte prima di classificare un risultato come negativo.

L'esame basato sulla fluorescenza diretta ha caratteristiche simili a quello in campo oscuro ed è preferibile a questo quando il materiale venga prelevato da sedi che abitualmente ospitano treponemi saprofiti (ad es., la bocca). Rispetto all'esame a fresco ha lo svantaggio di una minore rapidità di risposta. I dati disponibili sulla sua sensibilità non sono univoci (74-95%) e sottolineano la necessità di una grande esperienza nella sua esecuzione, avvertenza che si applica, peraltro, a tutti gli esami diagnostici per la s.

Test sierologici

La struttura del *T. pallidum* presenta un complesso mosaico di antigeni diversi ai quali l'uomo risponde con formazione di anticorpi distinti, la cui evidenziazione assume valore ai fini clinici ed epidemiologici. Gli studi sulla struttura antigene dei treponemi iniziati da D'Alessandro *et al.* hanno dimostrato che gli antigeni di *T. pallidum*

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE SIEROREAZIONI PER LA SIFILIDE

Reazione	Antigeni impiegati	Anticorpi
Reazione di flocculazione VDRL (*Venereal Disease Research Laboratories*) ←	antigene lipoideo (cardiolipina)	antilipoideo
Fissazione del complemento* (Reazione di Wassermann)	antigene lipoideo (cardiolipina)	antilipoideo
Fissazione del complemento*	antigene treponemico (ceppo Reiter)	gruppospecifico
Reazione di immunofluorescenza: FTA-ABS (*Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption*) ←	antigene treponemico (spirochete non vitali del ceppo Nichols)	tipospecifico
Test di immobilizzazione: TPI (*Treponema pallidum Immobilization*)*; **	sospensione fresca di *T. pallidum* virulento (ceppo Nichols)	tipospecifico
Test di emoagglutinazione passiva		
TPHA (*Treponema pallidum HemAgglutination*)	emazie di montone sensibilizzate con partigeni estratti dal ceppo Nichols	tipospecifico
MHA-TP (*MicroHemAgglutination-Treponema pallidum*) ←	emazie di montone sensibilizzate con partigeni estratti dal ceppo Nichols	tipospecifico
AMHA-TP (*Automatized MicroHemAgglutination-Treponema pallidum*)	emazie di montone sensibilizzate con partigeni estratti dal ceppo Nichols	tipospecifico
SPTPHA (*Solid-Phase Treponema pallidum HemAdsorption*)**	emazie di montone sensibilizzate con partigeni estratti dal ceppo Nichols	tipospecifico
Test immunoenzimatico: ELISA (*Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*)**	estratto sonicato di *T. pallidum* (ceppo Nichols)	tipospecifico

← Reazioni più largamente impiegate nella sierodiagnosi della sifilide.
* Reazioni generalmente non più impiegate.
** Reazioni impiegate solo in laboratori altamente specializzati.

possono essere così distinti: *a*) antigeni tipospecifici, propri di *T. pallidum* e di altri treponemi patogeni; *b*) antigeni gruppospecifici, comuni ai treponemi patogeni e ai treponemi non patogeni coltivabili; *c*) antigeni ubiquitari rappresentati da antigeni lipoidei (cardiolipina).

I test sierologici, quindi, si distinguono fondamentalmente in test treponemici e test non treponemici, a seconda che essi rivelino anticorpi diretti contro *T. pallidum* o suoi componenti oppure anticorpi (le cosiddette *reagine*) diretti contro antigeni lipoidei. Occorre subito precisare che nessuno dei test treponemici è in grado di differenziare la s. dalla framboesia (v.) e dalla spirochetosi discromica (v.), i cui agenti etiologici, rispettivamente *T. pertenue* e *T. carateum*, sono identici a *T. pallidum*, sia dal punto di vista morfologico, sia dal punto di vista immunologico. I test treponemici, pertanto, hanno valore nella diagnosi della s. a condizione che si possano escludere le altre citate treponematosi, del resto praticamente assenti in Italia.

La descrizione che segue, incentrata sui test di più diffusa e pratica applicazione, ha uno scopo essenzialmente informativo e non vuole in alcun modo essere una guida per l'esecuzione dei test stessi, la cui delicatezza richiede grande esperienza e stretta osservanza delle norme tecniche riportate nelle pubblicazioni specialistiche. Nella tab. I è riportata la classificazione delle principali tecniche sierodiagnostiche impiegate nella s.

Alcune reazioni diagnostiche, già ampiamente utilizzate in passato, risultano in larghissima parte abbandonate, come, ad es., la reazione di Wassermann (v. sotto) e il test di immobilizzazione (v. sotto).

1. *Test non treponemici*. – Come già accennato, vengono definiti con il termine di *reagine* gli anticorpi che reagiscono con gli antigeni lipoidei: tale termine costituisce una «scelta sfortunata» in quanto si sovrappone a quello impiegato per designare gli anticorpi della classe IgE che si riscontrano in alcune malattie allergiche.

a) Tra i *test non treponemici*, il più utilizzato è quello noto come *saggio VDRL* (*Venereal Disease Research Laboratory*): è una prova di flocculazione su vetrino che utilizza come antigene un fosfolipide denominato cardiolipina (identificato dalla Pangborn nel 1942), opportunamente integrato con lecitina e con colesterolo.

Una goccia di siero è mescolata con l'antigene su un vetrino agitato meccanicamente (si usano vetrini particolari). La lettura è microscopica. Il risultato è classificato come positivo (presenza di flocculi grandi e medi), negativo (assenza di flocculi) o debolmente positivo (presenza di flocculi piccoli). Eseguito su diluizioni seriali del siero in esame, questo test permette di esprimere il titolo del siero in termini di massima diluizione che dà ancora reazione positiva. Può essere eseguito anche sul liquor.

Le altre reazioni di flocculazione, basate anch'esse sull'impiego di antigene cardiolipinico (note come reazioni di Kahn, Meinicke, Hinton, etc.) e i cui risultati ricalcano quelli della reazione VDRL, non sono più eseguite.

b) Tra i test non treponemici rientra la *reazione di Wassermann*, almeno per quanto concerne l'impiego di antigene lipoideo. È una reazione di fissazione del complemento (v.): l'antigene usato inizialmente era un estratto di fegato di feti sifilitici, ricco di treponemi (Wassermann, 1906). In seguito alla dimostrazione che antigeni treponemici non erano necessari per la riuscita della reazione, si passò a un estratto alcolico di tessuti normali, successivamente sostituito, a sua volta, dall'antigene purificato cardiolipina-lecitina-colesterolo.

In parallelo viene di solito allestita anche una reazione di fissazione del complemento che impiega un antigene treponemico costituito da sospensioni lisate di *Treponema* di Reiter: in questo caso, quindi, nella reazione di Wassermann si associa anche il test treponemico.

La tecnica più largamente usata è quella definita come «test di Kolmer 1/5 di volume», che utilizza ridotti volumi dei reagenti.

2. *Test treponemici*. – Tra i *test treponemici*, si segnalano la reazione di immunofluorescenza con adsorbimento

Digitized by Google

e il test di microemoagglutinazione (rispettivamente, FTA-ABS o *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* test e MHA-TP o *Microhemagglutination Treponemal* test, ai quali recentemente si è aggiunto un test immunoenzimatico (ELISA). Sempre meno viene impiegato il *test di immobilizzazione*.

a) *Reazione di immunofluorescenza con adsorbimento.* – Il siero del paziente, inattivato, viene privato degli anticorpi non specifici mediante adsorbimento con un estratto sonicato di *Treponema* di Reiter. Una goccia del siero adsorbito è incubata su vetrino con spirochete non vitali di *T. pallidum* (ceppo Nichols). Si aggiunge quindi un siero antimmunoglobuline umane marcate con fluoresceina e si osserva il preparato al microscopio a fluorescenza. Il risultato è classificato come positivo, negativo o debolmente positivo, e in quest'ultima evenienza occorre una conferma.

b) *Reazione di microemoagglutinazione.* – Si tratta di un test di emoagglutinazione passiva, che utilizza globuli rossi di montone coniugati con antigeni di *T. pallidum* (lisato), i quali vengono agglutinati da anticorpi anti-*T. pallidum* presenti nel siero dei pazienti. Questo test si presta ad applicazioni su vasta scala, essendo automatizzabile. Una sua variante utilizza come antigene globuli rossi di tacchino stabilizzati con glutaraldeide e coniugati, mediante benzidina bisdiazotata, con un estratto sonicato di *T. pallidum*.

c) *Test immunoenzimatico.* – Anche questo test (ELISA) utilizza come antigene un estratto sonicato di *T. pallidum* (ceppo Nichols). L'importanza dell'applicazione di questa metodica alla sierodiagnosi della s. è legata al fatto che essa consente non solo la determinazione degli anticorpi IgG, ma (soprattutto con la metodica IgM-ELISA) anche delle IgM, le quali sembrano rivestire un particolare significato ai fini dell'accertamento dell'attività dell'infezione e quindi del monitoraggio della terapia. Sono in corso di avanzato sviluppo studi per applicare tecniche di ELISA che consentano di titolare simultaneamente le IgG e le IgM (Farshy *et al.*, 1984).

d) *Test di immobilizzazione.* – Noto come TPI test (*Treponemal Immobilization Test*), fu introdotto nel 1949 da Nelson e Mayer.

Il siero del paziente viene incubato per una notte a 37 °C, in presenza di complemento di cavia, con una sospensione fresca di *T. pallidum* virulento (ceppo Nichols), propagato in testicolo di coniglio. Una goccia della miscela viene quindi osservata al microscopio in campo oscuro; se il siero del paziente contiene anticorpi specifici, si osserva perdita di motilità del treponema. Come controllo si allestisce una miscela analoga, ma senza complemento.

È un test che, per il suo altissimo costo e per il pericolo di infezione per il personale di laboratorio, viene eseguito solo in pochissimi centri altamente specializzati.

Anticorpi presenti nella sifilide

Gli anticorpi presenti nell'infezione luetica sono di tipo IgG e IgM. Gli anticorpi antilipoidei (le cosiddette «reagine») sono costituiti da IgM (in prevalenza) e IgG.

Il test di immunofluorescenza (FTA-ABS) svela in prevalenza anticorpi IgG; le IgM sono però identificate con la reazione modificata IgM FTA-ABS, che però richiede il frazionamento del siero per eliminare le IgG.

La reazione di emoagglutinazione passiva (TPHA), pur svelando anch'essa, in prevalenza, anticorpi della classe IgG, reagisce bene con anticorpi IgM; una reazione opportunamente modificata (SPTPHA: *Solid-Phase T. pallidum HemAdsorption*) consente di determinare gli anticorpi IgM sul siero intero; la TPHA classica, per identificare anticorpi IgM, richiede il frazionamento del siero per eliminare le IgG.

Il test immunoenzimatico (ELISA) del tipo IgM-ELISA è quello che ha consentito di ottenere i migliori risultati rispetto agli anticorpi IgM, per i quali ha dimostrato elevata sensibilità (88%) ed elevata specificità (94%).

Le ricerche sugli anticorpi IgM vengono sviluppate perché molti AA. affermano che la presenza di anticorpi di tipo IgM è indice di attività dell'infezione sifilitica e, di contro, che la loro scomparsa è indice dell'efficacia della terapia; gli anticorpi IgM sono anche indicativi di s. congenita. Gli anticorpi di tipo IgM sarebbero i primi a comparire in caso di infezione; scomparirebbero in caso di adeguato e sollecito trattamento di s. primaria, e scomparirebbero in circa 12 mesi dall'inizio della terapia, che però risulti efficace, nel caso di s. tardiva. Tuttavia non sono ancora definiti gli aspetti sierologici ed epidemiologici che consentano di affermare con certezza la validità dei test per le IgM come predittivi di infezione attiva.

Le false positività biologiche

È noto che un certo numero di sieri presenta reazioni positive anche in assenza di infezione luetica: la falsa positività biologica per la s. (*Biological False Positive Standard Test Syphilis: BFPSTS*) è legata quasi sempre ad anticorpi antifosfolipidi che sono presenti in numerose condizioni (lebbra, tbc, polmonite pneumococcica, endocardite batterica subacuta, scarlattina, rickettsiosi, epatiti, mononucleosi infettiva, gravidanza, età avanzata, etc.), ma soprattutto in una serie di malattie non infettive come il lupus eritematoso sistemico, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, l'artrite reumatoide, le connettiviti, etc. È stato possibile precisare come esistano false positività di tipo episodico e transitorio (queste, in genere, associate a infezioni) e altre persistenti o croniche. Queste ultime si associano di solito a malattie autoimmuni, quali lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide: a volte possono precedere, anche di molti anni, l'evidenza clinica di LES e di altre malattie autoimmuni.

Anche la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (v.), un'entità clinica caratterizzata da trombosi, trombocitopenia, aborto ricorrente (di frequente osservazione anche in soggetti che non soddisfano i criteri diagnostici di LES), presenta nel siero anticorpi anticardiolipina e quindi la falsa positività delle reazioni basate su antigeni lipoidei (Valesini e Balsano, 1986). È stata poi dimostrata la presenza, in pazienti affetti da LES, di un anticorpo definito LAC (lupus-anticoagulante) che è un particolare anticorpo antifosfolipidi con specificità molto simile a quella degli anticorpi anticardiolipina: anche in queste condizioni si ha la falsa positività delle reazioni basate su antigeni lipoidei.

Come metodica sperimentale per lo studio degli anticorpi anticardiolipina è stata impiegata da Harris *et al.* (1983) una tecnica radioimmunologica che si è dimostrata 400 volte più sensibile della reazione VDRL.

Anche per le prove di fluorescenza con adsorbimento e di microemoagglutinazione sono stati riportati falsi positivi in casi di malattie autoimmuni, *herpes genitalis*, abuso di stupefacenti; secondo alcuni AA., molti dei risultati falsi positivi nei test treponemici sono imputabili a fattori tecnici.

Scelta e significato dei vari test diagnostici per la sifilide

Nella s. primaria il test di scelta è quello di identificazione diretta, con osservazione in campo oscuro o, preferi-

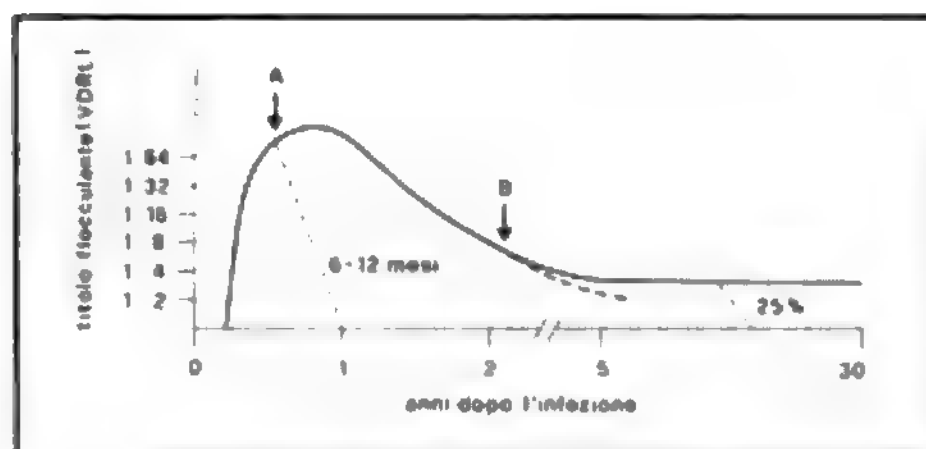



Fig. 25. Saggio VDRL nella s. Schema esemplificativo delle modificazioni del titolo flocculante nel corso della malattia. La linea nera continua rappresenta l'andamento del titolo anticorpale nella s. non trattata. Le linee tratteggiate mostrano la diminuzione del titolo in seguito a trattamento; si noti la loro diversa pendenza in caso di trattamento precoce (A) o tardivo (B). Nel 25% dei casi il titolo si negativizza spontaneamente (estrema destra). (*Da G. Hart, ridisegnata e modificata*).

bilmente, in microscopia a fluorescenza in caso di lesioni orali. L'efficacia del trattamento sarà successivamente valutata con il test di flocculazione (VDRL), eseguito quantitativamente.

I test di fluorescenza con adsorbimento (FTA-ABS) e di microemoagglutinazione (MHA-TP) divengono positivi nella s. primaria e tali rimangono generalmente per tutta la vita del paziente, indipendentemente dal trattamento (a meno che questo non sia molto precoce). Pertanto, essi sono inadeguati a seguire la risposta del paziente al trattamento e una loro valutazione quantitativa è priva di utilità, a parte le metodiche successivamente messe a punto per evidenziare e titolare le IgM (ad es. la 19S IgM-FTA; IgM ELISA [Tringali *et al.*, 1986]).

Il test di flocculazione si positivizza anch'esso durante

TAB. II. SENSIBILITÀ (%) DI ALCUNI TEST SIEROLOGICI PER LA SIFILIDE PRIMARIA*

(da G. Hart, modificata)

Flocculazione (VDRL)	Microemoagglutinazione (MHA-TP)	Fluorescenza con adsorbimento (FTA-ABS)
72,5	72,5	98,2
75,7	—	86,4
68,5	82,3	91,5
69,7	88,6	97,5
62,2	83,3	81,1

* In tutti i casi, l'esame in campo oscuro era positivo.

la s. primaria, raggiungendo rapidamente un picco che rimane costante nel primo anno di infezione, per diminuire lentamente e negativizzarsi spontaneamente in circa il 25% dei casi. Il titolo è influenzato dal trattamento, nel senso che in seguito a terapia esso diminuisce con velocità proporzionale alla durata della malattia prima del trattamento (fig. 25); rappresenta, pertanto, il test di elezione per controllare la terapia, assieme a quelli che titolano direttamente le IgM.

Nella s. secondaria si applicheranno i test sierologici, che in questa fase hanno una sensibilità del 100% e precisamente la VDRL, la FTA-ABS e la MHA-TP.

La tab. II riporta la sensibilità comparativa dei test di flocculazione, di microemoagglutinazione e di fluorescenza con adsorbimento riferita da vari AA. per casi di s. primaria, tutti risultati positivi all'esame diretto in campo oscuro. Nella s. secondaria non trattata, per tutti e tre i test è riportata una sensibilità del 100%. Nella s. tardiva sintomatica i valori di sensibilità riportati sono: 70% per la flocculazione, 93,5-100% per la microemoagglutinazione e 100% per la fluorescenza con adsorbimento.

La specificità dei tre test è riportata nella tab. III, i cui dati sono stati ottenuti su sieri sottoposti in parallelo ai tre saggi.

Quanto all'applicazione dei test sierologici al liquor cefalorachidiano (v. LIQUOR, VIII, 2217) per la diagnosi della neurosifilide, la prova di flocculazione è molto specifica, ma poco sensibile, mentre il test di fluorescenza con adsorbimento (FTA-ABS) è più sensibile ma meno specifico. Inoltre, il titolo flocculante persiste a lungo anche dopo un trattamento efficace, e non rappresenta pertanto, nel caso del liquor, un buon indicatore della risposta alla terapia. Alle prove sierologiche sul liquor occorre, perciò, affiancare altre prove; tra queste, in primo luogo, la conta cellulare sembra essere quella più correlata con l'andamento della malattia e con gli effetti della terapia.

Per quanto riguarda la diagnosi di s. congenita, tentativi di utilizzare un test di fluorescenza con adsorbimento in grado di rivelare anticorpi della classe IgM nel neonato sono ancora oggetto di discussione; al riguardo risultati migliori sembrano ottenersi con l'impiego della IgM-ELISA. La misura del titolo flocculante una volta al mese nei primi 3 mesi di vita rimane per ora la condotta di scelta: la diminuzione del titolo (che scompare nel bambino non luetico dopo 6-12 settimane, mentre le reazioni TPHA e FTA-ABS rimangono positive per circa 6 mesi) depone per la presenza di anticorpi materni (com'è noto, anticorpi della classe IgG passano attraverso la placenta dalla madre al feto); la costanza o l'aumento del titolo depongono per l'infezione luetica nel bambino.

Le scelte e l'utilizzazione pratica dei test diagnostici sopra descritti nelle varie situazioni cliniche della s. sono riportate nella tab. IV.

TAB. III. SPECIFICITÀ (%) DI ALCUNI TEST SIEROLOGICI PER LA SIFILIDE

(da G. Hart, modificata)

Natura dei sieri	N. dei sieri	Flocculazione (VDRL)	Microemoagglutinazione (MHA-TP)	Fluorescenza con adsorbimento (FTA-ABS)
Volontari sani	1048	99,7	99,4	99,2
Pazienti sifilitici	255	83,9	84,7	77,3
Sieri congelati di soggetti sani	187	99,5	100,0	99,5
Sieri freschi di soggetti sani	379	98,7	100,0	95,5
Sieri di suore sane in comunità	250	100,0	—	98,8

Digitized by Google

TAB. IV. INDICAZIONI PER L'USO DEI TEST DIAGNOSTICI DELLA SIFILIDE NELLA DIAGNOSI E NELLA VALUTAZIONE DEL TRATTAMENTO

	Diagnosi o tipo di intervento	
	Immediatamente	**Successivamente**
Sifilide primaria	Esame diretto in campo oscuro o in fluorescenza; inizio del trattamento se positivo	Titolo flocculante (VDRL) per *follow-up*
Sifilide secondaria	Reazione di flocculazione (VDRL); FTA-ABS; MHA-TP; inizio del trattamento se positive	Titolo flocculante (VDRL) per *follow-up*; IgM-ELISA
Persone asintomatiche appartenenti a particolari categorie (1)	Reazione di flocculazione (VDRL)	Microemoagglutinazione (MHA-TP), se la reazione di flocculazione (VDRL) è positiva
Valutazione dell'adeguatezza del trattamento per sifilide iniziale e tardiva	Titolo flocculante (VDRL) a distanza di 3, 6, 12 mesi dal trattamento; IgM-ELISA	Ripetere il trattamento se dopo 12 mesi il titolo flocculante non si è abbassato, oppure se, dopo un calo iniziale, è di nuovo aumentato; *idem* con IgM-ELISA
Persone sieropositive affette da neurosifilide	Reazione di flocculazione (VDRL) su liquor e conta cellulare su liquor	Trattare per neurosifilide se la reazione di flocculazione (VDRL) è positiva e la conta cellulare è elevata
Follow-up dopo trattamento per neurosifilide asintomatica	Conta cellulare su liquor dopo 6 settimane, 3 e 6 mesi dal trattamento	Conta cellulare su liquor 12 e 24 mesi dopo il trattamento, se la conta dopo 6 mesi è normale
Sospetto di sifilide (2)	Trattare come per sifilide primaria	Titolo flocculante 1, 3 e 6 mesi dopo il trattamento

(1) Tutte le donne gravide; persone a contatto con individui affetti da sifilide contagiosa; persone appartenenti a gruppi ad alto rischio (ad es. omosessuali) o a gruppi particolari (ad es. donatori di sangue, donatori di organi).

(2) Donne con sieropositività per sifilide scoperta in corso di gravidanza avanzata; bambini di madri affette da sifilide trattata in maniera inadeguata; persone a contatto con individui affetti da sifilide contagiosa.

TAB. V. PRINCIPALI IMPIEGHI CLINICI DELLE REAZIONI SIEROLOGICHE PER LA SIFILIDE

Diagnosi	VDRL FTA-ABS TPHA ELISA
Monitoraggio dell'infezione e della terapia	VDRL IgM-ELISA IgM-FTA-ABS
Epidemiologia e *screening* di massa	VDRL MHA-TP AMHA-TP

Per lo *screening* di un gran numero di sieri si usa la prova di flocculazione (VDRL) e se questa è positiva occorre una conferma con un test treponemico. Anche la AMHA-TP e la MHA-TP vengono impiegate negli *screenings* di massa (tab. V).

Bibliografia

Atlanta Centers for Disease Control, *Criteria and Techniques for the Diagnosis of Early Syphilis*, 1979, DHEW Publ. n. 98-376.
Barret I. D., Millns P. J., *Second World Congress on Sexually Transmitted Diseases (S.T.D.)*, Paris, 25-28 june 1986.
Brown St., Zaidi A. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1985, **253**, 1269.
D'Alessandro G., Dardanoni L., *Am. J. Syph. Gonor.*, 1953, **37**, 137.
Farshy C. E. *et al.*, *J. Clin. Microb.*, 1984, **20**, 1109.
Harris E. N. *et al.*, *Lancet*, 1983, **2**, 1211.
Hart G., *Ann. Intern. Med.*, 1986, **104**, 368.
Huber T. W., Storms S. *et al.*, *J. Clin. Microbiol.*, 1983, **17**, 405.
Hunter E. F. *et al.*, *J. Clin. Microb.*, 1982, **16**, 483.
Jaffe H. W., Kabins S. A., *Rev. Infect. Dis.*, 1982, **4** (Suppl.), 842.
Kelly R. T., in *Clinical Diagnosis and Management*, 1984, 17 ed., Saunders, Philadelphia.
Kolmer J. A., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1942, **12**, 109.
Luger A., *Bull. WHO*, 1981, **59**, 647.
Nelson R. A., Mayer M. M., *J. Exp. Med.*, 1949, **89**, 369.
Paughorn, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, **48**, 484.
Rose N. R., Friedman H., *Manual of Clinical Immunology*, 1976, American Society for Microbiology, Washington.
Schmidt B. L., Luger A., *Diagnosis of Neurosyphilis by CSF Examination*, 1980, WHO Publ. n. INT/VDT/80.360, Geneva.
Tringali G. *et al.*, *Ital. Gen. Rev. Dermatol.*, 1986, **23**, 13.
Valcsini G., Balsano N., *Medicina-Riv. EMI*, 1986, **6**, 225.
WHO Scientific Group on Treponemal Infections, *WHO Techn. Rep. Ser. 674*, 1982.

GIUSEPPE TRINGALI

Prognosi

La prognosi della s. è, in linea di massima, tanto più favorevole quanto più precocemente si è intervenuti con la terapia. Nel formulare il giudizio prognostico dell'infezione diagnosticata durante il suo periodo primario o secondario va tenuto conto degli importanti progressi realizzati nel campo terapeutico e immunosierologico, i quali consentono un efficiente trattamento e un più fine e selettivo controllo, nei tempi successivi, dell'effetto ottenuto. Tuttavia, allo stato attuale, non è ancora possibile stabilire la definitiva guarigione della s. se non sulla base di criteri statistici. Questi indicano che in un'elevatissima percentuale di sifilitici si raggiunge, in seguito a trattamento appropriato, la guarigione clinica, ma non consentono di escludere in assoluto che il singolo malato andrà esente nel futuro da manifestazioni tardive. Questa riserva, pur se di non poco momento, va peraltro contenuta entro i

Digitized by Google

suoi reali limiti. Essa è piuttosto intesa a indirizzare il curante e a persuadere il paziente della necessità di praticare periodicamente controlli clinici e sierologici, i quali consentiranno un tempestivo reintervento nel caso che l'infezione manifestasse una reviviscenza. La prognosi della s. può essere quindi di fatto considerata favorevole quando l'infezione sia diagnosticata nelle sue prime fasi e correttamente curata e quando il soggetto venga successivamente sottoposto a controllo periodico.

Maggiori riserve si impongono in presenza di manifestazioni del tipo tardivo, il cui carattere distruttivo e i cui esiti condizioneranno, in rapporto alla localizzazione e all'estensione delle lesioni, il giudizio prognostico. Questo è tanto più grave, nei casi di s. cardiovascolare e di s. nervosa, a sindrome conclamata, mentre, in virtù dell'efficienza dei mezzi terapeutici, il danno, benché inevitabile, può risultare limitato da un intervento precoce.

Per quanto si riferisce alla prognosi della s. congenita, essa è generalmente riservata nella s. congenita precoce, tanto più in caso di parto prematuro e quando già alla nascita siano presenti lesioni molteplici viscerali e manifestazioni diffuse della cute. Per di più, le cattive condizioni generali dei neonati sifilitici rendono grave la prognosi, anche in rapporto alla maggiore facilità con cui essi soccombono a malattie intercorrenti. È poi da rilevare che espressioni di patologia da organo leso potranno rivelarsi nel futuro in soggetti colpiti dall'infezione durante la vita fetale. Quanto maggiore è l'età del bambino tanto meno grave diviene il giudizio prognostico, che resta ovviamente subordinato all'intervento terapeutico.

Terapia

In un primo periodo, durato oltre 3 secoli, la terapia della s. era intesa al solo fine di far scomparire le manifestazioni in atto dell'infezione. In un periodo successivo il sifilitico veniva curato per un tempo indefinito, con cicli terapeutici stagionali o annuali. Dopo il fallimento dei tentativi di trattamento rapidamente aggressivi e sterilizzanti, si tornò al concetto di cura cronica o discontinua. Quest'ultima consisteva in un ripetuto trattamento con arsenobenzoli associati o alternati agli altri antiluetici durante il 1° anno, con intervalli di riposo fra un ciclo e l'altro, e una successiva cura di consolidamento proseguita per altri 2 o 3 anni. Con la penicillina è iniziata una nuova era della terapia antiluetica (Mahoney *et al.*, 1943).

La *penicillina* aggredisce il treponema pallido durante l'accrescimento e la divisione interferendo sulla sintesi della sua stessa parete cellulare; essa è efficace in tutti gli stadi della malattia e, per debellare l'infezione, ne è sufficiente una bassa concentrazione sierica, vale a dire 0,03 U/ml.

La cura della s. è oggi codificata dall'OMS e gli schemi terapeutici consigliati (i più recenti sono quelli del 1985) si riferiscono ai due periodi in cui può essere diviso il decorso della malattia; quello della s. di *meno di 1 anno* di durata (cioè la s. recente [*early syphilis*], che comprende la s. primaria, la s. secondaria e la s. latente) e quello della s. di *più di 1 anno* di durata (*late syphilis*, che comprende la s. latente di durata indeterminata, o comunque presente da più di 1 anno, la s. cardiovascolare, la s. tardiva benigna); a parte sta la neurosifilide. Per la s. contratta da meno di 1 anno è ritenuta sufficiente un'unica dose, per via i. m. di 2,4 milioni di unità di *penicillina G benzatina*, mentre, se l'infezione è insorta da più di 1 anno, è necessario intervenire con dosi più elevate e protratte (2,4 milioni di unità di penicillina G benzatina 1 volta alla settimana, per 3 settimane successive).

I pazienti allergici alla penicillina possono essere trattati con *tetraciclina cloridrato* (2 g al giorno, *per os*, in 4 somministrazioni, per 15 giorni in caso di s. recente, per 30 giorni se si tratta di s. di più di 1 anno di durata). Se il paziente non tollera la tetraciclina si può usare l'*eritromicina stearato* (o *etilsuccinato* o *base*) alla dose di 2 g al giorno, *per os*, suddivisi in 4 somministrazioni, per 15 giorni nella s. recente, per 30 giorni in caso di s. contratta da più di 1 anno.

I pazienti sottoposti a terapia dovranno essere seguiti con ripetuti controlli sierologici eventualmente condotti anche sul liquor nei casi di s. antica non trattata e ove siano presenti segni o sintomi che indichino il coinvolgimento del sistema nervoso.

Durante la *gravidanza* la penicillinoterapia va praticata con dosaggi corrispondenti allo stadio dell'affezione in cui la paziente si trova; nel caso che il soggetto sia allergico alla penicillina si può intervenire con l'eritromicina. La tetraciclina in gravidanza è sconsigliata per la sua potenziale tossicità sulla madre e sul figlio. I figli nati da madre sottoposta, durante la gravidanza, a terapia con eritromicina perché affetta da s. recente, dovranno essere curati con penicillina. Nelle donne gravide affette da s. recente e come tali curate, i controlli sierologici debbono essere ripetuti ogni mese per tutto il restante periodo della gravidanza e se il titolo anticorpale non subisce un significativo decremento entro 3 mesi o se anzi tende ad aumentare, è consigliato un reintervento terapeutico.

I *figli* di una donna che abbia contratto l'infezione durante la gravidanza, ma sia stata adeguatamente curata con penicillina, hanno poche probabilità di incorrere nella s. congenita. È corretto tuttavia controllare sierologicamente i neonati a 1 mese dalla nascita e, per i primi 15 mesi, ogni 3 mesi; successivamente ogni 6 mesi. Se un test sierologico è positivo all'età di 3 mesi, il bambino dovrà essere sottoposto alla terapia consigliata per la *s. congenita*. Va tenuto presente che spesso il figlio, alla nascita, può essere asintomatico e sieronegativo se la madre ha contratto l'infezione in un periodo avanzato della gestazione. Quando non si hanno notizie precise sulle cure praticate alla madre, il neonato deve essere comunque sottoposto a terapia antiluetica. Durante il periodo neonatale la terapia consigliata per la s. congenita è costituita da *penicillina G cristallina* idrosolubile 50.000 U./kg al giorno, per un minimo di 10 giorni.

Il *follow-up* sierologico a 3-6-12 mesi dopo il trattamento è necessario in tutti i pazienti affetti da s. recente e da s. congenita che siano stati sottoposti a terapia antiluetica.

Per la terapia della *neurosifilide* si rimanda alla voce relativa.

Oltre a quelli sopra indicati, che costituiscono i rimedi antiluetici classici, altri farmaci possono essere impiegati nel trattamento delle s.

Fra le tetracicline, la *doxiciclina* e la *metaciclina* sono oggi molto usate. Sia l'una che l'altra sono bene assorbite per via intestinale e per lo più non provocano effetti indesiderati. Va comunque tenuto presente che la doxiciclina, in particolare, può determinare uno stato di fotosensibilità per cui l'esposizione al sole deve essere evitata durante il trattamento e per 3 giorni almeno dopo la sua sospensione.

Un'azione antitreponemica esercita anche l'*ampicillina* (500 mg, 4 volte al giorno *per os*, per 10 giorni) che può però provocare disturbi gastroenterici. Meglio tollerata e altrettanto efficace è l'*amoxicillina*.

Le *cefalosporine* (cefaloridina, cefalexina) hanno un'azione treponemicida rilevante e sono più efficaci delle tetracicline: 1 g di cefaloridina 2 volte al giorno, per 15 giorni, è un trattamento efficace se instaurato in pazienti con funzione renale normale.

Le cefalosporine sono assolutamente controindicate in pazienti che abbiano avuto una reazione anafilattica alla penicillina: infatti, a volte (meno del 10% dei casi e soprattutto con la cefaloridina) può stabilirsi una sensibilità crociata con la penicillina.

L'uso della penicillina, che oggi costituisce il farmaco d'elezione nella terapia della s., non è privo di inconvenienti: infatti, sono note 20 differenti reazioni «avverse» da penicillinoterapia: non tutte sono allergiche, ma le reazioni allergiche sono le più comuni e clinicamente le più serie (v. PENICILLINE, XI, 1456).

Una complicanza della terapia con penicillina caratteristica anche se non esclusiva della s. è la *reazione di Jarisch-Herxheimer*, che veniva classicamente attribuita alla liberazione di sostanze tossiche conseguente alla lisi di corpi batterici causata dal trattamento antibiotico. Modernamente si tende a dare maggiore importanza alla liberazione di antigeni treponemici e agli associati fenomeni di attivazione del complemento. Essa insorge, di solito, 12 h circa dopo la somministrazione del farmaco e consiste in esacerbazione delle lesioni cutaneomucose presenti, accompagnata da febbre, cefalea, faringite, malessere, mialgie, leucocitosi con linfopenia. Per prevenire la reazione di Jarisch-Herxheimer si somministrano, di solito, corticosteroidi per via generale; essi, però, risultano efficaci per quanto riguarda la componente febbrile della reazione mentre non agiscono sull'esacerbazione delle lesioni cutanee o sull'alterazione del quadro leucocitario del sangue periferico.

Bibliografia

Degos R., *Dermatologie*, 1981, Flammarion, Paris.
Fournier A., *Traité de la syphilis*, 1898, Rueff, Paris.
Jadassohn J., *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, XV-XIX, 1927-31, Springer, Berlin, *bibl.*
Jeanselme E., *Traité de la syphilis*, 1931, Doin, Paris, *bibl.*
Lever W. F., Schaumburg-Lever G., *Histopathology of the Skin*, 1983, Lippincott, Philadelphia, *bibl.*
Lomholt G., *Syphilis, Yaws and Pinta*, in Rook A. *et al.*, *Textbook of Dermatology*, 1979, Blackwell, London, *bibl.*
Milian G., *Syphilis*, in *Nouvelle pratique dermatologique*, 1936, Masson, Paris, *bibl.*
Pinkus H., Mehregan A. H., *A Guide to Dermatohistopathology*, 1981, Appleton-Century-Crofts, New York.
Rhodes A. R., Luger A. F., *Syphilis and Other Treponematoses*, in Fitzpatrick T. B. *et al.*, *Dermatology in General Medicine*, 1979, McGraw-Hill, New York, *bibl.*
1985 STD Treatment Guidelines, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1986, **14**, 707-726.

ANTONIO TOSTI E MARIA LUISA FAZZINI

Epidemiologia

Sifilide acquisita

Nella forma acquisita la s. si trasmette quasi esclusivamente per contatto interumano diretto e soprattutto con i rapporti sessuali, incluse le varianti anogenitali e orogenitali. Sono particolarmente contagiose le lesioni floride dei periodi primario e secondario (sifilosclerosi, placche mucose, condilomi piani), mentre è praticamente trascurabile la probabilità che la malattia venga trasmessa per via sessuale dagli individui infetti da lungo tempo (4 o più anni). Con relativa facilità il contagio può realizzarsi attraverso il bacio o il semplice contatto cutaneo, mentre, a causa della scarsa sopravvivenza del *T. pallidum* nell'ambiente esterno, è estremamente difficile, anche se non impossibile, che l'infezione venga trasmessa con modalità indiretta, cioè per il tramite di oggetti contaminati. Un caso a sé rappresenta l'eventualità, rara ma documentata, che la s. venga accidentalmente contratta dal personale sanitario esposto al contatto con materiali biologici infettanti. In questi casi l'inoculazione avviene di solito per puntura della cute delle mani. Anche possibile è una s. trasfusionale, oggi peraltro divenuta assai rara per l'efficace *screening* sierologico attuato sui donatori e per l'assai breve sopravvivenza del *T. pallidum* nelle unità conservate nelle moderne banche del sangue.

Diffusa in tutte le regioni del mondo, la s. è oggi particolarmente frequente (al pari delle altre malattie veneree) nei Paesi in via di sviluppo. Ovunque, pur non venendo risparmiato alcun gruppo sociale, sono prediletti dall'affezione i soggetti di età compresa tra i 15 e i 35 anni (con un massimo tra i 20 e i 24) e quelli appartenenti alle classi sociali meno agiate, di minore istruzione e di più limitate risorse economiche. Naturalmente, la malattia è assai più frequente nei soggetti con elevato numero di partner sessuali, specie se occasionali. Negli ultimi anni, in diversi Paesi occidentali, gli omosessuali di sesso maschile hanno costituito uno dei gruppi maggiormente colpiti. Ad es., negli U.S.A., per i quali sono disponibili i risultati di ricerche molto accurate, sembra che, almeno in alcune aree metropolitane, da 1/3 alla metà dei casi di s. primaria e secondaria riguardi omosessuali maschi. In relazione a ciò, negli ultimi tempi si è modificata, in quel Paese, la stessa distribuzione della malattia fra i sessi, passata, nel periodo 1965-1985, da 1,6 a 3 uomini colpiti per ogni donna affetta.

L'incidenza e la prevalenza globali della s. nelle varie aree geografiche sono in realtà difficili da valutare con esattezza, sia perché, in molti dei Paesi più colpiti, che sono — come già detto — i più poveri, la carenza di strutture e servizi sanitari non consente la diagnosi di una parte rilevante dei casi, sia perché, anche in molti Paesi sviluppati, viene regolarmente denunciata solo una minoranza dei casi accertati. A ciò si aggiunga che l'affezione, nel corso degli anni, tende a subire, sul piano epidemiologico, fasi alterne di attenuazione e recrudescenza, peraltro non sempre riconducibili a fattori ambientali evidenti. Così, ad es., in Europa e nell'America settentrionale il grado di diffusione della malattia ha subito negli ultimi decenni notevoli variazioni, raggiungendo un massimo durante la II Guerra Mondiale (in relazione ai gravi dissesti sociosanitari di origine bellica), un minimo negli anni 1950-55 (successivo all'entrata in uso della penicillina) e un lento, graduale aumento negli anni seguenti (attribuibile, almeno in parte, ai modificati e più liberi costumi sessuali).

Per tornare all'esempio degli U.S.A., basti in proposito ricordare come il numero annuo dei casi segnalati abbia raggiunto durante la guerra le 600.000 unità e sia sceso intorno al '55 a sole 6000, per risalire a 25.000 nel 1970 e oscillare in seguito tra le 20.000 e le 30.000.

A partire dagli anni '80 si è notata, in vari Paesi, una chiara inversione di tendenza, con un lento ma costante declino dei casi riportati (ad es., in Inghilterra si è passati dal 4866 casi del '78 ai 3929 dell''82). Per quanto riguarda l'Italia, l'incidenza della s., dopo un minimo postbellico nel 1954 (1824 casi registrati) ha raggiunto il massimo valore nel 1961 (8065 nuovi casi denunciati, pari a 1,6 ogni 10.000 abitanti) per declinare poi regolarmente. L'incidenza attuale si aggira intorno a 2500 nuovi casi registrati ogni anno. Si ritiene peraltro che, come altrove, l'incidenza effettiva dell'affezione sia almeno doppia di quella «ufficiale».

Ovunque in rapida diminuzione, se non del tutto trascurabile, è nei Paesi sviluppati la mortalità da s. (200 soli casi negli U.S.A. nel '76).

Caratteristiche epidemiologiche particolari, che meritano un cenno a parte, presenta la cosiddetta *s. endemica* o *s. non vene-*

rea, anche nota con la denominazione, di origine mediorientale, di *bejel*. Diffusa soprattutto in Africa, in Medio Oriente, nei Balcani e in alcune regioni dell'Asia Centrale, questa forma di s., forse favorita da ipovitaminosi e carenze nutritive croniche, colpisce soprattutto le popolazioni rurali viventi in condizioni estreme di povertà e sovraffollamento e in assenza delle più elementari misure igieniche. La maggior parte dei casi riguarda i bambini, che si infettano per contatto diretto con i propri coetanei o anche attraverso oggetti e utensili contaminati. Viceversa, è rara la trasmissione della malattia per via sessuale. Il quadro clinico è in genere dominato da manifestazioni cutanee e mucose analoghe a quelle del periodo secondario della s. classica, nonché, in alcuni casi, da lesioni di tipo gommoso. La sierologia e l'immunologia dell'infezione non si discostano da quelle della s. classica, così come gli aspetti prognostici e terapeutici.

Sifilide congenita

La s. congenita viene contratta *in utero* per passaggio transplacentare di *T. pallidum* veicolato dal sangue materno. Tale passaggio, che avviene di solito non prima del IV mese di gravidanza, si verifica nel 70-100% dei casi di s. materna primaria o secondaria non trattata, mentre è molto più raro in corso di s. tardiva. Poiché un'adeguata terapia, se eseguita già dai primi mesi di gravidanza, evita di norma l'infezione del prodotto del concepimento, l'incidenza della s. congenita varia nei diversi Paesi in funzione, tra gli altri fattori, del grado di assistenza medica delle gestanti. Per tali ragioni, la s. congenita è oggi divenuta assai rara, per non dire eccezionale, in Europa e in Nord America (163 casi registrati nel Regno Unito nel 1973, 360 nel 1966 negli U.S.A., 166 nel 1955 in Italia).

Profilassi

Per la profilassi della s. si rinvia alla trattazione unitaria sulla profilassi delle malattie veneree svolta nella voce VENEREE MALATTIE.

Bibliografia

Per la bibliografia v. col. 265 e col. 269.

GIUSEPPE TRINGALI

SIGMA: v. INTESTINO TENUE E CRASSO (VII, 2142).

SIGMOIDITI

F. *sigmoidites*. - I. *sigmoiditis*. - T. *Sigmoiditiden*. - S. *sigmoiditis*.

Per *sigmoiditi* si debbono intendere gli stati infiammatori, acuti o cronici, che interessano il sigma colico in modo esclusivo o prevalente. La s. fu descritta per la prima volta, a Ginevra, nel 1893, da Mayor; Patel, nel 1933, ne fece oggetto di una relazione al Congresso di chirurgia francese. Allo stato attuale delle conoscenze, è difficilmente accettabile un'autonomia nosografica delle s. e, in effetti, esse non trovano alcuno spazio nella moderna trattatistica gastroenterologica.

Sul *piano etiologico*, tutte le infezioni, batteriche, virali, micotiche e protozoarie, che interessano il tratto digestivo inferiore, ledono il sigma, senza che alcuna di esse dimostri un'affinità elettiva ed esclusiva per questo settore colico. La colite ulcerosa (v.) e il morbo di Crohn (v. ENTERITE REGIONALE [V, 2168]; INTESTINO TENUE E CRASSO, *colite granulomatosa* [VII, 2295]), così come le altre forme minori, che costituiscono quel coacervo morboso che va sotto il nome ingl. di *Inflammatory Bowel Diseases*, colpiscono il sigma insieme ai settori contigui, sia quando tendono a restare segmentarie che quando, invece, assumono una tendenza estensiva.

Sul *piano patogenetico*, le s. meritano però una considerazione particolare, nell'ambito della patologia flogistica del colon. Il sigma ha indubbiamente una precisa caratterizzazione anatomica e funzionale, rispetto agli altri settori colici. Esso, infatti, si distingue dai settori contigui, non solo perché ha un minore calibro e una mobilità endoperitoneale legata alla presenza di un meso, ma soprattutto perché è dotato di una completa guaina muscolare longitudinale (non raccolta in tenie come i settori colici prossimali) e di una struttura muscolare circolare più serrata ed efficiente rispetto ai settori contigui. Da un punto di vista funzionale, il sigma non è sede di attività digestiva né di evidente flusso di assorbimento (come tutti i settori prossimali), non ha funzione di contenimento del materiale che a esso arriva (con prosciugamento e modellamento, come nel colon discendente) ma anzi reagisce alla presenza prolungata di materiale con secrezione mucinica e con frammentazione di esso; è sicuramente un settore sensitivo nella sua parte prossimale, responsabile della sensazione di impellenza evacuatoria, ed è un settore motorio che, attraverso un ipertono prossimale e un accorciamento diffuso, è capace di imprimere una spinta propulsiva a quanto arrivi al suo imbocco. Per queste peculiarità anatomiche e funzionali, il sigma appare particolarmente esposto a conseguenze lesive (diverticoli, polipi, flogosi estensiva transparietale con reazioni perivisceritiche e peritonitiche confinate), in conseguenza di che dimostra una maggiore evidenza sintomatica rispetto ai settori colici contigui.

In realtà, l'interessamento flogistico del sigma si rivela con una *sintomatologia* abbastanza ben riconoscibile: *a*) accentuazione dell'impellenza evacuatoria, con premiti ed evacuazioni frazionate e ripetitive; *b*) mixorrea, sino a quando non si abbia un danno grave della mucosa; *c*) dolore viscerale (sordo) o somatico (tenesmo) a proiezione ipogastrica, con irradiazione frequente sia alla fossa iliaca destra che a quella sinistra. La presenza di una s., sul piano clinico obiettivo, si rivela con una dolorabilità e pastosità della frequente corda colica sinistra, con una eventuale sua estensione pelvica.

Sul piano strumentale, le s. si rivelano *radiologicamente* con un restringimento e accorciamento del lume sigmoideo, con pliche più evidenti e ispessite o con scomparsa di esse, con una lacunosità del riempimento baritato per commistione mucinica; con l'ecografia si può rivelare l'ispessimento della parete del sigma e la presenza di raccolte o masse periviscerali; con l'endoscopia, soprattutto, si ha la possibilità di documentare, morfologicamente e biopticamente, la presenza, l'entità e le caratteristiche dell'interessamento flogistico sigmoideo.

In una possibile sistemazione nosografica delle s., solo due forme meritano tuttora una qualifica di flogosi sigmoidea isolata ed esclusiva: la *s. diverticolare* e la *s. dischettica*.

La *s. diverticolare* si verifica solo quando la diverticolosi evolve verso una vera malattia diverticolare; l'ispessimento progressivo dello strato muscolare (*myochosis*) porta ad un restringimento e a un accorciamento sensibile del settore sigmoideo, premessa indispensabile di una stasi settoriale ipertonica, al danno mucoso e alla penetranza flogistica transparietale.

Nella malattia diverticolare evolutiva, la s. non rappresenta una tappa obbligata ma è certamente un fattore accelerante e aggravante l'evoluzione morbosa. La gravità del danno mucoso, sino ad aspetti di tipo ulcerativo-iperplasico, e l'entità dei disordini irrorativi, con stasi venulare analoga a quella della colite ischemica, imprimono alla s. diverticolare una peculiarità morfologica e

una difficile trattabilità medica (per ulteriori dettagli v. INTESTINO TENUE E CRASSO, *malattia diverticolare del colon* [VII, 2317]).

La *s. dischettica* si verifica quando l'incapacità espulsiva è particolarmente accentuata (senescenza, psicopatie gravi, abuso protratto di psicofarmaci o di spasmolitici) e l'accumulo fecale investe, oltre all'ampolla rettale, anche il sigma distale. È necessario considerare che, mentre l'ampolla rettale è dotata di un'ampia *compliance* e tollera senza sofferenza il permanere di feci abbondanti, il sigma distale dilatato reagisce funzionalmente (premiti, mixorrea, falsi bisogni o falsa diarrea) e presenta una sofferenza della mucosa di tipo superficiale, non ulcerativo, ma con tendenza tardiva all'involuzione atrofica e alla selettiva impregnazione melanotica del chorion.

Da un punto di vista terapeutico, l'interessamento flogistico sigmoideo non comporta peculiari orientamenti farmacologici; le particolari caratteristiche di questo settore colico e gli aspetti che vi assume la flogosi, impongono però una particolare cura nell'evitare o limitare il ristagno (con farmaci idratanti e spasmolitici) e la mixorrea con locale ipermicrobismo (con adsorbenti e antibiotici), spiegano l'inutilità delle medicazioni locali per clisma e giustificano, purtroppo, la non rara necessità di ricorrere a soluzioni terapeutiche chirurgiche. V. anche: DISCHEZIA (V, 272); STIPSI.

Bibliografia

Allan R. N., Keighley M. R. B. *et al.*, *Inflammatory Bowel Diseases*, 1983, Churchill Livingstone, Edinburgh.
Eastwood M. A., *Colon Function*, in *Scientific Foundation of Gastroenterology*, 1980, Heinemann, London.
Höchter W., Kühner W., Ottenjann R., *Gastroenterology*, 1983, **30**, 211.
Rachet J., Busson A., *Maladies de l'intestin et du peritoine*, 1955, Flammarion, Paris.

GIORGIO NAVA

SILICIO

F. *silicium*. - I. *silicon*. - T. *Silicium*. - S. *silicio*.

Proprietà e principali composti

Elemento appartenente al IV gruppo del sistema periodico (v. ELEMENTI CHIMICI). Simbolo: Si; n. a. 14; p. a. 28,086; p. f. 1420 °C; p. e. 3280 °C; d 2,42 (a 20 °C). Il Si può esistere in tutti gli stati di ossidazione da +4 a −4. Del Si esistono 3 isotopi naturali stabili: ^{28}Si, ^{29}Si, ^{30}Si, la cui abbondanza è, rispettivamente, del 92,18%, 4,71%, 3,12%. Isotopi artificiali del Si sono: ^{25}Si, ^{26}Si, ^{27}Si, ^{31}Si, ^{32}Si (emissione: radiazioni β^+ e β^-).

Il Si non si trova in natura allo stato libero ma sotto forma di *anidride silicica* (*silice*) e di *silicati*; la maggior parte delle rocce che costituiscono la crosta terrestre sono composte da silice e silicati; in molte acque naturali si trova allo stato colloidale.

Per abbondanza, il Si occupa il 6° posto nell'universo, dopo H, He, O, C, N. Nella crosta terrestre è l'elemento più abbondante dopo l'ossigeno (30,5%).

Il Si si prepara per riduzione della silice; può presentarsi come polvere bruna, apparentemente amorfa, o cristallizzato, nero, splendente, piuttosto duro (7 della scala di Mohs).

Il Si presenta carattere debolmente elettronegativo; nella maggior parte dei suoi composti si comporta da tetravalente; scaldato all'aria brucia con incandescenza formando silice; reagisce col fluoro a temperatura ordinaria e con altri alogeni solo ad alta temperatura. Ad alta temperatura si combina con azoto formando gli *azoturi*, con carbonio formando *carburo di Si* (*carborundo*) e con alcuni metalli formando *siliciuri*. È solubile nell'ac. fluoridrico e ad alta temperatura reagisce con ac. cloridrico gassoso formando *tetracloruro di Si e silicocloroformio*. Si scioglie nella soda e nella potassa caustiche formando i rispettivi *silicati*.

Il Si preparato con altissime qualità di purezza — raggiungibili attraverso procedimenti sofisticati realizzati anche su scala industriale — viene attualmente utilizzato nella produzione dei dispositivi elettronici (semiconduttori) che sono alla base dello sviluppo dell'industria degli elaboratori elettronici.

Il Si trova impiego importante anche nell'industria di produzione di ferro e acciaio per le sue caratteristiche di formare leghe (siliciuri) con la maggior parte degli elementi chimici.

Il Si forma con l'idrogeno gli *idruri di Si*, detti *silani*, che hanno la formula generale Si_nH_{2n+2}, analoga a quella della serie delle paraffine. Tra i composti alogenati del Si, oltre al tetracloruro e al tetrafluoruro, ricordiamo l'*ac. fluosilicico*, H_2SiF_6, e i *fluosilicati*.

Dei composti ossigenati del Si, l'*anidride silicica* o *silice* è abbondantissima in natura; si trova allo stato amorfo e in tre differenti forme cristalline di cui la più diffusa è il *quarzo*; la sabbia del mare è formata in gran parte da silice.

Dall'anidride silicica si possono derivare l'*ac. o-silicico*, H_4SiO_4, e il *m-silicico*, H_2SiO_3. Si conoscono poi numerosi *acidi polisilicici*, attraverso i corrispondenti sali o silicati naturali, che si suppongono formati dalla condensazione di 2 o più molecole di ac. o-silicico con la perdita di una o più molecole d'acqua. I silicati si possono dividere in 3 classi principali: i minerali a struttura compatta, dura, simili nelle loro proprietà al quarzo, tra cui l'*ortoclasio*, la *leucite*, il *lapislazzuli*; i minerali lamellari come la *mica*, il *talco*, la *caolinite* (*argilla*); i minerali fibrosi come l'*asbesto*.

Infine tra i composti del Si ricordiamo i *siliconi*, derivati organici di sintesi nei quali il Si si trova combinato con l'ossigeno e con radicali arilici o alchilici; il più semplice è il *metilsilicone*, ma si può preparare un gran numero di siliconi sostituendo il metile con altri radicali organici. Tutti i siliconi sono più o meno polimerizzati e dal grado di polimerizzazione dipende la viscosità del composto; i polimeri più bassi sono generalmente oli viscosi; aumentando il grado di polimerizzazione il prodotto diviene sempre più viscoso per prendere infine caratteri resinosi.

I siliconi fluidi, per le loro caratteristiche chimicofisiche, spesso vengono preferiti agli oli minerali per importanti applicazioni pratiche (lubrificanti, fluidi ammortizzanti).

Da siliconi fluidi modificati derivano gli elastomeri siliconici (gomme al silicone) di cui una proprietà interessante è la loro non reattività con i fluidi e i tessuti biologici. Questi polimeri sono stati usati come materia prima per la realizzazione di protesi impiegate in numerose operazioni chirurgiche (collegamenti di vasi sanguigni, valvole cardiache, *pacemakers*, cannule, etc.).

Le resine siliconiche, per le loro peculiari caratteristiche elettriche (alta costante dielettrica) e meccaniche (resistenza agli agenti chimici) hanno trovato molte applicazioni nel campo elettrico, elettronico, meccanico.

Biochimica

Il Si, che in misura tanto considerevole contribuisce alla costituzione della crosta terrestre, si trova in relativamente bassa concentrazione nei tessuti animali. Esso è tuttavia abbondante in molte piante, specialmente nelle *graminacee* e nelle *equisetacee* dotate di formazioni silicose epidermiche. Si e silicati sono gli elementi minerali principali di certe formazioni solide di sostegno e di protezione: le membrane delle diatomee, le spicule di certe spugne, lo scheletro di certi protozoi (*radiolari*).

Nei mammiferi il Si contribuisce alla consistenza di alcune fanere, come unghie e peli.

Particolarmente ricchi di Si sono il cristallino e la *gelatina di Wharton* del cordone ombelicale. Il Si si trova in piccolissima quantità (pochi milligrammi per 100 g di materia secca) anche nel fegato, nei muscoli, nel rene, nel pancreas, nel corpo vitreo e nel polmone; in questo, a volte, in quantità anche relativamente notevole (*silicosi* [v. PNEUMOCONIOSI] dei minatori). Si deve però distinguere tra Si di composizione e Si di interposizione; così, il Si che si trova nel polmone dell'uomo e degli animali e in altri organi (visceri, muscoli) non è Si di costituzione, ma accidentale, di interposizione.

Carlisle (1972) scoprì che i pulcini in mancanza di Si presentavano ritardo nello sviluppo dello scheletro e deformazioni craniche.

Lo stesso A. mise pure in evidenza che elevate concentrazioni di Si (0,5%) potevano essere presenti nelle specifiche regioni, abbastanza ristrette, della calcificazione attiva, cioè nell'area di crescita dell'osso giovane. Nello stesso tempo, Schwarz e Milne trovarono che i ratti in carenza di Si mostravano rallentamento di crescita e deformazione nello scheletro. Queste osservazioni portarono alla conclusione che il Si doveva essere considerato un elemento essenziale.

Il Si è presente nel sangue intero umano a concentrazioni medie intorno a 1,5 mg/l, nel siero a concentrazione media intorno a 0,3 mg/l, nelle urine a concentrazione media intorno a 10 mg/l, che aumenta mediamente intorno a 16 mg/l nei pazienti con silicosi.

Il Si introdotto in eccesso e assorbito nel circolo sanguigno viene rapidamente eliminato attraverso i reni. Gli erbivori ingeriscono quantità molto elevate di Si con la dieta e ne espellono con le urine da 10 a 30 volte di più dei carnivori.

V. anche: BIOELEMENTI.

Il Si trova limitato impiego in terapia come antiacido (sotto forma di trisilicato di magnesio, V. ANTIACIDI) e come veicolo in varie preparazioni farmaceutiche (sotto forma di ac. silicico colloidale in compresse, capsule, supposte).

Per la patologia da Si, V. PNEUMOCONIOSI, *silicosi* (XII, 12).

Bibliografia

Carlisle E. M., *Fed. Proc.*, 1972, **31**, 700.
Carlisle E. M., *Science*, 1972, **167**, 279.
Reinhold J. C., *Clin. Chem.*, 1975, **21**, 476.
Schwarz K., Milne D. B., *Nature*, 1972, **239**, 333.

RED.

SILICONI: V. SILICIO.

SILICOSI: V. PNEUMOCONIOSI (XII, 12).

SILOS, MALATTIA DA

F. *maladie des silos.* - I. *silo filler's disease.* - T. *Silokrankheit.* - S. *enfermedad de los trabajadores de silos.*

I silos sono contenitori di quantità più o meno grandi (da poche fino ad alcune centinaia di metri cubi) di svariate sostanze, principalmente cemento, cereali, foraggi. A parte il rischio di infortuni, comune a tutti i silos, specialmente nelle operazioni di carico, i silos di cereali e di foraggi presentano particolari pericoli per la salute, accresciuti dalla moderna tendenza di costruire silos di grande capacità e a sempre maggiore tenuta di aria.

La malattia da silos è un'intossicazione da gas nitrosi. I nitrati contenuti nei cereali e nei foraggi, specialmente a causa delle concimazioni con concimi azotati, per la fermentazione che avviene, appunto, nei silos, si trasformano in nitriti e ossigeno. I nitriti si combinano con acidi organici contenuti nel materiale insilato, formando ac. nitroso. Quando la temperatura nei silos aumenta durante la fermentazione, l'ac. nitroso si decompone in acqua e gas nitrosi (specialmente NO_2 e N_2O_4).

Il processo di formazione di gas nitrosi inizia quasi subito dopo l'insilamento e continua per almeno 10 giorni. Se un operatore entra in un silos di cereali o foraggi riempito da pochi giorni, è esposto all'inalazione di gas nitrosi in concentrazioni molto più elevate delle massime tollerabili (3 ppm); si sono misurate concentrazioni fino a 4000 ppm. Nei polmoni i gas nitrosi reagiscono con l'acqua formando ac. nitrico, causa dei danni polmonari. Questi dipendono dall'intensità e dalla durata dell'esposizione. Per esposizioni intense si sviluppa un edema polmonare che può portare a morte rapidamente, o persistere per giorni. La morte immediata può anche essere dovuta a mancanza di ossigeno, perché i gas nitrosi, più pesanti dell'aria, si accumulano nella zona respiratoria del colpito, spesso assieme a CO_2 proveniente dalla fermentazione, scacciando l'ossigeno. L'edema polmonare si accompagna a tosse, dispnea, febbre, infiltrati polmonari bilaterali e grave progressiva insufficienza respiratoria. La sintomatologia può attenuarsi e anche scomparire, specie con la terapia cortisonica e la somministrazione di ossigeno, ma può anche, dopo un certo periodo di quasi latenza, svilupparsi in quella di una polmonite interstiziale, con ombre nodulari alla radiografia del polmone e insufficienza polmonare più o meno marcata.

Istologicamente si riscontra spesso un quadro di bronchiolite obliterante. Per esposizioni lievi e di breve durata la sintomatologia può limitarsi a irritazione degli occhi e delle prime vie aeree. Nei casi acuti sono state osservate anche metemoglobinemie cospicue.

Nei silos rimasti chiusi per un certo tempo, è anche probabile un accumulo eccessivo di anidride carbonica, che può produrre sintomi di asfissia.

Le misure di prevenzione consistono, essenzialmente, nel non entrare nei silos prima di 2 settimane dal loro riempimento, nel ventilare abbondantemente il silos prima di entrarvi e nel misurare, se possibile, la concentrazione dei gas nitrosi prima di entrare.

Un ulteriore pericolo è rappresentato dall'impiego di fumiganti e pesticidi, spesso impiegati sotto forma di una miscela costituita dall'80% di CCl_4 e dal 20% di CS_2. La sintomatologia dell'avvelenamento da questi vapori ha inizio con malessere, cefalea, vertigini, bruciore agli occhi, nausea, vomito: nei casi più gravi segue ittero tossico da necrosi epatica, e/o nefrosi, con albuminuria, cilindruria, oliguria, iperazotemia; la sintomatologia può condurre a morte entro pochi giorni o 1-2 settimane, o attenuarsi e scomparire più o meno completamente. Si ricorda che i limiti massimi tollerabili sono, per il tetracloruro di carbonio 5 ppm, e per il solfuro di carbonio 10 ppm.

Bibliografia

American Conference of Governmental Industrial Hygienists, *Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents in the Workroom Environment for 1984-85*, Cincinnati.
Fleetham J. A., Munt P. W., Tunnicliffe B. W., *Can. Med. Assoc. J.*, 1978, **119**, 482.
Gailitis J., Burns L. E., *N. Engl. J. Med.*, 1958, **258**, 543.
Horvath E. P. *et al.*, *J. Occup. Med.*, 1978, **20**, 103, *bibl.*
Leig G., Davis W. N. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1958, **24**, 471.
Morrissey W. L., Gould I. A. *et al.*, *Respiration*, 1975, **32**, 81.
Piccot F., in *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, vol. 2, 1983, Ufficio Internazionale del Lavoro, Ginevra, p. 2045.

ENRICO C. VIGLIANI

SIMBIOSI

F. *symbiose.* - I. *symbiosis.* - T. *Symbiose.* - S. *simbiosis.*

Termine coniato da H. A. de Bary per indicare quelle speciali condizioni di vita associata di un'alga (cloroficea o schizoficea) con un fungo (in genere un ascomicete, ma anche un basidiomicete), che si realizzano tipicamente nei licheni. In senso più generale il termine è adottato in biologia per indicare una forma di associazione o un rapporto di dipendenza più o meno stretta, molto spesso ob-

Digitized by Google

bligato, tra due organismi di specie diversa (siano essi animali o piante, unicellulari o pluricellulari), che si realizza in relazione alla conquista del nutrimento e dello spazio indispensabile all'esistenza. È pertanto facilmente intuibile come tale fenomeno sia estremamente diffuso in natura, tanto da poter affermare che non esistono gruppi di organismi viventi in cui la simbiosi non si manifesti in qualche forma.

Nella s. i rapporti tra i due conviventi, o simbionti, e le loro interrelazioni reciproche sono di diverso grado: l'associazione può essere temporanea o permanente, più o meno strettamente specifica, obbligatoria o facoltativa; può inoltre causare vantaggio (raramente svantaggio) a entrambi i simbionti o, più spesso, arrecare vantaggio a uno solo di essi senza causare danno all'altro, oppure con leggero o grave danno per quest'ultimo. In particolare, i termini *mutualismo*, *inquilinismo*, *commensalismo* e *parassitismo* indicano, seppure in modo schematico, le diverse possibili forme in cui si manifesta il fenomeno della s. Nel *mutualismo*, la s. per antonomasia, la vita in comune procura un reciproco vantaggio a entrambi i simbionti; nell'*inquilinismo* e nel *commensalismo*, invece, in relazione al beneficio di uno spazio comune (riparo a scopo protettivo) o all'utilizzazione comune degli alimenti, uno soltanto dei due membri beneficia dell'associazione, senza che vi sia danno per l'altro; nel *parassitismo* o s. antagonista, infine, la convivenza dei due simbionti è a tutto vantaggio di uno, il parassita, e a danno dell'altro, l'ospite, che ne risulta talora soccombente. È chiaro che tale distinzione, importante nelle sue linee teoriche, sulla base dei rapporti che intercorrono tra i simbionti, non è sempre così netta e definita proprio per la facilità con cui il tipo e il grado dei rapporti che si stabiliscono possono modificarsi nelle diverse circostanze. Talora, ad es., uno stesso organismo, in ambienti diversi, può comportarsi ora come parassita, ora come semplice commensale: è il caso dei due emoflagellati *Trypanosoma brucei gambiense* e *T. b. rhodesiense* che, pur dimostrandosi assai patogeni per l'uomo, causando l'insorgere della gravissima malattia del sonno, non esercitano invece alcun danno o lesione nelle antilopi e in altri mammiferi selvatici, loro ospiti abituali. In altre situazioni poi, ciò può realizzarsi, in momenti diversi, addirittura nello stesso ospite, come, ad es., accade per alcuni ceppi patogeni di *Entamoeba histolytica*: questo protozoo, infatti, oltre a poter vivere a lungo soltanto come semplice commensale nel lume intestinale dell'uomo, può anche virulentarsi improvvisamente nella forma istolitica, causando estese lesioni tessutali e gravi episodi di dissenteria. Cosa determini tutto ciò è in gran parte ignoto, anche se la risposta immune dell'ospite sembra svolgere un ruolo particolarmente importante nel mantenimento del delicato equilibrio tra i simbionti.

Questi episodi aiutano certamente a far comprendere, in termini di evoluzione, come in natura sia sempre possibile il passaggio da un certo tipo di s. a un'altro e come questo avvenga sempre per gradi quasi impercettibili interessando costantemente entrambi i simbionti. In genere si usa ammettere che l'associazione biologica, partendo dal mutualismo, evolva verso l'inquilinismo e il commensalismo e quindi verso il parassitismo, tuttavia non deve essere neppure sottovalutata la possibilità di un processo inverso, legato alla selezione di parassiti sempre meno patogeni e di ospiti sempre più resistenti, che permettono alla s. di evolvere sino alla forma mutualistica.

Tra i casi di mutualismo che si realizzano tra organismi vegetali, oltre alla già citata associazione dei licheni, si può ricordare quella che i batteri radicicoli, riuniti in fitte colonie formanti tubercoli, realizzano con le radici delle leguminose: gli schizomiceti, mentre si sviluppano come organismi eterotrofi utilizzando i sali minerali presenti e gli idrati di carbonio prodotti dalla pianta attraverso la fotosintesi, contemporaneamente fissano l'azoto atmosferico, favorendo la crescita della leguminosa anche in terreni poveri di composti azotati, che, tra l'altro, risultando così arricchiti, possono successivamente essere utilizzati anche per altre colture.

Relativamente, invece, al mutualismo tra animali e piante, molto frequente è il rapporto che si stabilisce tra insetti o uccelli pronubi e le parti fiorali delle piante che questi visitano: al vantaggio per l'organismo animale di utilizzare per la propria alimentazione il nettare presente nei fiori, si contrappone l'immediato vantaggio per la pianta di essere fecondata in modo crociato con il polline che questi trasportano da altre piante. Sempre in quest'ambito, assai tipico è poi quanto si realizza tra molti protozoi (ma anche tra diversi metazoi inferiori: spugne, idre, turbellari, etc.) e fra alghe unicellulari verdi, le zooclorelle, e brune o gialle, le zooxantelle: gli organismi vegetali, oltre a moltiplicarsi attivamente nel citoplasma della cellula ospite, mediante la fotosintesi clorofilliana forniscono al protozoo ossigeno e idrati di carbonio, utilizzando contemporaneamente, per la loro sopravvivenza le sostanze minerali presenti e i cataboliti (urati, CO_2, etc.) che questo produce. L'indagine sperimentale condotta con modelli di questo tipo ha permesso di evidenziare quanto peculiari siano gli equilibri che si stabiliscono volta per volta tra simbionti diversi: mentre, infatti, in alcuni casi l'esistenza dell'animale è strettamente legata alla funzionalità dell'alga, tanto da poter continuare a vivere, pur in assenza di nutrimento, ma in presenza di luce, e non viceversa, in altri casi il protozoo, pur privato dell'alga, dimostra di essere in grado di condurre vita autonoma.

Indagando nel solo mondo animale, uno degli esempi più tipici di mutualismo è rappresentato da ciò che si realizza, peraltro con elevato grado di specificità, tra numerose specie di insetti xilofagi (più di 500 specie) e diverse specie di flagellati (più di 250) che si localizzano nel loro intestino: nei diversi casi il protozoo trae vantaggio dall'utilizzazione delle sostanze organiche presenti nell'ambiente intestinale dell'ospite, provvedendo nel contempo alla digestione del legno da questi ingerito mediante la produzione di quegli enzimi necessari (cellulasi, diastasi, etc.) che l'insetto non è in grado di elaborare. È questo un classico caso di associazione obbligatoria, come dimostrato dal fatto che termiti defaunate dai flagellati mediante il calore non sono più in grado di continuare a vivere. Analoghe situazioni si possono individuare nel rumine dei ruminanti o nell'intestino dei cavalli, ove un'abbondante fauna di infusori, in un ambiente idoneo alla propria esistenza, beneficia l'ospite cooperando alla digestione della cellulosa da questi ingerita. Casi di mutualismo facoltativo, ormai divenuti classici, sono invece quelli dei granchi paguri con le attinie o di altri granchi con le spugne del genere *Suberites*, in cui al vantaggio alimentare e di trasporto del simbionte fisso, corrisponde il vantaggio del mascheramento e della difesa dell'altro. Sempre in quest'ambito, infine, degne di nota sono le numerosissime «s. di pulizia» che si realizzano, ad es., tra molti pesci o tra uccelli e mammiferi, in cui i pulitori, mediante l'attuazione di specifici riti comportamentali con i partner, liberando i rispettivi ospiti dai parassiti presenti e alleviandone la sofferenza o l'irritazione, provvedono nello stesso tempo a soddisfare i propri bisogni alimentari.

Nell'inquilinismo, l'esempio che ben individua i rapporti che si stabiliscono tra i simbionti è quello del *Fierasfer* (sin. *Carapus*), teleosteo di piccola taglia che, senza scambiare favori, si rifugia nel canale alimentare delle oloturie, da cui esce soltanto per andare alla ricerca di cibo e in cui rientra liberamente senza causare il minimo danno all'ospite. Vanno inoltre ricordati i molti casi di organismi «epicoli», piante e animali sessili (alghe, licheni, muschi, crostacei, cirripedi, etc.) che evidenziano le loro caratteristiche di inquilini, vivendo attaccati alla superficie esterna di altri organismi viventi. Tipico a questo proposito è il caso delle remore, pesci teleostei, in cui si evidenzia un interessante caso di adattamento strutturale per la conquista dell'ambiente dell'ospite, consistente nella trasformazione della pinna dorsale

in una sorta di organo adesivo: questo permette all'animale di attaccarsi all'addome di pesci di taglia maggiore, per lo più squali, assicurandogli un movimento più rapido (in questi casi si parla infatti di «foresi», dal gr. *phòrēsis* 'trasporto'), una maggiore protezione, come pure un'idonea utilizzazione dei residui di cibo; quest'ultimo caso evidenzia nettamente una tendenza verso il commensalismo, dimostrando ancora una volta come sia estremamente sfumato il passaggio da una forma di s. a un'altra.

Casi di commensalismo, associazione molto diffusa in natura, si realizzano normalmente in tutti gli organismi dotati di tubo digerente: molte specie di batteri e di protozoi non patogeni possono infatti vivere in questo ambiente, utilizzando le sostanze alimentari che in esso abbondano, talora non sfruttate o addirittura eliminate come rifiuti dall'ospite stesso. In particolare nell'uomo, oltre a varie forme batteriche, si può considerare commensale la maggior parte dei protozoi intestinali, la cui presenza è spesso più indice che causa di anomalie dell'apparato stesso. Inoltre protozoi come *Giardia intestinalis* e la già menzionata *Entamoeba histolytica*, o metazoi come *Enterobius vermicularis*, da sempre considerati tipici parassiti, in diverse occasioni possono comportarsi come semplici commensali, confermando ulteriormente l'impercettibile gradualità del passaggio verso il parassitismo (v.).

V. anche: ASSOCIAZIONI BIOLOGICHE (II, 1451).

Bibliografia

Padoa E., *Biologia generale*, 1968, 3 ed., Boringhieri, Torino.
Pardi L., Ercolini A., *Biologia e zoologia generale*, 1977, Universo, Roma.

GIANFRANCO BORTOLETTI

SIMMONDS, MALATTIA DI

SOMMARIO

Definizione

Quadro di ipopituitarismo (v. IPERPITUITARISMO E IPOPITUITARISMO, VIII, 131) primitivo, da necrosi dell'ipofisi anteriore, descritto nel 1914 da Morris Simmonds in una donna deceduta per sepsi puerperale. Sebbene l'insorgere acuto *post partum* dell'insufficienza ipofisaria sia stato riportato nel 1913 (in lingua polacca) da Glinski, nella classica trattazione di Simmonds fu sottolineata la «cachessia», e tale aspetto clinico fu a lungo erroneamente considerato uno dei tratti fondamentali della malattia.

Successivamente fu riconosciuto che la severa emaciazione, spesso effigiata nella trattatistica endocrinologica, non è sostenuta da un danno ipofisario, ma è dovuta all'anoressia mentale (v.), osservandosi, al riscontro autoptico di tali pazienti «cachettici», un'ipofisi normale. Dobbiamo pertanto a Sheehan il merito di aver operato la prima chiara distinzione tra necrosi ipofisaria e ipopituitarismo, dimostrando che la fibrosi ipofisaria è secondaria alla necrosi ischemica e all'infarcimento pituitarico che si osserva nel decorso dell'emorragia *post partum* con collasso cardiovascolare (v. SHEEHAN, MORBO DI). Egli, inoltre, forniva elementi convincenti per ritenere che la cachessia non costituisce l'aspetto cardinale della malattia ipofisaria simmondsiana, la cui evoluzione prescinde dal decadimento trofico, sistemico e grave.

Il quadro proprio dell'ipopituitarismo si manifesta clinicamente solo quando sia distrutto il 70-75% della ghiandola, pur osservandosi, con i test dinamici di esplorazione funzionale ipofisaria, una ridotta riserva ormonale anche in condizioni di una minore compromissione tessutale. Per il configurarsi di una conclamata condizione ipopituitarica devono verificarsi eventi che comportino l'esclusione funzionale del 90% del tessuto adenoipofisario. Pertanto, in molti pazienti con necrosi ipofisaria di minima entità, il deficit ipofisario può essere a lungo misconosciuto e può anche sfuggire a qualsiasi precisazione diagnostica, soprattutto se l'insufficienza è parziale.

Infatti l'ipofisi anteriore è dotata di un'ampia capacità di riserva e, per tale motivo, si osserva una netta discrepanza tra l'incidenza della necrosi ischemica dell'ipofisi e il meno frequente manifestarsi di una sindrome ipopituitarica.

Etiopatogenesi

L'*ipopituitarismo primitivo* da necrosi ischemica, (tab. I), oltre che nell'emorragia *post partum* (v. SHEEHAN, MORBO DI), può osservarsi, sia pure meno frequentemente, in altre condizioni morbose. Nella malattia diabetica, anche in assenza di un ipopituitarismo clinico, è stata osservata un'incidenza autoptica di lesioni necrotiche ipofisarie pari al 2%; l'ipopituitarismo, nel diabetico, comporta una

TAB. I. ETIOLOGIA DELLE SINDROMI IPOPITUITARICHE

Primitive

NECROSI ISCHEMICA DELL'IPOFISI ANTERIORE (MALATTIA DI SIMMONDS)
- *Post partum* (sindrome di Sheehan)
- Diabete mellito
- Altre malattie (arterite temporale, arteriosclerosi, eclampsia, anemia falciforme)

TUMORI IPOFISARI
- Intrasellari (adenoma cromofobo, craniofaringioma)
- Extrasellari (meningiomi, glioma nervo ottico)

ANEURISMA INTRACRANICO DELLA CAROTIDE INTERNA

APOPLESSIA IPOFISARIA (da tumore ipofisario primitivo)

TROMBOSI SENO CAVERNOSO

MALATTIE INFETTIVE (tbc, sifilide, malaria, meningite, micosi)

MALATTIE INFILTRATIVE (emocromatosi, leucosi, linfomi)

MALATTIE A GENESI AUTOIMMUNITARIA (anemia perniciosa, miastenia grave, sindromi poliendocrine autoimmuni)

IATROGENICHE
- Irradiazioni sellari o del nasofaringe
- Ipofisectomia chirurgica
- Trattamento protratto con ormoni ipofisari eterologhi

SINDROME DELLA SELLA VUOTA (PRIMITIVA)

DISORDINI METABOLICI (insufficienza renale cronica)

IDIOPATICA (spesso non endocrina e talora familiare)

Secondarie

LESIONE DEL PEDUNCOLO IPOFISARIO
- Traumi - Compressione da processi espansivi tumorali o da aneurismi - Iatrogenica (chirurgica)

MALATTIE DELL'IPOTALAMO O DI ALTRI DISTRETTI DEL S.N.C.
- Infiammatorie - Infiltrative (tesaurismosi lipidiche) - Traumatiche - Iatrogeniche, a impronta tossica (vincristina) o da incongrua terapia ormonale (glicocorticoidi, steroidi gonadici) - Tumorali (primitive, metastatiche, leucemie, linfomi) - Idiopatiche (spesso congenite o familiari); talora con compromissione di un singolo ormone, non sempre irreversibile - Nutrizionali (digiuno, obesità) - Anoressia nervosa - Nanismo psicosociale - Pinealoma.

Digitized by Google

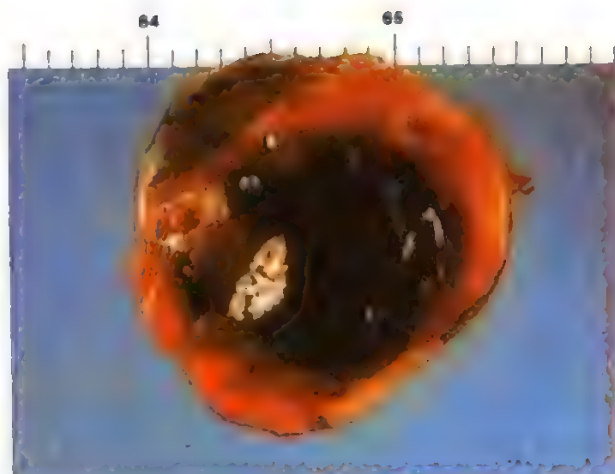



Fig. 1. Aspetto macroscopico (sezione) di necrosi ipofisaria per emorragia massiva. (*Da L. Giarelli, M. Melato, G. Antonutto, Atlante di Anatomia Patologica*).

netta riduzione della terapia insulinica sostitutiva, soprattutto a motivo della compromessa produzione di glicocorticoidi. Altri fattori causali della necrosi ipofisaria (fig. 1) sono da riconoscere in diverse condizioni morbose (febbre emorragica epidemica, malaria, arterite temporale, emocromatosi, anemia falciforme, meningite, eclampsia, deficit vitaminici di severa entità).

Oggi, la causa più frequente dell'ipopituitarismo nell'adulto è rappresentata dalla lesione tumorale che comporta un deficit ormonale multiplo, dovuto all'espandersi intrasellare di masse parasellari. Analogamente, evaginazioni aneurismatiche dei rami intracranici della carotide interna possono causare sofferenza ipofisaria. La differenziazione di un aneurisma da una neoplasia primitiva intrasellare richiede accertamenti diagnostici discriminanti, quali l'angiografia carotidea.

L'insufficienza ipofisaria, più o meno severa, può essere causata da un'emorragia intrapituitarica (apoplessia ipofisaria), nell'ambito di un tumore ipofisario, funzionante o non funzionante. In tale evenienza la variabilità della sintomatologia è da correlare con l'avverarsi dello stravaso emorragico: se la raccolta ematica si instaura gradualmente, determinando compressione ipofisaria, predominano i sintomi dell'ipopituitarismo, mentre, se l'emorragia è repentina, dominano i segni dell'ipertensione endocranica (cefalea, oftalmoplegia, irritazione subaracnoidea). Si assiste all'ingravescente accentuazione dei segni del preesistente adenoma; ma, nella maggior parte dei casi, segue la remissione, esigendosi l'intervento chirurgico solo in alcune evenienze, caratterizzate da una compromissione spiccata dell'apparato visivo. Usualmente residua un deficit anteroipofisario, mentre, in genere, è del tutto integra l'ipofisi posteriore. Durante la fase acuta è imperativo un trattamento corticosteroideo.

L'insorgere di ipopituitarismo è assai raro nel decorso di malattie infettive quali la tbc e la lue, che in passato costituivano i più frequenti momenti causali dell'insufficienza ipofisaria, mentre si è osservato che, nel 50% dei pazienti con emocromatosi, il deficit funzionale gonadico, costantemente rilevabile nelle fasi iniziali della malattia, è dovuto a deficitaria secrezione gonadotropinica, causata dal danno determinato dalla deposizione di pigmenti di ferro nell'ipofisi.

Di rado è dato osservare il prodursi di una sindrome ipopituitarica, quale evento complicativo di una malattia autoimmunitaria, mentre sono sempre più frequenti le segnalazioni di un'insufficienza pituitarica, primitiva o secondaria, causata da radiazioni ionizzanti, impiegate nel trattamento di processi tumorali della regione cervicale o cefalica. Nell'infanzia si osservano, quale espressione del danno ipofisario, difetto accrescitivo e ritardo puberale, mentre nell'adulto si rileva un ipogonadismo secondario da deficitaria stimolazione gonadotropinica.

L'ipofisectomia, eseguita nel trattamento di tumori ipofisari o quale provvedimento terapeutico integrativo del carcinoma mammario o della retinopatia diabetica, produce un panipopituitarismo che esige una tempestiva terapia sostitutiva.

Nella sindrome da sella vuota primitiva può osservarsi un deficit ipofisario, ma solo nel 10% dei casi si registra un ipopituitarismo clinicamente manifesto. Parimenti, una compromissione funzionale ipofisaria può instaurarsi nell'insufficienza renale cronica, a motivo di sofferenze metaboliche a livello ipotalamoipofisario, peraltro reversibili con la normalizzazione della funzione renale, mediante trapianto.

Infine, è da segnalare che sono state descritte sporadiche osservazioni di ipopituitarismo, il più spesso settoriale, senza apprezzabili connessioni causali; tali forme di insufficienza ipofisaria idiopatica, a carattere autosomico, o recessivo legato al cromosoma X, si osservano di solito in soggetti con sella di ridotte dimensioni, ma possono anche variabilmente manifestarsi in presenza di una sella normale o lievemente aumentata.

Oltre a fattori causali che determinano ipopituitarismo primitivo, sono riconoscibili forme di insufficienza ipofisaria secondarie ad alterazioni del peduncolo ipofisario; in tali circostanze sono compromessi i meccanismi che normalmente presiedono alla trasmissione dei fattori ipotalamici di liberazione ipofisaria, siano essi deputati alla liberazione o all'inibizione dell'attività secretiva adenoipofisaria. La discriminazione tra forme di ipopituitarismo primitivo e secondario, in assenza di chiare alterazioni anatomiche non sempre può essere agevole, nonostante la disponibilità di metodi analitici che esplorano la reattività ipotalamoipofisaria.

La causa più frequente di danno del peduncolo ipofisario è rappresentata da eventi traumatici che comportano fratture della base cranica, con consensuale interruzione delle connessioni vascoloneurali. Inoltre, processi espansivi intracranici, tumorali o aneurismatici, in sede parasellare, possono comprimere il peduncolo, riducendo il flusso ematico nei vasi del sistema portale e causando così ipopituitarismo. È da ricordare che la dissezione del peduncolo è stata proposta quale intervento alternativo all'ipofisectomia; ma tale procedura comporta il persistere di livelli elevati di prolattina a motivo della perdita del fattore ipotalamico di inibizione prolattinica. Inoltre, ove non si provveda all'inserimento di una barriera a livello della sezione del peduncolo, si assiste alla rivascolarizzazione portale ipofisaria, con conseguente ripristino delle funzioni ormonali ipofisarie.

L'*ipopituitarismo secondario*, da compromissione della secrezione dei fattori di liberazione ipotalamici, può essere causato da diverse condizioni morbose che impegnino il S.N.C., quali: processi infiammatori, infiltrativi, degenerativi e tossici (sarcoidosi, granuloma eosinofilo, tesaurismosi, linfomi, leucemie, coma traumatico protratto). Si assiste al ridursi della secrezione tirotropinica, gonadotropinica, somatotropinica, e, meno frequentemente, di quelle corticotropinica e vasopressinica. I livelli della pro-

Digitized by Google

lattina sono di frequente elevati, a confermare l'origine soprasellare della lesione, la cui sede e dimensione condizionano l'entità dell'ipopituitarismo; l'immediata adiacenza del processo lesivo all'eminenza mediana implica una più severa compromissione ipofisaria.

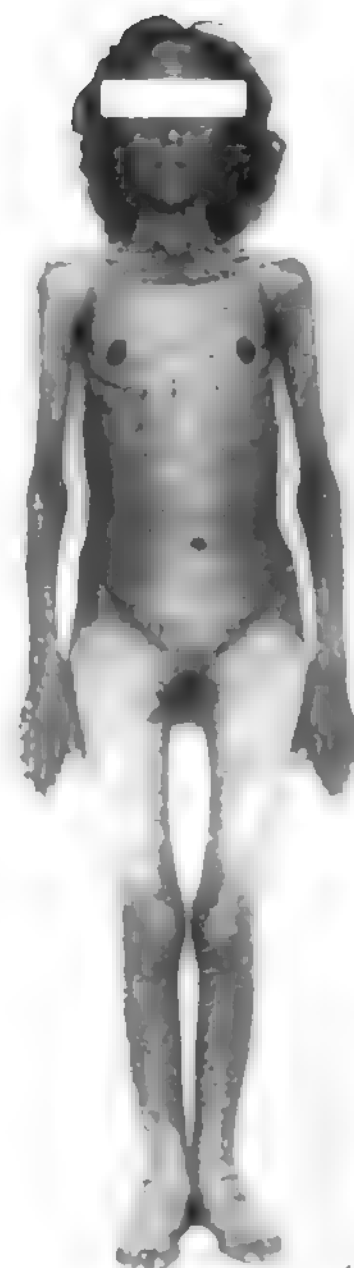
Nella genesi dell'ipopituitarismo secondario non sono da trascurare possibili momenti iatrogenici; ad es., la vincristina causa effetti tossici a livello ipotalamico, e un più o meno severo deficit corticotropinico e gonadotropinico può essere conseguente al protratto trattamento corticosteroideo, o contraccettivo per via orale; con l'ormonoterapia si determina una continuativa soppressione degli specifici fattori di liberazione ipotalamica, esaltandosi i fisiologici meccanismi di *feedback* negativo. La condizione ipopituitarica da terapia ormonale è reversibile, ma il ripristino di una normale funzione adenoipofisaria richiede un periodo prolungato; ad es., con il cessare della contraccezione per via orale, per ottenere la restaurazione dell'ovulazione ciclica può essere necessario un periodo variabile dai 18 ai 24 mesi.

Quadro clinico

La sintomatologia dell'ipopituitarismo, primitivo o secondario, varia in ragione dell'entità della compromissione della secrezione ormonale (che può coinvolgere uno o più settori dell'attività ipofisaria), e in rapporto alla rapidità dell'insediarsi del processo lesivo, causato da molteplici eventi etiologici (infettivi, infiltrativi, tumorali, vascolari, traumatici, tossici, nutrizionali, farmacologici, neuropsichici) (tab. I). Nella forma più grave di panipopituitarismo, quale quello da ipofisectomia o da apoplessia ipofisaria, o nel caso di sospensione della terapia sostitutiva negli ipofisectomizzati, le manifestazioni cliniche possono apparire rapidamente nell'arco di alcune ore (diabete insipido) o di alcuni giorni (insufficienza surrenalica). Nelle forme di più frequente riscontro di ipopituitarismo parziale, quale quello che si osserva nelle malattie infiltrative o tumorali, il corteo sindromico progredisce lentamente, esordendo con segni indeterminati e aspecifici che non consentono la diagnosi per un periodo di tempo variabile, talora protratto. L'ampio spettro delle manifestazioni cliniche è dovuto ai molteplici effetti della carenza dei singoli ormoni ipofisari e al variabile embricarsi dei fenomeni ormonocarenziali. Rimandando alla sistematica trattazione dei diversi quadri clinici, da deficit ghiandolare surrenalico, tiroideo, gonadico, si ritiene opportuno delineare il quadro clinico generale dell'ipopituitarismo, e riassumere i tratti più salienti delle manifestazioni dovute a deficit di ACTH, TSH, LH, FSH, GH, prolattina, ossitocina.

Il paziente ipopituitarico presenta connotati senescenti, con distrofia del mantello cutaneo che appare grinzoso, soprattutto nei distretti periorbitali e periorali, di colorito pallido a tonalità cerea. Il trofismo generale, di solito, non è compromesso e l'emaciazione cachettica, originariamente descritta da Simmonds in questa patologia, è per lo più dovuta all'anoressia nervosa (fig. 2).

Si osserva una condizione oligoemica, di solito normocitica e normocromica, ma che talora può assumere impronta ipocromica o macrocitica. Tale stato anemico è dovuto essenzialmente al deficit tiroideo, ma può essere sostenuto anche dalla ridotta secrezione testosteronica e dall'inadeguata produzione di eritropoietina. Si delineano manifestazioni psicotiche, a carattere paranoide, che complicano lo stato ansioso-depressivo, susseguente all'iniziale rallentamento dei processi psicoreattivi; si registrano ingravescente astenia, torpore psichico, progressivo decadimento delle capacità ideative e della tonalità emotiva.

Fig. 2. M. di S. in donna di 30 anni. Si notano la grave emaciazione, l'appiattimento delle regioni mammarie, la scomparsa dei peli al pube e la parziale perdita dei capelli. Presenza di modico edema agli arti inferiori.

Nei pazienti ipopituitarici, non diabetici, il metabolismo glicidico non è sostanzialmente alterato, mentre nei diabetici insulinodipendenti, lo sviluppo dell'insufficienza ipofisaria comporta una netta riduzione del fabbisogno insulinico, dovendosi ridurre la posologia sostitutiva del 20-50% della dose necessaria, osservandosi la tendenza alle reazioni ipoglicemiche. Tali alterazioni persistono anche con un'adeguata terapia sostitutiva corticosteroidea, a significare un determinante ruolo del GH e dell'adrenalina.

La variabilità delle manifestazioni cliniche dell'ipopituitarismo è da correlare con la molteplicità dei fattori causali, ma oggi si può ritenere che la causa più frequente sia rappresentata dai processi tumorali e che il deficit ipofisario coinvolga inizialmente il settore somatotropinico, con sequenziale compromissione della secrezione gonadotropinica. I deficit corticotropinico e tirotropinico appaiono più tardivamente nel corso della storia naturale della malattia; pertanto, per una precisa definizione dello stato funzionale ipofisario devono essere esplorati tutti i settori ormonali.

Il *deficit di ACTH* si esprime con ridotta attività corticosurrenalica e i segni e sintomi sono sovrapponibili a quelli dell'insufficienza surrenalica primitiva (astenia, ipotensione posturale, disidratazione) anche se nella forma ipofisaria è rara la crisi addisoniana, a motivo dell'indipendenza relativa dalla regolazione corticotropinica, del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Pertanto, nell'ipopituitarismo, la secrezione aldosteronica è ridotta in maniera meno cospicua rispetto al deprimersi dei mineralcorticoidi che si osserva nell'iposurrenalismo primitivo.

Digitized by Google

Talora si produce ipoglicemia, soprattutto dopo digiuno protratto e/o dopo assunzione di modeste quantità di alcol, secondariamente alla compromissione della gliconeogenesi; tale sintomo, in pazienti con deficit di ACTH isolato, può costituire l'unica manifestazione della malattia ipofisaria, nella quale, contrariamente alla malattia addisoniana, caratterizzata da un aumento di ACTH, solo di rado si osserva iperpigmentazione, mentre di solito si produce una depigmentazione cutanea. Il deficit di ACTH può essere parziale e le manifestazioni cliniche possono apparire solo durante situazioni stressanti (traumi, infezioni, interventi chirurgici). Il ridursi degli androgeni surrenalici non comporta, nei maschi, fenomeni particolari, ove sia integra la funzione testicolare, mentre nelle donne può causare diminuzione della *libido*, contribuendo in maniera determinante alla distrofia pilifera in sede ascellare e pubica.

L'*ipotiroidismo secondario a deficit di TSH* non si distingue da quello primitivo, dal quale differisce solo per la minore severità della sindrome polisistemica. Nell'adolescenza il deficit isolato di TSH determina un ritardo accrescitivo, insensibile al trattamento con somatotropo.

Il *deficit gonadotropinico* causa, nelle donne, amenorrea e manifestazioni cliniche da ipoestrogenismo (atrofia mammaria, distrofia cutanea, dispareunia). Nell'uomo, l'assenza dello stimolo gonadotropinico determina una ridotta produzione testosteronica, con riduzione della *libido* e della potenza. Nella fase prepuberale il deficit gonadotropinico determina l'assenza o il ritardo della comparsa dei caratteri sessuali secondari e, ove la secrezione somatotropinica non sia compromessa, si assiste al configurarsi dell'abito eunucoide, a motivo della ritardata saldatura epifisaria normalmente indotta dagli steroidi gonadici.

Nell'adulto, il ridursi del somatotropo non comporta sintomi clinici, ma si osserva una ridotta tolleranza ai carboidrati; la deficienza prolattinica causa soltanto la mancanza della montata lattea nel *post partum*, e l'assenza di ormone antidiuretico è causa di diabete insipido.

In definitiva, il deficit dei singoli ormoni ipofisari, che si produce anche in assenza di lesioni anatomiche, causa segni e sintomi non distinguibili clinicamente dai quadri che si osservano per il prodursi di una primitiva alterazione dell'attività secretiva delle ghiandole bersaglio, che, in determinate circostanze, possono essere simultaneamente alterate, di solito con meccanismi autoimmunitari (v. POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI [XII, 152]).

Diagnosi

La diagnosi di ipopituitarismo, primitivo o secondario, è affidata a specifici dosaggi ormonali e a prove dinamiche che consentono di esplorare i singoli settori dell'attività anteroipofisaria (fig. 3). Mediante tali prove potrà essere precisato se l'insufficienza della ghiandola bersaglio sia primitivamente sostenuta da un'intrinseca alterazione anatomica o biochimica del tessuto endocrino, oppure se la ridotta attività ormonosintetica e ormonosecretiva sia secondaria a un'inadeguata stimolazione da parte della corrispettiva tropina ipofisaria.

Terapia

La terapia dell'ipopituitarismo deve essere sostitutiva per i singoli ormoni, prefiggendosi la correzione dello stato ormonocarenziale. L'impiego terapeutico degli ormoni dell'ipofisi anteriore è, al momento attuale, limitato alla somministrazione di somatotropo, per normalizzare i processi accrescitivi ritardati, e di gonadotropine, per indurre l'ovulazione e la spermatogenesi. Peraltro, la disponibilità di fattori di liberazione ipotalamica, di recente sintetizzati grazie alle rivoluzionarie tecniche di ingegneria genetica, potrà indurre a nuove proposte terapeutiche nel trattamento delle condizioni di ipopituitarismo secondario. Attualmente, nella maggior parte dei casi il trattamento elettivo del deficit delle ghiandole bersaglio è rappresentato dalla somministrazione sostitutiva degli ormoni naturali o degli analoghi sintetici.

Fig. 3. *A*) Livelli plasmatici di TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) dopo somministrazione di 200 μg e. v. di TRH (*Thyrotrophin Releasing Hormone*) in un soggetto normale (—) e in un soggetto affetto da panipopituitarismo (---). L'incremento di TSH plasmatico è assente nel panipopituitarismo. *B*) Livelli plasmatici di PRL (prolattina) dopo somministrazione di 200 μg e. v. di TRH in un soggetto normale (—) e in un soggetto affetto da panipopituitarismo (---). L'incremento di PRL è assente nel panipopituitarismo.

Bibliografia

Cryer P. E., *Diagnostic Endocrinology*, 1979, Oxford Univ. Press, p. 9.
Felig P., Baxter J. D. *et al.*, *Endocrinology and Metabolism*, 1981, McGraw-Hill, New York, p. 175.
Glinski L. K., *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1913, **45**, 189.
Guillemin R. *et al.*, *Recent Prog. Horm. Res.*, 1984, **40**, 233.
Mazzaferri E. L., *Endocrinology, a Review of Clinical Endocrinology*, 1980, Excerpta Medica, Amsterdam.
Sheehan H. L., Murdoch R., *J. Obstet. Ginaecol. Br. Emp.*, 1938, **45**, 456.
Simmonds M., *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1914, **39**, 473.
Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1981, Saunders, Philadelphia, p. 91.

MARIO ANDREOLI

SIMONS, MALATTIA DI: v. LIPODISTROFIA (VIII, 2119).

Digitized by Google

SIMPATICOLITICI FARMACI

F. *sympathicolytiques*. - I. *sympathicolytics*. - T. *sympathicolytische Mittel*. - S. *simpaticolíticos*.

I *simpaticolitici* o *simpaticoplegici* o *simpaticodeprimenti* sono, in senso lato, farmaci che, agendo in diversa sede dei neuroni simpatici e con diverso meccanismo, portano a effetti di depressione del tono della sezione simpatica del sistema nervoso autonomo.

Gli effetti di questi farmaci sono facilmente deducibili conoscendo l'innervazione simpatica dei vari organi e la azione del simpatico sulle funzioni di organi e apparati (v. NEUROVEGETATIVO SISTEMA, X, 857).

I farmaci che diminuiscono l'attività del simpatico sono molti e possono trovare indicazione in numerosi stati patologici, riguardanti, prevalentemente, l'apparato cardiocircolatorio. Più comunemente fra i s. vengono, soprattutto, considerati quei farmaci che, agendo a livello recettoriale, antagonizzano selettivamente gli effetti delle catecolamine (sia esogene, che endogene). Essendo i recettori simpatici distinti essenzialmente in recettori *alfa* e recettori *beta*, i s. vengono a identificarsi con gli alfa-adrenolitici ed i beta-adrenolitici. Per comprendere la azione alfa- e betalitica diventa necessario conoscere i principali effetti dell'alfa- e betastimolazione simpatica (v. SIMPATICOMIMETICI FARMACI), che con l'uso di questi farmaci vengono a mancare o a ridursi.

Effetti simpaticodeprimenti possono, però, ottenersi, oltre che con farmaci bloccanti i recettori alfa- e beta-adrenergici:

a) con farmaci che agiscono a livello delle fibre simpatiche postgangliari e delle loro terminazioni, come la reserpina (v.) e alcuni altri antipertensivi;

b) con farmaci che agiscono a livello dei gangli del sistema nervoso autonomo, come i ganglioplegici (v. GANGLIOPLEGICI FARMACI);

c) con farmaci che agiscono a livello del S.N.C. (simpaticoplegici centrali), come alcuni antipertensivi.

Simpaticolitici alfabloccanti o alfa-adrenolitici

Gli alfa-adrenolitici sono farmaci che agiscono, con meccanismo competitivo, sul recettore alfa-adrenergico bloccando gli effetti del mediatore biochimico: la noradrenalina.

La principale azione degli alfa-adrenolitici è la vasodilatazione periferica; altri effetti dell'alfastimolazione che vengono inibiti sono la dilatazione pupillare e, nell'animale da esperimento, la contrazione della membrana nittitante. Gli alfa-adrenolitici, presomministrati all'adrenalina, ne invertono gli effetti ipertensivi e uterotonici.

Indicazioni degli alfalitici possono essere le vasculopatie periferiche e il feocromocitoma (test diagnostico e trattamento preoperatorio); nell'ipertensione, invece, con la sola eccezione della prazosina (per la quale, peraltro, vengono ipotizzati anche altri meccanismi d'azione), non trovano soddisfacente applicazione, sia perché la vasodilatazione, che dovrebbe portare all'azione ipotensiva, è di breve durata, sia per gli effetti collaterali conseguenti al blocco di riflessi omeostatici (ipotensione ortostatica). Gli alfalitici non hanno, pertanto, a esclusione della prazosina, un posto di particolare rilievo in terapia.

L'azione alfalitica viene ascritta:

a) alla fentolamina (Regitin®); *b*) alla fenossibenzamina o dibenzilina; *c*) alla prazosina (Minipress®); *d*) alla tolazolina (Priscol®); *e*) ad alcaloidi della segale cornuta; *f*) ad altri farmaci, quale effetto secondario (come la clorpromazina, la joimbina, etc.).

È importante ricordare che la fentolamina viene utilizzata sia come «test diagnostico» nel feocromocitoma (v.), sia negli interventi chirurgici di asportazione del tumore (previene, infatti, le gravi crisi ipertensive che possono insorgere durante la manipolazione per localizzare la neoplasia, preservando l'alfarecettore dagli effetti dell'alto tasso catecolaminico in circolo). In corso di sindrome ipertensiva, in cui è sospettabile un feocromocitoma, la somministrazione e. v. di 5 mg di fentolamina (*test alla fentolamina*) determina una cospicua caduta pressoria (di 25-40 mmHg) in presenza di feocromocitoma; se l'ipertensione è di tipo essenziale, invece, il calo pressorio è molto modesto.

La fentolamina possiede anche limitate altre azioni: stimolazione di tipo istaminico della secrezione gastrica, azione diretta cardiostimolante, azione parasimpaticomimetica (viene soppressa dall'atropina) sull'intestino, con effetto diarroico; pertanto controindicazioni possono essere l'ulcera peptica e le coronaropatie.

Simpaticolitici betabloccanti o beta-adrenolitici

I betabloccanti sono farmaci che bloccano specificamente gli effetti di tipo beta delle sostanze adrenergiche. Essendo i recettori beta distinti in due sottogruppi, beta-1 e beta-2 (v. SIMPATICOMIMETICI FARMACI), i farmaci betalitici più selettivi possono svolgere alcuni effetti, prevalentemente su cuore e vasi, e non indurre effetti secondari sulla muscolatura liscia bronchiolare tra cui la broncocostrizione.

I betalitici vengono impiegati in terapia come antiaritmici, antianginosi, antipertensivi.

Gli effetti cardiaci dei betabloccanti sono:

1) la riduzione della frequenza cardiaca e la diminuzione di eventuali *foci* atriali in casi di aritmie;

2) l'allungamento del tempo di conduzione atrioventricolare;

3) l'azione batmotropa negativa: sopprimono *foci* ectopici, particolarmente se ventricolari;

4) la riduzione della forza di contrazione, con diminuzione della gittata cardiaca.

I betalitici sono attivi in corso di aritmie sopraventricolari e ventricolari; sono particolarmente efficaci nelle aritmie da aumento catecolaminico (feocromocitoma, stress) o da aumento della sensibilità del cuore alle catecolamine (tirotossicosi).

Nei riguardi della terapia antianginosa, dopo cento anni dalla prima utilizzazione del nitrito di amile, un importante passo avanti è stato compiuto con l'introduzione in terapia di un betabloccante, il propranololo.

I betalitici, bloccando gli effetti sul cuore di amine simpaticomimetiche, riducono il lavoro del cuore e il consumo di ossigeno, prevenendo le crisi anginose.

Per ridurre complicazioni broncostenotiche vengono preconizzati betabloccanti a prevalente cardioselettività (come l'atenololo), ma, benché i betabloccanti vengano distinti in «cardioselettivi» e «non cardioselettivi», nessun betabloccante può considerarsi sicuro in pazienti con ricorrente broncospasmo.

I betabloccanti sono, altresì, farmaci che ricevono sempre più ampi consensi in terapia antipertensiva: attualmente occupano una posizione di primo piano nella cura dell'ipertensione arteriosa. I loro meccanismi di azione come antipertensivi non sono ancora del tutto chiariti. La riduzione della portata cardiaca (da cardioinibizione), la riduzione dell'attività reninica plasmatica, ma, soprattutto, un effetto di sedazione centrale, sono fra i meccanismi attraverso cui si ottiene, probabilmente, l'abbassamento del livello pressorio.

Il primo farmaco di cui fu riconosciuta l'azione beta-

bloccante fu il dicloroisoproterenolo (1958). In epoca successiva è stato riconosciuto l'effetto betabloccante a decine di molecole; molte sono state rese disponibili in terapia: fra queste, il propranololo (Inderal®), in U.S.A., riconosciuto, per molti anni, l'unico valido in terapia; l'atenololo (Tenormin®), l'alprenololo (Aptin®), la butidrina (Recetan®), il labetalolo (Trandate®), al quale si ascrive anche un effetto alfabloccante, il metoprololo (Lopresor®), il nifenalolo (Imprea®), l'oxprenololo (Trasicor®), il pindololo (Visken®), il practololo (Eraldin®), il pronetalolo (Netolide®), il sotalolo (Sotalex®).

Ai betabloccanti vengono ascritti numerosi effetti collaterali e secondari, fra i quali: scompenso cardiaco, broncospasmo, blocco atrioventricolare, bradicardia, ipoglicemia, sindrome vasospastica periferica, facile senso di fatica, turbe digestive con diarrea, insonnia e incubi notturni, eruzioni cutanee. L'uso, pertanto, non può prescindere da un'attenta valutazione di numerose controindicazioni; la somministrazione per via parenterale deve essere effettuata con molta prudenza.

V. anche: PROPRANOLOLO E ALTRI BETABLOCCANTI (XII, 1124).

Bibliografia

Goodman L. S., Gilman A., *Le basi farmacologiche della terapia*, 1982, Grasso, Bologna.
Loscalzo B., *Farmaci del sistema nervoso*, in *Schemi di farmacologia*, f. 4/a, 1980, Tipolito La Buona Stampa, Napoli.
Loscalzo B., *Farmaci del cuore, dell'ipertensione, dell'emocoagulazione*, in *Schemi di farmacologia*, f. 5, 1984, Tipolito La Buona Stampa, Napoli.
Meyers F. H., Jawetz E., Goldfien A., *Farmacologia medica*, 1982, Piccin, Padova.

BIAGIO LOSCALZO

SIMPATICOMIMETICI FARMACI

F. *sympathicomimétiques*. - I. *sympathicomimetics*. - T. *sympathicomimetische Mittel*. - S. *simpaticomiméticos*.

I farmaci simpaticomimetici, detti anche *simpaticotonici* o *adrenergici*, sono farmaci capaci di indurre variazioni funzionali simili a quelle ottenibili con la stimolazione dei nervi simpatici: pertanto, gli effetti di detti farmaci saranno chiari solo con la conoscenza degli organi innervati dalla sezione simpatica del sistema nervoso autonomo e degli effetti su questi organi della stimolazione simpatica (v. NEUROVEGETATIVO SISTEMA). La comprensione di questo importante gruppo di farmaci vuole, altresì, una premessa sul mediatore biochimico della periferia simpatica (ossia del «simpatico postgangliare») e sui recettori simpatici.

Il mediatore biochimico è la *noradrenalina*; l'adrenalina, secreta, in maggior quantità, dalla midollare surrenale, passando in circolo può esplicare effetti sistemici simpaticomimetici. Sarà utile anche ricordare che la sintesi, sia di noradrenalina che di adrenalina, si realizza, oltre che in fibre simpatiche e nella midollare surrenale, anche in cellule cerebrali e che le tappe della «sintesi catecolaminica» indicano le seguenti sostanze, in ordine successivo: fenilalanina, tirosina, diidrossifenilalanina (DOPA), dopamina, noradrenalina, adrenalina; la noradrenalina e l'adrenalina vengono inattivate dall'azione di due gruppi di enzimi: le MAO (monoaminossidasi) e le COMT (catecolossimetiltransferasi).

Attualmente si ritiene che i recettori simpatici possano essere di due tipi, indicati come alfa e beta. L'azione dei farmaci adrenergici varia a seconda degli effetti sui recettori. Diventa, pertanto, indispensabile conoscere gli effetti che conseguono alla stimolazione del recettore alfa e quelli che derivano dalla stimolazione del recettore beta.

Gli effetti della stimolazione degli alfarecettori adrenergici sono i seguenti: *a*) vasocostrizione in distretti vasali (eccetto vasi di muscolature scheletriche e del fegato); *b*) contrazione degli sfinteri; *c*) contrazione dei muscoli piloerettori; *d*) stimolazione di ghiandole salivari e sudoripare; *e*) stimolazione dell'utero; *f*) stimolazione del muscolo dilatatore della pupilla; *g*) splenocontrazione; *h*) rilasciamento intestinale (un effetto inibitore).

Le azioni conseguenti alla stimolazione dei betarecettori sono, invece, le seguenti: *a*) vasodilatazione in distretti vasali dei muscoli scheletrici e del fegato; *b*) rilasciamento della muscolatura bronchiale; *c*) rilasciamento intestinale; *d*) rilasciamento dell'utero; *e*) stimolazione cardiaca (ino-, crono-, dromo-, batmotropismo positivi); *f*) contrazione degli sfinteri.

I recettori alfa e beta sono stati ulteriormente distinti in due sottogruppi: alfa-1 e alfa-2, beta-1 e beta-2. La principale distribuzione dei recettori adrenergici per i vari organi e tessuti è la seguente.

Per gli alfa-1: la maggior parte dei vasi della muscolatura liscia; il muscolo dilatatore della pupilla; il muscolo pilomotore; gli epatociti (glicogenolisi).

Per gli alfa-2: i recettori adrenergici pre- e postsinaptici del S.N.C.; alcuni vasi della muscolatura liscia; le cellule adipose (inibizione della lipolisi); le piastrine (aggregazione).

Per i beta-1: cuore, cellule adipose, S.N.C.

Per i beta-2: muscolatura bronchiale, uterina e vasi della muscolatura liscia.

Nella pratica terapeutica i simpaticomimetici beta-1-stimolanti vengono distinti per gli effetti prevalenti di cardiostimolazione; i simpaticomimetici beta-2-stimolanti per gli effetti prevalenti di broncodilatazione (antiasmatici); tra questi ultimi: il salbutamolo, il fenbuterolo.

Una classificazione dei simpaticomimetici può essere basata sull'azione prevalente o praticamente esclusiva su un recettore o sull'altro o su entrambi. È considerato simpaticomimetico quasi esclusivamente alfastimolante la noradrenalina; stimolante di alfa- e betarecettori è, invece, l'adrenalina; tra gli stimolanti solo di betarecettori, l'isoprenalina.

A seconda dell'azione diretta o indiretta sui recettori è stata proposta la classificazione dei f. s. in 3 gruppi: quelli agenti direttamente su recettori, come l'adrenalina, la noradrenalina, l'isoprenalina; quelli agenti indirettamente, tramite liberazione di noradrenalina dai «depositi» delle terminazioni nervose, come le anfetamine; o quelli agenti presumibilmente direttamente e indirettamente, come il metaraminolo.

Una classificazione generale dei f. s. può basarsi sulla composizione chimica: sono tutti delle amine (contengono nella molecola un N trivalente) e possono essere distinti in 2 gruppi: il gruppo delle fenilamine e il gruppo delle alchil- e cicloalchilamine e delle naftilimidazoline. Il primo gruppo, delle fenilamine, può essere a sua volta ripartito nelle diossifenilamine (con due ossidrili); ossifenilamine (con un ossidrile) e fenilamine (senza ossidrili).

Le diossifenilamine, dette anche *catecolamine* (v.), perché derivanti da catecolo e pirocatechina (ortodifenolo), comprendono:

l'adrenalina (v.);

la noradrenalina (v.);

l'isoprenalina o isoproterenolo (v.).

Delle catecolamine va ricordato, in sintesi: che non passano la barriera ematoencefalica e che non sono attive, se somministrate *per os*; che delle azioni dell'adrena-

lina (alfa- e betastimolante), vengono soprattutto utilizzate in terapia l'azione broncodilatatrice e l'azione nello shock anafilattico; che la noradrenalina potrebbe trovare indicazione solo nel grave collasso circolatorio di origine periferica; nello stato di shock, invece, in cui all'ipotensione segue una importante reazione simpatica con vasocostrizione, la noradrenalina non troverebbe indicazione, mentre trova largo impiego un'altra catecolamina, la dopamina (precursore nella catena biosintetica): la dopamina induce, oltre a effetti di vasocostrizione in alcuni distretti, vasodilatazione nel distretto mesenterico e renale, per stimolazione, si ritiene, di recettori vasali specifici dopaminergici; che l'isoprenalina (isopropilnoradrenalina), con altri simpaticomimetici betastimolanti, trova indicazione nell'asma bronchiale, nel blocco atrioventricolare e anche in stati di shock (perché antagonizzano la concomitante vasocostrizione da shock). Altri simpaticomimetici, oltre all'isoproterenolo e all'adrenalina, che stimolano i recettori beta-adrenergici sono: l'orciprenalina, il salbutamolo, il protochilolo (V. BRONCODILATATORI FARMACI).

Le ossifenilamine, simpaticomimetici che hanno nell'anello fenolico un solo ossidrile, sono farmaci che posseggono, soprattutto, un'azione vasocostrittrice: altre azioni, sul cuore, sul ricambio, etc., sono del tutto trascurabili. Questi farmaci sono utilizzabili in terapia, come vasocostrittori generali (nel collasso vasale periferico) o come vasocostrittori locali (soprattutto, come «decongestionanti» della mucosa nasale).

Alle ossifenilamine appartengono: la sinefrina (Sympatol®), la foledrina (Veritol®), la etilefrina (Effortil®), etc.

Le fenilamine caratterizzate chimicamente dall'assenza di ossidrili nell'anello fenolico, formano il «gruppo dell'efedrina»: farmaci aventi sul cuore, sui vasi e sui bronchi azioni di tipo adrenalinico, ma provvisti anche di azione sul S.N.C. neuropsicostimolante ed effetto anoressizzante. Nel gruppo delle fenilamine vengono incluse: l'efedrina (v.) (fenilmetilaminopropanolo), ricavata da piante del genere *Ephedra* e analoghi dell'efedrina, aventi, però, effetti centrali potenziati, quali le *anfetamine* (v.). Le anfetamine: anfetamina (benzedrina: Simpamina®), destroanfetamina (dexedrina: Simpamina® D), metanfetamina (metedrina: Desoxin®) e derivati o simili alle anfetamine, come la fenmetrazina (Preludin®), mefenmetrina (Antapentan®), dietilpropione (Magrene®), fenilpirrolidinpentano (Villescon®), per l'intensa azione sul S.N.C. di tipo psicoeccitante, pur manifestando effetti di tipo simpaticomimetico, meglio vanno inquadrati tra i farmaci del S.N.C. (amine psicotoniche, ad azione antisonno, antifatica, antifame, etc.); alcuni tra questi farmaci hanno indicazioni in terapia solo come «anoressizzanti».

Nel gruppo delle alchilamine, cicloalchilamine e naftilimidazoline vanno comprese amine adrenergiche, che hanno la caratteristica di svolgere intensi effetti di vasocostrizione locale, ma non hanno effetti vasopressori generali; mancano anche di azioni sul S.N.C. alle normali dosi d'impiego locale. Loro uso quasi esclusivo è come decongestionanti della mucosa nasale (in genere alla vasocostrizione segue una congestione passiva: l'uso protratto, peraltro, porta ad altri effetti collaterali indesiderabili). Più utilizzati sono i derivati imidazolici: tra questi la nafazolina (Privina®), la tetrazolina (Vasosterone®), la xilometazolina (Otrivin®).

Va ricordato, infine, che sostanza simpaticomimetica (non usata come medicamento) è la *tiramina*: essa agisce come simpaticomimetico liberando noradrenalina; contenuta nel formaggio e in altri cibi fermentati, ingerita in concomitanza con MAO-inibitori può indurre vasocostrizione con crisi ipertensive e persino emorragie cerebrali.

Bibliografia

Goodman L. S., Gilman A., *Le basi farmacologiche della terapia*, 1982, Grasso, Bologna.
Katzung B. G., *Basic Clinical Pharmacology*, 1982, Lange, Los Altos.
Loscalzo B., *Farmaci del sistema nervoso*, in *Schemi di farmacologia*, fasc. 4/a, 1980, Tipolito La Buona Stampa, Napoli.
Meyers F. H., Jawetz E., Goldfien A., *Farmacologia medica*, 1982, Piccin, Padova.

BIAGIO LOSCALZO

SIMPATICO SISTEMA: V. NEUROVEGETATIVO SISTEMA (X, 857).

SIMULAZIONE E MALATTIE SIMULATE

F. *simulation et maladies simulées.* - I. *simulation and feigned diseases.* - T. *Simulation und simulierte Krankheiten.* - S. *simulación y enfermedades simuladas.*

SOMMARIO

Definizione

Per *simulazione* [s.] si intende uno schema comportamentale basato sul mentire, che viola norme giuridicamente sancite o aspettative culturali.

Fingere un malessere perlomeno una volta nella vita è probabilmente esperienza comune a tutti, e in effetti, sebbene la s. sia compresa nella III edizione del «Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali» (DSM III), è inclusa tra le condizioni che richiedono attenzione o trattamento, ma non sono attribuibili a un disturbo mentale.

L'aspetto determinante è la produzione ed esibizione volontaria di sintomi fisici o psichici falsi, e cioè inesistenti o grossolanamente esagerati. I sintomi sono esibiti per conseguire uno scopo, che è riconoscibile esaminando la situazione dell'individuo, tenendo conto anche della sua psicologia.

La vera s. presuppone quindi l'intenzione cosciente di ingannare, in vista del raggiungimento di un fine, che generalmente è costituito da un vantaggio illecito, anche se tale vantaggio può non essere immediatamente apparente.

La simulazione nella storia

Che la s. costituisca spesso un vantaggio selettivo è dimostrabile dal suo frequente uso nel corso della storia.

Davide si finse pazzo per timore di Achis, andando in giro scrivendo sulle porte, cambiando il modo di parlare e lasciandosi scorrere la saliva sulla barba (Samuele, XXI). Analogamente Solone, volendo incitare il popolo contro un decreto che giudicava vergognoso per la Repubblica, si comportava in modo disordinato e confuso, anche se non fu creduto per la profondità delle sue parole (Plutarco, «Vita di Solone», 86).

Nel conclave che precedette la sua elezione, papa Sisto V simulò una così marcata senilità da far credere prossima la sua morte, ottenendo così l'appoggio di molti cardinali che, altrimenti, non avrebbero votato per lui.

L'archetipo dei simulatori resta comunque Ulisse che, sposato di recente a Penelope, tentò di evitare l'impresa troiana per non separarsi dalla sua giovane sposa. Più tardi tentò di simulare la follia: attaccò un bue e un cavallo a un aratro e iniziò ad arare la sabbia in riva al mare, seminando sale al posto del grano. Fu scoperto da Palamede, che collocò Telemaco, figlio di Ulisse,

Digitized by Google

sulla stessa linea del solco dell'aratro; Ulisse deviò per non ferirlo e così fu costretto a seguire Agamennone.

Il primo trattato medico sulla s. risale a Galeno, il quale dovette molta della sua fama di medico all'abilità di scoprire i simulatori. Riferisce il caso di un senatore che veniva preso da violenti dolori addominali durante le sedute, per apparire poi miracolosamente guarito al termine delle stesse.

Zacchia, nel 1628, scrisse un trattato sulla storia della s., indicando i modi per scoprire la frode, elencando le malattie più frequentemente simulate, e sottolineando la necessità di un inquadramento globale della sindrome che il medico deve seguire nell'affrontare un caso di s.

Concetti generali

La s. va distinta dalla *menzogna*, sebbene entrambe siano accomunate dall'intento di ingannare, dalla coscienza della falsità della manifestazione e dal tentativo «finalistico».

Solo recentemente si è provveduto a iniziare un approccio sistematico alla semeiologia della menzogna (Ekman), con l'intento di approntare un metodo che contribuisca all'identificazione delle caratteristiche comportamentali che permettono il riconoscimento di chi stia mentendo. Sebbene, quindi, menzogna e s. presentino la stessa base psicologica, «la s. rinforza la menzogna con l'esecuzione di certi atti che conferiscono apparenza di realtà all'inganno, offrendo allo spettatore segni obiettivi di realtà» (Arzuaga Soto). In pratica, al momento in cui il mentitore inizia a simulare, deve mettere in atto una serie di gesti e comportamenti che contribuiscano a creare un'«immagine» — quella del malato — che sia credibile all'osservatore esterno. La s. va quindi inquadrata sempre nel contesto nel quale si sviluppa, tradizionalmente il periodo del servizio militare, l'ambito carcerario e il campo pensionistico.

In campo medicolegale la s. è parte del più ampio capitolo della *frode*, nel quale sono incluse numerose modalità di comportamento illecito.

Ad es., in medicina legale militare si distingue una piccola s., nella quale vengono denunciati lievi disturbi subiettivi o funzionali inesistenti, da una grande s., divisa, a sua volta, in s. pura o creatrice (nella quale si inscena un quadro morboso privo di obiettività clinica), s. rievocatrice (identificata dal fatto che il soggetto rievoca una patologia realmente sofferta nel passato), e s. fissatrice (quando il soggetto allega, fissandole nel tempo, sofferenze relative a uno stato morboso dal momento stesso in cui esso cessa).

Quando il soggetto ricorre all'assunzione o all'applicazione locale di sostanze capaci di riprodurre segni obiettivabili, che consentano meglio di mimare un quadro morboso, senza in realtà produrre un vero e proprio stato di malattia, si parla di «patomimia clinica».

Sebbene affini, non appartengono al processo psicologico della s. il provocarsi volontariamente, tramite mezzi adatti, infermità, lesioni, mutilazioni o l'aggravamento di patologie preesistenti (autolesionismo, aggravamento, mantenimento).

In questo caso il soggetto non si limita a imitare volontariamente dei sintomi, ma, pur di ottenere lo scopo, impiega sulla propria persona, individualmente o tramite terzi, agenti patogeni tali da produrre sintomi reali, e quindi non è più costretto a esercitare il controllo della volontà per il mantenimento degli stessi.

La *pretestazione* è un'altra forma, spesso reperibile in sede risarcitiva giudiziaria: il malato attribuisce un fenomeno morboso a una causa diversa da quella reale; il fenomeno morboso è reale, quello che viene simulato è il nesso di causalità. Nell'*esagerazione*, invece, non è l'infermità che viene simulata, bensì la gravità dei disturbi che l'accompagnano e le conseguenti alterazioni funzionali.

A volte tutti questi tipi di condotta fraudolenta possono riscontrarsi nello stesso individuo. Tale è il caso di chi, ad es., dopo essersi provocato una suppurazione del condotto uditivo esterno e averla aggravata con manovre idonee (autolesionismo), l'attribuisca a infortunio (pretestazione), ne eviti la guarigione (mantenimento), accusi disturbi più gravi di quelli realmente in atto (esagerazione) e infine si proclami sordo (s.). In questo esempio la s. inizia al momento in cui il soggetto entra nel «ruolo» del sordo, ne imita l'atteggiamento e la mimica, si «sforza» di non recepire i suoni, e quindi imita continuativamente e sotto il dominio della volontà i sintomi della sordità (Semerari).

La s. rappresenta sempre un tentativo di manipolazione dell'ambiente a proprio vantaggio. Per questo il soggetto non deve avere necessariamente uno scopo medicolegale: si può invocare una cefalea per evitare una situazione sociale poco gradevole.

Più in generale, la s. (e il suo inverso, la dissimulazione, che è l'occultamento di sintomi), sotto le forme di reticenza, falsa dichiarazione e raggiro, rappresentano modalità di comportamento difensive, di adattamento e di conservazione.

Tale è il caso del soldato prigioniero di guerra, che finge disturbi della coscienza per evitare il proseguimento dell'interrogatorio, o del detenuto che simula una malattia mentale per evitare la pena. Inversamente, il paracadutista che non dichiari di aver sofferto di esaurimenti nervosi sta attuando un comportamento teso unicamente a tutelare i propri interessi e a soddisfare le proprie motivazioni, ma che interferisce con la sicurezza generale del gruppo.

Nel mondo animale, l'opossum che si finge morto e il camaleonte che muta il colore della pelle rappresentano modalità di comportamento analoghe ai processi di s., ma nel loro caso manca la coscienza deliberata di trarre in inganno e l'animale reagisce con un riflesso a una situazione ambientale sentita come pericolosa.

Il riferimento al mondo animale è probabilmente più appropriato nei casi di «s. inconscia», ossia di quella situazione esistenziale che consente, attraverso un processo per gradi, il passaggio da una s. cosciente a uno stato di malattia reale, che si perpetua al di fuori della volontà del soggetto, attraverso un involontario rafforzamento dei riflessi, per cui manifestazioni che inizialmente erano sotto il controllo della volontà si svolgono in modo automatico. Situazioni intermedie possono verificarsi nella sindrome di Ganser (v. GANSER, SINDROME DI), dove intervengono meccanismi di modificazione del proprio schema corporeo, cioè dell'«immagine tridimensionale che abbiamo di noi stessi» (Schilder), costruita dalla somma delle impressioni sensoriali che arrivano al sistema nervoso e da esso vengono elaborate.

L'insieme estesiologico che contribuisce a formare l'immagine corporea è una *Gestalt*, che resta silente nella psiche fino a che un evento disturbante non ne alteri l'equilibrio. Questo tipo di alterazione crea vari gradi di ansia, controllabili in modo diverso a seconda della situazione del paziente. Viceversa, vari gradi di ansia possono essere controllati da modificazioni della percezione del proprio corpo.

Weil riporta il caso di un detenuto che, dopo aver lungamente simulato un'ulcera gastrica, rischiò di soccombere per una peritonite conseguente a un'ulcera duodenale perforata (con sua grande sorpresa).

La rottura dell'integrità dello schema corporeo conduce a una frammentazione degli equilibri narcisistici e produce quindi panico e ansia. Una reazione parallela e analoga (Schilder) è la rimozione o riduzione delle sensazioni da parte del resto del corpo in favore di quelle dell'area interessata (sia patologicamente che volontariamente), ossia il trasferimento della *libido* sull'organo danneggiato o supposto tale (Bromberg).

Analogamente si può considerare la *sindrome di Münchausen*, consistente nel presentarsi ripetutamente a sanitari, adducendo o procurandosi gravi patologie, ottenendo così ricoveri, indagini e spesso perfino interventi chirurgici. Il nome di *sindrome di Münchausen* fu coniato da Asher nel 1951 in memoria del barone Karl Friedrich Hieronymus von Münchhausen ([1720-1791], un pittoresco personaggio che vagava di città in città colorando di toni drammatici gli eventi della sua vita) usando la grafia anglicizzata del nome: *Munchausen*.

Di questa sindrome esiste anche una forma nei bambini, messa in atto dalle madri per simulare o provocare malattie nel figlio, con varianti nelle quali sia la madre che il figlio sono persuasi della realtà della malattia. Come osserva Rezza: «In tali casi sembra crearsi fra i due un rapporto di *folie à deux*, nel quale tutte le energie e le attenzioni del figlio sono tese a dare un senso alla vita della madre, a sostenerne il tenue equilibrio e a fornirle le gratificazioni di cui ha bisogno».

Diagnosi

Stuart elenca, come motivo di sospetta diagnosi di s., i punti seguenti.

1) I sintomi non sono giustificati dall'anamnesi, dall'esame fisico e dai dati di laboratorio.

2) I sintomi del paziente sono vaghi, mal definiti e non configurano un chiaro quadro sindromico.

3) I segni e i sintomi del paziente sembrano esagerati o iperdrammatizzati.

4) Il paziente è scarsamente cooperante durante l'*iter* diagnostico e la terapia.

5) Il paziente è riluttante ad accettare una prognosi favorevole.

6) Le lesioni del paziente appaiono autoindotte.

7) Durante gli esami di laboratorio si rinvengono sostanze tossiche o farmaci inaspettati.

8) I dati medici e i risultati delle analisi appaiono alterati.

9) Il paziente ha una storia di ripetuti incidenti.

10) Il paziente avrà un risarcimento finanziario o qualche altro tipo di guadagno dalla malattia.

11) Il paziente richiede, per trattare la malattia, farmaci di cui abitualmente si abusa, che possono causare dipendenza.

12) Come risultato dell'infermità il paziente è in grado di evitare situazioni dolorose, pericolose, ansiogene o spiacevoli.

13) Come conseguenza della malattia il paziente è in grado di evitare responsabilità legali o sociali.

14) Il paziente ha una diagnosi concomitante di disturbo antisociale della personalità.

Tutti questi fattori possono essere presenti o associati in vario modo. Comunque è sempre necessario lo studio dei motivi e degli scopi, anche se va tenuto presente che la s. interviene in rapporto a situazioni cariche di una grossa componente emozionale e affettiva, che va riferita alle motivazioni, non sempre note o coscienti, dell'individuo.

La s. si distingue dal *disturbo fittizio* precipuamente per il fatto che, nella prima, lo scopo del soggetto è evidente al medico, mentre, nel secondo, esso non è comprensibile alla luce delle circostanze ambientali. Quindi, se si arriva alla convinzione che l'individuo in esame stia presentando sintomi che sono sotto il controllo della sua volontà e non si è in grado di verificare una motivazione chiara, si deve porre la diagnosi di disturbo fittizio (fisico o psichico). È evidente che la persona che cerca di ingannare il medico utilizzerà maggiormente quei sintomi che sono ritenuti comunemente segno certo di malattia (claudicazione, paralisi, sordità, alienazione mentale). La scelta dipende sia dalla fantasia e immaginazione del simulatore, che dal suo livello culturale e di conoscenza di nozioni mediche, dal grado di autosuggestionabilità e di capacità volitiva. Il simulatore difficilmente rifiuterà di pagare o tarderà a pagare una parcella, anche se eccessiva, nel tentativo di convincere il medico della sua buona fede (Boydstum e Yudofsky). Per apparire credibili, i simulatori devono riferire sempre gli stessi sintomi, pur dando al medico il minor numero possibile di informazioni (Liddle).

La frode clinica va anche sospettata in tutti quei casi in cui l'evoluzione della malattia non segua un corso normale e quando, senza che siano presenti complicazioni, si mantengano sintomi che altrimenti regrediscono con facilità.

Al Questionario di Personalità Minnesota (MMPI) ci può essere un indice F elevato, e il rapporto F-K può essere considerato in questa prospettiva. L'indice può essere elevato anche per mancanza di cooperazione, scarsa comprensione delle domande, richiesta di aiuto e psicosi, ma può configurare anche un tentativo di mettersi in cattiva luce o affermare falsi sintomi mentali. In ogni caso l'MMPI è uno dei pochi reattivi mentali che abbia dimostrato una qualche validità nella valutazione obiettiva della s. Importante dal punto di vista diagnostico è la reazione emozionale del medico nel rapporto con il simulatore, generalmente percepito come ostile, poco amichevole e scarsamente cooperativo (Boydstum). Altro test frequentemente usato è il Bender.

La s. deve anche essere distinta dal *disturbo somatoforme*, nel quale vi è la presenza di una determinante psichica inconscia: in questo caso, quindi, sarà la motivazione inconscia a causare il comportamento patologico e mancherà completamente la componente cosciente e volontaria.

Esempi di malattie simulate

Neurologiche

Essendo il dolore un'esperienza soggettiva, si presta molto bene a essere simulato. Lo stesso dicasi per i disturbi sensoriali. Vanno valutati i risentimenti generali e locali, la natura, la sede e le irradiazioni, gli atteggiamenti antalgici e la limitazione funzionale. Bisogna osservare se il dolore persiste con le stesse modalità anche distraendo il soggetto, e se vi sono contrazioni muscolari di difesa, che nel simulatore precedono l'insorgenza del dolore.

Importante è l'assenza dei riflessi secretivi (lacrimazione e sudorazione), cardiaci (accelerazione del ritmo, seguita da bradicardia e poi di nuovo tachicardia) e pupillari (midriasi o miosi paradossa). Frequentemente viene simulata la sciatica, nel qual caso va misurato con il goniometro l'angolo di inclinazione in cui insorge il Lasègue, poiché si possono ottenere risposte diverse in tentativi successivi. Importante anche il sintomo di Gowers (nella sciatica genuina la flessione dorsale del piede provoca dolore), e il sintomo di Ferré (in paziente prono con gli arti inferiori al di fuori del letto, il soggetto affet-

Digitized by Google

to da sciatica non farà cadere l'arto malato per evitare l'estensione dolorosa del nervo). Nel simulatore, inoltre, manca l'ipoalgesia malleolare. Le lesioni al rachide cervicale e lombare sono spesso soggette a nevrosi compensatorie, come anche molti tipi di trauma cranico, che si prolungano in cefalee persistenti e irriducibili a qualsiasi terapia, vertigini e sincopi.

In questi casi, per dimostrare la s. bisogna provare che il soggetto stia volontariamente tentando di ingannare il medico in vista di un obiettivo medicolegale. Bisognerà quindi valutare se intervengono elementi inconsci, slatentizzati dalle possibilità di compenso. Potrebbe infatti essersi sviluppato un disturbo somatoforme su un quadro iniziale di esagerazione o s.

Classica è la s. dell'epilessia: notare il riflesso fotomotore durante le crisi e praticare un EEG dinamico.

I progressi nella tecnologia diagnostica neurologica, come lo studio dei potenziali evocati (visivi, uditivi, somatosensoriali e spinali), l'elettromiografia, etc., possono chiarire i casi in cui vi sia una patologia obiettivabile, come paralisi, tremori, etc.

Otorinolaringoiatriche

Per i deficit uditivi e la cofosi, oltre al metodo a sorpresa, al riflesso cocleopalpebrale e cocleopupillare, è necessario praticare un'indagine audiometrica.

Nella balbuzie, alla spirometria si rileva una diminuzione del periodo espiratorio. Vanno notati i movimenti associati alla balbuzie genuina: il singhiozzo, l'inspirazione soffiante, gli spasmi del VII, etc. Inoltre, la balbuzie genuina si impianta solo su alcuni fonemi.

Il mutismo congenito non è imitabile (storia personale); quello acquisito è spesso simulato da chi ha riportato traumi alla lingua. È dimostrato che anche lesioni gravi di tale organo non possono portare al mutismo, e ciò può servire alla diagnosi, dopo l'esclusione di mutacismo.

Per l'afonia è utile la prova di Garel: si invita il soggetto a pronunciare la vocale « e, mentre tenta l'atto ordinato, si esercita una brusca pressione sull'epigastrio. Si ottiene un'espirazione forzata con vibrazione delle corde vocali.

Malattie generali e internistiche

Le malattie chirurgiche sono simulate più frequentemente per ottenere risarcimenti, mentre quelle internistiche hanno più spesso una finalità di evitamento.

Per quanto riguarda la medicina interna si va dal semplice sfregamento del termometro nel cavo ascellare o mediante ripetute contrazioni dello sfintere anale per indurre ipertermia, all'assunzione di glicoso α a iniezioni di glicoso in vescica per simulare un diabete mellito.

Molto usato nella I guerra mondiale fu l'uso dell'ac. picrico per simulare un ittero; è anche possibile simulare un ittero mediante l'uso di rabarbaro o zafferano (ma in questo caso manca la colorazione gialla delle sclere). Enormi quantità di diuretici provocano un quadro di diabete insipido, mentre l'ingestione continuata di ormoni (tiroidei, corticosurrenalici, etc.) può indurre quadri di endocrinopatie.

Esami vanno sempre condotti su tutti i materiali organici, come urina, sputo, sangue, feci. La diarrea è provocabile con l'ingestione di purganti drastici e di sapone; si può aggiungere sangue al vomito (autoindotto) per provocare un quadro di emorragia gastrica; polipi intestinali possono essere simulati con l'introduzione di pezzi di carne e sangue nel retto. Davanti al sospetto di s. di colica biliare rilevare la presenza o meno della febbre.

In caso di colica renale bisogna studiare i caratteri della stessa e rilevare eventuali contraddizioni alla pressione dei punti dolorosi; spesso è necessaria un'urografia.

Albume aggiunto alle urine simula una proteinuria; anche la cantaride è in grado di indurre perdita di proteine con le urine.

Psichiatriche

Come per le malattie neurologiche, la sintomatologia psichiatrica si presta ottimamente alla s.

La s. di malattie mentali viene attuata principalmente con l'intento di eludere responsabilità penali: quindi il tentativo del simulatore sarà proteso al riconoscimento di uno stato di «incapacità di intendere e volere» in modo da ottenere una riduzione della pena. Questa è la ragione per la quale raramente vengono simulate le nevrosi (che non escludono la responsabilità penale). Quando il tentativo di s. riguarda una psicosi, la sintomatologia è generalmente grossolana, semplice, e senza tutta la costellazione di sintomi tipici dei disturbi del pensiero e dell'affettività (Davidson, Altavilla). Anche qui l'abilità del simulatore sarà influenzata dalle sue nozioni psichiatriche. Inoltre, per simulare una malattia mentale è necessario esprimersi attraverso un linguaggio e una *Gestalt* psicotiche; se il simulatore riesce a riprodurre un quadro di malattia psichiatrica è chiaro che possiede una possibilità di strutturazione di tipo psicotico (la s. deve essere continuata nel tempo). Dato quindi che, generalmente, per ottenere un successo il simulatore dovrà avere una personalità di tipo psicotico, si avrà un intreccio di relazioni tra ciò che è sotto il dominio della volizione e ciò che è prodotto dall'inconscio, fra il prodotto della frode e l'espressione della personalità, fra l'autosuggestione e l'imitazione (Semerari). In questo labirinto non sarà facile rilevare i singoli elementi, e spesso non sarà possibile raggiungere una diagnosi differenziale tra «psicogeno» e «simulato» (Bini, Bumke).

Più frequentemente il criminale, specie se di scarso livello culturale, tenterà l'attuazione di un quadro di pseudodemenza, con risposte assurde o ridicole alle domande rivolte dall'esaminatore, ma difficilmente l'attenzione sarà così alterata come si osserva nei casi di demenza.

Anche nel debole di mente è possibile la s., sebbene essa presenti aspetti suoi propri, risultando caratterizzata da un'inautenticità facilmente evidente, esplicantesi in una serie di risposte monotone, del tipo «non so» (Balloni, Castellani) e in un notevole grado di suggestionabilità per una carenza originaria della capacità di critica e di giudizio.

L'amnesia è un reperto molto comune nei casi di s. Viene comunemente accettato che il paziente è in grado di ricordare gli eventi rapportati al suo disturbo in modo sufficientemente accurato, e che discrepanze e inesattezze sono indice di s. Ciò è possibile se i cambiamenti sono funzionali all'interesse medicolegale.

L'argomento è stato raramente sottoposto a revisione (Loftus e Loftus). In studi sulla rievocazione in psicoanalisi si è visto che molti eventi presenti in memoria e considerati veri consistono sostanzialmente in fantasie e confabulazioni (Erdelyi e Goldberg). Inoltre è possibile che la memoria specifica riguardo a un evento o a un fatto sia in definitiva subordinata alla valutazione individuale in rapporto al significato dell'evento (Buckhout).

Stupefacenti, benzodiazepine, alcol, traumi cranici, possono essere tutti causa di alterazioni della memoria, ma le distorsioni e le inesattezze nel racconto di un paziente possono essere anche un tentativo di dare un significato psicologico all'evento o, altrimenti, di maschera-

re una s.; spesso, inoltre, l'amnesia è associata a episodi psicotici, stati dissociativi, isteria, anche se il soggetto può apparire vigile.

L'Io può venire sommerso dall'eccesso di emozioni relazionate con un crimine e quindi vi sarà interferenza sia con la ragione che con la memoria.

La narcoanalisi (v.) e l'ipnosi (v.) non sono in grado di differenziare tra s. e amnesia, dal momento che la rievocazione degli eventi viene riesumata in entrambi i casi in uno stato di *trance* (al di fuori, quindi, della volontà).

Modalità di approccio

È evidente che, nella s. o nei casi di sospetta s., viene a mancare uno dei presupposti essenziali del rapporto medico-paziente, ossia la fiducia.

La s. può essere concettualizzata come un evento interpersonale che indubbiamente viene influenzato dal clinico attraverso legami contestuali (Rogers).

Le influenze che possono agire su questa dinamica sono innumerevoli: sesso, religione, razza, socievolezza, lo stato di apprensione nel quale si può trovare il soggetto, e quindi la scarsa significatività e atipicità delle risposte sono tutti fattori che influenzano la valutazione del medico: il medico stesso, attraverso la valutazione del comportamento deviante e la presentazione delle domande, agisce sullo stato emozionale e sulle attitudini del soggetto (Rosemberg, Harari e Hosey).

Poche altre situazioni in ambito medico creano un livello di difficoltà così notevole quanto la s.

Il medico può essere assillato da dubbi sulla certezza diagnostica e sulle possibili conseguenze di un errore, nel caso il soggetto sia in realtà affetto da una patologia organica; inoltre, anche qualora si raggiunga la sicurezza circa l'esattezza della diagnosi, la documentazione relativa a un caso di s. deve essere ben più rilevante di quella dei pazienti trattati routinariamente, e non si possono mai escludere delle controdenunce, con sgradevoli conseguenze legali.

Al momento di uno scontro, sia diretto che indiretto, il rapporto medico-paziente viene definitivamente distrutto, senza possibilità di alcun tipo di recupero. Viene persa l'immagine positiva di cui generalmente il sanitario è portatore e, analogamente, per il medico il paziente non è più un uomo sofferente e bisognoso di aiuto, ma un imbroglione, con una carenza etica tanto più grave in quanto sta tentando una frode nei confronti di chi, tradizionalmente, è depositario della fiducia altrui.

Al polo opposto tra le complicazioni di un caso di s. vi è il controtransfert del medico nei confronti del paziente. I soggetti che adducono patologie fittizie sono decisamente più numerosi in una fascia sociale povera, spesso con problemi legali, con scarsa autoconsiderazione e con attività lavorativa precaria: queste persone si trovano in situazioni nelle quali una malattia si può convertire in un effettivo vantaggio o in un evitamento di situazioni pericolose.

Inoltre, spesso il soggetto non è in grado di valutare pienamente le conseguenze legali e sociali connesse con un'imputazione relativa a una tentata frode.

Sul piano clinico, per un corretto trattamento è quindi necessario creare e mantenere il rapporto medico-paziente, assecondando la richiesta di «salute» da parte del simulatore, in modo da consentire una remissione sintomatologica, minimizzando le possibili conseguenze penali. Anche qui, non è necessario offrire al soggetto farmaci specifici contro sintomatologie non chiaramente determinate, sebbene il medico possa accondiscendere alle richieste del paziente.

Inoltre, sono molto rare le situazioni in cui il medico debba provare effettivamente la s. e intervenire in termini disciplinari, e il terapeuta deve evitare di partecipare a preparare trappole al soggetto o di controllarlo in situazioni carcerarie.

Il paziente sospettato di s. va valutato a fondo, con tutta la disponibilità diagnostica di cui si dispone: vanno considerate attentamente le sue motivazioni, in modo da poter comprendere le cause del comportamento (e qui i rischi di controtransfert sono maggiori).

Nel caso vi sia una valutazione medicolegale in atto è molto difficile aspettarsi una remissione sintomatologica fino all'esaurimento della vertenza; nei casi di scarsa motivazione o di tentativo di elusione di responsabilità ha importanza l'appoggio e l'integrazione nel gruppo sociale di riferimento (Stefano Ferracuti, Franco Ferracuti).

Bibliografia

Altavilla, *Psicologia giuridica*, 1949, UTET, Torino.
A.P.A., *DSM III: Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, 1983, Masson, Milano.
Arzuaga Soto J., *Rev. Inst. Med. Legal Criminal.*, 1970, giugno, 1984.
Asher R., *Lancet*, 1951, **1**, 339.
Balloni A., Castellani A., *Ann. Freniatr.*, 1966, **79/2**, 182.
Bender L., *A Visual Motor Gestalt Test and Its Clinical Use*, 1938, The American Orthopsychiatric Assoc., New York.
Bini L., Bazzi T., *Le psiconevrosi*, 1949, Abruzzini, Roma.
Boydstum J. A., *Malingering*, in Kaplan H. I., Freedman A. M., Saddok B. J., *Comprehensive Textbook of Psychiatry* III, vol. 3, 1980, 3 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Bromberg W., *West J. Med.*, 1979, **130**, 561.
Buckhout R., *Sci. Am.*, 1974, **231**, 23.
Bumke O., *Lehrbuch der Geisteskrankheiten*, 1928, Springer, Berlin.
Davidson H. A., *Forensic Psychiatry*, 1965, 2 ed., Ronald Press, New York.
Ekman P., *Telling Lies*, 1985, Novton, London.
Erdelyi M. H., Goldberg B., *Let's Now Sweep Depression under the Rug: Toward a Cognitive Psychology of Depression*, in Kihlskom J., Evans F. eds., *Functional Disorders of Memory*, 1979, Erlmaum, Hillskale N. J.
Harari O., Hosey K. R., *J. Clin. Psychol*, 1981, **37**, 447.
Liddle G. G., *J.A.M.A.*, 1970, **212**, 785.
Loftus E. F., Loftus T. R., *Am. Psychol.*, 1980, **409**, 20.
Meadow R., *Lancet*, 1977, **2**, 343.
Rezza E., Rezza E., *Medicina Riv. EMI*, 1983, **3**, 133.
Rogers R., Cavanaugh J. L. jr., *J. Psychiatry Law*, 1983, **11**, Winter, 433.
Rosemberg M. J., *J. Pers. Soc. Psychol.*, 1965, **1**, 18.
Schilder P., *The Image and Appearance of the Human Body*, 1950, International Univ. Press., New York.
Weil J. A., *Abbotempo*, 1964, **2**, 20.
Yudofsky S. C., *Malingering*, in Kaplan H. I., Freedman A., Saddok B. J., *Comprehensive Textbook of Psychiatry IV*, 1985, Williams & Wilkins, Baltimore.

STEFANO FERRACUTI E FRANCO FERRACUTI

SIMULIDI

I simulidi (*Simuliidae*) sono ditteri nematoceri di piccole dimensioni (moscerini di 1-5 mm), diffusi in ambienti ricchi di corsi d'acqua, indispensabile per la loro riproduzione. Sono cosmopoliti, ma abbondano soprattutto nelle zone tropicali e subtropicali. Hanno una forma tozza per la presenza di una prominente gibbosità dorsale nel torace; possiedono antenne corte e robuste formate da 9-11 segmenti privi di peli, ampie ali trasparenti con tipica venatura e zampe relativamente corte e robuste. Per il loro tipico aspetto sono frequentemente chiamate dagli AA. di lingua inglese *buffalo flies* (osservate di fronte ricordano un bufalo in miniatura), oppure, a causa del colore, *black flies*, sebbene non tutte le specie siano nere. Sono insetti con metamorfosi completa e, in relazione alle condizioni ambientali, completano il loro ciclo in 2-4 o più mesi. Le femmine, ematofaghe, pungono uccelli e mammiferi, uomo compreso, e depongono 300-500 uova

Digitized by Google

di forma triangolare: queste, dotate di guscio viscido, aderiscono a substrati diversi (rocce, vegetali, tronchi, etc.) sia al di sotto che a livello del pelo dell'acqua. Gli adulti possono volare sino a 1500 m di altezza e allontanarsi di oltre 150 km dal focolaio d'origine. I membri di questa famiglia sono suddivisi in 7 generi, comprendenti complessivamente più di 1000 specie. Tra tutti, il genere *Simulium* (v. SIMULIUM GENERE) riveste una notevole importanza dal punto di vista medico in quanto annovera alcune specie responsabili della trasmissione all'uomo delle forme infestanti del nematode *Onchocerca volvulus* le cui microfilarie possono causare affezioni oculari e persino cecità (v. ONCOCERCOSI).

I s. sono insetti molto molesti per l'uomo e talora assai pericolosi per il bestiame d'allevamento. Poche sono le specie antropofile: l'attacco delle femmine ematofaghe avviene sempre di giorno, normalmente nella prima parte della mattinata e nel tardo pomeriggio. La puntura non è particolarmente dolorosa, ma, dopo alcune ore, per la presenza di tossine attive nel secreto salivare delle mosche, la cute si gonfia notevolmente e il soggetto avverte un intenso prurito, talvolta insopportabile, che può perdurare anche alcuni giorni. In persone particolarmente sensibili, le punture possono causare enorme gonfiore agli arti e completa inabilità anche per intere settimane. Non rari sono i casi di lesioni ulcerative della zona d'inoculo. La protezione dalla puntura può essere tentata con l'uso di sostanze repellenti quali l'indalone, il dimetilnaftalato o il Rutgers 612 (v. REPELLENTI).

Nel caso del bestiame non sono eccezionali le segnalazioni di morie di intere mandrie a causa dell'aggressione operata da enormi sciami di questi insetti. In questi casi la morte sopraggiunge per grave anemia, shock anafilattico e talvolta per soffocamento dovuto all'occlusione delle vie aeree dell'animale da parte degli insetti.

Bibliografia

Gordon R. M., Lavoipierre M. M. J., *Entomology for Students of Medicine*, 1972, Blackwell, Oxford.
Harwood R. F., James M. T., *Entomology in Human and Animal Health*, 1979, 7 ed., Macmillan, New York.

GIANFRANCO BORTOLETTI

SIMULIUM GENERE

È il più vasto dei 7 generi appartenenti alla famiglia *Simuliidae* (v. SIMULIDI) e annovera diverse specie importanti come trasmettitrici dell'oncocercosi (v.) all'uomo (*Onchocerca volvulus*) e ai bovini (*O. gutturosa*) e di alcune protozoosi causate da emosporidi del genere *Leucocytozoon* agli uccelli (anatre, oche, etc.).

Si tratta di insetti robusti, di piccole dimensioni (2-3 mm), di colore scuro o addirittura nero. Hanno una testa semicircolare con enormi occhi composti (distinti nella femmina e uniti nel maschio), e priva di ocelli. Le antenne sono molto corte, ma robuste, formate da 11 segmenti privi di peli; i palpi sono formati da 5 segmenti. L'apparato boccale, sebbene molto corto, soprattutto nelle femmine, è grosso e vigoroso: consta di un *labrum*, di un paio di mandibole dentellate, di un paio di maxille taglienti e di un ipofaringe, che, insieme, formano l'apparato pungente. Il tronco è possente per il notevole sviluppo dello *scutum* e la riduzione del *prescutum* con formazione di una massiccia gobba dorsale. Le zampe sono relativamente corte. Le ali, molto ampie e iridescenti, presentano un notevole sviluppo nelle vene anteriori. L'addome, corto ed ovale, è strettamente attaccato al torace. I genitali non sono prominenti.

GIANFRANCO BORTOLETTI

SINAPSI

F. *synapse*. - I. *synapsis*. - T. *Synapsis*. - S. *sinapsis*.

SOMMARIO

Richiami morfologici

Il punto di contatto funzionale tra i neuroni dove avviene la trasmissione del segnale si chiama *sinapsi*.

Esistono *s. elettriche* (presenti essenzialmente nel sistema nervoso di invertebrati) nelle quali le correnti si trasmettono da una cellula a quella contigua attraverso ponti protoplasmatici a bassa resistenza (fig. 1).

Esistono *s. chimiche* (comuni nel sistema nervoso dei mammiferi) in cui avviene il passaggio unidirezionale degli impulsi nervosi da un neurone a un altro mediante un meccanismo di natura chimica (v. anche: NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE). La s. è, quindi, un *trasduttore* che trasforma energia elettrica (potenziale d'azione presinaptico) in un'energia chimicofisica (trasmissione sinaptica) che, a sua volta, produce un'altra forma di energia elettrica (potenziale postsinaptico).

Il concetto di s. è stato introdotto da Sherrington all'inizio del secolo per indicare un rapporto di contiguità tra un neurone e un altro. Ogni neurone nel S.N.C. è molto ricco di s. e si pensa che alcuni motoneuroni possano avere fino a 10^4 bottoni sinaptici sulla loro superficie somatica e dendritica.

In rapporto alle parti del neurone che partecipano al contatto possiamo distinguere vari tipi di s.:

s. assodendritiche, in cui il bottone si espande a livello di un dendrite del neurone;

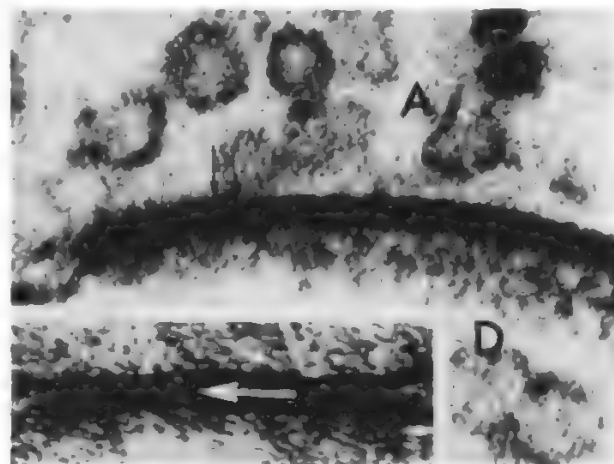



Fig. 1. Regione di stretta apposizione tra le membrane di un assone (A) e di un dendrite (D) di un neurone gigante elettromotore di pesce (*Malapteurs electricus*). Quando sezionata obliquamente, la regione di stretta apposizione mostra una striatura trasversale regolare con una periodicità di circa 100 Å, indicata dalle frecce in A. Nell'inserto: una giunzione di 20 Å è evidenziabile in un sito di stretta apposizione tra le membrane di un assone e di un motoneurone nel nucleo oculomotore della rana. (*Da Pappas e Purpura, 1972*).

Digitized by Google

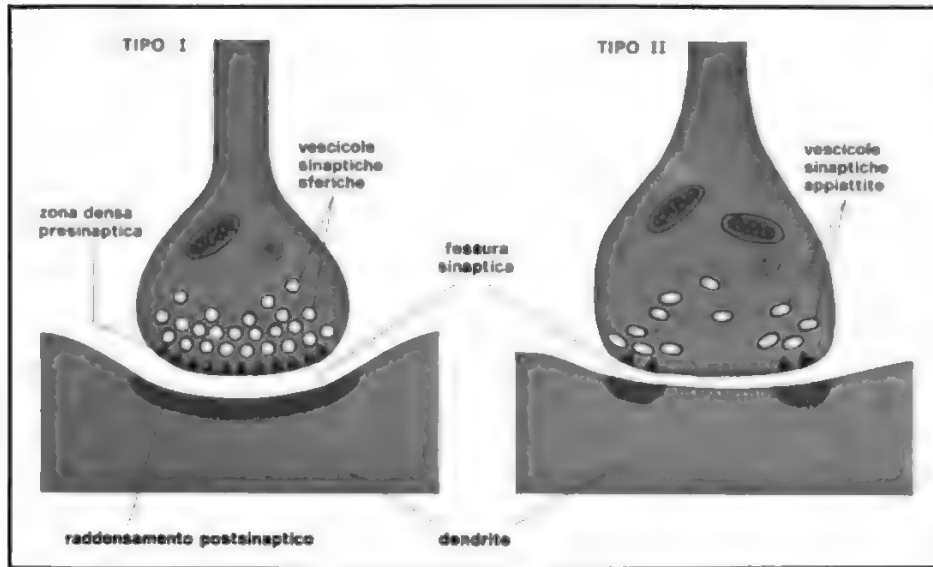



Fig. 2. Disegno di terminazioni presinaptiche con vescicole sferiche (sinapsi tipo I) e vescicole appiattite (sinapsi tipo II). Si noti la presenza anche di mitocondri nella terminazione presinaptica.

s. assosomatiche, formate da un assone in cui il bottone sinaptico contatta una parte del soma cellulare;

s. assoassoniche, caratterizzate dal contatto sinaptico di un assone con la parte terminale di un altro assone; esse costituiscono la base morfologica per processi di inibizione (o facilitazione) presinaptica;

s. dendrodendritiche, formate dal contatto tra dendriti di diversi neuroni.

Lo studio con la microscopia elettronica ha dimostrato che le s. centrali sono formate dagli elementi seguenti.

Un'espansione presinaptica. – Essa può contenere numerose strutture: vescicole, mitocondri, elementi tubulari, particelle di glicogeno. Le vescicole possono presentarsi in gruppo, avvicinate alla membrana presinaptica e sono differenziabili in diversi tipi: sferiche (tipo I di

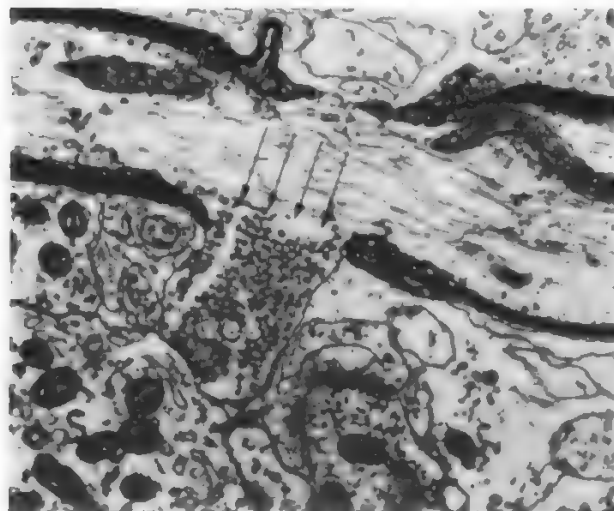



Fig. 3. S. di pesce (nucleo oculomotore): una protrusione dell'assone contiene una fitta popolazione di vescicole presinaptiche (ves). L'elemento postsinaptico è un corpo cellulare (S). Si noti il confine apparente che segrega la popolazione delle vescicole (*frecce*). Una trama di neurofilamenti è presente a livello dell'assone, ma non si estende nella protrusione sinaptica. (*Da Pappas e Purpura, 1972*).

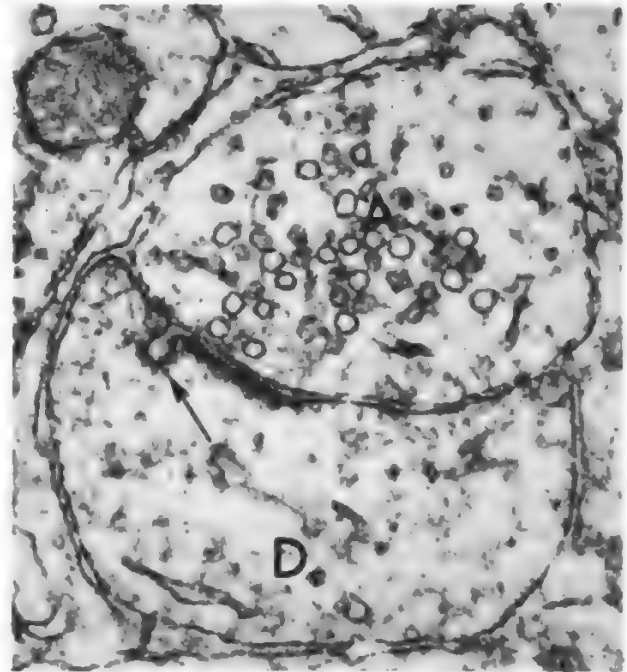



Fig. 4. S. assodendritica dell'ippocampo di gatto. Si noti una invaginazione micropinocitosica (indicata dalla freccia) a livello della membrana postsinaptica. Sul versante citoplasmatico, nella membrana postsinaptica, è presente del materiale denso. A) Assone; D) dendrite. (*Da Pappas e Purpura, 1972*).

Gray) o appiattite (tipo II di Gray) (fig. 2). La loro ampiezza può variare da 400-600 Å fino a 700-1000 Å. Le vescicole contengono il neurotrasmettitore specifico. Esse sono per lo più distribuite all'interno di una trabecolatura proteica.

In alcune particolari occasioni possono essere raggruppate a colonna, come insaccate nella protrusione dell'assone (fig. 3).

Uno spazio subsinaptico. – Esso è dell'ordine di 150-200 Å.

Digitized by Google

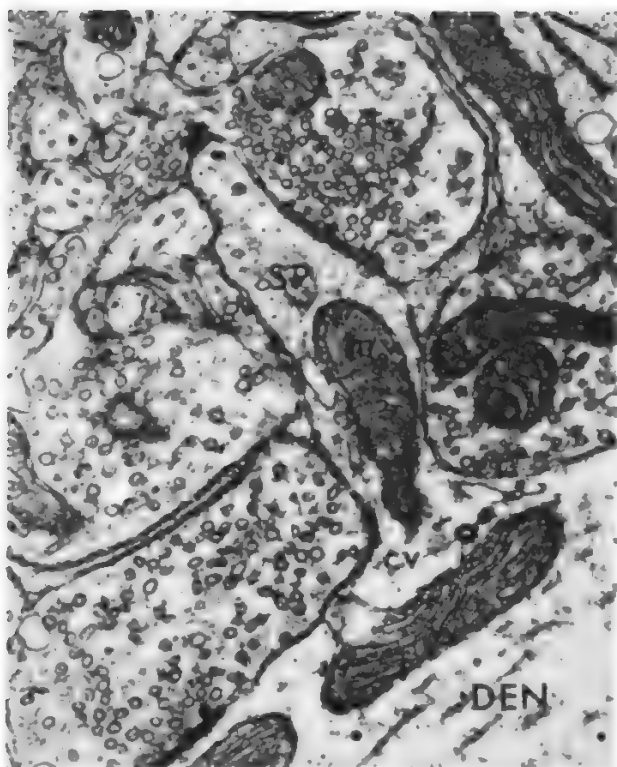



Fig. 5. Spina dendritica (SP) da nucleo oculomotore di gatto. La spina contiene un mitocondrio (m) ed è in continuità con un dendrite (DEN). Alla base della spina è visibile una vescicola citoplasmatica con un rivestimento striato radialmente. I processi assonali circondano la spina sinaptica; uno di questi (T) stabilisce un contatto sinaptico con la spina. Lo spazio sinaptico è di circa 200 Å e materiale denso citoplasmatico è associato con le membrane sia pre- che postsinaptiche. cv) Vescicola citoplasmatica. (*Da Pappas e Purpura, 1972*).

Una membrana postsinaptica. – Essa non presenta caratteristiche particolari di identificazione se si eccettua la presenza di recettori specifici e di addensamenti al microscopio elettronico.

L'elemento postsinaptico contiene: mitocondri, granuli endoplasmatici, cisterne subsinaptiche, corpi multivescicolari e invaginazioni micropinocitosiche (fig. 4).

Una menzione a parte merita l'apparato delle *spine dendritiche* (fig. 5), presenti soprattutto nella corteccia di mammiferi e implicate, come vedremo, nei processi dell'apprendimento e della memoria.

Neurotrasmettitori o mediatori

Le s. chimiche appena descritte necessitano di sostanze chimiche (neurotrasmettitori) che permettono il passaggio dell'impulso dalla terminazione presinaptica alla membrana postsinaptica (oppure da un neurone a una cellula effettrice).

Si può dire che ogni sostanza presente nel sistema nervoso può fungere da mediatore (v. anche: MEDIATORI CHIMICI). Per essere riconosciuta come tale, tuttavia, una sostanza deve:

essere presente a livello delle terminazioni presinaptiche;

essere rilasciata dalla terminazione presinaptica in coincidenza dell'arrivo del potenziale d'azione;

applicata sperimentalmente alla cellula bersaglio, deve mimare gli effetti prodotti dalla stimolazione del neurone presinaptico.

I neurotrasmettitori vengono sintetizzati prevalentemente nel centro trofico e immagazzinati in vescicole che viaggiano lungo il reticolo endoplasmatico mediante il trasporto assonale a una velocità di 200-400 mm al giorno, anche se, probabilmente, una parte rimane libera nel citoplasma (v. sotto). Le membrane delle vescicole sinaptiche sono utilizzate più volte nella liberazione del trasmettitore. Quelle di esse degradate dai lisosomi sono riportate per trasporto retrogrado al corpo cellulare e riciclate (fig. 6).

Esistono numerosi neurotrasmettitori con effetto eccitatorio e inibitorio. Il principio di Dale prevede che un neurone produca e usi un solo tipo di trasmettitore in tutte le sue s. La ricerca più recente ha tuttavia messo in crisi questo rigido principio e ha dimostrato che un neurone è in grado di utilizzare più di un neurotrasmettitore nelle diverse s. che contrae anche se usa sempre il medesimo nella stessa s. Inoltre, ogni neurone è in grado di rispondere ai segnali che lo raggiungono mediante diversi neurotrasmettitori. Ciò rende molto elastico e versatile il sistema della trasmissione sinaptica centrale.

Esiste, per ogni neurotrasmettitore, almeno un recettore di natura proteica. Quest'ultimo presenta una parte che riconosce in maniera stereospecifica il neurotrasmet-

1 sintesi, incorporazione e trasporto
2 trasferimento
3 maturazione e liberazione
4 riciclaggio

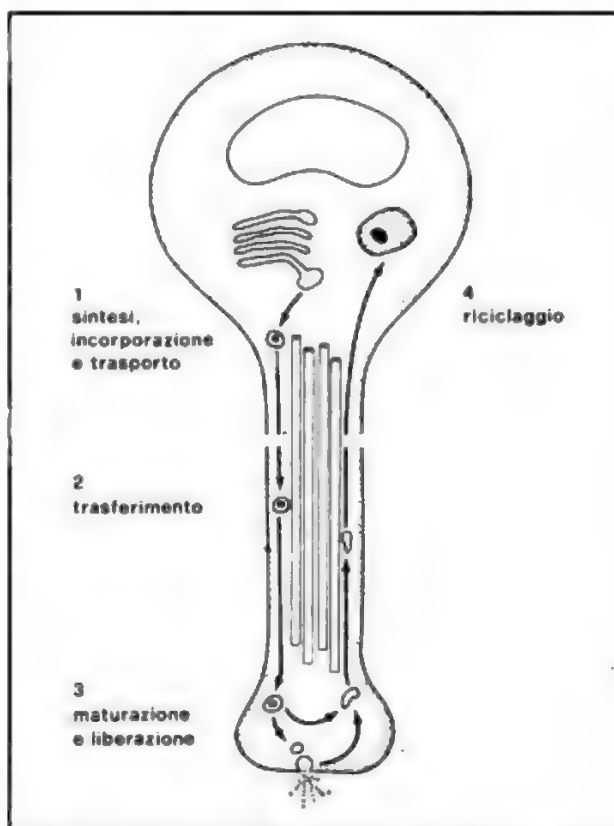



Fig. 6. Disegno schematico che illustra la sintesi, il trasporto, il destino e il riciclaggio delle vescicole sinaptiche in un neurone. Proteine e lipidi sono sintetizzati, incorporati, trasportati lungo l'assone e depositati nel terminale dell'assone. Le membrane delle vescicole sinaptiche sono utilizzate più volte nella liberazione del trasmettitore. Quelle di esse degradate dai lisosomi sono riportate per trasporto retrogrado al soma e riciclate. (*Da Schwartz, 1981, modificata*).

Digitized by Google

tore e una parte capace di trasformare il segnale chimico in un evento chimicofisico. Ciò comporta una modificazione della permeabilità della membrana postsinaptica a determinati ioni (effetto ionotropo) oppure un evento biochimico che determina una variazione del rapporto delle ciclasi (cAMP e cGMP) (effetto metabolotropo).

Esistono tuttavia alcuni recettori (*autorecettori*) disposti sul versante presinaptico, stimolati dal neurotrasmettitore liberato e capaci di un'azione modulatrice sul sistema. Essi sono in grado, dunque, di provvedere a una modulazione a *feedback* dell'attività sinaptica e partecipano quindi all'omeostasi funzionale del sistema.

Una volta che il trasmettitore sia stato liberato, viene rapidamente inattivato e rimosso dallo spazio subsinaptico, al fine di garantire la necessaria precisione temporale di questo meccanismo di trasmissione. In particolare, i frammenti di demolizione del mediatore già utilizzato possono essere recuperati e rimontati dal neurone, che sintetizza, così, in gran parte, nuovo trasmettitore.

Acetilcolina

L'acetilcolina (ACh) è tra i mediatori più ampiamente distribuiti nel S.N.C. e periferico. È presente nei cilindrassi dei motoneuroni implicati nella trasmissione neuromuscolare, nei neuriti delle cellule di Renshaw, in cellule spinali delle lamine I e III, in altri neuroni centrali (retinici, cerebellari, ipotalamici, ippocampali, corticali), in s. pregangliari del sistema simpatico e in quelle sia pre- che postgangliari del parasimpatico.

I recettori colinergici nel S.N.C. sono sia di tipo *nicotinico* che di tipo *muscarinico*: il primo ha effetto ionotropo e il secondo metabolotropo.

Nella s. colinergica l'ACh è sintetizzata a opera dell'enzima colinoacetiltransferasi (CAT) che trasferisce un gruppo acetile dall'acetilcoenzima A alla colina. L'ACh produce la sua azione postsinaptica fissandosi al recettore. Successivamente viene rapidamente inattivata a opera dell'acetilcolinesterasi (ACh-E), che la scinde nei composti di partenza, colina e acetato: in parte rientra così in circolo come colina, in parte ritorna nel bottone presinaptico, per dar luogo a una nuova sintesi di ACh.

L'ACh nel sistema nervoso dei mammiferi è *depolarizzante*, cioè eccitatoria.

V. anche: ACETILCOLINA (I, 193).

Catecolamine

Sono costituite da *adrenalina*, *noradrenalina* e *dopamina*. Tali sostanze sono presenti in molte s. centrali e periferiche dove esercitano funzioni *depolarizzanti*.

L'adrenalina è il principale neurotrasmettitore postgangliare dell'ortosimpatico. È presente nel midollo, nell'ipotalamo e forse nel complesso striato.

La noradrenalina ha distribuzione analoga all'adrenalina a livello periferico. A livello centrale è più rappresentata di quest'ultima. È presente in neuroni del *locus coeruleus* e *subcoeruleus* e in neuroni del midollo dorsale che proiettano rostralmente e diffusamente a varie strutture diencefaloprosencefaliche. La sintesi della noradrenalina (NA) parte dalla tirosina, che viene trasformata in DOPA dall'enzima tirosina-idrossilasi (TH). Successivamente l'enzima DOPAdecarbossilasi (DOPA-dec), converte la DOPA in dopamina (DA), la quale, per azione della dopaminabetaidrossilasi (DA-β-idr), diviene infine NA. Come l'ACh anche la NA provoca la sua azione legandosi al recettore specifico postsinaptico, ma si può anche legare a un recettore presinaptico che, con un meccanismo a retroazione, inibisce la TH; quella che sfugge nel citoplasma viene distrutta dalla monoaminossidasi (MAO) mitocondriale. La NA liberata, dopo aver interagito con il recettore, viene recuperata e riassorbita nelle vescicole oppure viene distrutta a opera della catecol-*o*-metiltransferasi (COMT).

V. anche: ADRENALINA (I, 704); CATECOLAMINE (III, 1165); NORADRENALINA (X, 1233).

Serotonina.

Nel S.N.C. la serotonina o 5-HT è concentrata soprattutto nei nuclei del rafe che proiettano in via discendente sulle corna dorsali del midollo. Si riconoscono altre proiezioni serotoninergiche dirette al cervelletto, ipotalamo, ippocampo e corteccia. La 5HT ha un'azione centrale essenzialmente *inibitoria* e interviene nei ritmi sonno-veglia, nel sonno REM (v. SONNO, col. 549) e nel controllo del dolore e delle funzioni ipotalamiche.

La 5HT viene sintetizzata a partire dal triptofano per azione di un'idrossilasi e di una decarbossilasi. È metabolizzata a opera della MAO.

V. anche: TRIPTAMINA 5-IDROSSI.

GABA

Il GABA, o ac. gammaminobutirrico, è prodotto a partire dalla glutamina, che l'enzima glutaminasi trasforma in glutamato, che una decarbossilasi converte in GABA. Il GABA liberato può tornare alle cellule nervose per via di una metabolizzazione a opera delle cellule gliali.

Il GABA è il principale neurotrasmettitore *inibitorio*. La sua presenza è ubiquitaria nel S.N.C. Esso può esercitare la sua azione inibitoria sia a livello postsinaptico che a livello presinaptico.

V. anche: γ-AMINOBUTIRRICO ACIDO (I, 1513).

Altri neurotrasmettitori

Oltre a questi neurotrasmettitori più noti di cui abbiamo parlato esistono altre sostanze, come i *neuropeptidi* e *aminoacidi*, che possono avere funzioni di neurotrasmettitori. La *glicina*, ad es., è un neurotrasmettitore inibitorio, analogo al GABA, presente negli interneuroni del midollo spinale. L'*ac. glutammico* e l'*ac. aspartico* sono diffusi in interneuroni nel S.N.C. e hanno funzione essenzialmente eccitatoria. Ricca di aminoacidi con funzioni di mediatori è la retina. Nel S.N.C. sono inoltre presenti numerosi peptidi (*sostanza P*, *somatostatina*, *bombesina*, *istamina*, *neurotensina*, *encefalina*, *prostaglandine*), che possono assumere il ruolo di neurotrasmettitori oppure agire a distanza come neurormoni su bersagli di natura endocrina. In alcune circostanze possono avere funzione di modulatori sinaptici.

Elettrofisiologia

Considerazioni generali

Lo studio elettrofisiologico delle s. può essere eseguito introducendo microelettrodi registranti e stimolanti all'interno della membrana postsinaptica e/o di quella presinaptica.

L'evento scatenante il processo della trasmissione sinaptica è rappresentato dall'arrivo, nella terminazione presinaptica, del potenziale d'azione.

Nelle s. *elettriche* la corrente che fluisce attraverso il ponte protoplasmatico che unisce l'elemento pre- a quello postsinaptico è in grado di portare cariche positive all'interno della membrana postsinaptica e dare luogo a una corrente diretta verso l'esterno, e quindi *depolarizzante* la membrana postsinaptica (fig. 7, *A*). In questo ca-

Digitized by Google

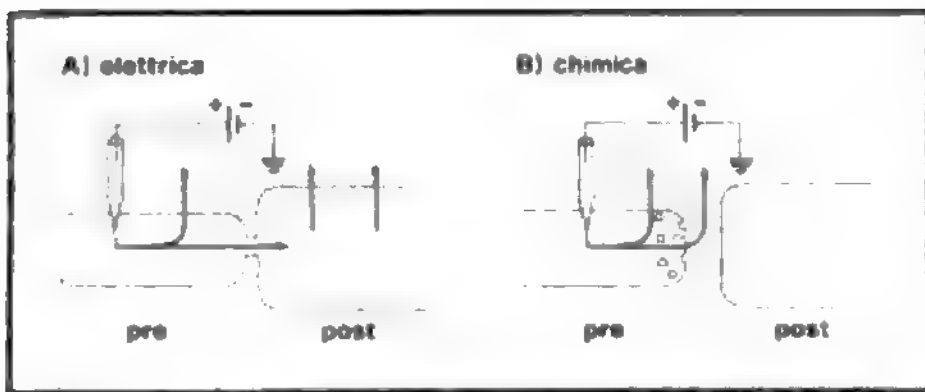



Fig. 7. Disegno schematico che mostra una s. elettrica (*A*) e una s. chimica (*B*) attivate da corrente depolarizzante iniettata attraverso un microelettrodo introdotto nella terminazione presinaptica. In *A*: le frecce indicano il flusso di corrente depolarizzante attraverso il ponte protoplasmatico. In *B*: le frecce indicano la corrente depolarizzante che interessa la terminazione presinaptica e lo spazio subsinaptico a bassa resistenza senza attraversare la membrana postsinaptica. (*Da E. L. Kandel, 1981, modificata*).

so il potenziale d'azione postsinaptico sarà uguale a quello presinaptico (fig. 8, *A*).

Nelle s. *chimiche* il processo è molto più complesso: la corrente nella terminazione presinaptica fluisce nello spazio subsinaptico, che ha bassa resistenza, senza passare nella membrana postsinaptica (fig. 7, *B*). Lo *spike* presinaptico darà quindi origine a una serie di eventi da cui deriverà un potenziale postsinaptico (fig. 8, *B*).

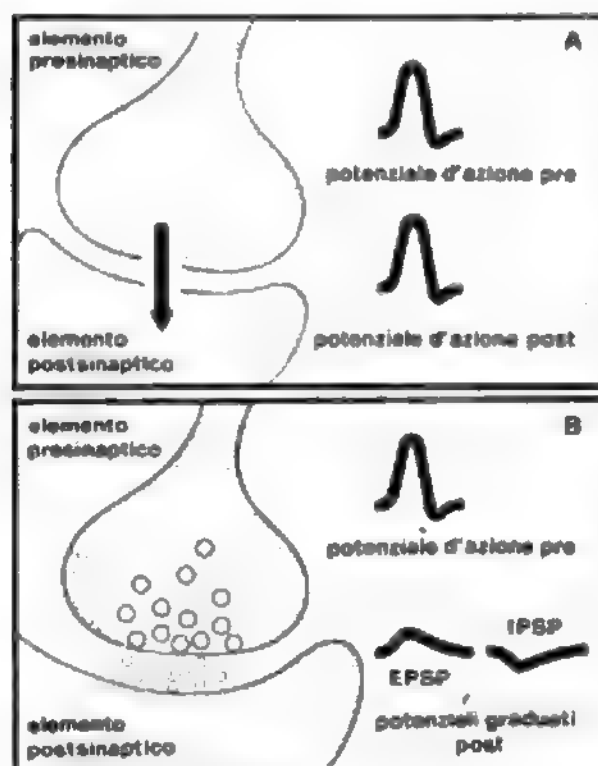



Fig. 8. Disegno schematico di una s. elettrica (*A*), in cui il potenziale d'azione presinaptico è uguale al potenziale d'azione postsinaptico, e di una s. chimica (*B*), dove il potenziale d'azione presinaptico viene trasformato in potenziali postsinaptici (eccitatori, EPSP, o inibitori, IPSP) attraverso la liberazione di sostanze chimiche (neurotrasmettitori).

L'attivazione di una s. *chimica* presenta la seguente catena di eventi.

L'arrivo del potenziale d'azione nella terminazione presinaptica dà luogo a una corrente, verso l'interno, di ioni Ca^{2+}. Ciò è provato dal fatto sperimentale che la riduzione della concentrazione extracellulare del Ca^{2+} riduce e blocca la trasmissione sinaptica. Per contro, un aumento della concentrazione extracellulare del Ca^{2+} aumenta la liberazione del trasmettitore. La depolarizzazione graduata, indotta sperimentalmente, delle terminazioni presinaptiche produce una corrente di Ca^{2+} diretta verso l'interno, di tipo graduato, che a sua volta libera il trasmettitore in maniera graduata. Il Ca^{2+} entra nella terminazione attraverso selettive «porte di voltaggio».

L'entrata degli ioni Ca^{2+} facilita la fusione della membrana delle vescicole con la membrana presinaptica. Tale contatto produce l'apertura della vescicola e lo svuotamento del mediatore nello spazio subsinaptico (fig. 9). La vescicola va quindi incontro a un processo di recupero e riciclaggio.

I dati sperimentali dimostrano che gli ioni Ca^{2+} aumentano la probabilità che il mediatore venga liberato senza tuttavia incidere sul numero di molecole di ciascun *quantum* di mediatore.

La quantità di vescicole che si aprono nello spazio subsinaptico, e quindi di trasmettitore che si libera, è proporzionale all'ampiezza del potenziale d'azione che raggiunge la terminazione presinaptica (fig. 10).

Il trasmettitore liberato nello spazio subsinaptico viene captato da recettori proteici stereospecifici situati sulla superficie esterna della membrana postsinaptica e forma con essi un composto trasmettitore-recettore.

L'unione trasmettitore-recettore dà luogo a modificazioni fisicochimiche della membrana postsinaptica con aumento (o diminuzione) della permeabilità a tutti gli ioni, o in maniera selettiva ad alcuni di essi.

Il passaggio attraverso il canale sinaptico degli ioni diretti verso l'interno o l'esterno darà luogo a una corrente nelle restanti parti non sinaptiche della membrana. Questa prenderà nome di corrente *sinaptica* e sarà *depolarizzante* se diretta verso l'esterno e *iperpolarizzante* se diretta verso l'interno della membrana.

Ricerche recenti hanno peraltro dimostrato che, almeno in alcune specie, le s. colinergiche liberano direttamente il neurotrasmettitore dal citoplasma della terminazione assonale presinaptica (Dunant e Israël, 1985).

Fig. 9. Stadi relativi della vescicola sinaptica, che si avvicina alla membrana presinaptica, si fonde con essa, libera il suo contenuto e viene quindi recuperata. (*Da Llinàs e Heuser, 1977, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

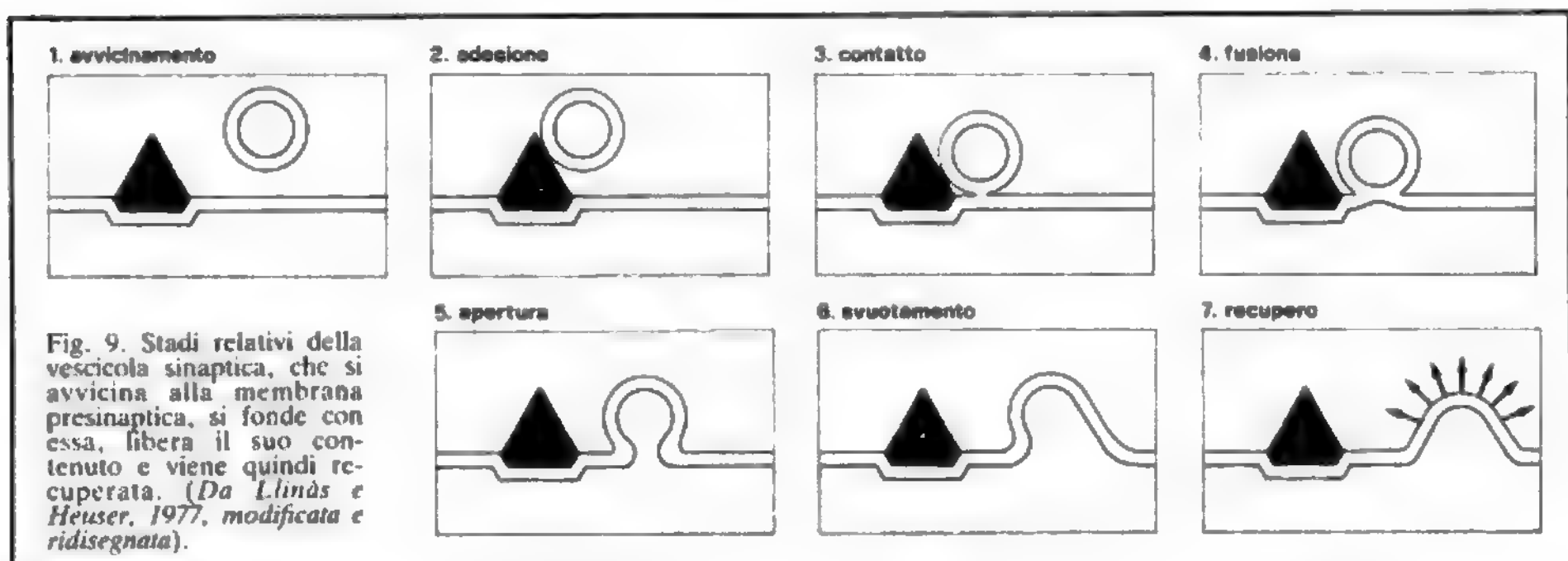
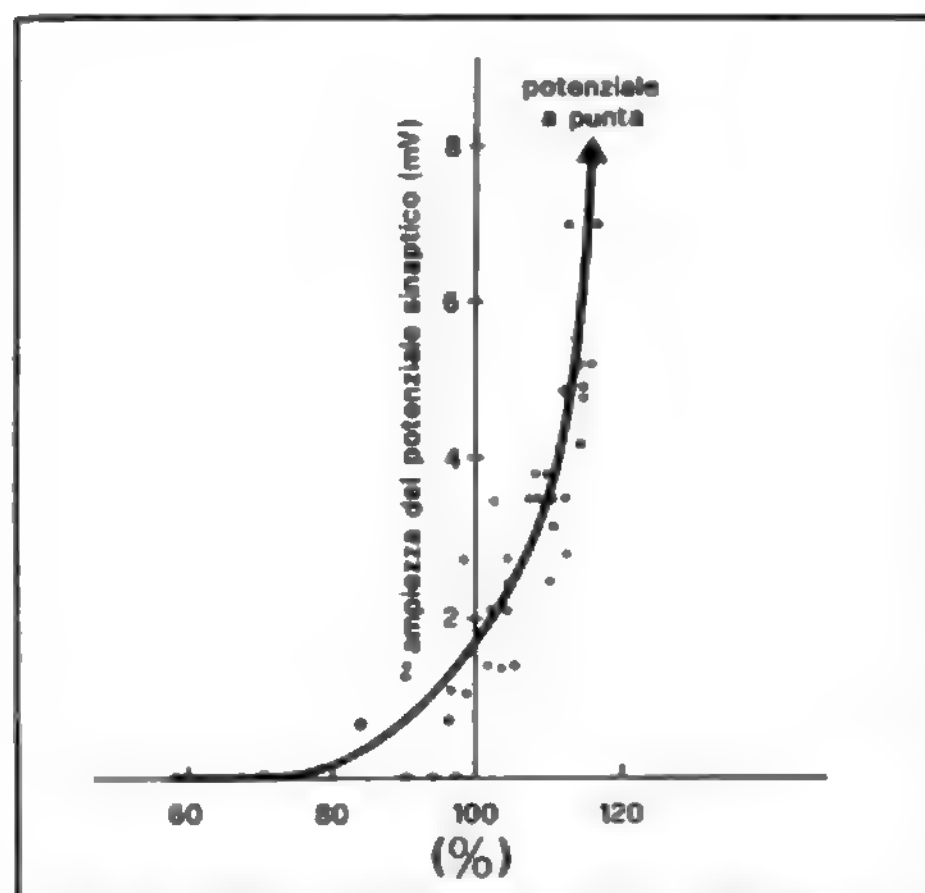



Fig. 10. Curva che rappresenta la relazione tra ampiezza del potenziale d'azione presinaptico (potenziale a punta, ascissa) e ampiezza del potenziale postsinaptico (ordinata) in una s. gigante del calamaro. Il potenziale presinaptico è stato modificato mediante una polarizzazione elettrica preliminare. (*Da S. Hagiwara e I. Tasaki, 1958, modificata*).

Sinapsi eccitatorie

Il mediatore chimico di natura eccitatoria liberato dalle vescicole nello spazio subsinaptico si unisce al recettore situato nella membrana postsinaptica formando un composto trasmettitore-recettore che determina l'apertura dei canali sinaptici della membrana agli ioni Na^+ e K^+.

L'aumento della conduttanza al sodio (gNa^+) e al potassio (gK^+) è *simultaneo*, non sequenziale come nel potenziale d'azione. Inoltre l'aumento di gNa^+ non è rigenerativo come nel potenziale d'azione. I canali aperti dal neurotrasmettitore permettono il simultaneo passaggio di ioni Na^+ e K^+, in direzione ovviamente opposta, spinti dal loro potenziale elettrochimico E_{Na^+} e E_{K^+}, il cui valore è rispettivamente circa +55 mV e −75 mV. Nel circuito equivalente della membrana sinaptica (fig. 11, *A*) essi rappresentano le batterie che muovono gli ioni e sono posti in serie con la resistenza della membrana al passaggio degli ioni (R_{Na^+} e R_{K^+}).

Poiché sono gli stessi canali a permettere il passaggio degli ioni Na^+ e K^+, il circuito equivalente della membrana sinaptica può essere semplificato con un'unica via sinaptica il cui valore di E = −10 mV circa rappresenta la somma algebrica di E_{Na^+} e E_{K^+} (fig. 11, *B*).

All'apertura dei canali sinaptici, ai valori di riposo della membrana Vm = −60 mV (fig. 11, *C*), il flusso di ioni Na^+ che si porteranno verso l'interno sarà maggiore del flusso di ioni K^+ che si porteranno verso l'esterno (cfr. frecce in fig. 11), in quanto E_{Na^+} si trova più lontano di E_{K^+} dal valore di Vm. Il flusso netto sarà quindi diretto verso l'interno (↓) nel canale sinaptico e verso l'esterno (↑) nelle restanti parti non sinaptiche della membrana (fig. 12) sotto forma di corrente elettrotonica *depolarizzante*, e quindi eccitatoria, che tenderà a portare il potenziale

Fig. 11. Schema di funzionamento di una s. eccitatoria, dovuto ad un aumento di conduttanza al Na^+ e al K^+. In *A* è disegnato un circuito equivalente in cui i canali sinaptici della membrana sono rappresentati da due batterie, date dal potenziale elettrochimico del Na^+ (E_{Na^+}) e del K^+ (E_{K^+}), in serie con le resistenze dei canali agli stessi ioni (R_{Na^+}, R_{K^+}). I canali sono in parallelo con le porte non sinaptiche della membrana in cui il potenziale di membrana (Em) è in serie con la resistenza della membrana (Rm). Vm è il potenziale di riposo della membrana, considerato qui uguale a −60 mV. In *B* il circuito equivalente è esemplificato e la batteria nel canale sinaptico è rappresentata dalla somma algebrica di E_{K^+} + E_{Na^+} = −10 mV. La liberazione del trasduttore chiude il circuito e pone la resistenza sinaptica in parallelo con la resistenza della membrana non sinaptica. Ne risulta un flusso di ioni diretto verso l'interno (↓) nel canale sinaptico e diretto verso l'esterno (↑) nelle restanti parti non sinaptiche della membrana, che porta il potenziale della membrana (Vm) da −60 a −35 mV, cioè la depolarizza. In *C* sono disegnati in ciascun grafico il potenziale presinaptico e il potenziale postsinaptico durante un esperimento di blocco del voltaggio. Il potenziale presinaptico non varia, mentre il postsinaptico varia di ampiezza e direzione a seconda che il potenziale della membrana (Vm) sia portato artificialmente verso il potenziale del potassio (E_{K^+}) o verso il potenziale del sodio (E_{Na^+}). Le frecce sulla destra hanno un'ampiezza proporzionale al flusso di corrente e indicano la direzione della corrente del sodio (I_{Na^+}) e del potassio (I_{K^+}) attraverso canali sinaptici e nelle restanti parti non sinaptiche della membrana. Per ulteriori spiegazioni v. testo.

Digitized by Google

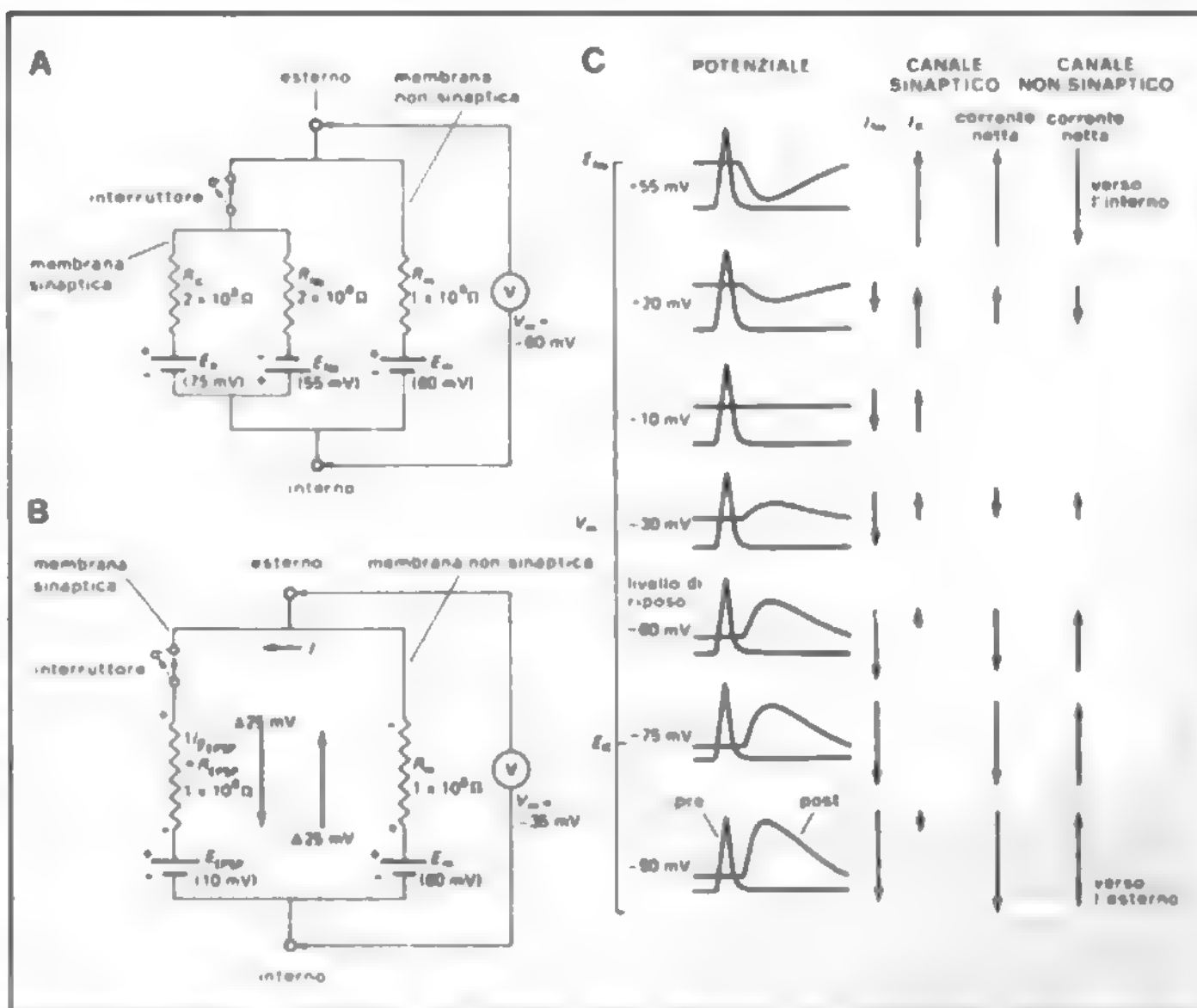
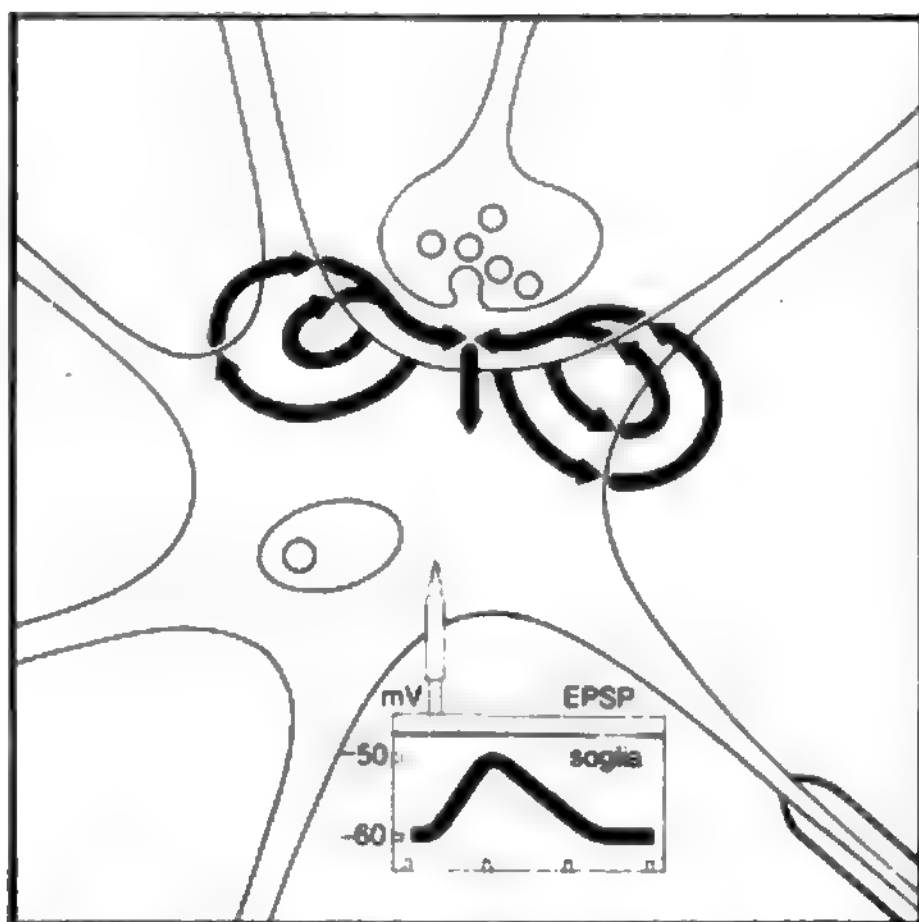



Fig. 12. Disegno che indica il flusso di corrente *depolarizzante* a partenza dal nodo sinaptico, diretta verso l'*esterno* nelle altre vicine parti della membrana. In basso: potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP) che non raggiunge la soglia per la partenza del potenziale a punta.

di riposo verso il valore di -10 mV. Quest'ultimo è il punto di equilibrio in cui le correnti dovute agli ioni Na^+ e agli ioni K^+ si equivalgono e il flusso netto sarà uguale a zero (cfr. frecce fig. 11, *C*).

Il potenziale che ne risulta, registrato intracellularmente dalla membrana postsinaptica, prende nome di *potenziale postsinaptico eccitatorio* (*excitatory postsynaptic potential*, EPSP) (fig. 12).

L'EPSP ha le seguenti caratteristiche:

è *graduato*, cioè non segue la legge del tutto o nulla e la sua ampiezza è proporzionale alla quantità di mediatore liberato;

è *sommabile*, sia temporalmente (per attivazione ravvicinata della stessa s.) che spazialmente (per attivazione di più s. eccitatorie dello stesso neurone);

è *depolarizzante*, cioè riduce il potenziale di membrana e, se raggiunge il segmento iniziale del neurone (che ha una soglia trenta volte più bassa delle altre parti della membrana) ed è liminare (cioè produce almeno una depolarizzazione di 10 mV), può scatenare uno o più potenziali d'azione; questi si propagano poi con il meccanismo di autorigenerazione lungo l'assone in senso ortodromico (cioè dal corpo cellulare verso la periferia).

È naturale che, per tutto il periodo in cui agisce l'EPSP, il neurone risulti molto più eccitabile che in condizioni di riposo. La depolarizzazione ulteriore richiesta per raggiungere valori di soglia per la partenza di uno o più *spikes* è infatti minore rispetto a quella richiesta partendo dalle condizioni di riposo.

La corrente (I_{EPSP}) che fluisce attraverso la membrana durante l'EPSP può essere determinata usando la legge di Ohm:

$$I_{EPSP} = \frac{Vm - E_{EPSP}}{R_{EPSP}}$$

dove Vm è il voltaggio della membrana, E_{EPSP} è la somma dei potenziali elettrochimici del Na^+ e del K^+ e R_{EPSP} rappresenta la resistenza dei canali al passaggio degli ioni che si muovono nell'EPSP.

Poiché

$$\frac{1}{R_{EPSP}} = g_{EPSP}$$

(dove g_{EPSP} è la conduttanza agli ioni Na^+ e K^+)

$$I_{EPSP} = g_{EPSP} (Vm - E_{EPSP})$$

Quest'equazione dice che la corrente depolarizzante che produce un EPSP è determinata dalla conduttanza della membrana sinaptica agli ioni Na^+ e K^+, che varia con la concentrazione del trasmettitore, e dalla forza elettromotrice ($Vm - E_{EPSP}$) che varia con il variare di Vm.

La I_{EPSP} può essere determinata con esperimenti di *blocco del voltaggio*: variando infatti artificialmente il valore del potenziale di membrana Vm si potrà modificare l'ampiezza e la direzione dell'EPSP in quanto si modificherà la corrente dovuta al sodio (I_{Na^+}) e al potassio (I_{K^+}). La fig. 11, *C* illustra come, a partire da un potenziale di riposo della membrana di -60 mV, se Vm viene artificialmente portato a -75 mV, l'EPSP aumenta d'ampiezza. Questo avviene perché Vm si è allontanato ulteriormente dal potenziale elettrochimico del Na^+ ($+55$ mV) e si è avvicinato a quello del K^+ (-75 mV). Ciò comporta, quindi, un aumento della corrente di Na^+ e una diminuzione della corrente del K^+ (cfr. frecce fig. 11, *C*). Se ora Vm viene artificialmente depolarizzato fino a -10 mV, l'EPSP si ridurrà fino ad annullarsi. Questo avviene perché Vm si avvicinerà al potenziale di equilibrio del Na^+ e si allontanerà da quello del K^+ fino al punto in cui la corrente del Na^+ sarà uguale alla corrente del K^+ e non ci sarà più flusso netto di ioni. Questo è chiamato *potenziale di inversione* per l'EPSP. Un'ulteriore depolarizzazione della membrana verso $+20$ o $+55$ mV comporterà un ulteriore allontanamento di Vm dal potenziale di equilibrio del K^+ e quindi un aumento di corrente I_{K^+} che sarà diretta verso l'*esterno* nel canale sinaptico e verso l'*interno* nelle restanti parti non sinaptiche della membrana (cfr. frecce in fig. 11, *C*). Ciò comporterà un'inversione dell'EPSP che diventerà *iperpolarizzante*.

Sinapsi inibitorie

Il mediatore chimico inibitorio liberato dalle vescicole si unisce al recettore formando un composto trasmettitore-recettore che porta a un'apertura dei pori della membrana *selettivamente per gli ioni K^+ e Cl^-*, il cui potenziale elettrochimico è normalmente, rispettivamente, di -75 e -65 mV.

Anche se in alcuni tipi cellulari, con determinate concentrazioni ioniche ai lati della membrana, possono essere chiamati in causa altri flussi ionici, nella genesi dell'inibizione postsinaptica

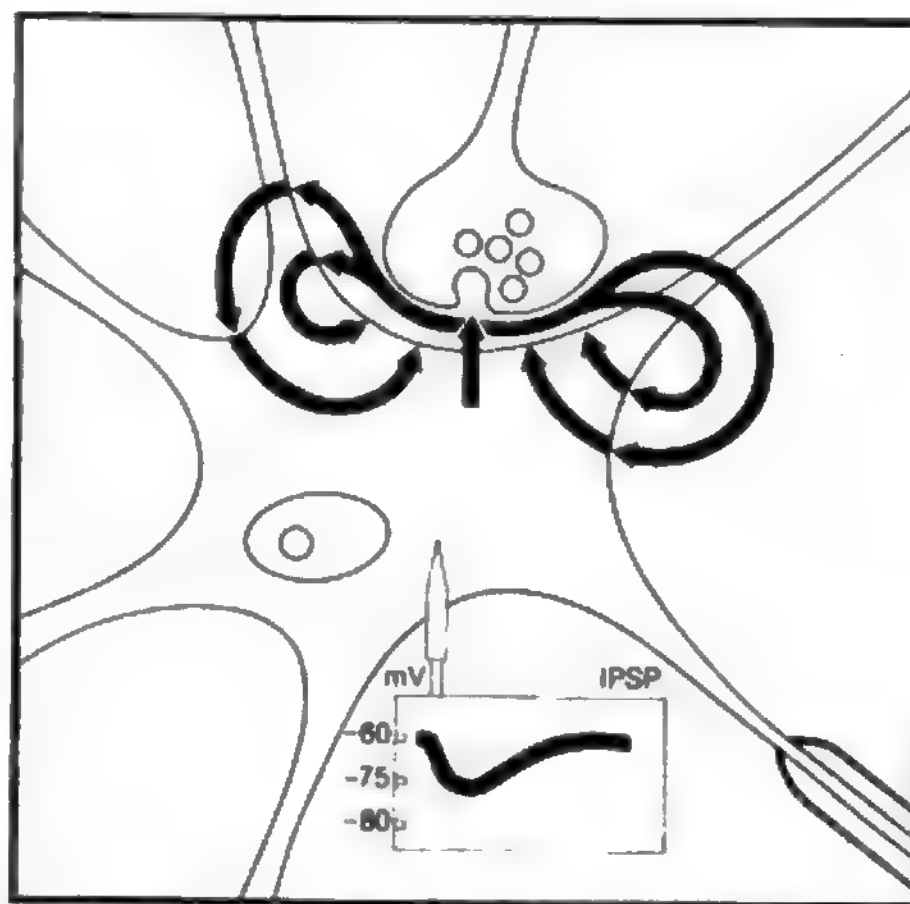
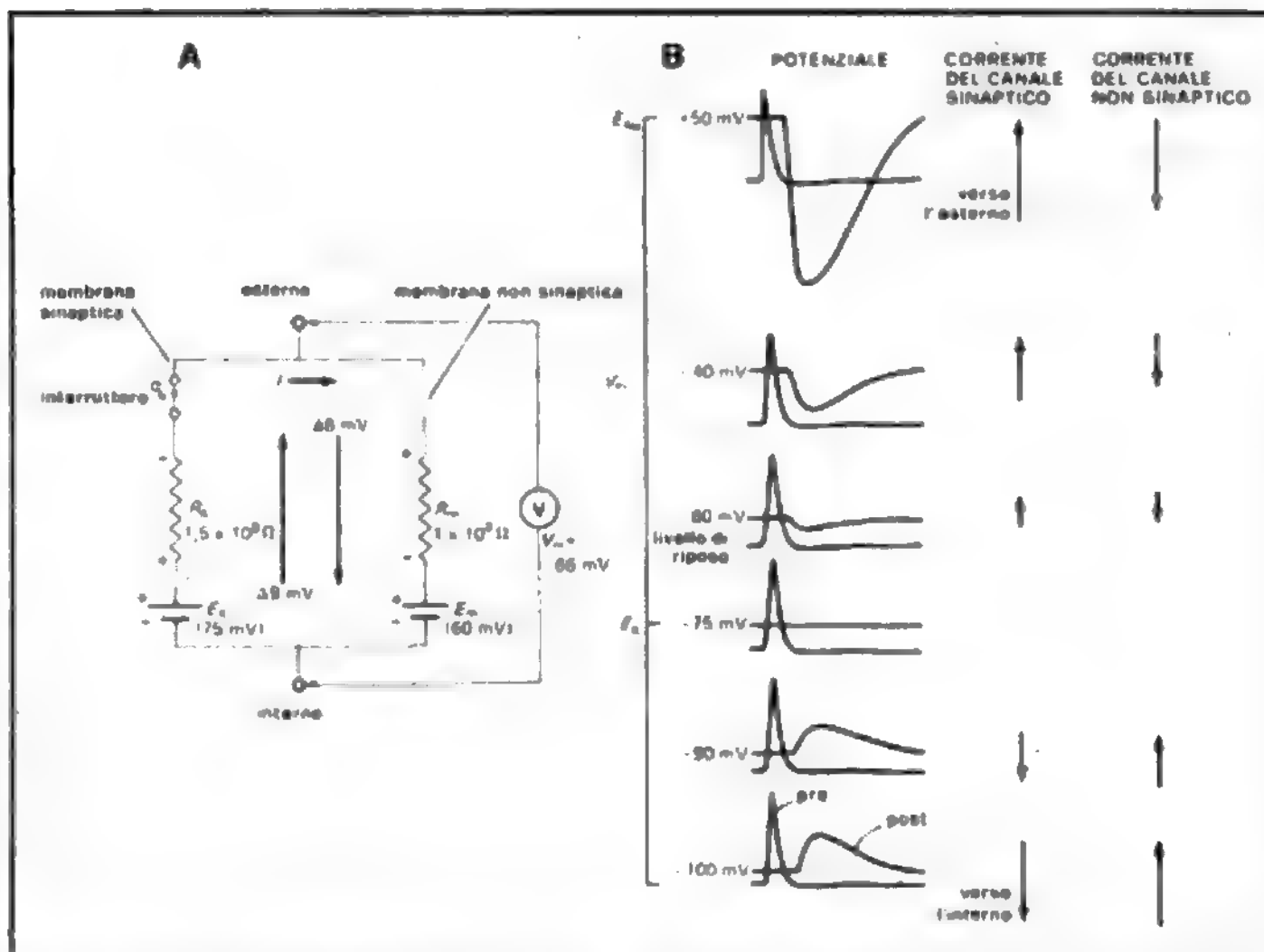



Fig. 13. Disegno che indica il flusso di corrente iperpolarizzante a partenza dal nodo sinaptico inibitorio, diretto verso l'*interno* nelle altre vicine parti della membrana. In basso è disegnato un potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP) che si porta verso valori di -80 mV.

Digitized by Google

Fig. 14. Schema di funzionamento di una s. inibitoria dovuto ad un aumento della conduttanza al K^+. *A*) Circuito equivalente della membrana sinaptica e non sinaptica. Nella membrana sinaptica la resistenza al passaggio degli ioni K^+ (R_K) è messa in serie al potenziale elettrochimico del potassio (E_{K^+} = − 75 mV). Nella membrana non sinaptica, la resistenza della membrana (Rm) è posta in serie con il potenziale di riposo della membrana (Em = −60 mV). Il trasmettitore sinaptico inibitorio chiude il circuito e mette in parallelo le due membrane. Ne deriverà un flusso di ioni diretto verso l'esterno (↑) nel canale sinaptico e diretto verso l'interno (↓) nelle parti non sinaptiche della membrana. Ciò comporterà una iperpolarizzazione di 6 mV che porterà il potenziale di membrana ad un valore Vm = −66 mV. *B*) Potenziale presinaptico e postsinaptico durante un'esperienza di blocco del voltaggio. Il potenziale presinaptico rimane invariato, mentre il postsinaptico cambia in ampiezza e direzione quando il potenziale di membrana Vm è artificialmente portato verso i valori che si avvicinano al potenziale di equilibrio del sodio (E_{Na^+}) o al potenziale di equilibrio del potassio (E_{K^+}). A destra le frecce, la cui ampiezza è proporzionale al flusso di corrente, indicano la direzione del flusso ai diversi valori di Vm. Per ulteriori spiegazioni v. testo.

di cellule nervose di vertebrati, lo ione K^+ sembra svolgere un ruolo preminente.

L'aumento selettivo della permeabilità permetterà a ioni K^+ di uscire verso l'esterno in virtù del loro gradiente di concentrazione e di dare inizio a una corrente ionica diretta verso l'*esterno* (↑) nel punto corrispondente al canale sinaptico e verso l'*interno* (↓) nelle restanti parti non sinaptiche della membrana (fig. 13). La conseguenza di questa corrente è un aumento della positività esterna e della negatività interna, cioè un aumento della polarizzazione della membrana o *iperpolarizzazione*. Tale effetto può essere dovuto anche a un flusso in entrata di ioni Cl^- o a una combinazione dei due eventi in modo che l'interno della cellula raggiunga l'equilibrio a circa −75 mV.

L'azione sinaptica inibitoria dovuta a un aumento della conduttanza al K^+ (gK^+) può essere rappresentata da un circuito equivalente (fig. 14, *A*).

Qui la resistenza della membrana non sinaptica (Rm) e il suo potenziale di riposo (Vm = −60 mV) sono posti in serie. Ambedue sono in parallelo con la resistenza del canale sinaptico (R_{K^+}) e con la batteria (E_{K^+}) che è data dal potenziale di equilibrio del K^+ = −75 mV. Alla chiusura del circuito, determinata dal trasmettitore inibitorio, corrente fluirà fuori (↑) della membrana attraverso il canale sinaptico e un'uguale corrente fluirà verso l'interno (↓) iperpolarizzando la membrana non sinaptica (fig. 13). Vm passerà allora dal suo valore di riposo di −60 mV a un valore più negativo, ad es. di −66 mV, cioè sarà iperpolarizzata di 6 mV.

Il potenziale che ne risulta, registrato da un microelettrodo intracellulare, è chiamato *potenziale postsinaptico inibitorio* (*inhibitory postsynaptic potential*, IPSP) (fig. 13). Il valore di equilibrio dell'IPSP è circa −75 mV.

L'IPSP ha le seguenti caratteristiche:

è *graduato* con un'ampiezza variabile che dipende dalla quantità del mediatore e che non supera generalmente i 6 mV;

è *sommabile* sia temporalmente che spazialmente;

ha un decorso temporale identico a quello dell'EPSP, del quale risulta essere l'immagine speculare;

è *iperpolarizzante*; conseguentemente la soglia di eccitazione della cellula sarà aumentata e la cellula quindi inibita.

La *corrente* (I_{IPSP}) che fluisce durante l'IPSP attraverso la membrana postsinaptica può essere determinata usando la legge di Ohm:

$$I_{IPSP} = \frac{Vm - E_{K^+}}{R_{K^+}}$$

dove Vm è il voltaggio della membrana, E_{K^+} il potenziale elettrochimico del K^+ e R_{K^+} la resistenza dei canali sinaptici al passaggio degli ioni K^+.

Poiché

$$\frac{1}{R_{K^+}} = g_{K^+}$$

ne deriva che

$$I_{IPSP} = g_{K^+} (Vm - E_{K^+}) .$$

Quest'equazione dice che la corrente per l'IPSP è determinata dalla conduttanza g_{K^+} che varia con la concentrazione del trasmettitore inibitorio e dalla forza elettromotrice data dalla differenza tra il potenziale della membrana Vm e il potenziale elettrochimico del potassio E_{K^+}. Tale forza varia quindi con il variare di Vm.

L'IPSP può essere determinata da esperimenti di *blocco del voltaggio*: variando infatti artificialmente il valore di Vm si potrà modificare l'ampiezza e direzione dell'IPSP in quanto si modificherà il flusso degli ioni K^+. La fig. 14, *B* illustra quest'esperimento. Quando la membrana viene depolarizzata a partire dal suo potenziale di riposo di −60 mV e viene portata a valori di −40 o +50 mV, l'IPSP diventa più ampio poiché la forza elettromotrice (Vm − E_{K^+}) diventa maggiore in quanto Vm si allontana da E_{K^+}. Se invece la membrana viene artificialmente iperpolarizzata, l'IPSP si riduce e si annulla al valore di −75 mV che corrisponde al potenziale elettrochimico del K^+ (E_{K^+}). Questo punto, in cui il flusso di ioni K^+ è zero in quanto Vm = E_{K^+}, è chiamato *potenziale di inversione* per l'IPSP. Se ora il potenziale di membrana viene ulteriormente aumentato fino a −90 o −100 mV, il gradiente elettrico farà fluire ioni K^+ verso l'interno e una corrente equivalente fluirà verso l'esterno nel-

Digitized by Google

le parti non sinaptiche della membrana. Ciò comporterà un'inversione dell'IPSP che diventerà *depolarizzante* (fig. 14, *B*).

Sinapsi che producono una diminuzione della conduttanza agli ioni.

In gangli simpatici di vertebrati, in alcuni neuroni retinici e in vari neuroni gangliari di invertebrati è stata dimostrata un'azione sinaptica *inibitoria* collegata a *diminuzione* della conduttanza della membrana al sodio (gNa^+) e un'azione sinaptica *eccitatoria* collegata a una *diminuzione* della conduttanza al potassio (gK^+).

Nei tipi di s. che operano riducendo la gNa^+ esiste, a riposo, un costante flusso di ioni Na^+ diretto verso l'*interno* nel canale sinaptico permeabile al Na^+ e verso l'*esterno* nelle restanti parti non sinaptiche della membrana così che la membrana viene mantenuta a un costante livello di depolarizzazione.

Quando, per azione del trasmettitore, i canali sinaptici vengono chiusi, l'influenza di E_{Na^+} si riduce, e così la corrente depolarizzante. Ne risulterà un aumento relativo della polarizzazione della membrana, cioè un'*iperpolarizzazione*. Le esperienze di blocco del voltaggio confermano questo meccanismo in quanto dimostrano che il potenziale si annulla a valori di $Vm = E_{Na^+}$.

Una caratteristica di questi tipi di s. è la lentezza con cui operano dando luogo a potenziali postsinaptici di durata molto maggiore (anche di alcuni minuti) di quanto non si osservi nelle s. che operano aumentando la conduttanza ai diversi ioni.

Fatica sinaptica

In passato si riteneva che la s. fosse la sede del processo di affaticamento. I vecchi esperimenti, che sembrava dimostrassero tale fenomeno, possono ora essere interpretati come risultato di una depressione inibitoria della azione sinaptica che non era stata riconosciuta come tale. Oggi si ritiene che le s. sono modificabili nella loro efficienza, nel senso che, per es., la loro trasmissione è migliore se sono usate frequentemente che non se sono adoperate raramente o non adoperate affatto.

Inibizione presinaptica

Abbiamo visto in precedenza come l'ampiezza dell'EPSP sia in relazione alla quantità della sostanza trasmettitrice eccitatoria liberata. Ma quest'ultima è in relazione con l'ampiezza dello *spike* presinaptico.

Perciò ogni diminuzione di ampiezza dello *spike* presinaptico porterà alla diminuzione della quantità di sostanza liberata e conseguentemente a una diminuzione dell'EPSP.

Vedremo ora come possa attuarsi una diminuzione dello *spike* presinaptico. Questo avviene a opera di una s. assoassonica, che contiene nelle sue vescicole un mediatore di tipo depolarizzante (fig. 15). Il mediatore più noto delle s. assoassoniche è l'ac. gamma-aminobutirrico (GABA), che viene ad aumentare in queste s. la permeabilità della membrana agli ioni Cl^-. La conseguente uscita di ioni Cl^- dalla cellula per un gradiente elettrico produce un lieve effetto depolarizzante. Questo processo agisce sui canali con porta a potenziale degli ioni Na^+ e K^+.

La depolarizzazione che segue, lenta, che può durare fino a 150 msec, non genera un potenziale d'azione. Anche se non produce lo *spike*, la depolarizzazione indotta in questo caso dalle s. assoassoniche è tale da scaricare la membrana proprio a livello della terminazione della fibra e ridurre così il suo potenziale di riposo.

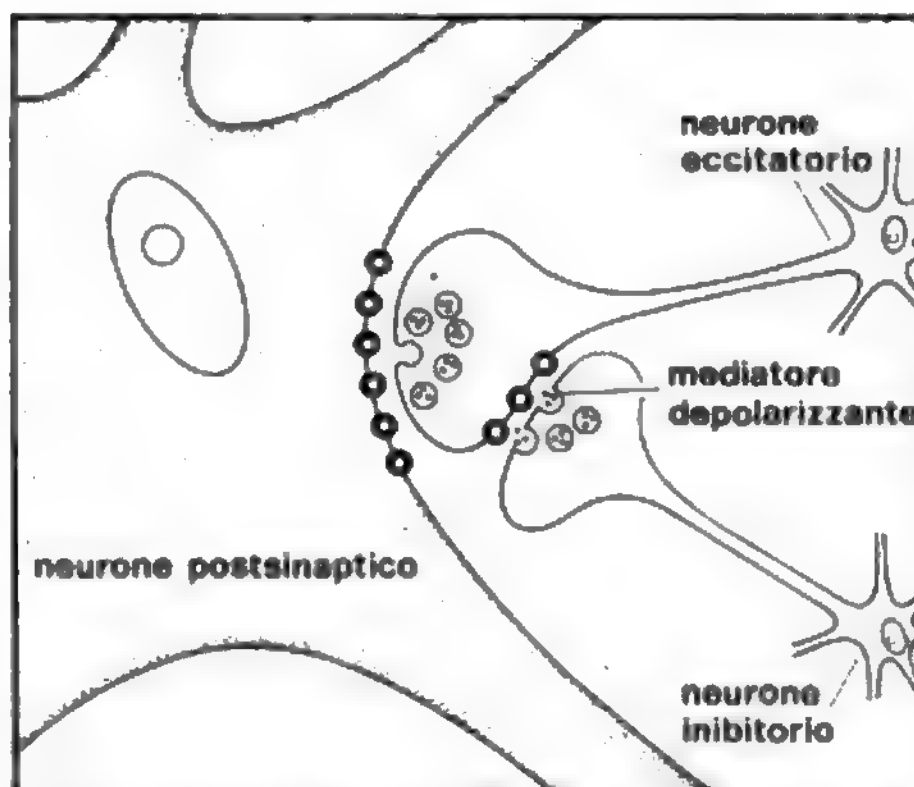



Fig. 15. Disegno schematico della inibizione presinaptica. Il neurone inibitorio produce un mediatore depolarizzante che scarica la terminazione presinaptica del neurone eccitatorio, così che lo *spike* che la raggiunge produce una ridotta liberazione di mediatore eccitatorio. Per ulteriori spiegazioni v. testo.

Se lo *spike* che decorre nella fibra presinaptica raggiungerà la terminazione in tal modo scaricata e depolarizzata, la variazione di livello del potenziale di membrana sarà minore. Poiché, come appena ricordato, la quantità di mediatore liberata è proporzionale all'ampiezza del potenziale d'azione, ne risulterà una minore liberazione di trasmettitore e quindi un più basso EPSP. Di conseguenza la cellula sarà meno eccitabile.

Questo fenomeno è chiamato *inibizione presinaptica*, in quanto è proprio per un'azione a livello della terminazione presinaptica che l'azione depolarizzante della s. assoassonica determina la diminuzione dell'EPSP.

L'inibizione presinaptica è presente in molte terminazioni di fibre afferenti al midollo spinale e, nei centri sopraspinali, opera soprattutto nelle vie della sensorialità. Non è mai stata dimostrata nella corteccia cerebrale e nel cervelletto.

Effetti di tossici o farmaci sulla trasmissione sinaptica

Le s. rappresentano la sede di azione di numerosi farmaci, dai bloccanti neuromuscolari agli psicomimetici.

Prendendo come esempio di s. chimica la placca neuromuscolare, si osserva che la trasmissione neuromuscolare può essere influenzata in diversi modi. Un farmaco o una sostanza tossica può inibire la trasmissione con uno dei seguenti meccanismi.

1) Può bloccare la propagazione dello stimolo nella terminazione presinaptica (anestetici locali).

2) Può bloccare la liberazione della sostanza trasmettitrice: *in vitro* mediante la sottrazione di Ca^{2+}; infatti gli esperimenti non lasciano alcun dubbio che la presenza di Ca^{2+} sia assolutamente necessaria per un normale decorso della liberazione di quanti provocata da un potenziale d'azione presinaptico; *in vivo* mediante, per es., la tossina botulinica, che agisce sulla placca motrice in modo analogo alla sottrazione di Ca^{2+} e porta, mediante un'inibizione della liberazione di ACh, a paralisi della muscolatura spesso mortali anche in dosi piccolissime.

3) Può interferire con la produzione della sostanza trasmettitrice (con l'emicolina).

Digitized by Google

4) Può attaccarsi competitivamente a livello del recettore subsinaptico per l'ACh: con questo può formare una combinazione irreversibile, ad es. con il veleno di serpente alfa-bungarotossina, oppure può spostare l'ACh dal suo sito d'azione in modo reversibile, ad es. i miorilassanti non depolarizzanti (curaro), o può indurre una depolarizzazione sinaptica prolungata e un'inattivazione del recettore, ad es. i miorilassanti depolarizzanti (succinilcolina, decametonio).

5) Può inibire la colinesterasi e quindi la scissione di ACh (fosfati organici, però solo in dosi tossiche).

Se si espone una placca motrice per alcune centinaia di millisecondi all'azione dell'ACh, la membrana, originariamente depolarizzata, si ripolarizza malgrado l'ulteriore presenza di ACh; i recettori subsinaptici diventano refrattari all'ACh perché vengono inattivati o desensibilizzati. Le ragioni di tale inattivazione dei recettori non sono ancora chiarite.

Nella trasmissione adrenergica, contrariamente alla trasmissione colinergica, l'inattivazione enzimatica non ha un ruolo essenziale. È vero che le catecolamine sono trasformate dalle monoaminossidasi e dalle catecol-*o*-metiltransferasi in metaboliti biologicamente inattivi, ma anche il blocco simultaneo delle due vie di demolizione enzimatica non fa aumentare o prolungare in maniera significativa l'effetto provocato dalla stimolazione del simpatico o dalla somministrazione e.v. di noradrenalina. Più importante della demolizione enzimatica per far terminare l'effetto delle catecolamine sembra che sia il quasi completo assorbimento del trasmettitore nelle terminazioni nervose presinaptiche.

Farmaci antidepressivi del tipo dei triciclici (per es. l'imipramina) potenziano l'azione della noradrenalina e della serotonina a livello sinaptico, inibendo la ricaptazione presinaptica.

Farmaci neurolettici del gruppo delle fenotiazine (per es. la cloropromazina) e dei butirrofenoni (per es. l'aloperidolo), che sono universalmente utilizzati per curare disturbi di natura psicotica (per es. la schizofrenia), bloccano i recettori centrali dopaminergici.

Bibliografia

Akert K., Pfenninger K. *et al.*, *Freeze Etching and Cytochemistry of Vesicles and Membrane Complexes in Synapses of the Central Nervous System*, in Pappas G. D., Purpura D. P. eds., *Structure and Function of Synapses*, 1972, Raven, New York.

Baker P. F., Hodgkin A. L., Ridgway E. B., *J. Physiol. (Lond.)*, 1971, **218**, 709.

Bennet MV. L. ed., *Synaptic Transmission and Neuronal Interaction*, 1974, Raven, New York.

Couteaux R., Akert K. *et al.*, *Neurosci. Program Bull.*, 1977, **15**, 603.

Dale H. H., *Proc. R. Soc. Med.*, 1935, **28**, 319.

Dunant Y., Israël M., *Sci. Am.*, 1985, **252** (4), 40.

Eccles J. C., *Ergeb. Physiol.*, 1961, **51**, 299.

Eccles J. C., *Presynaptic and Postsynaptic Inhibitory Actions in the Spinal Cord*, in Moruzzi G. ed., *Brain Mechanisms*, 1963, Elsevier, Amsterdam.

Eccles J. C., *The Physiology of Synapses*, 1964, Springer, Berlin.

Emson P. C. ed., *Chemical Neuroanatomy*, 1983, Raven, New York.

Gershon M. D., Schwartz J. N., Kandel E. R., *Morphology of Chemical Synapses and Patterns of Interconnection*, in Kandel E. R., Schwartz J. H. eds., *Principles of Neural Science*, 1981, Elsevier/North Holland, Amsterdam.

Goodman L., Gilman A., *Le basi farmacologiche della terapia*, 1982, Grasso, Bologna.

Gray E. G., *Sci. J.*, 1967, **3**, 66.

Grundfest H., *Synaptic and Ephaptic Transmission*, in Quarton G. C., Melnechuk T., Schmitt F. O. eds., *The Neurosciences. A Study Program*, 1967, Rockefeller Univ. Press, New York, p. 353.

Hagiwara S., Tasaki T., *J. Physiol.*, 1958, **143**, 114.

Heuser J. E., Reese T. S., *Structure of the Synapse*, in Kandel E. R. ed., *Handbook of Physiology. The Nervous System*, vol. I, part I, 1977, American Physiological Society, Bethesda, p. 261.

Hubbard J. I., Llinas R., Quastal D. M. J., *Electrophysiological Analysis of Synaptic Transmission*, 1969, Arnold, London.

Iversen L. I., *Sci. Am.*, 1979, **241**, 118.

Kandel E. R., *Synaptic Transmission I: Postsynaptic Factors Controlling Ionic Permeability*, in Kandel E. R., Schwartz J. H. eds., *Principles of Neural Science*, 1981, Elsevier/North Holland, Amsterdam, p. 63.

Kandel E. R., *Synaptic Transmission II: Presynaptic Factors Controlling Transmitter Release*, in Kandel E. R., Schwartz J. H. eds., *Principles of Neural Science*, 1981, Elsevier/North Holland, Amsterdam, p. 81.

Kravitz E. A., *Acetilcholine, γ-Aminobutyric Acid, and Glutamic Acid: Physiological and Chemical Studies Related to Their Roles as Neurotransmitter Agents*, in Quarton G. C., Melnechuk T., Schmitt F. O. eds., *The Neurosciences: A Study Program*, 1967, Rockefeller Univ. Press, New York, p. 433.

Llinas R. R., *Le Scienze*, 1982, **172**, 30.

McLennan H., *Synaptic Transmission*, 1970, Saunders, Philadelphia.

Pappas G. D., Purpura D. P., *Structure and Function of Synapses*, 1972, Raven, New York.

Schwartz J. H., *Sci. Am.*, 1980, **242** (4), 152.

Schwartz J. H., *Chemical Basis of Synaptic Transmission*, in Kandel E. R., Schwartz J. H. eds., *Principles of Neural Science*, 1981, Elsevier/Noth Holland, Amsterdam, p. 106.

Schwartz J. H., *Biochemical Control Mechanisms in Synaptic Transmission*, in Kandel E. R., Schwartz J. H. eds., *Principles of Neural Science*, 1981, Elsevier/North Holland, Amsterdam, p. 121.

Snyder S. H., *Science*, 1980, **202**, 976.

Tucek S., *Acetylcholine Synthesis in Neurons*, 1978, Chapman & Hall, London.

Vrensen G., Nunes Cardozo J. *et al.*, *Brain Res.*, 1980, **184**, 23.

MAURO MANCIA

SINARTROSI: v. ARTICOLAZIONI (II, 1024).

SINCINESIA

F. *syncinésie*. - I. *sinkinesis*, *synkinesia*; *associated movement*. - T. *Mitbewegung*; *Synkinesis*. - S. *sincinesis*.

SOMMARIO

Definizione

Il termine *sincinesia* indica la contrazione muscolare involontaria a schema fisso con o senza effetto motorio, che si estrinseca in alcuni muscoli in associazione a movimenti volontari, automatici o riflessi di altri muscoli, senza necessità per l'espletarsi del movimento principale. Le s., per tale caratteristica essenziale, sono anche dette *movimenti associati*.

Classificazione

Le s. costituiscono in alcuni casi un aspetto fisiologico palese della motilità, come, ad es., i movimenti pendolari degli arti superiori nel cammino o la chiusura degli occhi nel serrare le mascelle, e si possono considerare in questo aspetto contrazioni ausiliarie su base automatica riguardo al movimento principale — s. fisiologiche —; in molti altri casi sono aspetti contrattili che, pur fisiologici, non sono in genere manifesti e lo diventano solo in particolari situazioni patologiche e, di solito, per specifiche manovre: s. patologiche da disinibizione; in qualche caso esse sono manifestazioni meramente patologiche, comparendo *ex novo* per fattori morbosi in rapporto a rigenerazione delle fibre nervose: s. patologiche da reinnervazione.

Digitized by Google

Metodologia d'esame

Le s. si esaminano con l'ispezione, osservando, appunto, i movimenti di associazione alla motilità volontaria, automatica o riflessa a estrinsecazione spontanea oppure provocata con particolari manovre.

Patologia

La patologia delle s. comprende la riduzione o assenza abnorme delle s. fisiologiche palesi o, ipo-asincinesie, e, come detto, le s. patologiche da disinibizione e le s. patologiche da reinnervazione.

Asincinesie e iposincinesie

Con questi termini si indica la scomparsa, o la riduzione rispettivamente, di movimenti sincinetici fisiologicamente presenti e palesi. Di un certo interesse è l'asincinesia, o iposincinesia, degli arti superiori nella deambulazione, che consiste nella scomparsa, o riduzione, dei movimenti pendolari associati degli arti superiori, fisiologici e palesi nel cammino. Le ipo-asincinesie degli arti superiori sono espressione di interessamento extrapiramidale parkinsoniano.

Sincinesie patologiche da disinibizione

Si tratta di s. fisiologiche non rilevantemente manifeste e che divengono evidenti in alcune situazioni patologiche e, in genere, mediante specifiche manovre. Le s. patologiche da disinibizione sono indicative di compromissione del 1° neurone motore di tipo deficitario. Si ha in questa, infatti, oltre alla perdita dell'impulso fasico, anche il venir meno della regolazione selettiva inibitoria dei movimenti associati, per cui si ha una liberazione degli automatismi sincinetici indifferenziati; sembra inoltre presente un'iperattività afferente fusoriale legata all'ipertonia piramidale. Esse si riscontrano particolarmente nelle emiplegie vascolari, nell'atrofia cerebrale e nelle cerebropatie infantili.

Si distinguono s. di coordinazione, s. globali e s. d'imitazione.

1. *Sincinesie di coordinazione*. – Si tratta di s. interessanti muscoli che concorrono a un determinato movimento, che si manifestano in seguito a paralisi centrale quando si attua o si tenta di attuare tale movimento. Si distinguono s. di coordinazione dirette o da movimenti volontari, e s. di coordinazione riflesse o da movimenti riflessi, ciascun tipo a sua volta comprendente s. omolaterali e controlaterali.

a) *Sincinesie di coordinazione dirette omolaterali*. – Si manifestano nel lato con paresi-plegia centrale nel tentativo di compiere volontariamente un movimento nello stesso lato.

Abbiamo le seguenti forme: 1) *sincinesia combinata coscia-tronco* o *di Babinski*: il paziente, supino con le braccia conserte, è invitato a mettersi a sedere sul piano del letto: nello sforzo, in caso di emiplegia centrale, l'arto inferiore del lato deficitario, nonostante la paralisi, compie un movimento di flessione sul tronco, con sollevamento del tallone dal piano di sostegno più pronunciato che nel lato sano (fig. 1); 2) *s. di raccorciamento dell'arto inferiore* o *fenomeno del tibiale di Strümpell*: a paziente supino il tentativo di flettere attivamente la coscia sul bacino e la gamba sulla coscia nel lato plegico, determina in questo lato una dorsiflessione-supinazione involontaria del piede; 3) *s. di allungamento dell'arto inferiore*: a paziente supino con arto inferiore del lato emiplegico posto in flessione, il tentativo di estendere attivamente la coscia determina una contrazione in estensione della gamba e del piede, e in flessione dorsale delle dita del piede; 4) *fenomeno della pronazione di Strümpell degli arti superiori*: il tentativo di flessione attiva dell'avambraccio dal lato emiplegico determina la pronazione dello stesso; 5) *fenomeno degli interossei di Souques*: nel tentativo volontario di alzare il braccio paretico si ha estensione e divaricamento delle dita per contrazione sincinetica soprattutto degli interossei dorsali (fig. 2).

Fig. 1. S. combinata coscia-tronco in paziente con emiparesi sinistra.

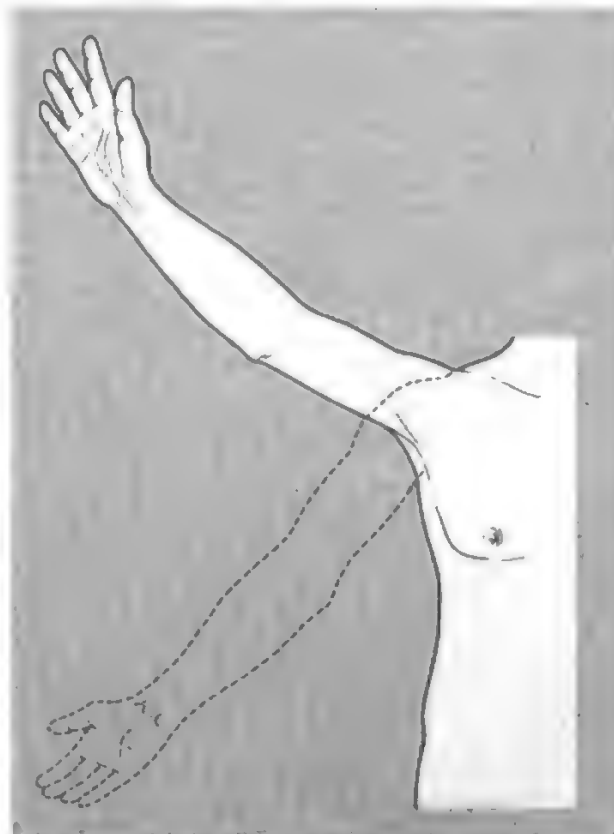



Fig. 2. Fenomeno degli interossei di Souques in caso di emiparesi destra.

Digitized by Google

Fig. 3. Fenomeno di adduzione dell'arto inferiore di Raimiste.

b) *Sincinesie di coordinazione dirette controlaterali.* – Sono s. di coordinazione che si manifestano nell'omologo segmento del lato con deficit piramidale, nel compiere movimenti volontari in un segmento dell'arto sano: 1) *s. crurocrurale*: il tentativo del paziente di compiere un movimento di flessione della gamba dal lato sano, contrastato dall'esaminatore, determina un movimento sincinetico di flessione analogo dal lato paralizzato; 2) *s. di abduzione o di adduzione dell'arto inferiore* o *segno della s. di Raimiste*: se il paziente tenta di compiere un movimento di abduzione o di adduzione della coscia del lato sano, contrastato dall'esaminatore, la coscia paralizzata presenta un movimento sincinetico analogo a quello tentato controlateralmente (fig. 3); 3) *s. di raccorciamento controlaterale dell'arto inferiore*: al tentativo, da parte del paziente supino, di flettere dorsalmente il piede sano contro resistenza, si ha una dorsiflessione del piede del lato emiplegico; 4) *s. di allungamento controlaterale dell'arto inferiore*: il tentativo di flessione plantare contro resistenza del piede sano determina una flessione plantare di quello del lato emiplegico; 5) *s. di abduzione* o *di adduzione dell'arto superiore* o *fenomeno di Sterling*: se il paziente tenta di compiere con l'arto superiore sano un movimento di abduzione o di adduzione contrastato dall'esaminatore, si ha nell'arto omologo emiplegico un movimento analogo a quello impedito; 6) *s. brachiobrachiale*: il tentativo contro resistenza di flettere, pronare o supinare l'avambraccio nel lato sano, determina un movimento rispondente nel lato malato.

c) *Sincinesie di coordinazione riflesse omo- e controlaterali.* – Si tratta di risposte sincinetiche che si hanno nei riflessi, in associazione alla reazione riflessa principale, e sono legate a un meccanismo di diffusione dello stimolo elicitatorio: 1) *s. omolaterale del radioflessore*: l'elicitazione del radioflessore nel lato emiplegico determina, oltre la risposta principale, una risposta sincinetica omolaterale di flessione delle dita; 2) *s. controlaterale del rotuleo*: la stimolazione per il riflesso rotuleo nel lato sano determina, nel soggetto emiplegico, una risposta patellare dal lato affetto.

2. *Sincinesie globali.* – Consistono in una accentuazione dell'ipertonia piramidale, in particolare del tono in flessione all'arto superiore e del tono in estensione a quello inferiore, che si manifesta in rapporto a qualsiasi sforzo per movimenti volontari, automatici — come nei colpi di tosse —, o riflessi — come nelle reazioni motorie a stimoli dolorosi —, oppure nelle emozioni.

3. *Sincinesie di imitazione.* – Sono la riproduzione conforme in un segmento del corpo di un movimento eseguito o tentato in altro segmento non omologo, omolaterale o controlaterale.

Nelle forme omolaterali si ha riproduzione nell'arto inferiore del lato affetto di un movimento rispondente a quello tentato nell'arto superiore dello stesso lato o viceversa. Nelle forme controlaterali si manifestano in un segmento del lato sano movimenti analoghi a quelli che si tenta di effettuare nel segmento non omologo dal lato malato.

Le s. di imitazione sono di modesta importanza clinica in quanto difficilmente provocabili e valutabili.

Sincinesie patologiche da reinnervazione

Sono movimenti abnormi che possono manifestarsi nel territorio di un nervo leso, o di più nervi lesi se vicini, a distanza di mesi dall'evento lesivo, quando il paziente compie movimenti dipendenti dal nervo, o dai nervi vicini, compromessi.

Sono espressione di un errore di reinserimento delle fibre interrotte in rigenerazione, nel segmento distale delle guaine, e si ritrovano in genere come esiti di paresi facciale *a frigore* o di lesioni traumatiche di nervi.

Bibliografia

Campailla G., *Semeiologia del sistema nervoso*, 1973, Minerva Medica, Torino.
De Jong R. N., *The Neurologic Examination*, 1979, Harper & Row, New York.
Fabri S., *Manuale di semeiotica neurologica*, 1983, Editoriale Romana, Roma.
Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, 1980, SEU, Roma.
Lévy-Valensi S., *Précis de diagnostic neurologique*, 1925, Baillière, Paris.
Spaccarelli G., Canestrini L., *Emiplegia e sincinesie*, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, parte XII/1, 1973, 2 ed., USES, Firenze, p. 310.

SABATINO FABRI

SINCIZIALE RESPIRATORIO VIRUS

F. *virus respiratoire syncytial.* - I. *respiratory syncytial virus.* - T. *Respiratory-Syncytial-Virus-Infektionen.* - S. *virus respiratorio sincitial.*

SOMMARIO

Definizione

Virus a RNA appartenente alla famiglia *Paramyxoviridae*, genere *Pneumovirus*, causa principale di affezioni anche gravi delle vie respiratorie inferiori nel bambino. L'infezione da virus sinciziale respiratorio [VSR] è altamente contagiosa, al punto che, virtualmente, tutta la popolazione infantile ne fa esperienza durante i primi 3 anni di vita; essa non conferisce immunità permanente, sicché le reinfezioni sono comuni anche se, di regola, asintomatiche o accompagnate da patologia minore. L'infezione da

Digitized by Google

VSR si presenta con epidemie stagionali invernali-primaverili di bronchiolite e costituisce un evento grave, specie in ambito nosocomiale, tra bambini affetti da altre patologie, come, ad es., da affezioni cardiovascolari e respiratorie.

Caratteristiche del virus

Isolato per la prima volta nel 1956 da Morris, Blount e Savage a partire dalle secrezioni respiratorie di uno scimpanzé affetto da coriza, e per questo inizialmente denominato *chimpanzee coryza agent* (CCA), il VSR fu poi ripetutamente isolato da bambini con affezioni respiratorie acute (Chanock, 1957); contemporaneamente fu notato il caratteristico effetto citopatico con formazione di sincizi (da cui il virus trae il nome), nelle colture cellulari.

Per molti anni il VSR è stato classificato, in base a criteri morfologici, nel genere *Paramyxovirus* (v. PARAMIXOVIRUS) accanto ai virus parainfluenzali e al virus della parotite epidemica. Successivamente, sia per l'assenza di emoagglutinina e di neuraminidasi, sia, soprattutto, per la migliore definizione delle reali dimensioni del nucleocapside virale (12-15 nm per VSR, 18 nm per i *Paramyxovirus*), il VSR è stato incluso in un genere distinto, quello dei *Pneumovirus*, nell'ambito della famiglia *Paramyxoviridae*.

Dal punto di vista morfologico, il VSR è estremamente pleomorfico e appare, in genere, come particella rotondeggiante circondata da una doppia membrana da cui originano corte proiezioni. Il nucleocapside virale, che mostra la struttura elicoidale quando osservato al microscopio elettronico, rinchiude il genoma virale, costituito da RNA a singola elica, non segmentato. Il virus, che matura per gemmazione dalle cellule infette acquisendo così la membrana pericapsidica, è costituito fondamentalmente da 7 proteine di cui 3 (NP, P e L) costituiscono il nucleocapside, mentre le altre fanno parte della struttura di membrana del virus (proteine di matrice [M e M_2]; glicoproteina di superficie [G]; proteina di fusione [F], che è responsabile della proprietà del virus di formare sincizi).

Il VSR può essere propagato in coltura in una grande varietà di linee cellulari continue umane e animali (HEp-2; HeLa; Vero; BSC-1) oltre che in varie cellule primarie. L'effetto citopatico fondamentale del VSR è rappresentato dalla fusione delle cellule infette con le cellule circostanti, con formazione di sincizi che successivamente degenerano e tendono a staccarsi dal recipiente di coltura.

Molte specie animali possono essere infettate sperimentalmente dal VSR, tra cui scimpanzé e altri primati superiori, scimmie *marmoset*, cavie, ratti e topi, anche se non esiste un modello animale nel quale si possa riprodurre in modo soddisfacente il quadro clinico dell'infezione da VSR nel bambino.

Epidemiologia dell'infezione da VSR

L'infezione da VSR è estremamente diffusa e, in quasi tutti i paesi del mondo, questo virus rappresenta il principale agente patogeno responsabile di affezioni respiratorie in età pediatrica: circa il 50% dei bambini, all'età di 2 anni, presenta anticorpi specifici anti-VSR.

I bambini di età compresa tra 6 settimane e 6 mesi di vita sono i più probabili candidati a sviluppare, nel corso dell'infezione primaria da VSR, manifestazioni gravi, quali bronchiolite o polmonite. Il tasso di ospedalizzazione per queste due patologie in corso di epidemia da VSR si aggira intorno a 1 bambino ogni 100.

Come già ricordato, molto frequenti sono le reinfezioni da VSR, sia nel bambino che nell'adulto; anche in caso di reinfezione, così come in caso di infezione primaria, molto rari sono i pazienti asintomatici.

Il VSR è anche la causa più frequente di infezioni contratte in ambiente ospedaliero pediatrico; in uno studio controllato, è stato dimostrato che bambini che permangano in ospedale per più di 4 settimane, hanno circa il 100% di probabilità di contrarre un'infezione o una reinfezione da VSR.

Le epidemie dovute a VSR hanno andamento stagionale e durano in genere 4-5 mesi: alle nostre latitudini, sono frequenti durante l'autunno, l'inverno e la primavera, mentre non compaiono quasi mai durante l'estate.

La trasmissione del virus avviene generalmente attraverso il contatto della mucosa nasale o della congiuntiva con secrezioni respiratorie infette anche se in vari studi è stato provato che il VSR può essere trasmesso attraverso i fomiti.

Patogenesi, anatomia patologica e immunità dell'infezione da VSR

L'infezione da VSR è limitata di solito all'apparato respiratorio. L'infezione si instaura a livello della mucosa nasale od oculare, dove si realizza l'inoculazione del virus: la diffusione al tratto inferiore dell'apparato respiratorio si realizza per via discendente. L'incubazione della malattia oscilla tra i 2 e i 7 giorni.

Nella bronchiolite le lesioni anatomomicroscopiche sono limitate inizialmente a infiltrati di linfociti, plasmacellule e neutrofili a livello peribronchiale, mentre l'infiammazione della mucosa bronchiolare determina la produzione di essudato fino a determinare l'ostruzione del lume. Come conseguenza di ciò si producono atelettasie ed enfisema che caratterizzano il quadro patologico della bronchiolite (v.), almeno nei casi più gravi, nei quali l'iperinsufflazione determina un reale aumento di volume del polmone. Quadri istologici di polmonite si associano alla bronchiolite, con aspetti di infiltrazione di cellule mononucleate che si stipano nell'interstizio, cui si associano fenomeni essudativi e necrotici evidenti a livello alveolare. I processi riparativi dell'epitelio bronchiolare iniziano dopo circa 1 settimana con la ricostruzione dell'epitelio distrutto, anche se, così come nell'influenza, la ricostruzione dell'epitelio ciliato può tardare per molte settimane.

Meccanismi immunologici sono stati indicati quali possibili eventi determinanti l'insorgenza della bronchiolite sulla base dell'osservazione che i casi più gravi occorrono nei primi mesi di vita, in presenza, quindi, di bassi livelli di anticorpi trasmessi dalla madre, e che la vaccinazione con vaccino a virus inattivato determina buona risposta anticorpale, ma può anche favorire una più grave espressione della malattia in occasione di una successiva infezione da VSR. Tuttavia, nessuno dei meccanismi immunopatologici ipotizzati (risposte di tipo I, mediate da IgE; di tipo III, mediate da immunocomplessi; di tipo IV, cellulomediate), o semplicemente l'immaturità del bambino a produrre nel tratto respiratorio livelli protettivi di Ig secretorie capaci di contrastare l'estensione dell'infezione, fornisce una spiegazione soddisfacente del complesso di eventi caratteristici della bronchiolite. Su base meramente morfologica, la semplice constatazione della particolare esiguità del lume bronchiolare del bambino nei primi mesi di vita appare del resto elemento sufficiente a spiegare la gravità di un'infezione massiva dovuta a un virus che mostra particolare predilezione a parassitare quel particolare epitelio nell'ambito di un polmone che non ha ancora completato il suo sviluppo.

L'immunità anticorpale e, soprattutto, quella cellulomediata, svolgono un ruolo fondamentale nella guarigione dall'infezione da VSR. È noto, infatti, che bambini con deficienza dell'immunità cellulare guariscono con

estrema lentezza e continuano a eliminare virus per vari mesi dopo l'infezione.

Più controverso sembra essere il ruolo degli anticorpi specifici nella protezione dall'infezione primaria o dalle reinfezioni da VSR: l'infezione del piccolo bambino occorre anche in presenza di anticorpi materni, e molto frequenti sono le reinfezioni da VSR, anche a brevissima distanza di tempo dall'infezione precedente. Un ruolo più importante, anche se non assoluto, dal punto di vista protettivo, rispetto a quello svolto dagli anticorpi sierici, sembrerebbe essere attribuibile, come per altre infezioni respiratorie, agli anticorpi secretori (IgA) presenti o prodotti a livello delle mucose delle vie respiratorie.

D'altra parte, gli anticorpi sierici sembrano svolgere un ruolo importante nella protezione dalle manifestazioni più gravi dell'infezione: la bronchiolite da VSR colpisce prevalentemente i bambini di età compresa tra 6 settimane e 6 mesi di vita, mentre è relativamente infrequente nel neonato fino alla 6ª settimana di vita, quando più elevati sono i livelli di anticorpi materni.

Manifestazioni cliniche e complicazioni dell'infezione da VSR

L'infezione da VSR si manifesta in forma più evidente nel corso dei primi mesi di vita: anche in quest'età, tuttavia, l'infezione può avere un decorso subclinico o manifestarsi solo con l'impegno delle prime vie aeree, ma ciò avviene di rado, dal momento che più spesso (50-70% dei casi) l'infezione primaria si esprime come bronchiolite o polmonite. Una laringotracheobronchite da VSR non costituisce un evento frequente, e la sintomatologia del *croup* si osserva eccezionalmente. La polmonite e la bronchiolite solo raramente costituiscono una manifestazione d'esordio; al contrario, l'infezione inizia con localizzazione rinofaringea e febbre, anche di grado elevato.

Dopo 3 o 4 giorni, quando, a volte, la febbre tende a diminuire, se non in apiressia, si manifestano i segni della compromissione delle piccole vie aeree, con tosse anche parossistica, cui possono seguire vomito, tachipnea e dispnea, mentre progressivamente si rendono apprezzabili i rientramenti inspiratori a livello intercostale. La condizione enfisematosa, acutamente insorta, può essere evidenziata con la percussione, e documentata radiologicamente; all'ascoltazione si rende evidente, nella bronchiolite, l'ostacolo all'espulsione dell'aria dagli alveoli in forma di sibili espiratori. L'esame radiografico evidenzia, accanto all'iperaerazione, i fenomeni atelettasici connessi con l'ostruzione bronchiolare (fig. 1). Un addensamento del lobo superiore del polmone di destra occorre in poco meno di 1/4 dei bambini con infezione da VSR manifesta; l'associazione di quest'ultima manifestazione con l'enfisema assume un discreto significato diagnostico in favore di un'etiologia da VSR. I bambini con bronchiolite o polmonite da VSR sono di solito tachipnoici e ipossiemici, sebbene non risultino abitualmente cianotici.

La durata della malattia oscilla tra 1 e 3 settimane; la prognosi è di solito fausta, soprattutto se sono disponibili, nei casi più gravi, i moderni strumenti di terapia intensiva; anche in questi casi, comunque, la mortalità è inferiore all'1% (bambini ospedalizzati).

Con carattere di maggior gravità si presentano invece le manifestazioni cliniche e la prognosi delle infezioni da VSR in bambini affetti da malattie cardiache o respiratorie, in particolare con malformazioni congenite cianotizzanti o con displasia broncopolmonare: in questi casi, già al 2º-3º giorno di malattia può manifestarsi una grave insufficienza respiratoria, con una mortalità che si aggira intorno al 35%.

Controverso è invece il ruolo dell'infezione da VSR nella patogenesi della morte improvvisa del neonato (SIDS: *Sudden Infant Death Syndrome*); in una discreta percentuale di casi di SIDS, in effetti, è stata riscontrata una bronchiolite o una polmonite e, contemporaneamente, il VSR è stato isolato dalle secrezioni respiratorie.

Le ricorrenze dell'infezione nei primi anni di vita determinano eventi meno gravi, e si esprimono prevalentemente come affezioni del tratto superiore dell'apparato respiratorio. L'adulto viene contagiato dai bambini presenti nell'ambito familiare, ma l'infezione rimane spesso asintomatica, o dà luogo a banali riniti o, più raramente, a otiti. In soggetti con precedenti morbosi a carico dell'apparato respiratorio, in particolare nel bronchitico cronico, l'infezione produrrebbe talora la riacutizzazione del processo bronchitico, o potrebbe favorire, specie nell'anziano, lo sviluppo di polmoniti batteriche.

Nel bambino, l'infezione da VSR si complica spesso con otite media secondaria, legata a infezione da *Streptococcus pneumoniae*; è documentata però anche l'esistenza di otiti primitive causate dal virus, che può essere isolato da secrezioni aspirate dall'orecchio medio, in associazione con batteri o come unico agente dimostrabile.

Raramente sono state descritte localizzazioni nervose dell'infezione, o comunque patologia nervosa correlata con essa.

Una diagnosi presuntiva di infezione da VSR può essere espressa sui soli dati clinici esclusivamente in corso di epidemie note, e su pura base probabilistica. In realtà, poiché l'infezione da VSR può determinare, oltre alla bronchiolite, le manifestazioni respiratorie più diverse, nella diagnosi differenziale rientrano virtualmente tutte le altre infezioni da agenti dotati di tropismo per l'apparato respiratorio tra cui, nel bambino, quelle da virus parainfluenzali, influenzali, rinovirus, adenovirus, enterovirus, oltre che quelle da cause batteriche o parassitarie (infezione da *Chlamydia*, da *Mycoplasma*, da *Pneumocystis carinii*).

Diagnosi di laboratorio

La diagnosi di laboratorio dell'infezione da VSR nel bambino piccolo è basata sull'isolamento virale o, comunque, sulla dimo-

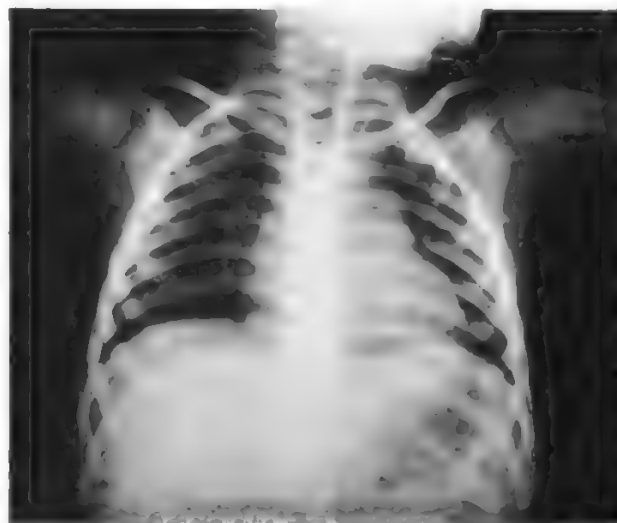



Fig. 1. Pneumopatia da VSR in un bambino di 11 mesi di vita. Si notano aree di infiltrazione interstiziale e diffusa iperareazione del polmone.

Digitized by Google

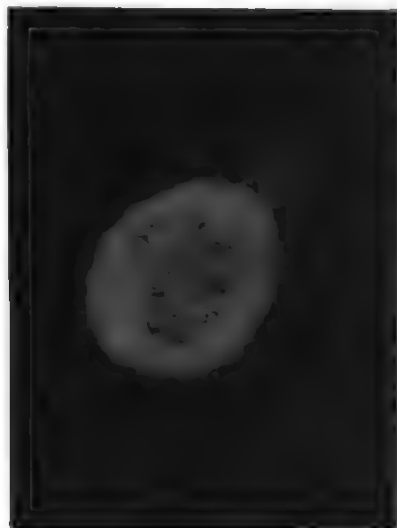



Fig. 2. Immunofluorescenza indiretta di cellula infettata dal VSR, colorata con anticorpo monoclonale specifico. Sono evidenti le numerose inclusioni virali. (*Osservazione S. Vella et al.*).

strazione del virus nelle cellule desquamate presenti nelle secrezioni respiratorie, in relazione al fatto che in questi piccoli pazienti l'infezione primaria non si caratterizza per salienti incrementi di anticorpi specifici.

Nel bambino più grande e nell'adulto, la diagnosi di laboratorio può essere realizzata mediante titolazioni anticorpali eseguite su campione di siero in fase acuta e su campione di siero prelevato in convalescenza, nei quali è possibile dimostrare, con metodiche di fissazione del complemento, sieroneutralizzazione o altre, un incremento significativo dei livelli anticorpali.

L'isolamento virale si esegue su campioni ottenuti per lavaggio e aspirazione di secrezioni nasofaringee, che vengono successivamente posti in coltura su monostrati cellulari sensibili. Nelle stesse secrezioni, la presenza del virus anche all'interno di cellule desquamate può essere ricercata mediante reazioni di immunofluorescenza (fig. 2) o mediante reazioni immunoenzimatiche.

I comuni accertamenti di laboratorio, d'altra parte, tra cui i dati ematochimici, emogasanalitici, etc., non sono di alcun aiuto ai fini di una attendibile indicazione sull'etiologia del processo infettivo.

Terapia e profilassi delle infezioni da VSR

La terapia delle infezioni lievi da VSR è essenzialmente sintomatica. Nei casi più gravi possono invece rendersi necessarie misure di terapia intensiva che vanno dalla rimozione meccanica delle secrezioni alla somministrazione di ossigeno umidificato, alla ventilazione assistita. D'altra parte, non esiste un farmaco antivirale che abbia dimostrato una reale efficacia nelle infezioni da VSR, anche se la ribavirina, somministrata per via aerosolica, sembra avere un lieve ma significativo effetto sul decorso clinico delle forme più gravi di infezione.

Per quanto riguarda la profilassi delle infezioni da VSR, i numerosi tentativi di sviluppare un vaccino efficace si sono scontrati contro diversi problemi. I vaccini a virus inattivato, benché in grado di stimolare la produzione di alti livelli anticorpali e di immunità cellulare specifica, non si sono dimostrati sufficientemente protettivi nei confronti dell'infezione naturale, che, tra l'altro, ha presentato, nei soggetti sperimentalmente vaccinati, un'inaspettata e notevole frequenza di manifestazioni gravi come polmonite e bronchiolite. I vaccini a virus vivo attenuato, d'altro canto, non hanno mai raggiunto soddisfacenti livelli di innocuità, stabilità e protettività.

Bibliografia

Chanock R. M., Finberg L., *Am. J. Hyg.*, 1957, **66**, 291.
Chanock R. M., Parrott R. H. *et al.*, *Perspect. Virol.*, 1968, **6**, 125.
Chanock R. M., Roizman B., Myers R., *Am. J. Hyg.*, 1957, **66**, 281.
Glezen W. P., Paredes A. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1981, **98**, 708.
Hall C. B., Douglas R. G., *J. Pediatr.*, 1981, **99**, 100.
Hall C. B., Douglas R. G. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1975, **293**, 1343.
Henderson F. W., Collier A. M. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1979, **300**, 530.
McIntosh K., Fishaut J. M., *Prog. Med. Virol.*, 1980, **26**, 94.
Morris J. A. jr., Blount R. E., Savage R. E., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, **92**, 544.
Richardson L. S., Yolken R. H. *et al.*, *Infect. Immun.*, 1978, **23**, 660.
Vella S., Magno M. S., Sarmati L. *et al.*, *Medicina-Riv. EMI*, 185, **5**, 187.
Wright P. F., Shinovaki T. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1976, **88**, 931.

STEFANO VELLA E GIOVANNI ROCCHI

SINCOPE

F. *syncope*. - I. *syncope*. - T. *Synkope*. - S. *síncope*.

SOMMARIO

Definizione

La sincope è un episodio morboso caratterizzato da perdita transitoria e di breve durata della coscienza, provocata da ischemia cerebrale acuta diffusa. La perdita della coscienza può essere brusca e improvvisa oppure essere preceduta da sintomi prodromici: malessere generale, senso di instabilità e di intontimento, annebbiamento della vista, pallore, sudorazione. A questi prodromi presincopali alcuni AA. (Iandolo e Puddu) danno il nome di «lipotimia» (v.).

Etiopatogenesi

La s. è un evento assai frequente perché sono molto numerose le malattie o le circostanze che possono provocarla. A volte si tratta di situazioni banali (ad es., la s. vasodepressiva che segue una venopuntura), a volte di malattie gravi e minaccianti la vita (ad es., la s. da blocco atrioventricolare). Non raramente un episodio sincopale è provocato dal concorrere di diverse cause.

Sono fattori predisponenti: lo sforzo fisico, l'alta temperatura ambientale, la tensione emotiva, il digiuno, la iponutrizione cronica, la stanchezza, la mancanza di sonno, le estese varici degli arti inferiori, la prolungata stazione eretta nell'immobilità.

I fattori etiologici, pur agendo con meccanismi diversi, portano però tutti a una stessa conseguenza: un'alterazione transitoria del metabolismo cerebrale provocata da una privazione di substrati energetici essenziali, in particolare dell'O_2 e del glicoso.

Per comprendere la patogenesi della s. è necessario quindi tener presenti alcuni dati concernenti le peculiarità del metabolismo del tessuto cerebrale: *a*) esso è caratterizzato da un alto fabbisogno di O_2; il consumo di O_2 del cervello è maggiore di quello di qualsiasi altro organo e ammonta, in condizioni normali, a 3-5 ml/100 g di tessuto/min. Quando la disponibilità di O_2 scende al disotto dei 2 ml, si instaurano alterazioni anatomofunzionali che rimangono reversibili soltanto per un periodo di anossia molto breve (non oltre 5-6 min); *b*) il quoziente respiratorio del tessuto cerebrale è vicino all'unità, il che indica che esso utilizza, per i processi ossidativi, prevalentemente il glicoso (il consumo di glicoso del cervello di un adulto ammonta a circa

Digitized by Google

76 mg/min, cioè circa 4 g/h); *c*) l'utilizzazione dell'O_2 e quella del glicoso sono strettamente legate fra loro e l'una dall'altra dipendenti, nel senso che il glicoso è essenziale per l'utilizzazione dell'O_2 da parte del tessuto cerebrale: negli stati ipoglicemici il consumo di O_2 del cervello si riduce notevolmente; *d*) poiché il tessuto cerebrale non ha riserve di O_2 e le sue riserve di glicoso sono praticamente trascurabili, ne deriva che esso deve essere rifornito *senza interruzioni* di O_2 e di glicoso.

Una privazione temporanea di O_2 e di glicoso nel cervello può verificarsi: *a*) per un abbassamento transitorio della pressione arteriosa sistemica, di tale entità da rendere insufficiente l'irrorazione sanguigna del cervello (s. neurogeniche o «circolatorie»); *b*) per una cardiopatia che provochi una transitoria diminuzione della gittata cardiaca (s. cardiogeniche); *c*) per un disturbo intrinseco transitorio della circolazione cerebrale (s. da malattie cerebrovascolari); *d*) per un insufficiente contenuto di substrati energetici nel sangue (s. da anormalità metaboliche).

Questi meccanismi patogenetici possono provocare sia la lipotimia che la s. a seconda della loro minore o maggiore intensità e durata. Ma la perdita della coscienza si verifica soltanto se le alterazioni metaboliche cerebrali sono diffuse. «Lo stato di vigilanza richiede il normale funzionamento di un emisfero cerebrale (non necessariamente di entrambi) e della formazione reticolare ascendente del tronco encefalico. La perdita della coscienza, perciò, implica la sofferenza o di entrambi gli emisferi cerebrali o delle strutture critiche del tronco encefalico. La s. (o la presincope) si verifica quando vi è una temporanea sofferenza o della formazione reticolare o dei due emisferi» (Barker *et al.*).

I vari tipi di sincope

Una classificazione delle s. su base patogenetica è resa difficile per il fatto che uno stesso tipo di s. può insorgere con meccanismi diversi. Con questa riserva, possiamo distinguere: 1) le s. neurogeniche o circolatorie, che sono di gran lunga le più frequenti e rappresentano circa il 70% di tutti gli episodi sincopali; 2) le s. cardiogeniche che costituiscono il 10% degli episodi sincopali; 3) le s. da malattie cerebrovascolari; 4) le s. da alterazioni metaboliche. Questi ultimi due gruppi comprendono s. molto meno frequenti, che rappresentano complessivamente circa il 10% di tutti gli episodi sincopali. In un certo numero di casi la causa della s. rimane oscura.

Esaminiamo ora brevemente la patogenesi e i caratteri clinici dei più frequenti tipi di s., esposti nella tab. I.

TAB. I. TIPI DI SINCOPE

Sincopi neurogeniche o circolatorie
1. Sincope vasodepressiva
2. Sincope da ipotensione ortostatica
   - da insufficienza autonomica primitiva
   - da neuropatia periferica
   - da prolungata degenza a letto
   - da farmaci
   - da deplezione della massa sanguigna circolante
3. Sincopi riflesse
   - da stimolazione del vago
   - da tosse
   - da minzione
   - da iperreflessività del seno carotideo

Sincopi cardiogeniche
- da ostruzione delle vie di afflusso
- da alterazioni della frequenza e del ritmo

Sincopi da malattie cerebrovascolari
- da embolia o trombosi cerebrale
- da emorragia subaracnoidea
- da attacchi ischemici cerebrali transitori
- da ipertensione endocranica
- da emicrania

Sincopi da anormalità metaboliche
- da ipoglicemia
- da ipocapnia (iperventilazione)
- da anossia
- da farmaci

Sincopi neurogeniche o circolatorie

Sono provocate da una brusca e transitoria diminuzione dell'irrorazione sanguigna cerebrale per insufficienza circolatoria periferica. In questo gruppo dedicheremo più spazio alla s. vasodepressiva (il comune svenimento) perché è di gran lunga la più frequente e perché il medico che sa bene identificarla evita di sottoporre il malato a indagini diagnostiche inutili e costose.

1. *La sincope vasodepressiva o vasovagale.* – È provocata generalmente da uno stress emotivo in una situazione di minaccia o di pericolo reale o immaginario (la venopuntura, la vista del sangue, una cattiva notizia), oppure da un violento dolore fisico.

In conseguenza di questi stimoli psichici o somatici si verifica una brusca diminuzione della pressione arteriosa. La perdita della coscienza, dovuta all'ischemia cerebrale, si verifica quando la pressione arteriosa si abbassa al di sotto di 50 mmHg. In certe circostanze, tuttavia (età avanzata, terapia con farmaci simpaticolitici), la perdita della coscienza può anche verificarsi per un'ipotensione meno marcata. L'ipotensione arteriosa è dovuta a una marcata diminuzione della resistenza vascolare periferica per dilatazione arteriolare, sia nei muscoli che nei letti mesenterico, renale e cerebrale. Questa diminuzione della resistenza vascolare periferica non è compensata da un aumento della gittata cardiaca. «Perciò, il mancato aumento della gittata cardiaca di fronte a una profonda caduta della resistenza periferica spiega la marcata ipotensione arteriosa e la diminuita irrorazione sanguigna cerebrale nella s. vasodepressiva» (Weissler).

Nella grande maggioranza dei casi la s. insorge mentre il paziente è in posizione eretta, ed è preceduta da una crisi lipotimica prolungata che consente al malato di sdraiarsi o di appoggiarsi in modo da evitare la perdita della coscienza, oppure di traumatizzarsi se essa si verifica ugualmente. In altri casi, invece, la s. ha inizio brusco e improvviso come nel quadro clinico descritto da Weiss, uno dei primi studiosi della s.: «Nel tipo grave a insorgenza rapida il paziente perde la coscienza e cade senza sintomi premonitori. Il corpo giace accasciato e immobile. La faccia e la superficie corporea sono di un pallore spettrale. Le pupille sono per lo più dilatate e i riflessi congiuntivali sono assenti. La respirazione è per lo più superficiale e lenta, oppure profonda e sospirosa. I rumori cardiaci sono di frequenza bassa o normale, ascoltabili con difficoltà. Il polso radiale può essere impalpabile o molle, ma i polsi carotideo e femorale si palpano senza difficoltà. Vi possono essere movimenti clonici piuttosto lenti localizzati nei muscoli facciali o nella parte superiore del corpo; in rari casi le scosse cloniche possono essere generalizzate. Non v'è altra condizione, compreso il coma profondo, che somigli tanto alla morte. Non c'è quindi da meravigliarsi che coloro che assistono a questo episodio

Digitized by Google

benigno lo descrivano spesso come "un attacco durante il quale il malato quasi moriva"».

Durante la s. il tracciato elettroencefalografico dimostra la comparsa di onde lente di grande ampiezza.

Il recupero della coscienza si verifica pochi secondi dopo che il paziente, cadendo privo di sensi, ha assunto per necessità la posizione orizzontale. Se però egli cerca di sollevarsi, o viene sollevato troppo presto dai presenti, la perdita della coscienza si può ripetere. Il recupero della coscienza può addirittura mancare, e la situazione diventa pericolosa se la s. si verifica in un ambiente (ad es., una cabina telefonica) che non consente la caduta a terra.

2. *Le sincopi da ipotensione ortostatica.* – Negli individui sani l'assunzione della stazione eretta provoca l'entrata in azione di meccanismi di compenso capaci di evitare lo stress gravitazionale sulla circolazione e soprattutto la stasi venosa nella metà inferiore del corpo. I meccanismi più importanti sono la costrizione riflessa arteriolare e venosa e l'aumento della frequenza cardiaca.

Alla base di questi meccanismi vi è un'iperattività simpatica dimostrata dall'aumento delle catecolamine plasmatiche in posizione eretta.

L'ipotensione ortostatica primitiva è caratterizzata dal fatto che, per disturbi del sistema nervoso autonomo, i meccanismi di compenso per la stazione eretta sono inadeguati o mancano del tutto. Ne deriva che, con l'assunzione della posizione eretta, la pressione arteriosa cade bruscamente e notevolmente (fino a 30 mmHg) (v. IPOTENSIONE ARTERIOSA; NEUROVEGETATIVO SISTEMA), a tal punto che l'irrorazione sanguigna del cervello diventa insufficiente e si verifica la s. Con l'assunzione della posizione supina, la pressione arteriosa risale e il paziente recupera la coscienza. I malati di ipotensione ortostatica primitiva presentano spesso altri segni di disfunzione del sistema nervoso autonomo: impotenza, disturbi funzionali della vescica e dell'intestino, assenza della sudorazione. L'esistenza di tale disfunzione è dimostrata anche dal fatto che, durante la manovra di Valsalva, manca la tachicardia riflessa della 2ª fase.

La s. può insorgere, oltre che per una disfunzione primitiva del sistema nervoso autonomo, anche per altre cause: per una neuropatia periferica (da diabete, da tabe dorsale) che comporti una disfunzione del sistema nervoso autonomo; per la diminuita sensibilità del sistema barocettore (come si verifica, specialmente in soggetti anziani, dopo una prolungata degenza a letto); per l'uso di farmaci anti-ipertensivi ad azione simpaticolitica; per una diminuzione della massa sanguigna circolante (abuso di diuretici, perdita di acqua e di sale in seguito a gastroenterite; emorragie, insufficienza surrenale).

3. *Le sincopi riflesse.* – Sono provocate da alcuni fattori etiologici che provocano in via riflessa una diminuzione della resistenza vascolare periferica con conseguente inadeguata irrorazione sanguigna cerebrale.

La *s. vagovagale* si verifica quando l'intero arco riflesso si svolge nell'ambito del sistema vagale. Questa s. insorge in seguito a diversi stati morbosi (iperreflessività del seno carotideo, irritazione della pleura e del peritoneo, tumori mediastinici, etc.) o durante alcuni procedimenti diagnostici (toracentesi, cateterismo cardiaco, endoscopie, etc.). La stimolazione vagale provoca una bradicardia estrema o un'asistolia transitoria con conseguente s.

La stimolazione vagale è una concausa anche di altre s.: per es., nella s. vasodepressiva vi è una componente vagale, donde la denominazione di s. vasovagale.

La *s. da tosse* insorge dopo violenti e ripetuti attacchi di tosse, specialmente in soggetti anziani e affetti da broncopneumopatia cronica. La tosse violenta provoca la s. con un duplice meccanismo: da un lato l'aumento della pressione endotoracica ostacola il ritorno venoso al cuore provocando una marcata diminuzione della gittata cardiaca e della pressione arteriosa sistemica. Dall'altro lato l'aumentata pressione endotoracica provoca un aumento della pressione del liquor, accrescendo la resistenza cerebrovascolare e ostacolando l'irrorazione sanguigna cerebrale.

La *s. minzionale o postminzionale* può verificarsi, per lo più di notte, in soggetti che si alzano dal letto per andare a urinare. La perdita della coscienza si verifica durante la minzione o subito dopo per una diminuzione riflessa e improvvisa delle resistenze vascolari periferiche provocata dalla caduta della pressione endoaddominale. Non si esclude un effetto Valsalva se la minzione è difficile.

La *s. da iperreflessività del seno carotideo* è piuttosto rara e insorge per lo più in soggetti anziani affetti da cardiopatie organiche e da arteriosclerosi. In questi pazienti la stimolazione del seno carotideo ipersensibile o iperirritabile, provocata da masse tumorali o infiammatorie del collo, o da un colletto troppo stretto o dalla stessa mano del paziente mentre si rade, può provocare la s.

La stimolazione dei barocettori del seno carotideo può agire con 3 meccanismi: 1) brusca caduta della pressione arteriosa senza bradicardia (s. del seno carotideo di tipo vasodepressivo); 2) aumentata attività vagale con bradicardia senza ipotensione (s. del seno carotideo di tipo cardioinibitore); 3) inibizione riflessa dei centri regolatori della coscienza nel tronco encefalico o disturbi circolatori in questa regione. Durante la s. non si osservano né bradicardia né ipotensione (s. del seno carotideo di tipo cerebrale).

Sincopi cardiogeniche

Insorgono per un'improvvisa e marcata diminuzione della gittata cardiaca provocata dall'ostruzione delle vie di efflusso o da alterazioni gravi della frequenza e del ritmo cardiaco.

1. *Sincopi cardiogeniche da ostruzione delle vie di efflusso.* – Si possono osservare nelle stenosi mitralica e aortica calcifiche, nella stenosi subaortica ipertrofica idiopatica, nel mixoma e nel trombo a palla dell'atrio sinistro, nell'ipertensione polmonare primitiva o secondaria a embolia polmonare o a cardiopatie congenite.

Nel maggior parte di queste condizioni morbose la s. insorge dopo uno sforzo perché la gittata cardiaca non può aumentare in modo proporzionato alle aumentate richieste di O_2 da parte della muscolatura scheletrica. Probabilmente lo sforzo provoca anche, in via riflessa, una diminuzione della resistenza vascolare periferica.

2. *Sincopi cardiogeniche da alterazioni della frequenza e del ritmo.* – Nei soggetti normali, in posizione supina, la gittata cardiaca può assicurare un adeguato flusso sanguigno cerebrale entro un'ampia gamma di valori della frequenza cardiaca: da 40 a 185 battiti/min. Nei pazienti affetti da cardiopatia valvolare o ischemica o da malattie del miocardio, specialmente se si tratta di individui anziani e nella stazione eretta, la tolleranza alla bradicardia e alla tachicardia marcate diminuisce e la s. può insorgere anche con alterazioni più modeste della frequenza cardiaca.

Le bradiaritmie che più spesso possono provocare la s. sono quelle da blocco atrioventricolare, da alterata formazione e conduzione degli stimoli nel nodo senoatriale,

o da stimolazione del nucleo motorio dorsale del vago. La s. più importante e frequente in questo gruppo è quella da blocco completo atrioventricolare (sindrome di Morgagni-Adams-Stokes). È caratterizzata dal fatto che la perdita della coscienza si verifica bruscamente ed è indipendente dalla posizione del corpo e dallo sforzo. Se la s. si prolunga, si possono verificare movimenti convulsivi e incontinenza degli sfinteri che possono condurre all'errata diagnosi di epilessia.

Sincopi da malattie cerebrovascolari

Piuttosto rare, sono in rapporto con alterazioni di natura aterosclerotica dei vasi del collo e del cervello. La stenosi o l'occlusione di questi vasi può essere la causa diretta di una s. o può rappresentare un fattore predisponente alle s. di altro tipo.

Col meccanismo dell'ostacolata circolazione cerebrale si spiega l'insorgenza di s. nei malati con estese stenosi o occlusioni all'origine dei vasi brachiocefalici (sindrome dell'arco aortico), o dei vasi del sistema carotideo-vertebrobasilare. Nei pazienti affetti da artrosi della colonna cervicale o da malformazioni (tipo Klipper-Feil), l'iperestensione o rotazione laterale del capo possono provocare la s. per compressione isolata delle arterie vertebrali.

Rientrano in questo gruppo anche le s. da ipersensibilità del seno carotideo di tipo cerebrale, quelle che possono verificarsi all'inizio dell'emorragia subaracnoidea, dell'embolia e della trombosi cerebrale e degli attacchi ischemici cerebrali transitori e le s. da aumentata pressione endocranica.

Sincopi da anormalità metaboliche

Queste s. non dipendono da cause circolatorie, cioè non dipendono da diminuita irrorazione sanguigna cerebrale, bensì dal fatto che il sangue presenta anomalie di alcuni suoi componenti chimici che alterano, sia pur transitoriamente, il metabolismo cerebrale.

Di questo gruppo fanno parte le s. da ipossia (v. ANOSSIA E ANOSSIEMIA; AERONAUTICA MEDICINA), le s. da ipoglicemia (v. GLICEMIA) e le s. da iperventilazione (v. IPOCAPNIA).

Diagnosi

Di fronte a un malato che ha sofferto uno o più episodi di perdita transitoria della coscienza, il compito diagnostico è duplice: 1) stabilire se essa sia o no di natura sincopale; è necessario quindi escludere alcune condizioni morbose che possono imitare la s., come l'epilessia (specialmente gli attacchi acinetici) (v. EPILESSIA) e il «restringimento della coscienza» isterico (v. ISTERISMO); 2) stabilire il tipo di s. di cui il malato ha sofferto, ossia la etiopatogenesi della transitoria perdita di coscienza. Questo accertamento diagnostico è di estrema importanza ai fini della prognosi e della terapia. Nella grande maggioranza dei casi l'esame clinico accurato e l'esame elettrocardiografico permettono di porre la diagnosi esatta. In altri casi sono necessarie indagini diagnostiche più complesse che richiedono l'ospedalizzazione. In un piccolo numero di casi, malgrado le indagini diagnostiche più approfondite, la natura della s. rimane oscura.

La raccolta dell'anamnesi è di notevole importanza. Non si dimentichi, tuttavia, che, dato il carattere breve e transitorio della s., è raro che il medico possa osservare il malato durante la perdita della coscienza. Egli deve ottenere quindi i dati anamnestici non soltanto dal malato, ma anche da coloro che hanno eventualmente assistito all'episodio sincopale.

Di grande importanza diagnostica sono gli eventi che hanno preceduto l'insorgenza della s. Alcuni soggetti svengono con grande frequenza (i cosiddetti *fainting type*) per s. vasodepressive.

Infine hanno importanza eventuali condizioni che abbiano potuto provocare una diminuzione della massa sanguigna circolante (gastroenteriti acute, melena).

Il medico dovrà accertare quale fosse la posizione del malato al momento della s. La posizione eretta è di per sé poco indicativa, ma è una *conditio sine qua non* per le s. da ipotensione ortostatica. D'altra parte, se la s. è insorta durante il decubito supino, le ipotesi diagnostiche si restringono alle s. da blocco atrioventricolare e a quelle da ipoglicemia o da iperventilazione. Se la s. è insorta dopo uno sforzo fisico, si dovrà pensare alla stenosi aortica o alla stenosi subaortica ipertrofica. Se la perdita della coscienza si è verificata dopo un violento stress emotivo, se è stata preceduta da una crisi lipotimica, se il malato era in piedi, la diagnosi di s. vasodepressiva è molto probabile. Utile sarà anche un'accurata anamnesi per eventuali trattamenti in quanto alcuni farmaci possono provocare la s. oppure facilitarne l'insorgenza con meccanismi diversi: si pensi agli anti-ipertensivi, ai vasodilatatori, alla chinidina, alla digitale, all'insulina e agli ipoglicemizzanti orali.

È altresì importante sapere se la s. sia stata o no preceduta da prodromi. La s. vasodepressiva è preceduta quasi sempre, come abbiamo già scritto, da lipotimia; la s. da iperventilazione è preceduta da sensazione di vertigine, senso di intontimento e formicolii al volto e agli arti; un dolore precordiale fa sospettare una s. da infarto miocardico; la fame fa sospettare una s. da ipoglicemia; i sintomi neurologici suscitano il sospetto di una s. di origine cerebrovascolare. Senza prodromi insorgono, invece, le s. da aritmie cardiache e quelle da ipotensione ortostatica. È importante inoltre sapere se il paziente durante l'episodio sincopale era pallido, congesto, cianotico, se presentava sudorazione o deviazione laterale del capo e degli occhi, ovvero movimenti convulsivi. La durata della s. costituisce un altro importante dato anamnestico in quanto un lento recupero (> 5 min) fa pensare ad una s. da ipoglicemia o da disturbo cerebrovascolare. Infine è utile conoscere se il paziente ha perso urine o feci durante la s. e se si è morsicata la lingua.

Benché alcuni tipi di s. (ad es., le s. vasodepressive, da tosse, da minzione, da ipotensione ortostatica) possano essere diagnosticate anche in base alla sola anamnesi, un esame obiettivo particolarmente accurato, minuzioso e sistematico, è di obbligo in tutti i malati sofferenti di s.

Alcuni particolari dell'esame fisico vanno tuttavia sottolineati. La palpazione del polso deve essere prolungata almeno per 2 min per mettere in evidenza eventuali aritmie. L'ascoltazione del cuore deve ricercare segni particolarmente importanti come soffi, *clicks* sistolici, o ritmi di galoppo. Particolarmente importante è la palpazione e l'ascoltazione delle carotidi. La pressione arteriosa deve essere misurata dopo che il paziente è rimasto per alcuni minuti in posizione supina, poi in posizione seduta e infine in posizione eretta. Poiché in alcuni malati di ipotensione ortostatica la caduta della pressione è lenta, la misurazione deve essere effettuata dopo 1, 3 e 5 min dall'assunzione della posizione eretta. Nell'eventualità di un'ipotensione ortostatica, è importante osservare come si comporta la frequenza del polso durante la caduta della pressione. Se la frequenza del polso aumenta, l'ipotensione ortostatica è dovuta a diminuzione della massa sanguigna circolante (perdite di acqua e di sale, abuso di diuretici, insufficienza surrenale, emorragie, etc.). Se la

frequenza cardiaca non aumenta mentre la pressione arteriosa si abbassa, ciò indica che l'ipotensione ortostatica è dovuta a una disfunzione primitiva del sistema nervoso autonomo.

L'ipersensibilità del seno carotideo si mette in evidenza col massaggio della regione del seno. Questa manovra deve essere effettuata con delicatezza e con prudenza: malato in posizione supina, massaggio lieve prima da un lato e poi dall'altro, monitoraggio continuo con l'ascoltazione e con l'elettrocardiografo avendo a portata di mano l'atropina. In tal modo si può evitare un prolungato e pericoloso arresto cardiaco.

Il sospetto di s. da iperventilazione può essere confermato invitando il paziente a iperventilare in posizione supina per alcuni minuti e provocando così l'insorgenza dei sintomi. Si badi però che l'iperventilazione può provocare disturbi anche nei soggetti normali; perciò l'iperventilazione volontaria ha valore indicativo soltanto se riproduce esattamente i sintomi spontanei presentati dal paziente.

L'esame fisico deve sempre comprendere un accurato esame del sistema nervoso. La sofferenza del mesencefalo, del ponte e del bulbo può essere indicata dal nistagmo, dall'oftalmoplegia, da anormalità delle pupille, dei riflessi corneali e dei movimenti del palato e della lingua. L'esame del fondo dell'occhio può mettere in evidenza microemboli o emorragie subialoidee nell'emorragia subaracnoidea. Vanno infine ricercati attentamente i segni di una neuropatia periferica.

L'esame clinico del malato deve essere completato con un esame elettrocardiografico a riposo per mettere in evidenza eventuali blocchi cardiaci, aritmie sopraventricolari, sindrome di Wolff-Parkinson-White, aritmie ventricolari o segni iniziali di infarto miocardico. Poiché, però, molti pazienti che soffrono di s. cardiogeniche da aritmie hanno un ECG normale a riposo, oppure il tracciato presenta soltanto lievi allungamenti di P-R o Q-T, l'elettrocardiografia dinamica secondo Holter per 24 h può essere indispensabile per la diagnosi. Allo stesso scopo possono essere utili le prove da sforzo.

Secondo Noble, «con un'anamnesi accurata integrata da un esame fisico mirato e con un ECG, il medico può diagnosticare la s. nel 99% dei casi». In alcuni casi possono essere indispensabili altre indagini diagnostiche.

La radiografia del torace, l'ecocardiografia e il cateterismo cardiaco possono essere a volte necessari per mettere in evidenza calcificazioni, aumenti di volume delle cavità cardiache, un mixoma dell'atrio sinistro e un'ostruzione delle vie di efflusso del ventricolo sinistro. Nelle s. accompagnate da movimenti convulsivi, oppure in quelle precedute o seguite da segni neurologici, un esame elettroencefalografico è necessario.

Bisogna tuttavia tener presente che non sempre la causa di una s. è identificabile. Le difficoltà diagnostiche si presentano soprattutto nei soggetti anziani, sofferenti contemporaneamente di malattie cardiache, vascolari e neurologiche, e sottoposti perciò all'azione di numerosi farmaci. Questi malati vengono spesso ospedalizzati e sottoposti a numerosissimi accertamenti diagnostici, invasivi e non invasivi, non esenti da rischio e sempre molto costosi. Ma anche dopo queste indagini la causa di una s. può rimanere oscura.

Terapia

Questo argomento sarà trattato, per ovvie ragioni, in modo estremamente succinto, rinviando il lettore alle singole malattie che possono provocare la s.

Quando il paziente ha una lipotimia o è già insorta la s., deve essere posto a letto in posizione supina per facilitare l'afflusso del sangue al cervello. Tutti gli indumenti che possono ostacolare la circolazione, colletti, cinture, etc., devono essere allentati, il capo deve essere ruotato lateralmente in modo che la lingua, cadendo all'indietro, non blocchi le vie respiratorie.

Può essere anche utile spruzzare acqua fredda o applicare un asciugamano freddo sul volto e sul collo.

Il medico, nella grande maggioranza dei casi, vede il malato quando ha già ripreso la coscienza. Il suo primo compito deve essere quello di stabilire se la s. sia stata provocata da condizioni morbose che richiedono un trattamento di urgenza, come, ad es., l'infarto del miocardio, un'emorragia interna, un blocco cardiaco. Da tener presente che, specialmente se il malato è anziano, l'infarto miocardico può essere indolore; e che il blocco cardiaco che ha provocato la s. può essere stato transitorio. Se il malato continua a essere molto pallido anche dopo il recupero della coscienza, un esame delle feci servirà a stabilire se vi è stata un'emorragia interna.

La s. vasodepressiva, la più frequente, non soltanto è facilmente diagnosticabile ma non richiede provvedimenti terapeutici particolari. Il malato deve essere però informato sul meccanismo psicofisiologico che ha provocato lo svenimento in modo che in avvenire egli sappia interpretare il significato della sintomatologia lipotimica e assuma subito la posizione supina onde evitare la s.

Anche i malati di s. da ipotensione ortostatica devono essere educati a evitare di assumere bruscamente la posizione eretta e a evitare gli abusi alcolici. In questi malati, specialmente se anziani, bisogna evitare o limitare la prescrizione di diuretici, di farmaci anti-ipertensivi, di farmaci vasodilatatori, di neurolettici, di antidepressivi triciclici, di L-DOPA. Può essere utile il bendaggio elastico della metà inferiore del corpo (arti inferiori e addome). In alcuni casi di ipotensione ortostatica cronica può essere utile il 9-α-fluoroidrocortisone acetato (2-4 mg al giorno in dosi frazionate).

Le s. da iperventilazione insorgono durante la crisi di ansia, oppure negli atleti che si apprestano a correre, oppure nei suonatori di strumenti a fiato. Questi individui devono essere informati sulle conseguenze fisiopatologiche dell'iperventilazione in modo che imparino a evitarle.

Nelle s. da iperreflessività del seno carotideo, l'enervazione del seno solo raramente è necessaria. Buoni risultati si ottengono con i farmaci tipo atropina o efedrina. Inoltre i malati devono essere istruiti a evitare di comprimere il seno carotideo quando si radono, nonché i colletti stretti e le brusche rotazioni laterali del capo.

In generale tutti i malati che soffrono di ricorrenti episodi sincopali devono essere educati a evitare le circostanze che facilitano la loro insorgenza: gli ambienti molto caldi, la prolungata stazione eretta nell'immobilità, il digiuno prolungato, etc.

Bibliografia

Barker L. R. *et al.*, *Syncope and Near Syncope*, in Barker L. R., Burton J. R., Zieve P. D., *Principles of Ambulatory Medicine*, 1983, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 850.
Bellet S., *Clinical Disorders of the Heart Beat*, 1963, Lea & Febiger, Philadelphia.
Bower P. J., *Arch. Intern. Med.*, 1978, **138**, 133.
Iandolo C., Puddu V., *La sincope*, 1949, Pozzi, Roma.
Noble R. J., *J.A.M.A.*, 1977, **237**, 1372.
Walsh R. A. *et al.*, *Faintness and Syncope*, in Stein J. H., *Internal Medicine*, 1983, Little, Brown, Boston.
Weiss S., *Oxford Med.*, 1935, **2**, 250.
Weissler A. M. *et al.*, *Syncope*, in Hurst J. W., *The Heart*, 1982, McGraw-Hill, New York, p. 576.

COSTANTINO IANDOLO

SINCROTRONE

F. *synchrotron.* - I. *synchrotron.* - T. *Synchrotron.* - S. *sincrotrón.*

SOMMARIO

Principi di funzionamento

Il sincrotrone è una macchina acceleratrice (V. ACCELERATORI DI PARTICELLE) avente geometria circolare, in cui i fasci di particelle, tipicamente elettroni o protoni, percorrendo un'orbita chiusa, avente raggio r_0 costante, vengono accelerati fino a far loro raggiungere un'energia massima E_m il cui valore dipende esclusivamente dalla particolare macchina. Nel caso in cui le particelle da accelerare siano elettroni si parla di *elettrosincrotrone* e l'energia massima loro cedibile è dell'ordine di qualche decina di GeV; nel caso in cui le particelle siano protoni si parla, invece, di *protosincrotrone* e l'energia massima può raggiungere anche il valore di alcune centinaia di GeV.

I componenti più importanti di un s. sono una sorgente di particelle (elettroni, protoni, ioni) accoppiata a un sistema di preaccelerazione che imprime ai fasci emessi dalla sorgente un'energia dell'ordine di qualche MeV; in genere tali preacceleratori, o sono lineari, tipo Van der Graaff, o sono circolari, tipo microtrone. Al preacceleratore fa seguito un «sistema ottico d'iniezione», formato da un certo numero di lenti magnetiche, il cui compito è quello di iniettare il fascio preaccelerato in una camera di forma toroidale, chiamata *ciambella*, che si trova immersa in un campo d'induzione magnetica B(t) detto *campo guida*. Alcune stazioni di pompaggio, distribuite lungo il sistema preacceleratore-ottica d'iniezione-ciambella fan sì che la pressione all'interno di tutto l'apparato assuma valori dell'ordine di 10^{-9} Pa. In uno o più punti della ciambella sono disposti, infine, gli apparati necessari per accelerare i fasci iniettati fino all'energia massima E_m e per supplire alle perdite di energia, a volte anche cospicue, a cui sono sottoposti i fasci per effetto di un intenso irraggiamento di onde elettromagnetiche, sempre presente negli acceleratori ad orbita chiusa.

Agli apparati preposti all'accelerazione finale dei fasci si dà il nome di *cavità a radiofrequenza* e il campo elettrico acceleratore E(t), variabile periodicamente nel tempo, è applicato generalmente a due elettrodi inseriti in una sezione dritta della ciambella toroidale secondo lo schema costruttivo semplificato mostrato in fig. 1.

Tali campi vengono prodotti eccitando cavità risonanti mediante opportuni generatori di radiofrequenze che oscillano nella regione delle decine di MHz.

Negli acceleratori aventi struttura circolare le perdite di energia subite dai fasci per irraggiamento sono dovute alla presenza della forza di Lorentz, F(t), variabile nel tempo e generata dal campo guida, che costringe le particelle a percorrere un'orbita circolare di raggio costante qualunque sia la loro energia; tali perdite consistono, come già detto, in un'intensa emissione di onde elettromagnetiche le cui lunghezze d'onda sono distribuite in un intervallo spettrale molto ampio; a tale radiazione si dà il nome di *luce di sincrotrone*.

Il principio di funzionamento di un s. può, allora, essere così riassunto: il fascio di particelle fornito da un'opportuna sorgente viene preaccelerato; quindi, tramite un sistema di lenti magnetiche, iniettato in ciambella; infine

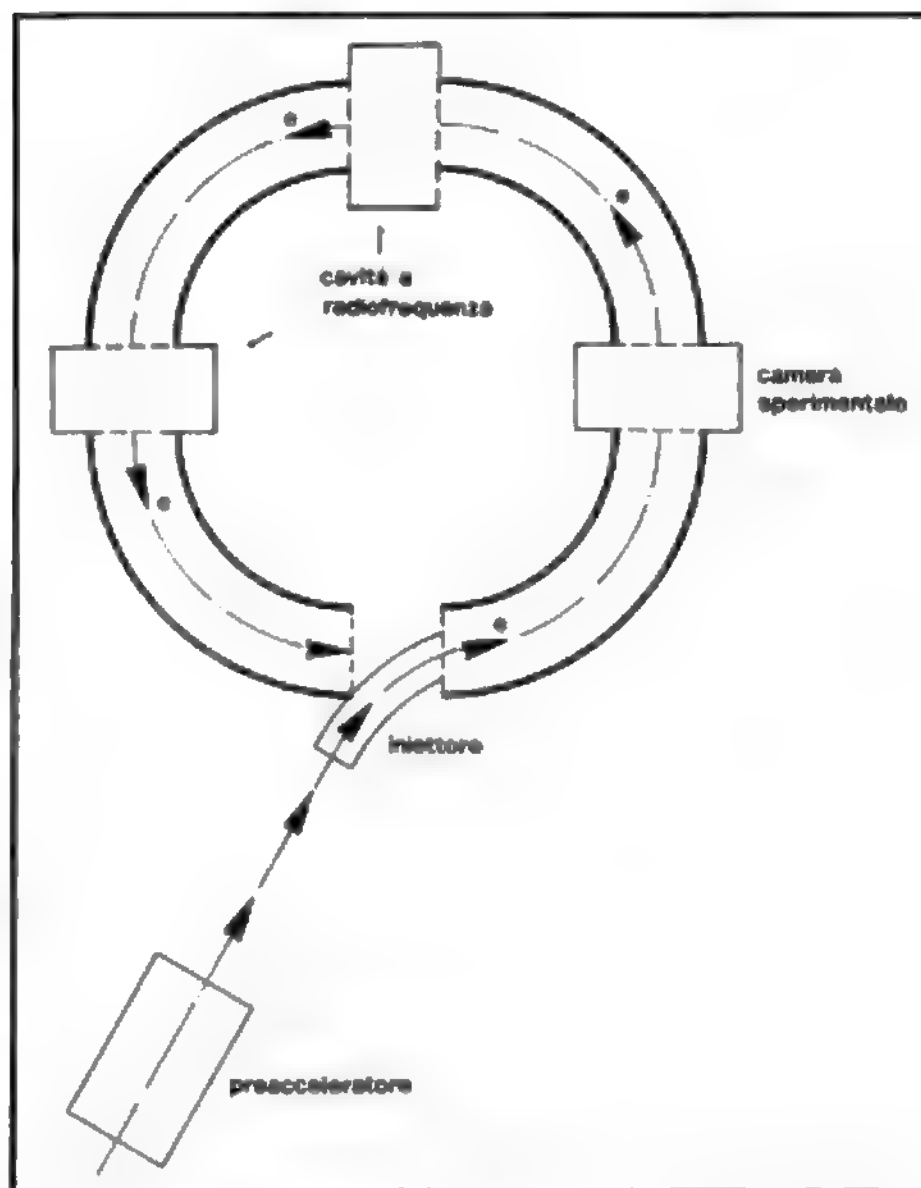



Fig. 1. Schema costruttivo semplificato di un s.

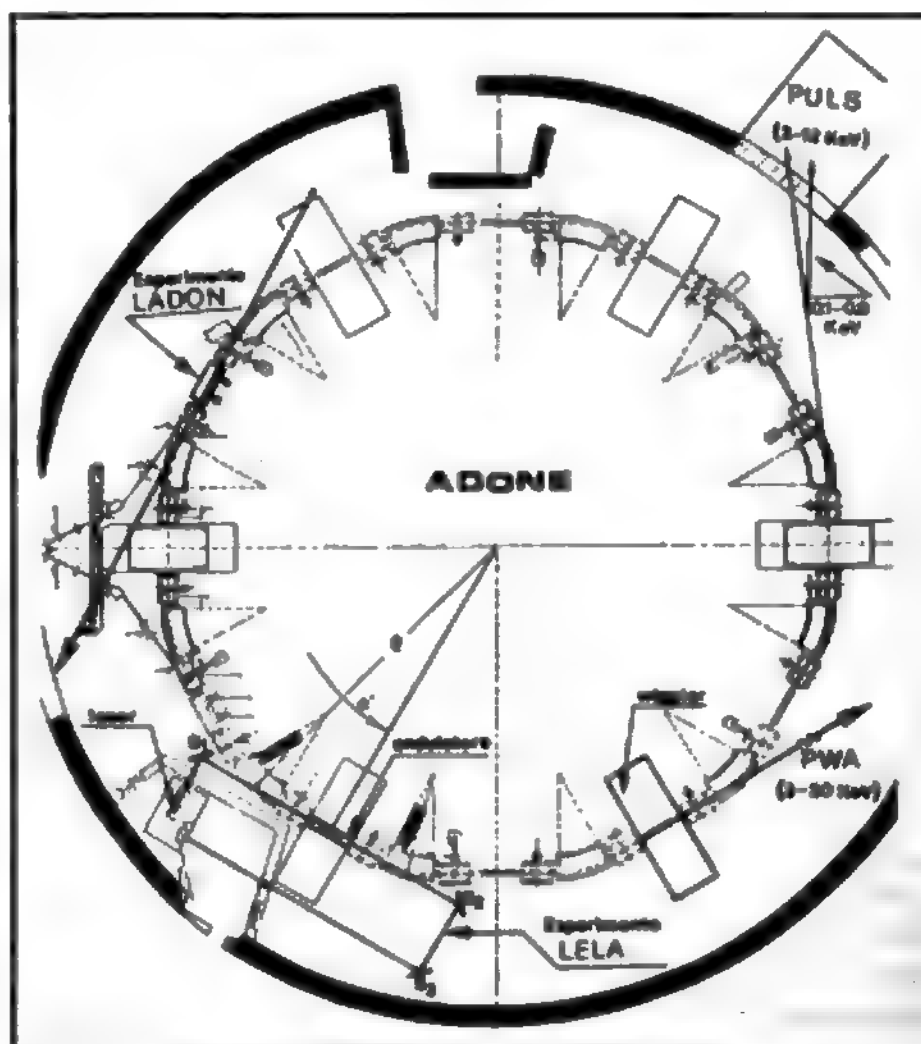



Fig. 2. Pianta dell'anello di accumulazione Adone. In essa sono riportate le sigle degli esperimenti in corso i cui significati sono: LADON) Laser Adone; LELA) Laser Elettroni Liberi Adone; PWA) Programma Wiggler Adone; PULS) Progetto Utilizzazione Luce di Sincrotrone.

Digitized by Google

accelerato fino all'energia finale E_m. In quest'ultima fase, il fascio, raggruppato in pacchetti, percorre un gran numero di volte un'orbita di raggio costante, risultato, questo, dell'equilibrio, istante per istante, tra la forza centrifuga e la forza deflettrice di Lorentz, e acquista energia a ogni rivoluzione grazie all'azione del campo elettrico E(t) la cui frequenza di oscillazione è sincrona con quella di rivoluzione orbitale dei pacchetti di particelle.

È evidente che al crescere dell'energia del fascio anche il campo magnetico guida deve crescere nel tempo se si vuole, come già stabilito, che il fascio seguiti a percorrere l'orbita prefissata anche durante la fase di accelerazione. È bene precisare, inoltre, che non è possibile cedere al fascio circolante all'interno della ciambella un'energia grande quanto si voglia. A tale proposito la teoria dimostra che nel caso puramente ideale, per es., di un elettrosincrotrone dotato di un impianto a radiofrequenza in grado di erogare una potenza illimitata, l'energia massima cedibile al fascio di elettroni dipende esclusivamente dal raggio dell'orbita di equilibrio e dal valore massimo raggiungibile dal campo magnetico guida in quella particolare macchina.

Al termine del ciclo di accelerazione, della durata, in genere, di alcuni millisecondi, il fascio viene utilizzato facendolo incidere su bersagli e studiando i prodotti delle collisioni tra le particelle accelerate e i nuclei del bersaglio stesso (Salvini, 1962).

Con questo tipo di acceleratori è possibile, quindi, fare esperimenti alla Rutherford, esperimenti, cioè, in cui si fanno avvenire urti di particelle in moto, «proiettili», contro le particelle ferme, che costituiscono il «bersaglio». In tal modo, però, una frazione non trascurabile dell'energia dei proiettili se ne va con il baricentro del sistema, e risulta, pertanto, irrimediabilmente persa agli effetti dell'urto nucleone-nucleone. Questo è uno dei motivi per cui i s. sono stati soppiantati dagli *anelli di accumulazione*, anch'essi acceleratori a struttura circolare, in cui, però, si riescono ad accelerare contemporaneamente elettroni e positroni oppure protoni e antiprotoni. I due fasci circolano all'interno della stessa ciambella percorrendo l'orbita, uno in un verso e l'altro in verso opposto. In un anello di accumulazione si possono, quindi, studiare i prodotti degli urti particella-antiparticella a baricentro fisso poiché le due particelle sono entrambe dotate della stessa energia e quindi della stessa velocità; in tal modo l'energia loro ceduta viene interamente utilizzata nell'urto. La struttura dell'anello di accumulazione Adone operante a Frascati è illustrata in fig. 2.

Tornando al s. è doveroso menzionare che presso i Laboratori Nazionali di Frascati è stato operante, dal 1960 al 1975, un elettrosincrotrone da 1,1 GeV. Nato con lo scopo, sia di studiare l'interazione tra nucleoni usando proiettili aventi energie superiori al GeV, sia di produrre intensi fasci di raggi gamma, è stato, dal 1964 in poi, utilizzato proficuamente anche come sorgente di luce di s.

Nei protosincrotoni l'elevata massa m_p del protone rispetto a quella m_e dell'elettrone ($m_p/m_e \approx 1835$) fa sì che le perdite per irraggiamento siano piuttosto contenute, per cui le energie massime raggiungibili sono limitate quasi esclusivamente da problemi legati alle dimensioni e ai costi globali. Al contrario, nel caso degli elettrosincrotroni e degli anelli di accumulazione, le perdite per irraggiamento possono essere molto severe e, in alcuni casi, talmente elevate da rappresentare sia un serio problema per alcuni aspetti costruttivi che un limite invalicabile per l'energia massima cedibile ai fasci di elettroni. Ne discende che, in quegli acceleratori dove, come già stabilito, intensi fasci di elettroni percorrono orbite chiuse per effetto di un'accelerazione centripeta prodotta da un campo magnetico curvante, si ha irraggiamento di onde elettromagnetiche con potenze in gioco che possono risultare dell'ordine delle centinaia di kW o più. A questa radiazione, come già detto, si dà il nome di *luce di s.* in quanto osservata per la prima volta da Haber, nel 1947, al piccolo elettrosincrotrone da 70 MeV operante a quei tempi presso i laboratori della General Electric (New York).

Fig. 3. Angolo di emissione verticale ϑ della luce di s. nel caso di un fascio di elettroni relativistici. (Per la spiegazione v. testo).

Luce di sincrotrone: caratteristiche e applicazioni

Le relazioni fondamentali che descrivono le caratteristiche fisiche della radiazione di s. sono dettagliatamente illustrate in lavori pubblicati da Jackson (1975), Schwinger (1949), Sokolov e Ternov (1968), Tomboulian e Hartman (1956), Godwin (1968). Dati più recenti sulle caratteristiche della radiazione di s. e sulla sua utilizzazione nel mondo sono presenti in letteratura in lavori di rassegna di H. Winick e S. Doniach (1980), G. Kulipanov e A. Skrinsky (1977), E. Kock (1983), E. Burattini (1979). Per gli scopi del presente articolo è certamente utile accennare a una delle caratteristiche che maggiormente differenzia la luce di s. dalla radiazione emessa da quasi tutte le altre sorgenti, ossia: se la velocità della particella è piccola rispetto a quella della luce, l'emissione avviene pressoché in tutte le direzioni e l'energia, p, da lei persa nell'unità di tempo, è esprimibile mediante la relazione già stabilita nel 1897 da Larmor:

$$p = \frac{2}{3} \cdot \frac{q^2}{c^3} \cdot \vec{a}^2$$

dove c è la velocità della luce, q la carica della particella e a l'accelerazione a cui essa è sottoposta. Se, invece, la velocità della particella è vicina a quella della luce, per cui è possibile parlare di «particella relativistica», l'emissione avviene tangenzialmente all'orbita percorsa dalle particelle, nello stesso verso del loro moto ed entro un cono avente un angolo di apertura verticale molto piccolo, tipicamente qualche minuto di arco, così come illustrato in fig. 3. In questo secondo caso l'energia ΔE persa per ogni giro, ad es., da un elettrone relativistico, espressa in eV è data da:

$$\Delta E/\text{giro} = 88{,}47 \times 10^3 \; E^4/r$$

Digitized by Google

dove E è l'energia cinetica dell'elettrone espressa in GeV ed r il raggio magnetico dell'orbita espressa in metri.

Dalla relazione appena scritta è facile rendersi conto come, in tutti i moderni acceleratori circolari a orbita fissa, rilevanti quantità di energia vengono emesse dai fasci accelerati sotto forma di onde elettromagnetiche. Per convincersene basti considerare, tra i tanti possibili, il caso concreto rappresentato dall'anello di accumulazione Adone mostrato schematicamente in fig. 2, operante presso i Laboratori Nazionali di Frascati dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, in cui vengono accelerati fasci di circa 10^{12} elettroni fino a far loro raggiungere un'energia E pari a 1,5 GeV. Applicando la precedente relazione si ottiene che la potenza totale irraggiata dal fascio di elettroni è di circa 10 kW, distribuita sull'orbita da loro percorsa e disponibile esclusivamente sotto forma di onde elettromagnetiche.

Dal 1980 si è iniziato a far uso, come sorgenti di luce di s., di particolari strutture magnetiche periodiche, multipolari a campo alterno, che vengono inserite nelle sezioni diritte di un anello di accumulazione. Se il campo magnetico all'interno di dette strutture è più intenso del campo magnetico guida dell'anello, si parla, generalmente, di *magneti wiggler*, e la distribuzione spettrale della radiazione emessa risulta spostata verso lunghezze d'onda minori (Barbini *et al.*, 1981). In fig. 4 è mostrato l'effetto del magnete *wiggler*, installato sull'anello di accumulazione Adone, sulla distribuzione spettrale della radiazione emessa da un suo magnete curvante.

Se, invece, il campo magnetico all'interno della struttura è meno intenso del campo guida, si parla di *ondulatori* e la radiazione emessa presenta spiccati fenomeni di coerenza e ha una distribuzione spettrale che mostra righe «quasi monocromatiche», molto intense, facilmente selezionabili cambiando, semplicemente, il valore del campo magnetico all'interno della struttura (Burattini *et al.*, 1984).

Le caratteristiche più salienti che rendono la luce di s. un mezzo richiesto da un numero sempre crescente di ricercatori e scienziati possono riassumersi come segue.

a) La sua distribuzione spettrale copre un intervallo di lunghezze d'onda molto ampio, che va, tipicamente, dall'infrarosso ai raggi X, con andamento continuo e senza strutture, così come mostrato in fig. 4, dove è riportata la distribuzione spettrale della radiazione emessa da un magnete curvante dell'anello di accumulazione Adone (Burattini *et al.*, 1983).

b) È una sorgente molto intensa, il cui flusso di fotoni, specialmente nell'intervallo di lunghezze d'onda corrispondente ai raggi X, risulta più intenso, anche di diversi ordini di grandezza, di quello emesso da una sorgente convenzionale.

c) È possibile, grazie a una vasta gamma di monocromatori oggigiorno disponibili, selezionare facilmente e rapidamente una riga monocromatica con risoluzioni molto spinte ($\Delta\lambda/\lambda$ dell'ordine di 10^{-4}) nell'ampio intervallo spettrale mostrato in fig. 4.

d) È possibile eseguire calcoli teorici molto esatti sui flussi luminosi e sulle potenze trasportate dai fasci di luce di s.; essa risulta, quindi, una sorgente ideale sia per calibrazioni che per lavori di radiobiologia, in cui è importante irraggiare campioni con dosi esattamente note.

e) È una sorgente che mostra una piccolissima divergenza verticale, frutto, questo, sia delle ridottissime dimensioni della sorgente stessa, frazioni di millimetro, che dell'emissione, la quale avviene entro coni di apertura molto piccola; quest'ultima caratteristica fa sì che un fascio di luce di s. abbia una brillanza (numero di fotoni al secondo per superficie unitaria e per angolo solido unitario) molto elevata.

La luce di s. è utilizzata, attualmente, in più di 20 laboratori nel mondo per condurre ricerche in numerosi e svariati campi. Questo potente e insostituibile mezzo d'indagine ha consentito di raccogliere, negli ultimi dieci anni, un'abbondante messe di risultati in fisica dello stato solido, in fisica atomica e molecolare, in diffrattometria, cristallografia, topografia, interferometria, microscopia, litografia, etc. Nuovi campi, quali la biofisica e la medicina, sono entrati, più recentemente, nel novero delle discipline che usano intensivamente la luce di s.; i primi risultati ottenuti sembrano essere così promettenti da giustificare, in futuro, la realizzazione di anelli di accumulazione dedicati esclusivamente ad attività biofisiche e mediche mediante luce di s.

In biofisica, in particolare, la luce di s. è già da qualche anno utilizzata intensivamente per un gran numero di esperimenti: tra le linee sperimentali più attive, sia presso i Laboratori Nazionali di Frascati che in altri laboratori nel mondo, va certamente annoverata quella di spettroscopia in corrispondenza di soglie k di assorbimento, quali Fe, Cu, Mn, Mg, Ca, e analisi delle strutture presenti dopo le soglie in composti di interesse biologico, quali emoglobina, mioglobina, sia umane che non, composti organici, acidi nucleici (Belli *et al.*, 1983; Bianconi *et al.*) etc. È a tutti noto, infatti, il contributo dato da questo tipo di esperimenti alla comprensione della struttura dell'emoglobina; importanti informazioni sulle variazioni conformazionali dell'atomo di Fe rispetto al piano dell'eme in una molecola di emoglobina, in corrispondenza dei vari stadi di ossidazione, sono state recentemente ottenute utilizzando la luce di s. in esperimenti di spettroscopia di assorbimento.

Primi risultati molto promettenti si sono ottenuti anche nel campo della spettroscopia, sia convenzionale che risolta temporalmente, della radiazione di fluorescenza indotta mediante luce di s.; grazie, infatti, alla sua elevata intensità e alla possibilità di poter variare agevolmente la lunghezza d'onda del fascio incidente sul campione, la ra-

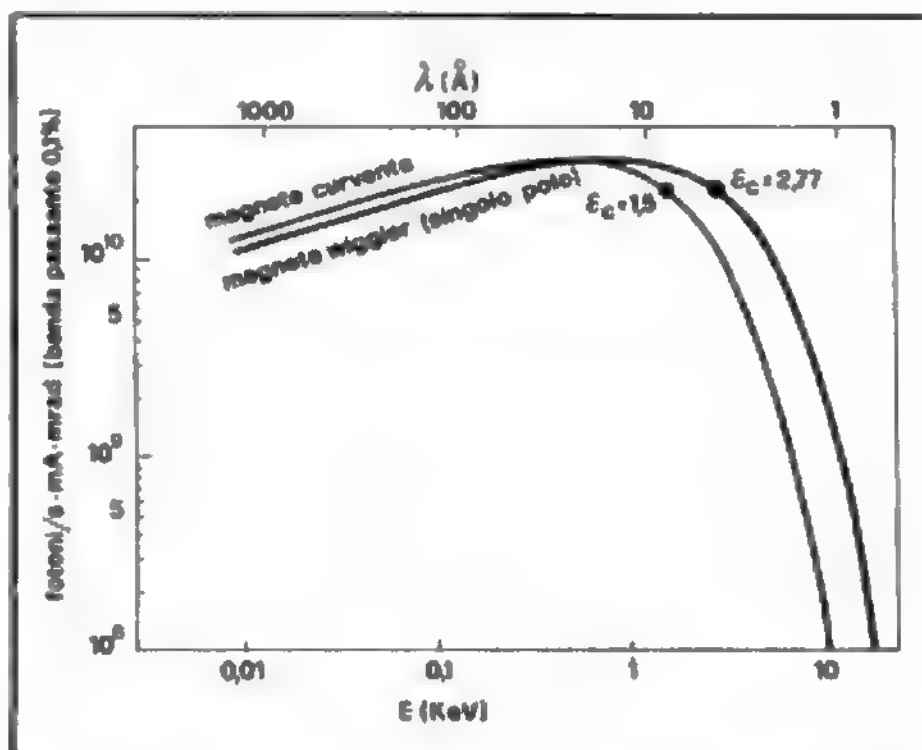



Fig. 4. Distribuzione spettrale della radiazione emessa da un magnete curvante dell'anello di accumulazione Adone (curva in grigio) e dal magnete *wiggler* (curva in nero). Sull'asse delle ordinate è riportata sia l'energia dei fotoni espressa in kiloelettronvolt (in basso) che la relativa lungezza d'onda in Ångström (in alto).

Digitized by Google

diazione di s. permette di fare esperimenti non proponibili usando sorgenti convenzionali.

La microanalisi elementale mediante fluorescenza indotta con luce di s. ha assunto, negli ultimi tempi, una posizione di avanguardia tra le analisi non distruttive ad altissima sensibilità e sembra essere in grado di rilevare la presenza in traccia di elementi in quantità inferiori a 10^{-9} g/cm^3.

La microscopia a raggi X, sia a contatto che a scansione, utilizzante luce di s., è stata recentemente utilizzata in vari laboratori nel mondo per fare microradiografie *in vivo* ad alta risoluzione e mappe della distribuzione di calcio su tessuti ossei umani (Kenney *et al.*; Kirz e Rarback, 1985).

In diffrattometria su cristalli di proteine, la luce di s. ha già segnato un successo di risonanza mondiale permettendo la determinazione della struttura del rinovirus o del virus influenzale, mediante la tecnica della diffusione a piccolo angolo.

Applicazioni in medicina della luce di sincrotrone

In medicina, infine, la luce di s. sembra potere in futuro svolgere un ruolo importante nel campo dell'angiografia (Kulipanov *et al.*, 1983; Dementyev *et al.*, 1986).

Come noto, l'angiografia digitale, sia arteriosa che venosa, rappresenta una delle indagini più avanzate ed efficaci per lo studio del sistema circolatorio umano. Le sorgenti di raggi X convenzionali usate per analisi angiografiche consentono, sì, di ottenere angiografie di buona qualità, ma solo utilizzando tecniche invasive a rischio non nullo. Nuove vie per un esame angiografico ad alta tollerabilità si stanno aprendo grazie alla luce di s. Infatti usando la luce di s. emessa da un anello di accumulazione al posto di una sorgente convenzionale di raggi X, quali un anodo rotante o macchine generatrici similari, sembra possibile utilizzare il metodo della «dicromografia» per ottenere ottimi angiogrammi con tecniche non invasive; sfruttando, infatti, e la possibilità offerta dalla luce di s. di poter disporre di intense righe monocromatiche di raggi X, e l'andamento dei coefficienti di assorbimento di tutte le sostanze, il quale aumenta bruscamente, anche di uno o due ordini di grandezza, in corrispondenza di certe lunghezze d'onda (soglie di assorbimento), i cui valori dipendono esclusivamente dalla sostanza stessa, si sta tentando di rendere attuabile la seguente tecnica: iniettare nel paziente, per via e. v., una piccola quantità di liquido di contrasto contenente, per es., iodio a bassa concentrazione e scattare (tempi di esposizione dell'ordine dei millisecondi) due flash di radiazione monocromatica aventi lunghezze d'onda, rispettivamente, appena più piccola e appena più grande della lunghezza d'onda della soglia k di assorbimento dello iodio (λ = 0,041 nm); digitalizzare, quindi, mediante due sistemi distinti di rivelatori a stato solido, le due immagini ottenute e operarne, infine, la sottrazione elettronica.

Fig. 5. Angiografia di arteria renale di topo ottenuta utilizzando luce di s. (*Per cortesia del Dr. K. Hyodo, Dept. of Radiology, Univ. of Tsudada, Ibaraki, Japan*).

Usando questo metodo, quindi, l'immagine finale, ad alto contrasto, è un vero «dicromogramma» poiché non è il risultato di una sottrazione temporale, ma di quella effettuata tra due immagini, ottenute utilizzando fasci di fotoni energeticamente differenti tra loro, di cui la prima è caratterizzata da un forte assorbimento da parte del mezzo di contrasto al contrario di quanto accade per la seconda. Un'angiografia di arteria renale di topo ottenuta col metodo appena illustrato è mostrata in fig. 5.

L'uso della luce di s. potrebbe quindi consentire indagini angiografiche non invasive con i seguenti vantaggi:

a) eliminazione dei cateterismi;

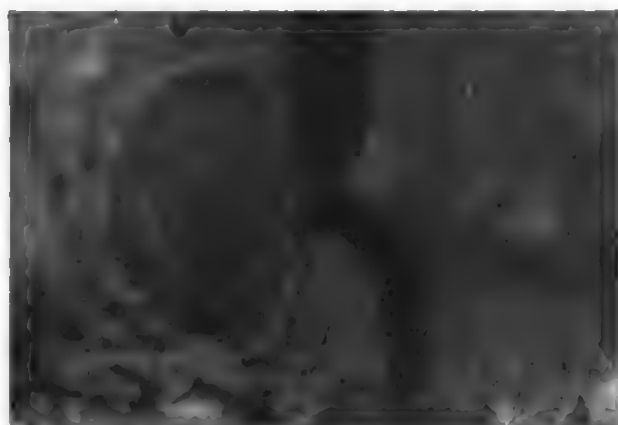
b) possibilità di iniettare per e. v. piccole quantità di liquido di contrasto, donde alta tollerabilità delle analisi;

c) rapidità di esecuzione, non più di qualche secondo, per un angiogramma panoramico; eliminazione completa, quindi, di qualsiasi artefatto causato da movimenti involontari e incontrollabili del paziente;

d) possibilità, almeno in linea di principio, di utilizzare liquidi di contrasto contenenti atomi assorbitori differenti dallo iodio;

e) dose assorbita dal paziente uguale, se non inferiore, a quella assorbita durante un'angiografia fatta con sorgenti convenzionali.

Bibliografia

Balzarotti A., Bianconi A., Burattini E., *Phys. Rev.*, 1974, **9**, 5003.
Balzarotti A., Bianconi A. *et al.*, *Solid State Commun.*, 1974, **15**, 1431.
Barbini R. *et al.*, *Riv. Nuovo Cimento*, 1981, **4**, n. 8.
Belli M., Scafati A. *et al.*, *Nuovo Cimento*, 1983, vol. 2D, n. 5, p. 1281.
Bianconi A., Congiu-Castellano A. *et al.*, *FEBS Lett.*, 1984, **178**, n. 1, 2039.
Bianconi A., Congiu-Castellano A. *et al.*, *Res. Comm.*, 1984, **131**, 98.
Burattini E., *Synchrotron Radiation Applied to Biophysical and Biochemical Research*, 1979, Plenum, New York, p. 1.
Burattini E. *et al.*, *Nuclear Instrum. Methods*, 1983, **208**, 91.
Burattini E. *et al.*, *Il wiggler in Adone. Situazione presente e sviluppi futuri*, in *Atti IV Congr. di Elettronica Quantistica e Plasmi*, Capri, 1984, ENEA.
Dementyev E. N., Dovga E. Ya. *et al.*, *Nuclear Instrum. Methods*, 1986, A 246, 726.
Godwin R. P., *Springer Tracts Mod. Phys.*, 1968, **51**, 1.
Hyodo K., Maruhashi A. *et al.*, *Nuclear Instrum. Methods*, 1986, A 246, 713.
Jackson J. D., *Classical Electrodynamics*, 1975, Wiley, New York.
Kenney J. M., Jacobsen C. *et al.*, *Nuclear Instrum. Methods*, 1986, in corso di stampa.
Kirz J., Rarback M., *Rev. Sci. Instrum.*, 1985, **56**, 1.
Koch E. E., *Synchrotron Radiation*, 1983, North Holland, Amsterdam.
Kock E., Kunz C., Haensel R. H., *Vacuum Ultraviolet Radiation Physics*, 1974, Pergamon Vieweg, New York, p. 378, 458.
Kulipanov G. N., Skrinsky A. N., *Sov. Phys. Usp.*, 1977, **20**, 559.
Kulipanov G. N., Mesenisev N. A. *et al.*, *Nuclear Instrum. Methods*, 1983, **208**, 677.
Rubenstein E. *et al.*, *Nuclear Instrum. Methods*, 1983, **208**.
Salvini G., *L'elettrosincrotrone e i laboratori di Frascati*, 1962, Zanichelli, Bologna.
Schwinger J., *Phys. Rev.*, 1949, **75**, 1912.
Sokolov A. A., Ternov M., *Synchrotron Radiation*, 1968, Pergamon, New York.
Tomboulian D. M., Hartman P. L., *Phys. Rev.*, 1956, **102**, 1423.
Winick H., Doniach S., *Synchrotron Radiation Research*, 1980, Plenum, New York.

EMILIO BURATTINI

Digitized by Google

SINDING-LARSEN, SINDROME DI

Contrariamente alla relativa frequenza con cui si manifesta un processo osteocondrosico alla tuberosità tibiale anteriore (malattia di Osgood e Schlatter), molto raro è il coinvolgimento della rotula in un simile processo patologico sia nel suo principale nucleo di ossificazione (Köhler, 1908) che in corrispondenza dell'apice rotuleo inferiore: quest'ultima localizzazione prende il nome di *sindrome di Sinding-Larsen* (1921) e Johansson (1922).

Si osserva in bambini fra i 10 e i 14 anni e ha, come in genere gran parte delle osteocondrosi, un'evoluzione di alcuni mesi con prognosi assolutamente benigna.

Dal punto di vista radiografico si osserva un aspetto iperdenso e irregolare dell'apice rotuleo distale con presenza, talora, di uno o più piccoli frammenti ossei nel contesto del legamento rotuleo.

Tale lesione, che preferisce i soggetti dediti ad attività sportive, si manifesta, dal punto di vista clinico, con dolore in sede sottorotulea che si accentua con la palpazione mirata o con l'ipersollecitazione dell'articolazione. Raramente compare una vera zoppia.

La diagnosi si basa sulla tipica sede del dolore e sul quadro radiografico, che permette di distinguere tale sindrome dalla più frequente apofisite tibiale (di Osgood e Schlatter) e dalla più rara osteocondrosi rotulea.

Benché, in linea di massima, l'evoluzione sia assolutamente e spontaneamente benigna, in rari casi può rendersi necessaria l'asportazione dei frammenti liberi intralegamentosi.

Bibliografia

De Seze S., Ryckewaert A., *Malattie delle ossa e delle articolazioni*, 1979, Gaggi, Bologna.
Sharrard W. J. W., *Paediatric Orthopedics and Fractures*, 1973, Blackwell, Oxford.
Sinding-Larsen C. M. F., *Acta Radiol.*, 1921, **1**, 171.

FRANCO GHISELLINI

SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (SAF) è un'entità clinica caratterizzata da trombosi, trombocitopenia e aborto ricorrente cui si associa il rilievo di autoanticorpi antifosfolipidi, specialmente anticardiolipina. È per quest'ultimo aspetto che viene indicata anche come *sindrome da anticorpi anticardiolipina*.

I primi rilievi clinici su questa condizione morbosa si devono a G. V. R. Hughes (1983), ma una più precisa definizione è seguita alla messa a punto di una metodica sensibile e specifica per la ricerca degli anticorpi anticardiolipina (Harris *et al.*, 1983).

Gli anticorpi anticardiolipina (ACA) si trovano nel siero di pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) o con altre malattie autoimmuni e sono correlabili con le false positività delle reazioni sierologiche per lue (v. SIFILIDE).

Gli ACA sono inoltre correlati con il *lupus anti-coagulant* (LAC), un anticorpo presente nel siero di soggetti con LES che è responsabile *in vitro* dell'allungamento dei test di coagulazione fosfolipididipendenti e *in vivo* di manifestazioni di tipo trombotico. I test di coagulazione che risultano allungati per la presenza di LAC sono: tempo di tromboplastina parziale attivata, tempo di tromboplastina diluita, tempo di kaolino, *Russel's viper venom time*, etc. (Valesini e Balsano, 1986).

Gli studi più recenti hanno dimostrato che ACA, LAC e false reazioni sierologiche per lue sono espressione di uno stesso fenomeno, rappresentato dalla presenza di anticorpi antifosfolipidi. La metodica per la ricerca degli ACA risulta d'altra parte estremamente più sensibile (oltre 400 volte) della VDRL (v. SIFILIDE).

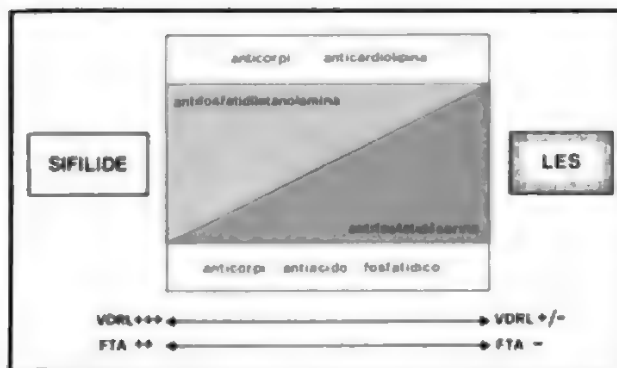



Fig. 1. Colaco e Male hanno prospettato questo spettro di reattività per lupus eritematoso sistemico (LES) e sifilide. Gli anticorpi anticardiolipina sarebbero comuni ad entrambe le forme morbose, mentre gli antifosfatidiletanolamina prevalgono nella sifilide e gli antifosfatidilserina nel LES. La reazione VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) è più marcatamente positiva nella sifilide mentre l'FTA (*Fluorescent Treponemal Antibody*) è sempre negativo nel LES.

Per quanto attiene agli aspetti clinici della SAF è opportuno segnalare che le manifestazioni trombotiche possono essere sia venose che arteriose e si verificano con frequenza tanto più elevata quanto maggiori sono le concentrazioni sieriche degli ACA.

Circa il meccanismo patogenetico delle trombosi si ipotizza che esse possano essere legate a inibita sintesi o liberazione di prostaciclina da parte delle cellule endoteliali, con conseguente aumentata aggregazione piastrinica.

L'aumento dell'aggregabilità piastrinica potrebbe d'altra parte essere dovuto anche all'azione diretta degli ACA sulla membrana piastrinica.

La trombocitopenia, altra componente della sindrome, sarebbe dovuta a questo stesso meccanismo, mentre l'aborto ricorrente potrebbe essere legato a disturbi vascolari placentari.

È opportuno segnalare come la SAF si verifichi anche in soggetti in cui non sono evidenziabili anticorpi antinucleari (ANA negativi), in pazienti con forme atipiche di LES, così come in soggetti in cui non vi è alcun altro segno o sintomo di malattia autoimmune.

Del tutto recentemente, ACA sono stati segnalati in giovani sopravvissuti a infarto del miocardio e la loro presenza era generalmente associata al ripetersi di disturbi cardiovascolari (Hamsten *et al.*, 1986). Questa osservazione amplia di molto l'area della SAF oltre i confini della patologia autoimmune comunemente nota.

Esiste un ampio spettro di sintomi che possono associarsi a quelli già segnalati come caratteristici della sindrome; questi comprendono manifestazioni neurologiche (mielopatie, corea, epilessia), *livedo* reticolare, ipertensione labile, emicrania e cefalea, attacchi ischemici transitori, amaurosi *fugax* e anemia emolitica (Hughes, 1985).

Per la terapia della SAF sono stati proposti alcuni protocolli terapeutici che prevedono l'impiego di anticoagulanti, steroidi e immunosoppressori.

L'uso di questi ultimi due è riservato alle forme in cui si manifestano trombosi anche sotto trattamento anticoagulante e a quelle a decorso particolarmente grave.

Bibliografia

Hamsten A., Norberg R. *et al.*, *Lancet*, 1986, **1**, 113.
Harris E. N., Gharavi A. *et al.*, *Lancet*, 1983, **2**, 1211.
Hughes G. V. R., *Br. Med. J.*, 1983, **287**, 1088.
Valesini G., Balsano F., *Medicina-Riv. EMI*, 1986, **6**, 255.

GUIDO VALESINI

Digitized by Google

SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA (AIDS)

F. *syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)*. - I. *acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*. - T. *erworbenes Immunodefizienz-Syndrom*. - S. *síndrome de immunodeficiencia adquirida*.

SOMMARIO

Premessa

Nel giugno 1981, i Centers for Disease Control (CDC) degli U.S.A. riportavano che 5 giovani omosessuali erano stati trattati per polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP), diagnosi confermata con biopsia polmonare, in tre differenti ospedali di Los Angeles. Due dei pazienti erano rapidamente venuti a morte. In considerazione del fatto che PCP non viene identificata se non in caso di immunodepressione, i CDC suggerirono, al tempo, che possibilmente esisteva un'associazione tra omosessualità, o infezioni acquisite attraverso il contatto sessuale, e PCP. La segnalazione di questi casi ha segnato l'inizio dello studio di un'epidemia di una malattia caratterizzata da profonda immunodepressione, infezioni opportunistiche e/o neoplasie (sarcoma di Kaposi, B-linfomi) nota come *sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome)*.

La sorveglianza epidemiologica, posta in atto dopo la identificazione del primo gruppo di casi, permetteva rapidamente l'individuazione di altri gruppi di soggetti a rischio: tossicodipendenti, partner di tossicodipendenti, emofiliaci, neonati di madri affette, pazienti emotrasfusi. Nonostante l'espandersi dell'epidemia, più del 90% dei casi negli U.S.A. rimane tuttora distribuito tra gli omosessuali di sesso maschile.

Definizione di AIDS

L'agente etiologico dell'AIDS è un retrovirus (v.; v. sotto) isolato nel 1983-1984. Denominato dapprima LAV (*Lymphadenopathy Associated Virus*) e/o HTLV-III (*Human T-Lymphotropic Virus type III*) è attualmente designato come HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), sia per superare la disputa tra la scuola francese (Montagnier) e quella U.S.A. (Gallo), sia per semplificare la nomenclatura dell'agente etiologico dell'AIDS. A complicare le cose, infatti, alcune precedenti terminologie adottate per designare il virus dell'AIDS prevedevano anche il termine ARV (*AIDS-Related Virus*) e IDAV (*Immunodeficiency-Associated Virus*).

La scoperta dello HIV ha modificato alquanto la definizione di AIDS. Inizialmente, infatti, sulla base dei dati epidemiologici, per AIDS si intendeva una condizione che conduce allo sviluppo di una malattia indicativa di un difetto dell'immunità cellulomediata, senza causa apparente.

Attualmente per AIDS si intende una condizione di immunodeficienza a livello cellulare indotta da infezione da HIV e predisponente allo sviluppo di infezioni opportunistiche e neoplasie, secondarie alla diminuita resistenza dell'ospite.

Epidemiologia

La maggior parte dei casi di AIDS sono stati riportati negli U.S.A., dove il numero di casi notificati alla fine del 1986 era 29.003. Stime attendibili fanno prevedere che tra il 1986 e il 1991 saranno diagnosticati negli U.S.A. almeno altri 102.000 casi di AIDS. È tuttavia da rilevare che recentissimi dati depongono per una relativa diminuzione della malattia, forse in rapporto con alcune norme preventive adottate dai soggetti a rischio. Casi sono riportati inoltre in almeno altri tre continenti: Europa, Africa e Asia; fino a tutto il 1986, i casi di AIDS riportati dall'O.M.S. erano oltre 38.000. La differenza tra i casi riportati negli U.S.A. e quelli identificati negli altri paesi risiede principalmente nella distribuzione tra i vari gruppi a rischio: negli U.S.A. vi è una forte predominanza di omosessuali, in Europa viene osservata una più omogenea distribuzione tra omosessuali e tossicodipendenti, con una prevalenza di quest'ultimo gruppo in alcuni paesi (Italia); in Africa sembra prevalere l'incidenza tra eterosessuali di entrambi i sessi (il rapporto M : F è solo di 1,1 : 1 nello Zaire) con abitudini sessuali altamente promiscue.

La malattia colpisce più frequentemente il sesso maschile (93% circa), con l'eccezione dell'Africa, e interessa per il 90% soggetti di età tra i 20 e i 50 anni.

Molti elementi depongono in favore del fatto che l'AIDS sia una malattia nuova, apparsa negli U.S.A. e in Europa con la fine degli anni '70. Dallo studio sierologico dell'«infezione» si è potuto risalire alle aree geografiche dalle quali molto probabilmente l'AIDS si è diffusa nel mondo: dal centro dell'Africa (approssimativamente dallo Zaire) si è diffusa ad Haiti e quindi negli U.S.A. (soprattutto a New York e S. Francisco), per poi estendersi in Europa.

Modalità di trasmissione

L'unico serbatoio dell'infezione finora conosciuto è l'uomo. Sebbene l'HIV sia stato isolato anche dalla saliva, dalle lacrime e dal latte materno, la *trasmissione dell'infezione avviene di fatto soltanto attraverso lo sperma e il sangue e anche attraverso le secrezioni cervicali uterine* (Vogt *et al.*, 1987).

Già prima dell'isolamento dell'HIV era apparso chiaro che la *malattia veniva trasmessa per via orizzontale* e che tale contagio richiedeva intimo contatto sessuale o esposizione a sangue infetto. Dopo l'isolamento dell'agente causale e la scoperta dei meccanismi di riproduzione del virus e delle caratteristiche biologiche dello stesso, sono state meglio definite le modalità di trasmissione: contatto sessuale, trasfusione o contatto con sangue o derivati (politrasfusi, emofilici, tossicodipendenti), trasmissione transplacentare tra madre infetta e feto.

Non esistono a tutt'oggi evidenze di trasmissione attraverso contatto casuale o attraverso alimenti, acqua, aria, superfici contaminate, vaccinazione per l'epatite B.

Il rapporto sessuale costituisce la modalità principale di trasmissione dell'infezione. Il tipo di rapporto (ad es. rapporto anale) influenza solo in parte la probabilità di contrarre l'infezione: è noto infatti che può aversi la trasmissione eterosessuale bidirezionale del virus.

La via parenterale (uso di siringhe infette, trasfusione di sangue e derivati) è la seconda modalità di trasmissione dell'AIDS. Il problema dei tossicodipendenti sta as-

Digiti... og

sumendo in effetti una importanza notevole in alcuni paesi e soprattutto in Italia.

Uno studio volto a determinare il rischio di trasmissione orizzontale dell'HIV a conviventi di pazienti con AIDS o con sindromi AIDS-correlate, pubblicato il 6 febbraio 1986 dal *New England Journal of Medicine*, ha del tutto ridimensionato i timori sulla contagiosità dei pazienti con AIDS per i familiari conviventi.

I test sierologici effettuati su 101 familiari conviventi (68 bambini e 33 adulti) di 39 pazienti con AIDS hanno infatti dimostrato che i soggetti che non siano partner sessuali di questi pazienti non corrono alcun rischio di contrarre l'infezione. Infatti, soltanto in 1 caso, un bambino di 5 anni, si è dimostrata un'evidenza sierologica di infezione, anche se, molto probabilmente, questa era stata acquisita in età perinatale, essendo figlio di madre che aveva poi sviluppato l'AIDS.

Gli individui studiati avevano condiviso con i pazienti, per un periodo di tempo mediamente di 22 mesi, i servizi igienici della casa (90%), la cucina (93%), piatti e bicchieri (47%) e altri utensili domestici.

Infine, tra il personale sanitario (medici, personale di assistenza, tecnici di laboratorio e di emodialisi) addetto alla cura dei pazienti con AIDS non sono stati registrati finora casi di sieroconversione verso HIV, ad eccezione di soggetti che si siano feriti o punti con materiale contaminato.

La lunga durata del periodo intercorrente tra momento dell'infezione e la completa manifestazione clinica dell'AIDS è un elemento molto importante ai fini epidemiologici. Tale intervallo di tempo è stato studiato soprattutto nei pazienti con AIDS dovuta a trasfusione di sangue o di preparati antiemofilici, nei quali alcuni studi hanno dimostrato una media di 19,4 mesi per i bambini e di 29,6 mesi per gli adulti; altri studi depongono per un periodo anche di 5 anni. Ciò sta a significare che quello che clinicamente stiamo oggi osservando può risalire, come infezione, a 5 anni fa, con il rischio di vedere aumentare notevolmente i casi clinici di AIDS, in quanto solo in questi ultimi tempi, con la definizione delle categorie dei soggetti a rischio, si sono potute attuare alcune precauzioni e norme preventive imposte dall'allarme suscitato da questa gravissima malattia.

Gruppi a rischio

1. *Omosessuali.* – La stragrande maggioranza di casi di AIDS continua a essere riportata tra omosessuali e bisessuali di sesso maschile. Una serie di studi iniziali ha suggerito alcuni fattori che hanno contribuito alla diffusione dell'infezione da HIV in questo particolare gruppo di individui. Tra questi vanno ricordati: l'uso di sostanze allucinogene-euforizzanti, esposizione a malattie a trasmissione sessuale, grado di promiscuità sessuale, tipo di relazione sessuale. In base a dati raccolti dai CDC, tra i pazienti affetti da AIDS venivano enumerati frequentatori regolari di bagni turchi (noti punti di incontro delle comunità omosessuali), esposizione a feci durante il rapporto sessuale.

L'identificazione dell'HIV quale agente causale dell'AIDS ha chiarito che il contatto sessuale è elemento essenziale per la trasmissione della malattia in questo gruppo di soggetti e che l'elevatissima percentuale di positività è direttamente collegata con il grande numero di partner sessuali.

L'incidenza e prevalenza dell'AIDS tra omosessuali di sesso maschile varia tra il 2 e il 5%, mentre l'incidenza di ARC (*AIDS-Related Complex*: v. sotto) si aggira intorno al 5-10%. Circa il 70-90% di soggetti selezionati valutati per la presenza di anticorpi specifici contro HIV risulta essere positivo.

2. *Tossicodipendenti.* – AIDS è stata riportata in un gran numero di tossicodipendenti facenti uso di sostanze stupefacenti per e. v., per la maggioranza eterosessuali, con l'abitudine di riutilizzare o condividere aghi e siringhe, frequentatori di cosiddette *shooting galleries* (luoghi di ritrovo popolari tra tossicodipendenti, in cui il «trattamento» endovenoso viene realizzato a catena), e ad alta promiscuità sessuale.

3. *Emofilici.* – I casi di AIDS osservati tra pazienti affetti da emofilia sono attribuiti a infezione da HIV trasmessa, in particolare, attraverso l'infusione di concentrati di fattore VIII. I concentrati incriminati vengono preparati da *pools* di 2000-20.000 donatori (è noto che negli U.S.A. il sangue era largamente prelevato tra soggetti a rischio; in Italia vi sono norme molto più restrittive) e fino alla scoperta dell'agente causale della sindrome e alla messa a punto di un test rapido per l'identificazione dei lotti di sangue contaminato non esisteva alcun mezzo per proteggere questi pazienti dal rischio di venire infettati. Sebbene il numero di casi di emofilici con AIDS sia limitato, la frequenza di malattia in questo gruppo raggiunge, negli U.S.A., l'1% negli adulti e il 4,8% nei bambini.

La situazione per gli emofilici è ora molto migliorata in quanto il trattamento dei preparati del fattore VIII col calore umido (vapore a 60 °C per 10 ore ad una pressione di 1200 millibar) sembra distruggere sia il virus HIV che quello dell'epatite B.

4. *Pazienti in età pediatrica.* – Alcune centinaia di casi di AIDS in età pediatrica sono stati descritti a tutt'oggi. La maggior parte dei bambini affetti apparteneva a nuclei familiari in cui almeno uno dei membri era a rischio. La trasmissione in questi casi, in quelli in cui non sono identificabili fattori di rischio, quali trasfusioni di sangue o concentrati, avviene verosimilmente in utero da madre infetta a feto.

Per entrambi i gruppi, emofilici e neonati di madri infette, è stata notata una maggiore rapidità di decorso clinico rispetto ad altri gruppi a rischio.

5. *Politrasfusi.* – L'attenta selezione di lotti di sangue per la presenza di anticorpi anti-HIV dovrebbe scongiurare l'ulteriore diffondersi dell'infezione tra pazienti politrasfusi. L'unica remota possibilità è quella di ricevere sangue donato da un soggetto infetto, prima che sia svelabile la presenza di anticorpi anti-HIV.

Diffusione dell'AIDS nel mondo, in Europa e in Italia

Alla fine del 1986 erano stati già identificati oltre 38.000 casi di AIDS nel mondo (tab. I).

Nella tab. II vengono riportati i casi di AIDS notificati in 26 paesi europei al 31 marzo 1987.

Nella tab. III riportiamo l'incidenza dell'AIDS in alcune metropoli nel 1985.

In Italia il primo caso di AIDS è stato diagnosticato nell'estate del 1982; altri 4 casi sono stati diagnosticati nel 1983 per poi aumentare con una curva a progressione esponenziale con tempo di raddoppio dei casi circa ogni 6 mesi.

Secondo quanto riportato nel III Rapporto della Commissione Nazionale per la lotta all'AIDS e del Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, dal 1° gennaio 1982 al 31 marzo 1987 sono stati segnalati in Italia 652 casi di AIDS (531 maschi e 121 femmine). Di questi, 55,7% erano tossicodipendenti, 25% omosessuali, 4,9% omosessuali e tossicodipendenti, 3,7% emofilici, 2,1% politrasfusi, 1,5% contatti eterosessuali, 4,1% figli di madre tossicodipendente, 2,6% con fattori di rischio non accertati. Sono stati registrati 373 decessi (57,2%). Per quanto riguarda la distribuzione per regioni, il maggior numero di casi è stato segnalato in Lombardia (248), seguono Lazio (86) ed Emilia (70).

TAB. I. CASI DI AIDS NEL MONDO AL 31 DICEMBRE 1986 (OMS)

Continenti	Numero di casi	Numero dei paesi notificanti
Africa*	2306	17
Americhe	31.536	24
Asia	46	10
Europa	3808	19
Oceania	395	2
Totale	38.091	72

* I valori citati per l'Africa sono assolutamente inattendibili: alla *Second International Conference on AIDS* di Parigi (giugno 1986) infatti Bila Kapita (Kinshasa, Zaire) ha affermato che è impossibile valutare in Africa i casi di AIDS conclamati in quanto vi è, tra l'altro, il rifiuto degli stessi governi a riconoscere il problema: si pensa invece che il numero delle persone infette possa oscillare tra 1 e 1,5 milioni.

TAB. II. CASI COMPLESSIVI DI AIDS NOTIFICATI IN 26 PAESI EUROPEI AL DICEMBRE 1984, AL GIUGNO 1985, AL GIUGNO 1986 E AL MARZO 1987

Paese	Numero dei casi			
	dic. 84	giu. 85	giu. 86	mar. 87
Austria	13	18	36	72
Belgio	65	99	171	230
Cecoslovacchia	0	0	4	7
Danimarca	34	48	93	150
Finlandia	5	6	11	19
Francia	260	392	859	1632
Germania Est	0	0	0	3
Germania Ovest	135	220	538	999
Grecia	6	9	22	41
Irlanda	0	0	10	19
Islanda	0	0	2	4
Italia	14	52	300	652
Jugoslavia	0	0	3	10
Lussemburgo	0	1	3	7
Malta	0	0	5	5
Norvegia	5	11	24	45
Olanda	42	66	146	260
Polonia	0	0	0	2
Portogallo	0	0	28	54
Regno Unito	108	176	389	729
Romania	0	0	1	2
Spagna	18	38	177	357
Svezia	16	27	57	105
Svizzera	41	63	138	227
Ungheria	0	0	0	3
URSS	0	0	0	3

TAB. III. INCIDENZA DI CASI DI AIDS (PER MILIONE DI ABITANTI) IN ALCUNE METROPOLI NEL 1985

Città	N. casi/1.000.000 abitanti
New York	285,7
San Francisco	254,1
Los Angeles	79,3
Parigi	77,6

Questi dati confermano che nel nostro paese i tossicodipendenti costituiscono la categoria a più elevato rischio di contrarre la malattia.

La diffusione dell'infezione da HIV e dell'AIDS in Africa, alla luce di recenti anche se soltanto parziali dati epidemiologici, sta assumendo una estensione preoccupante se consideriamo che il numero di casi di AIDS a Kinshasa, nello Zaire, risultava di circa 1000 casi per milione di abitanti già nel 1985.

Dal punto di vista epidemiologico e clinico l'infezione da questo virus presenta, in Africa, alcuni aspetti particolari. L'HIV si trasmette soprattutto attraverso contatti eterosessuali, oltre che attraverso il sangue infetto e attraverso la via transplacentare; il rapporto maschi/femmine varia, in alcuni Stati, da 1,7 : 1 a 1,1 : 1. I malati con AIDS presentano, soprattutto, devastanti manifestazioni gastrointestinali e dermatologiche. Le infezioni opportunistiche di più frequente osservazione sono la candidiasi oroesofagea, la criptococcosi, la toxoplasmosi, la tubercolosi e la criptosporidiosi. Solo il 14% presenta polmonite da *Pneumocystis carinii*. Molto frequente è il sarcoma di Kaposi disseminato.

La percentuale di soggetti sieropositivi raggiunge anche, in alcune città, livelli del 18% in donatori di sangue apparentemente sani e dell'88% in prostitute. Più in generale, il tasso attuale di incidenza della infezione da HIV è stimato intorno allo 0,75% della popolazione generale. L'infezione è particolarmente diffusa nell'Africa centrale (Zaire, Kenya, Gambia, Gabon, Malawi, Ruanda, Senegal, Tanzania, Uganda, Zambia, Sud-Africa): attualmente, si stima che diversi milioni di individui in queste regioni siano portatori del virus, costituendo un gravissimo problema di sanità pubblica.

Etiologia dell'AIDS

Come già detto, l'agente responsabile dell'AIDS è il virus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). L'HIV è un retrovirus (v.), cioè un virus a RNA contenente una DNA-polimerasi RNA-dipendente (trascrittasi inversa), un enzima che costruisce una copia di DNA a partire dall'RNA virale; la copia di DNA va poi a integrarsi nel genoma della cellula ospite. Il virione dell'HIV è una particella sferica ricoperta da un involucro costituito da uno strato lipidico e da due strutture glicoprotidiche (la componente esterna, *gp* 120, e la componente nello spessore della membrana, *gp* 41). La porzione centrale del virus contiene le proteine *p* 17, *p* 24 e *p* 15, quindi l'RNA-virale e l'enzima trascrittasi inversa.

Il corredo genetico dell'HIV (fig. 1) è formato da 3 geni fondamentali: il gene *env* (che codifica per le proteine dell'involucro), il gene *gag* (che codifica per l'RNA virale), il gene *pol* (che codifica per le proteine strutturali). Sono presenti almeno altri 4 geni, *tat III*, *trs* (o *art*), *sor*, *3'orf* di cui il più importante sembra essere il gene *tat* che regola la trascrizione virale. Alle estremità sono presenti sequenze ripetitive terminali, LTR (*Long Terminal Repeats*), che controllano l'espressione dei geni virali.

Le principali caratteristiche biologiche dell'HIV sono: tropismo cellulare specifico verso cellule che espongono il recettore T4 (fig. 2): linfociti T *helper* soprattutto, ma

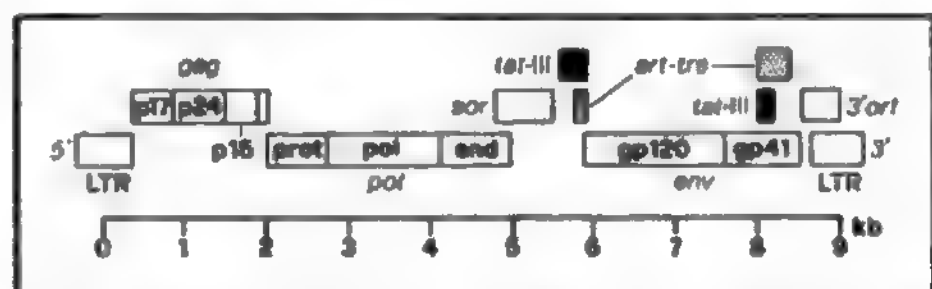



Fig. 1. Struttura genetica del virus HIV. Il virus contiene 7 geni (*in corsivo*), fiancheggiati da sequenze ripetitive terminali (*LTR*) che contengono i promotori della trascrizione virale. Per ulteriori spiegazioni, v. testo. (*Da H. Mitsuya e S. Broder, Nature, 1987, 325, 773*).

Digitized by Google

anche macrofagi e alcune cellule nervose; trascrittasi inversa ad alto peso molecolare; non reattività con componenti dei virus HTLV-1 (*Human T Cell Leukemia Virus type I*) e HTLV-2: assenza di attività trasformante; attività citopatica sui linfociti T; tipico aspetto all'esame elettronmicroscopico (fig. 3); non uniformità antigenica (capacità di mutazione genica ad alta frequenza).

Il genoma virale è costituito da circa 9500 nucleotidi: alcune varianti del virus differiscono per soli 80 nucleotidi, altre per più di 1000 nucleotidi; si ha quindi una grande variabilità genetica dell'HIV. In effetti già tra i primi due ceppi originariamente identificati in laboratori diversi (Francia [Barré-Sinoussi *et al.*, 1983] e U.S.A. [Gallo *et al.*, 1984]) esiste una differenza, in termini di disomogeneità della sequenza genomica, variabile tra il 2 e il 6%.

I linfociti T4 (T *helper*) infettati con HIV proliferano stentatamente (circa 10 cellule figlie per ciascun linfocito infetto, contro circa 1000 per ciascun linfocito normale) e vengono distrutti ad opera del virus: in conclusione si ha da una parte la diminuzione dei linfociti T4 e dall'altra una forte replicazione virale.

L'HIV interagisce con la molecola T4 presente sulla superficie del linfocito *helper* attraverso la proteina *gp* 120 della membrana. In una prima fase si ha l'inserimento del patrimonio genetico virale in quello del linfocito con la formazione di un *provirus* che, solo in caso di «attivazione» di natura immunologica del linfocito T, si replica attivamente dando luogo ai numerosi virus completi, la cui fuoriuscita stessa dalla cellula ne determina la lisi.

Fig. 2. Schema illustrativo del processo infettivo di HIV (HTLV-III; LAV) nei confronti dei linfociti T4 (*helper*). Dopo la penetrazione del virus, attraverso un recettore di membrana che coincide con la stessa molecola T4, alcune cellule vanno incontro a replicazione virale con effetto citopatico: altre cellule, nelle quali si verifica l'integrazione di provirus nel DNA cellulare, vanno probabilmente incontro soltanto ad alterazioni funzionali con mantenimento della vitalità. (*Modificata da Bowen D. L., Lane H. C., Fauci A. S., Ann. Intern. Med., 1985, **103**, 704-709*).

Recentemente, infine, è stato isolato da pazienti africani con AIDS un altro retrovirus (Chavel *et al.*, 1986; Brun-Vezinet *et al.*, 1987) che è senz'altro correlato con HIV ma che possiede caratteristiche genetiche abbastanza dissimili da farlo classificare come virus diverso (HIV-2). In realtà HIV-2 sembrerebbe maggiormente correlato con un altro virus umano recentemente isolato in Africa (HTLV-IV) non dotato di patogenicità e, a sua volta, correlato con alcuni retrovirus delle scimmie africane (STLV-III). Queste scoperte rinforzano l'ipotesi dell'origine africana dell'AIDS.

In base a studi sierologici e di analisi micromolecolare è stato accertato che virus con elevato grado di omogeneità genomica con l'HIV sono rilevabili nell'organismo di scimmie del vecchio mondo. Infatti, più del 70% delle scimmie africane (*african green monkeys: Cercopithecus aethiops*), possiede anticorpi che reagiscono con l'HIV.

Anomalie immunologiche in corso di AIDS

La sindrome da immunodeficienza acquisita è caratterizzata da un profondo deficit del sistema immunitario cellulare (tabb. IV e V). Tale deficit predispone sia allo sviluppo di infezioni opportunistiche che all'insorgenza di neoplasie (sarcoma di Kaposi, linfomi).

In generale, pazienti con AIDS presentano una grave linfopenia periferica e anergia cutanea. In aggiunta a ciò, i linfociti periferici di questi pazienti tendono ad avere reazioni deficitarie quando stimolati *in vitro* con i più diversi antigeni. L'anomalia predominante è a carico dei linfociti T *helper* (OKT4 [OKT4(+), TQ1(+)] leu 3), sebbene esistano alterazioni funzionali delle cellule NK (*Natural Killer*), dei B-linfociti e macrofagi. La selettiva carenza numerica e funzionale dei linfociti T è da mettere in relazione al loro preciso ruolo nella catena dell'infezione da HIV. Il virus, infatti, infetta selettivamente questa sottopopolazione linfocitaria, in tal modo sovvertendo completamente le relazioni tra le varie componenti della normale risposta immunitaria, considerato il ruolo centrale che i linfociti T *helper* possiedono.

TAB. IV. ANOMALIE IMMUNOLOGICHE IN PAZIENTI CON AIDS

1) Alterata funzione dei T-linfociti:
   - a) ↓ trasformazione blastica
   - b) ↓ reazione ad alloantigeni
   - c) ↓ azione citotossica
   - d) ↓ produzione di γ-interferone
   - e) ↓ funzione *helper* per formazione di anticorpi
   - f) ↑ produzione di fattori solubili ad attività soppressiva delle funzioni T-dipendenti.
2) Alterata funzione dei linfociti NK:
   risposta a IL-2 ma non a interferone.
3) Alterata funzione dei B-linfociti:
   - a) aumento di cellule spontaneamente secernenti anticorpi nel circolo
   - b) ↓ stimolazione *in vitro*.
4) Cellule con funzione di esposizione di antigene:
   ↓ espressione Ia su cellule epidermiche di Langerhans.
5) Anomalie varie:
   - a) presenza di α-interferone acidolabile
   - b) ↑ livelli di α-1-timosina
   - c) ↓ livelli di fattore timico sierico
   - d) ↑ fattori sierici che sopprimono risposte di linfociti normali *in vitro*.

Digitized by Google

TAB. V. ANOMALIE IMMUNOLOGICHE IN AIDS E SINDROMI ASSOCIATE

Gruppo di pazienti	Linfopenia	% del normale		
		T4/T8	T4+	T8+
Asintomatici	No	60	90	170
Linfoadenopatia	No	50	60	150
Trombocitopenia	No	50	60	150
Sarcoma di Kaposi	No/Sì	20	40	180
Infezioni opportunistiche	Sì	0-10	0-10	50

Diagnosi di infezione

La diagnosi sierologica di infezione da HIV è basata sull'impiego di varie tecniche immunodiagnostiche che utilizzano quale antigene sia il virus coltivato *in vitro*, sia proteine estratte da virus extracellulare purificato, sia antigeni di HIV ottenuti con la tecnica del DNA ricombinante.

L'ELISA costituisce un sistema diagnostico rapido in grado di misurare il livello di anticorpi specifici per l'HIV. La messa a punto di questo test ha anche permesso di iniziare uno *screening* sistematico di lotti di sangue, concentrati di fattori antiemofilici, altri emoderivati, e avviare una più organica analisi sieroepidemiologica dell'infezione da HIV, in grado di fornire dati più precisi sulle effettive dimensioni dell'epidemia. Il test immunoenzimatico ELISA disponibile oggi, per la sua sensibilità e specificità è in grado di ridurre al minimo il margine di errore dovuto a *cross*-reattività del test. Infatti, per un soggetto appartenente alla popolazione generale esiste una possibilità inferiore al 3% che un test risultato positivo rappresenti un positivo vero (da qui discende la necessità di non praticare *screening* di massa). Invece, per soggetti appartenenti a gruppi ad alto rischio, omosessuali, tossicodipendenti o emofilici, un test positivo è attendibile e predittivo per oltre il 95% della presenza di anticorpi per l'HIV. In generale, si raccomanda, per tutti i soggetti a basso rischio che risultino positivi in base al

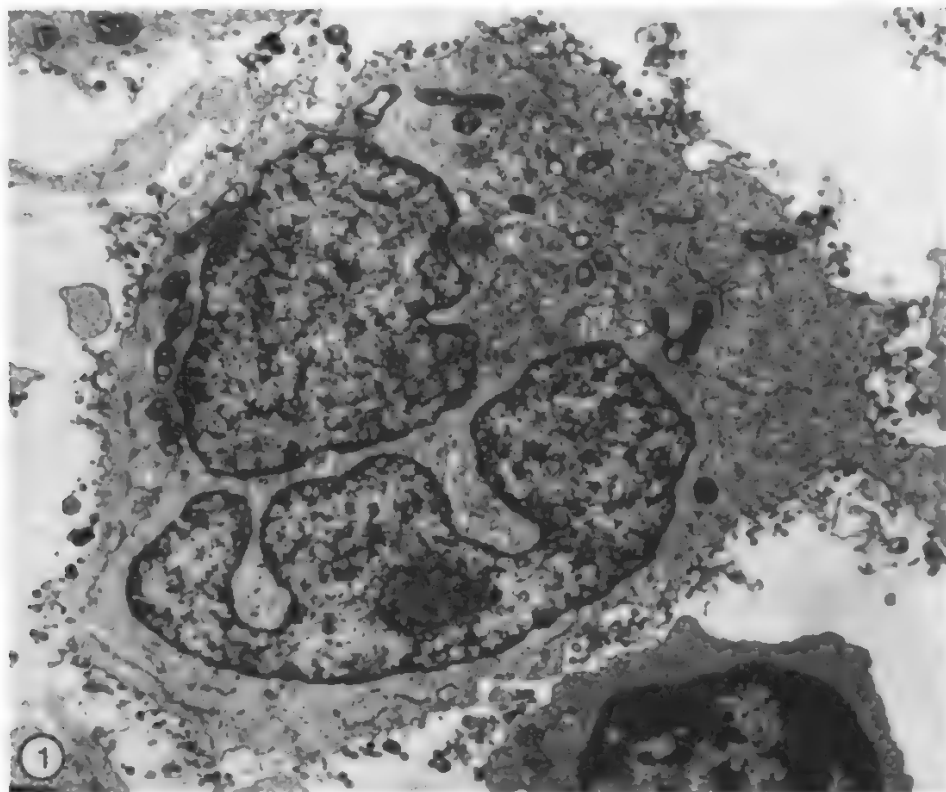
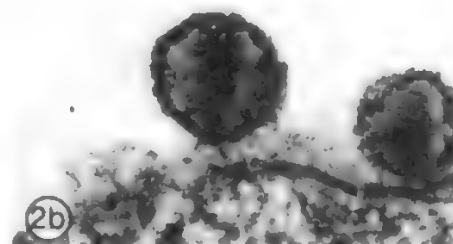
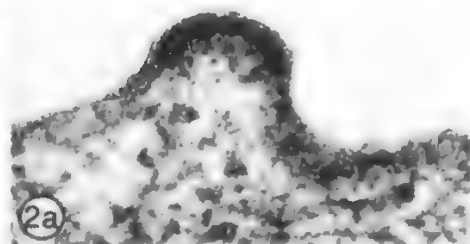



Fig. 3. *1*) Microfotografia elettronica di linfocito T umano infettato dal virus HIV (HTLV-III). Sono evidenti le numerosissime particelle virali. *2a* e *2b*) Particolari a forte ingrandimento della gemmazione dei virioni dalla membrana cellulare. (*Per gentile concessione di R. C. Gallo e Z. Salahuddin, National Cancer Institute, Stati Uniti d'America*).

Digitized by Google

test immunoenzimatico di ricorrere a test più specifici (*western blot*) prima di riportare il risultato (S. L. Sivac *et al.*, 1986). Analogamente l'ELISA può mancare di valore in quei soggetti asintomatici che, pure se infetti, non presentino anticorpi rilevabili in circolo. Si consiglia pertanto di applicare misure educative preventive anche a quei soggetti che, pur appartenendo a gruppi ad alto rischio, risultino negativi al test ELISA (K. H. Mayer *et al.*, 1986).

Molto recentemente è stato anche messo a punto un test immunoenzimatico su carta, dotato di alta specificità e bassissimo costo (*spot enzyme immunoassay*), che potrebbe essere utilizzato nelle regioni del mondo in cui non siano disponibili le risorse tecniche ed economiche necessarie per gli altri test.

In presenza di risposte ELISA di significato incerto è opportuno ricorrere ai cosiddetti test di conferma che comprendono il *western blot* e il test di immunofluorescenza su substrati cellulari infetti.

L'isolamento di HIV può essere tentato a partire da liquidi e secrezioni biologiche, tra cui sangue, sperma, saliva, secrezioni vaginali, coltivando i campioni su opportuni substrati cellulari (linee continue di linfociti T umani: H9, HUT-78).

Quadri clinici

Premesse e classificazioni

A quanto sembra, l'incontro tra l'uomo e l'HIV provoca generalmente una infezione silente totalmente asintomatica (esclusi una breve fase iniziale [v. sotto] e gli aspetti sierologici) nella grande maggioranza dei casi, infezione che in alcuni individui può dar luogo successivamente a una sintomatologia minore denominata ARC (*AIDS - Related Complex*), per finire poi con l'AIDS conclamata (con infezioni opportunistiche e/o con sarcoma di Kaposi). Solo il 4-20% degli individui infettati con HIV finisce col presentare la sindrome di AIDS conclamata (tale valore è basato su studi in gruppi a rischio differente). Per Fauci il valore deve essere portato al 30-50%. Altri AA. definivano come LAS (*Lymphoadenopathic Syndrome*) un altro quadro sintomatologico minore.

Molto recentemente sono stati pubblicati i risultati di studi prospettivi effettuati su popolazioni omogenee di omosessuali sani sieropositivi, seguiti per numerosi mesi, al fine di individuare eventuali elementi clinici e laboratoristici predittivi della evoluzione in AIDS della infezione da HIV. Da questi studi (Polk *et al.*, 1987) è emerso che la probabilità di evolvere in AIDS conclamata aumenta significativamente se il soggetto sieropositivo, benché asintomatico, presenta diminuzione del numero di linfociti T *helper*, aumento del numero dei linfociti T *suppressor*, diminuzione del titolo anticorpale anti-HIV, e aumento del titolo anticorpale anti-*Cytomegalovirus*.

Vi è stata una notevole confusione in merito alla classificazione e alla terminologia adottate per le sindromi comunque connesse con l'AIDS; molti AA., ad es., non fanno distinzione tra ARC e LAS ma le riuniscono in un'unica categoria.

Riportiamo nella tab. VI le terminologie variamente usate per l'AIDS e le sindromi con essa correlate.

Nel 1986 una Commissione di esperti riunita dal Center for Infectious Diseases dei Centers for Disease Control (CDC) ha stilato un nuovo sistema classificativo che riportiamo nella tab. VII.

Lo spettro clinico dell'infezione da HIV dunque va dalla completa manifestazione di AIDS (sarcoma di Kaposi e/o infezioni opportunistiche), a manifestazioni di linfoadenopatia generalizzata o a una iniziale sindrome tipo mononucleosi infettiva, fino a essere totalmente asintomatica.

TAB. VI. TERMINOLOGIA VARIAMENTE USATA PER L'AIDS E LE SINDROMI CONNESSE CON L'AIDS

AIDS conclamata

La sindrome corrisponde completamente ai criteri definitori dei Centers for Disease Control (CDC): soprattutto manifestazioni da immunodeficienza (infezioni opportunistiche) e/o sarcoma di Kaposi (corrisponde alla categoria C-1 e al sottogruppo D del gruppo IV della tab. VII).

Sindrome correlata all'AIDS (AIDS-Related Complex: ARC)

Presenza di segni e sintomi che inducono linfoadenopatia generalizzata, perdita di peso spiccata, febbre, diarrea cronica grave, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia idiopatica, anormalità immunologiche, mughetto. Tali soggetti non presentano le tipiche infezioni opportunistiche o il sarcoma di Kaposi dell'AIDS conclamata. Corrisponde, in parte, al gruppo III e al sottogruppo A (gruppo IV) della tab. VII.

Sindrome da linfoadenopatia cronica (LAS)

È caratterizzata (in omosessuali) dalla presenza da almeno 3 mesi di una linfoadenopatia coinvolgente due o più stazioni linfoghiandolari, in assenza di altre malattie che possano giustificarne la presenza (corrisponde al gruppo III della tab. VII). Tale termine è caduto in disuso: è stato sostituito con quello di linfoadenopatia generalizzata persistente (PGL); v. sotto tab. VII.

Pre-AIDS (Pre-Acquired Immunodeficiency Syndrome)

Termine impiegato per indicare persone con ARC o LAS che quasi certamente saranno colpite da AIDS-conclamata. Questo termine *non deve essere usato* in quanto non vi sono dati predittivi certi per poter affermare che tutti i pazienti con ARC e/o LAS si ammaleranno di AIDS conclamata.

AIDS-minore (lesser AIDS)

Con tale termine si identifica una sindrome caratterizzata da mughetto, porpora idiopatica di tipo autoimmune (e non da immunocomplessi), *herpes zoster* e anomalie immunologiche. Anche questo termine è assolutamente da evitare.

La nuova definizione di AIDS conclamata (gruppo IV, categoria C-1 e sottogruppo D della *Classification System* dei CDC [tab. VII]) include attualmente (*a*) diagnosi di infezione da HIV (presenza di anticorpi o isolamento del virus da liquidi fisiologici), (*b*) sarcoma di Kaposi o linfomi, (*c*) infezioni opportunistiche (polmonite, meningite o encefalite) da *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, citomegalovirus, *Nocardia*, *Strongyloides*, *Toxoplasma*, micobatteri atipici (specialmente da *Mycobacterium avium-intracellulare*), esofagite da *Candida* e da *herpes simplex*, leucoencefalite progressiva multifocale, enterocolite cronica da *Cryptospordium*, *herpes simplex* mucocutaneo disseminato di durata superiore a 5 settimane.

L'infezione da HIV può assumere un quadro acuto mononucleosico che non differisce da quello della mononucleosi infettiva, con o senza meningite asettica, e che si associa a segni di sieroconversione per gli anticorpi anti-HIV (gruppo I della *Classification System* dei CDC). È il quadro che si presenta all'inizio dell'infezione e che quasi sempre passa inosservato in quanto è breve e si ha sempre la risoluzione della sintomatologia.

L'infezione da HIV può manifestarsi altresì come *linfoadenopatia generalizzata persistente* (corrisponde al gruppo III della *Classification System* dei CDC). Sono osservati malessere generale, anoressia, febbre, cefalea, occasionale faringite, linfoadenopatia. La linfoadenopatia generalizzata persistente viene definita in base alla pre-

Digitized by Google

TAB. VII. SISTEMA CLASSIFICATIVO (CLASSIFICATION SYSTEM DEI CDC) DELLA PATOLOGIA CONNESSA CON L'INFEZIONE DA HIV*
(tabella realizzata sulla base del documento dei Centers for Disease Control, Atlanta: *Ann. Intern. Med.*, 1986, **105**, 234)

Gruppo I. Infezione acuta
Viene definita come una sindrome similmononucleosica, con o senza meningite asettica, associata con sieroconversione per anticorpi HIV; tale sindrome appare al momento o subito dopo l'iniziale infezione con HIV. Dopo la risoluzione di questa sindrome acuta, il soggetto deve venir riclassificato in uno dei gruppi che seguono.

Gruppo II. Infezione asintomatica
Viene definita dall'assenza di sintomi di infezione da HIV con positività della sierodiagnosi. I pazienti di questo gruppo possono essere sottoclassificati sulla base dei risultati delle indagini di laboratorio.

Gruppo III. Linfoadenopatia generalizzata persistente (PGL)
Viene definita come linfoadenopatia palpabile (ingradimento di almeno 1 cm o più) di 2 o più stazioni linfonodali extrainguinali per più di 3 mesi, in assenza di altre malattie che possano giustificarne la presenza. I pazienti di questo gruppo possono essere sottoclassificati sulla base dei risultati delle indagini di laboratorio.

Gruppo IV. Altra patologia da HIV

Sottogruppo A. Malattia costituzionale
Definito da una o più delle seguenti condizioni: febbre persistente da più di un mese, perdita di peso di più del 10% rispetto al peso di base, diarrea persistente, in assenza di altre malattie che possano giustificarne la presenza.

Sottogruppo B. Malattia neurologica
Definito da una o più delle seguenti condizioni: demenza, mielopatia, nevriti, in assenza di altre malattie che possano giustificarne la presenza.

Sottogruppo C. Malattie da infezioni secondarie
Definito dalla diagnosi di malattia infettiva associata con infezione da HIV o indicativa di un difetto dell'immunità cellulomediata. Viene suddiviso ulteriormente in 2 categorie.
*Categoria C-1***: include pazienti con malattia invasiva dovuta a 1 o più delle 12 infezioni secondarie indicate dalla CDC per definire un'AIDS conclamata: polmonite da *P. carinii*, criptosporidiosi cronica, toxoplasmosi, strongiloidosi extraintestinale, isosporiasi (coccidiosi), candidiasi (esofagea, bronchiale, polmonare), criptococcosi, infezioni da *Mycobacterium avium-intracellulare*, infezioni da citomegalovirus, infezione disseminata o mucocutanea da *herpes simplex*, leucoencefalopatia focale progressiva.
Categoria C-2: include pazienti con malattie invasive dovute a 1 delle 6 infezioni qui specificate: leucoplachia orale, *herpes zoster* a localizzazione multidermatomerica, batteriemia ricorrente da *Salmonella*, nocardiosi, tbc e candidiasi.

*Sottogruppo D. Tumori secondari***
Viene definito dalla presenza di uno o più tumori indicati per definire un'AIDS conclamata: sarcoma di Kaposi, linfoma non-Hodgkin (linfoma a piccole cellule non indentate o sarcoma immunoblastico), linfoma primitivo del cervello.

Sottogruppo E. Altre condizioni in infezioni da HIV
Viene definito dalla presenza di altri segni o malattie, non classificate sopra, attribuibili all'infezione da HIV; include pazienti con polmonite interstiziale cronica linfoide, pazienti con malattie infettive non indicate nel sottogruppo IV-C e pazienti con neoplasie non indicate nel sottogruppo IV-D.

* Individui classificati in un particolare gruppo non possono essere riclassificati in un *precedente* gruppo, anche se il quadro clinico si sia risolto.
** Include i pazienti che corrispondono alla definizione di AIDS conclamata adottata dai CDC.

senza di linfoadenomegalia in due o più stazioni extrainguinali, assenza di cause indentificabili di adenopatia (al di fuori dell'HIV), presenza di iperplasia reattiva alla biopsia linfonodale.

Nella cosiddetta sindrome correlata all'AIDS (*AIDS-Related Complex: ARC*) ai sintomi propri della linfoadenopatia si possono accompagnare una grave perdita di peso, la diarrea e la febbre persistenti, mughetto, linfopenia, trombocitopenia idiopatica. Tale forma non trova una esatta collocazione nel *Classification System* dei CDC (fa parte del gruppo III e del sottogruppo A del gruppo IV, riportati nella tab. VII).

Sia la LAS che l'ARC quasi sempre vengono seguite dalla AIDS conclamata.

Un'altra manifestazione legata all'immunodeficienza indotta da HIV, sembra essere il quadro di *porpora trombocitopenica idiopatica* osservata in un piccolo numero di pazienti, altrimenti asintomatici. Un quadro trombocitopenico, quasi sempre senza alcuna manifestazione clinica, è stato spessissimo rilevato in tossicodipendenti con AIDS (M. Galli, 1987).

All'altra estremità dello spettro delle manifestazioni di infezione con HIV, è il grande gruppo degli individui asintomatici (gruppo II del *Classification System* dei CDC), soprattutto omosessuali, emofilici, partner di individui infetti, che presentano anomalie immunologiche svelabili solo attraverso test di laboratorio, e altrimenti considerabili normali, pur se infetti (*portatori asintomatici*).

Un'altra classificazione, utilizzata da alcuni clinici per i pazienti con infezione da HIV, è quella del *Walter Reed Army Medical Center* (Washington, U.S.A.). Questa clas-

stadio	anticorpi contro HIV e/o isolamento virale	linfoadenopatia cronica	n. T helper/mm³	ipersensibilità ritardata	candidiasi orale	infezioni opportunistiche
WR 0	–	–	>400	NL	–	–
WR 1	+	–	>400	NL	–	–
WR 2	+	+	>400	NL	–	–
WR 3	+	±	<400	NL	–	–
WR 4	+	±	<400	P	–	–
WR 5	+	±	<400	C e/o +		–
WR 6	+	±	<400	PC	±	+

Fig. 4. *Walter Reed Staging Classification* per le infezioni da HIV (per più ampie spiegazioni, cfr. testo). I criteri essenziali per l'assegnazione a ciascuno stadio sono indicati dagli esagoni; più precisamente, la linfoadenopatia cronica è definita dalla presenza di linfonodi in due o più sedi extrainguinali, con diametro maggiore di 1 cm, che persiste per più di tre mesi. Lo stato normale (NL) della ipersensibilità ritardata è definito dalla risposta (infiltrato di almeno 5 mm) ad almeno 2 dei seguenti 4 antigeni: anatossina tetanica, antigene tricofitico, virus parotitico, candida (P: anergia cutanea parziale, definita dalla presenza di almeno una delle risposte ai 4 antigeni; C: anergia cutanea completa).

Digitized by Google

sificazione (fig. 4), adottata negli U.S.A. per il personale militare, è particolarmente semplice e permette una buona visualizzazione dei vari aspetti clinici e di laboratorio presenti in questi pazienti.

Lo stadio WR 0 si riferisce a soggetti ad alto rischio senza evidenza di infezione e con normalità degli altri parametri riportati nello schema. Gli stadi da WR 1 a WR 6 corrispondono alle varie situazioni cliniche nelle quali vi è un'alterazione dei 6 parametri fondamentali considerati in questa classificazione (presenza di anticorpi anti-HIV o isolamento del virus; linfoadenopatia cronica; numero di linfociti T-*helper*; stato dell'ipersensibilità ritardata; presenza di candidiasi orale; presenza di infezioni opportunistiche).

L'occorrenza di altri sintomi clinici (febbre 38 °C per 3 settimane, perdita di peso, sudorazione notturna, diarrea cronica) va segnalata aggiungendo la lettera B alla sigla dello stadio (per es. WR 3B); il sarcoma di Kaposi va segnalato con la lettera K; il coinvolgimento del S.N.C. con la lettera CNS; la presenza di neoplasie, diverse dal sarcoma di Kaposi, con la lettera N.

Dei pazienti con diagnosi di AIDS conclamata, circa il 55% presenta infezioni opportunistiche al tempo della diagnosi, il 24% sarcoma di Kaposi, e circa il 6% entrambe le manifestazioni.

In base ai dati di numerosi studi sul decorso clinico della sindrome, è stato rilevato che i pazienti la cui diagnosi di AIDS è basata sulla presenza di segni di infezione da HIV e sarcoma di Kaposi, presentano un decorso meno precipitoso dei casi con polmonite da *Pneumocystis carinii* all'esordio e sembrano essere meno soggetti a sviluppare ulteriori infezioni opportunistiche.

In pazienti con manifestazioni di sindrome da immunodeficienza acquisita sembra esistere, inoltre, una maggiore possibilità di sviluppare reazioni tossiche a farmaci e in particolare ad antibiotici.

I sintomi clinici tipici dell'AIDS conclamata sono costituiti dalla febbre, dal calo di peso, dalla diarrea (anche 10-15 litri al giorno), dalla polmonite, sovente dai tumori e spesso dalle complicazioni neurologiche.

Le infezioni opportunistiche dell'AIDS

Le più comuni infezioni opportunistiche con i relativi agenti etiologici in pazienti con AIDS conclamata sono elencate nella tab. VIII.

Sebbene si tratti di microrganismi che possono trovarsi in altri malati immunodepressi, il gruppo di quelli riscontrabili nell'AIDS è per frequenza, e in parte per qualità, notevolmente diverso: ad es., *Pneumocystis carinii* è presente dallo 1,1% dei bambini con leucemia linfoblastica

TAB. VIII. INFEZIONI OPPORTUNISTICHE NELL'AIDS

	Manifestazioni cliniche più frequenti
Protozoi	
Pneumocystis carinii	polmonite retinite
Cryptosporidium	diarrea (enterite)
Toxoplasma gondii	encefalite, neoformazioni nel S.N.C., retinocoroidite
Isospora	coccidiosi
Virus	
Citomegalovirus	infezione disseminata encefalite retinocoroidite polmonite
Herpes simplex	stomatite lesioni ulcerative mucocutanee
Herpes zoster-varicella	lesioni cutanee localizzate infezione disseminata
Virus Papova	leucoencefalite multifocale progressiva
Miceti	
Candida albicans	mughetto esofagite candidiasi disseminata mucocutanea encefalite
Cryptococcus neoformans	meningite infezione disseminata
Histoplasma capsulatum	infezione disseminata polmonite
Aspergillus sp.	polmonite
Petriellidium boydii	polmonite (raro riscontro)
Batteri	
Mycobacterium avium-intracellulare	linfoadenopatia infezione disseminata
Mycobacterium tuberculosis	infezione disseminata
Listeria monocytogenes	raro riscontro
Nocardia sp.	raro riscontro
Legionella sp.	polmonite (raro riscontro)
Batteri gramnegativi	raro riscontro
Elminti	
Strongyloides stercoralis	strongiloidosi extraintestinali

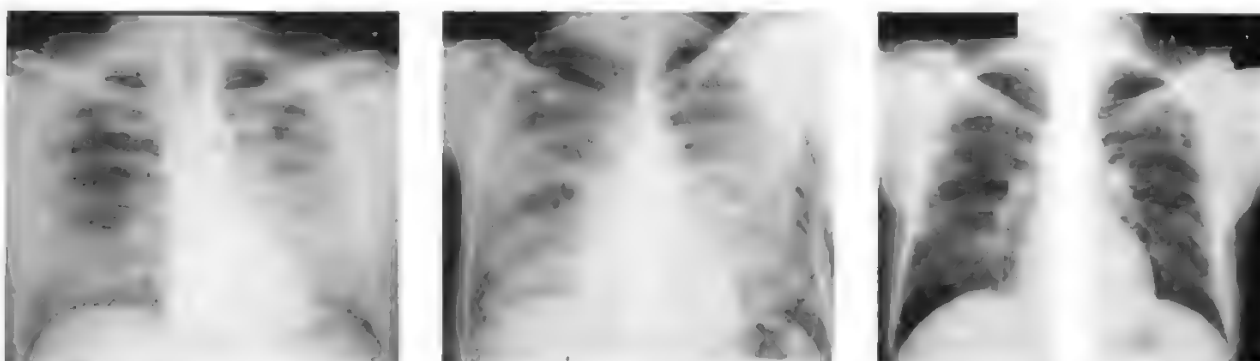



Fig. 5. Aspetti radiologici di pneumopatia da *Pneumocystis carinii* (PCP) osservati in 3 pazienti con AIDS. (*Osservazione S. Resta*).

Digitized by Google

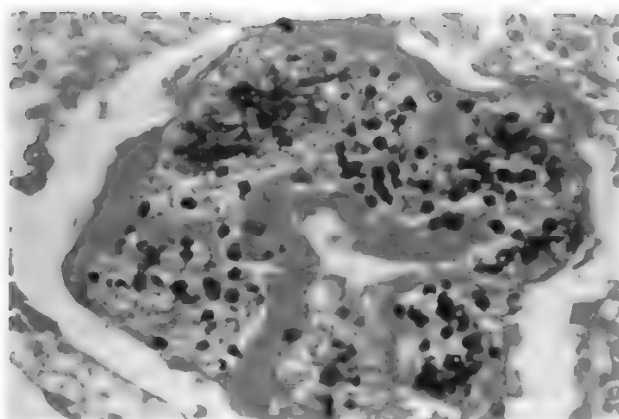



Fig. 6. Biopsia polmonare in un soggetto con AIDS affetto da pneumopatia da *Pneumocystis carinii* (colorazione Giemsa): si noti l'infarcimento cellulare e protozoario del parenchima. (*Osservazione S. Resta*).

acuta, allo 0,2 dei trapiantati renali, mentre nell'AIDS c'è un tasso di attacco per anno del 35-60%; il *Mycobacterium avium-intracellulare* è molto frequente nell'AIDS e rarissimo negli altri gruppi di immunodepressi; l'esofagite da *Candida* e le lesioni cerebrali da *Toxoplasma* appaiono molto frequentemente nell'AIDS; sono rare, invece, quelle dovute ad *Aspergillus* sp., *Nocardia* sp. e *Listeria monocytogenes*. La differenza dello spettro di patogeni opportunisti nell'AIDS, in comparazione con quello di altri malati immunodepressi, suggerisce che l'immunodeficienza dell'AIDS sia differente qualitativamente e quantitativamente.

La polmonite è, come abbiamo già detto, una delle più comuni iniziali manifestazioni di AIDS: l'etiologia è più frequentemente legata allo *Pneumocystis carinii* (tab. IX; figg. 5 e 6).

Le cause del calo di peso (anche in assenza di diarrea) e della febbre nell'AIDS non sono chiare; per quest'ultima si ipotizza l'azione del retrovirus stesso, nelle fasi iniziali, e poi quelle degli altri germi opportunisti.

A carico del sistema nervoso vengono segnalate frequenti complicazioni, che includono l'encefalopatia progressiva idiopatica, le lesioni da *Toxoplasma gondii*, la

TAB. IX. TIPI E FREQUENZA DI INFEZIONI POLMONARI IN 441 PAZIENTI AFFETTI DA AIDS
(da J. F. Murray *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1984, **310**, 1682)

Polmoniti da *Pneumocystis carinii*	373
di cui senza altre infezioni coesistenti	255
di cui con infezioni coesistenti:	118
Citomegalovirus	50
Mycobacterium avium-intracellulare	37
Mycobacterium tuberculosis	15
Legionella	9
Cryptococcus	8
Altre	3
Altre infezioni polmonari	93
M. avium-intracellulare	37
Citomegalovirus	18
Citomegalovirus + *M. avium-intracellulare*	5
Citomegalovirus + *Cryptococcus*	1
Batteri piogenici	11
Legionella	10
Miceti	6
M. tuberculosis	4
Herpes simplex	2
Toxoplasmosi	1
Sarcoma di Kaposi	36

meningite criptococcica, la leucoencefalopatia progressiva multifocale, le nevriti periferiche, l'istoplasmosi e altre micosi disseminate. Il citomegalovirus e il *Toxoplasma* provocano spesso *retinocoroiditi*.

La diarrea è un problema grave per i pazienti affetti da AIDS, che possono arrivare a perdere 10-15 l di feci liquide al giorno. Sono stati isolati i comuni microrganismi enterici (*Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Giardia*, etc.), ma la loro azione etiologica è dubbia in quanto la loro eliminazione non ha migliorato la sintomatologia. In altri casi sono state riscontrate lesioni dell'intestino da *Cryptosporidium*, da citomegalovirus, da *M. avium-intracellulare*, ma in moltissimi casi l'esame delle feci non ha dato alcun riscontro di germi patogeni.

Trattamento delle infezioni opportunistiche

Per quanto concerne le numerose infezioni che accompagnano l'AIDS segnaliamo le più recenti acquisizioni relative alla loro terapia.

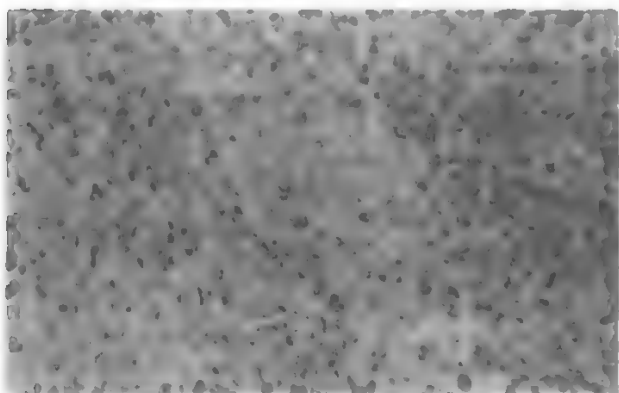
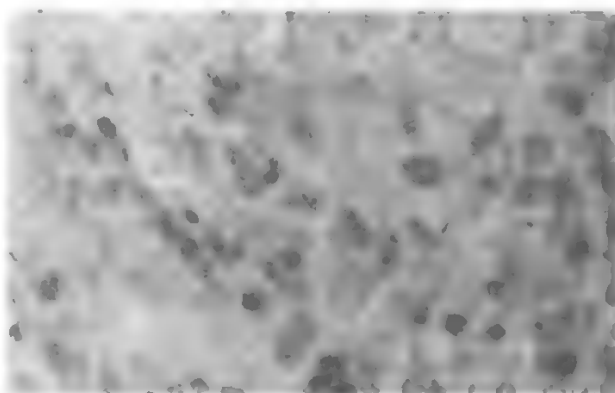



Fig. 7. Biopsia midollare ossea in un paziente affetto da AIDS con infezione disseminata da *Mycobacterium avium-intracellulare*. (*Osservazione S. Resta*).

Digitized by Google

TAB. X. APPROCCIO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO DI ALCUNE INFEZIONI OPPORTUNISTICHE IN CORSO DI AIDS

(da Tuazon e Labriola, 1987, modificata)

Infezione	Diagnosi	Terapia	Effetti collaterali
Infezioni protozoarie			
Polmonite da *P. carinii*	Lavaggio bronchiale; biopsia transbronchiale	Trimetoprim-sulfametossazolo (cotrimossazolo) (120 mg/kg/*die*, e. v. o *per os*, per 3 settimane; oppure: pentamidina (4 mg/kg/*die*, e. v. o i. m., per 3 settimane)	Febbre, *rash* cutaneo, diminuzione globuli bianchi e piastrine, nausea, vomito
Toxoplasmosi del S.N.C.	T.A.C.; biopsia cerebrale	Sulfadiazina (4-8 g/*die*, *per os*) più pirimetamina (25 mg/*die*, *per os*) (per 6 settimane o indefinitivamente)	Flebiti, ipotensione, ipercreatininemia, elevazione delle transaminasi, diminuzione globuli bianchi
Enterite da *Cryptosporidium*	Esame delle feci; biopsia gastrointestinale	Spiramicina (3 g/*die*, *per os*; per 2 settimane o indefinitivamente). Infusione di albumina umana	Febbre, *rash* cutaneo, diminuzione globuli bianchi e piastrine, nausea
Infezioni batteriche			
Infezione da *M. avium-intracellulare*	Esame dello striscio; emocoltura; biopsia midollare; lavaggio bronchiale; biopsia linfonodale	Ansamicina (1 compressa al dì, *per os*) più amikacina (5 mg/kg, due volte al dì, e. v.) più clofazimina (1 compressa al dì, *per os*)	Disturbi gastrointestinali, ototossicità, ipercreatininemia, ittero, epatotossicità
Infezione da *M. tuberculosis*	Esame e coltura dell'espettorato, biopsia del polmone e dei linfonodi	Isoniazide (300 mg al dì, *per os*) più etambutolo (15 mg/kg/*die*, *per os*) più rifampicina (600 mg/*die*, *per os*)	Neuropatia periferica, aumento della transaminasi ossalacetica (SGOT), neurite ottica, disturbi gastrointestinali, iperbilirubinemia
Infezioni fungine			
Meningite criptococcica	Emocoltura; coltura del liquor; presenza di antigene nel liquor	Anfotericina B (0,3-1 mg/kg/*die*, e. v.) più	Ipotensione, nausea, vomito, febbre, flebite, ipercreatininemia, ipopotassiemia
		5-Fluorocitosina (150 mg/kg/*die*, *per os*)	Epatotossicità, depressione midollo osseo
Esofagite da *Candida*	Radiografia con pasto di bario; esofagoscopia	Anfotericina B (0,5 mg/kg/*die*, e. v.) oppure	Ipotensione, nausea, vomito, febbre, flebite, ipercreatininemia, ipopotassiemia
		Ketoconazolo (400 mg due volte al dì, *per os*)	Nausea, vomito, aumento della SGOT, epatotossicità
Candidiasi orale	Coltura da raschiamento	Nistatina (3 × 10⁶ U., tre volte al dì) oppure	Assenza di effetti indesiderati
		Ketoconazolo (200-400 mg 2 volte al dì)	Nausea, vomito, aumento della SGOT, epatotossicità
Istoplasmosi	Emocoltura positiva, coltura positiva del midollo osseo, biopsia dei linfonodi	Anfotericina B (0,5 mg/kg/*die*, e. v., per un totale di 1-2 g) poi	Ipotensione, nausea, vomito, febbre, flebite, ipercreatininemia, ipopotassiemia
		Ketoconazolo (400 mg due volte al dì)	Nausea, vomito, aumento della GPT, epatotossicità
Infezioni virali			
Cytomegalovirus	Presenza di corioretinite; biopsia polmonare; biopsia gastrointestinale	DHPG (1 mg/kg/*die*, e. v., per 3 settimane; poi 0,6 mg/kg/*die*, e. v., indefinitivamente)	Depressione midollare; ipercreatininemia; elevazione delle transaminasi
Herpes simplex mucocutaneo	Isolamento su coltura cellulare	Acyclovir (15-30 mg/kg/*die*, e. v.)	Flebiti, letargia, tremori, stato confusionale, ipercreatininemia, elevazione delle transaminasi, ipotensione, *rashes* cutanei, nausea

Il problema terapeutico delle infezioni da *Pneumocystis carinii*, legato sia alla insorgenza di gravi reazioni collaterali con l'impiego del cotrimossazolo, sia alla relativa «resistenza» di alcuni ceppi del protozoo all'associazione sulfametossazolo-trimetoprim, ha indotto a ricercare l'applicabilità di altri farmaci o a tentare altre possibili associazioni sinergiche efficaci. In questo senso vanno ricordati l'impiego di fluorometilornitina e l'associazione tra cotrimossazolo e dapsone (100 mg/*die*) o, in caso di intolleranza al sulfamidico, di trimetoprim e dapsone.

Digitized by Google

In merito alle infezioni da micobatteri atipici, in uno studio sulla sensibilità *in vitro* di più di 30 ceppi di *Mycobacterium avium-intracellulare* isolati da altrettanti pazienti affetti da AIDS accertata, i CDC hanno messo in evidenza che soltanto il 10% dei ceppi risulta sensibile a dosi elevate di isoniazide, soltanto il 22% è sensibile alla cicloserina, mentre più dell'85% dei ceppi appare sensibile *in vitro* all'ansamicina (derivato della rifamicina).

Uno studio, svolto presso l'Istituto Sloan-Kettering, di 67 casi di AIDS con infezione micobatterica disseminata (fig. 7) non si è dimostrato incoraggiante. Il protocollo terapeutico prevedeva la somministrazione in dosi elevate di ansamicina, clofazimina (farmaco usato primariamente in corso di infezioni da *M. leprae*), isoniazide, etambutolo ed etionamide. Non si è dimostrata nessuna risposta terapeutica: i pazienti batteriemici sono rimasti batteriemici e i casi sottoposti ad autopsia mostravano ancora infezione disseminata.

Per le infezioni criptococciche, nell'istoplasmosi disseminata e in corso di toxoplasmosi cerebrale il regime terapeutico prescelto va, di necessità, continuato «per sempre». Particolarmente, per ciò che concerne le infezioni disseminate da miceti sensibili *in vitro* al ketoconazolo, l'impiego di questo farmaco a dosi elevate, dopo un ciclo iniziale di anfotericina B (dose totale 2500 mg e. v., ovvero 8-10 settimane di terapia a dose congrua), come alternativa all'anfotericina B e. v. bi- o trisettimanale per la prosecuzione del trattamento, è ancora oggetto di notevole controversia.

La diarrea cronica dei pazienti con AIDS o ARC legata a infezioni da *Cryptosporidium* risponde talora alla spiramicina e alla difluorometilornitina. In caso di enterite da citomegalovirus, come pure in caso di retinite dovuta allo stesso virus, si può tentare di controllare la sintomatologia e il progredire dell'infezione con dosi adeguate di diidrossipropossimetilguanina (DHPG, derivato dell'acyclovir). Risultati positivi si sono ottenuti con questo farmaco nella retinite da malattia citomegalica in AIDS (Collaborative DHPG Treatment Study Group, 1986).

Tra gli elementi che vanno tenuti sotto controllo in caso di diarrea cronica, oltre agli elettroliti plasmatici e al pH ematico, sembra essere di importanza critica l'albuminemia, da mantenere a livelli non inferiori a 3,5 g/dl. In alcuni casi, infatti, mantenendo una pressoché normale pressione oncotica, mediante periodica infusione di albumina umana (100 g in 4 ore), si riesce a ottenere parziale o totale remissione della sintomatologia per tempi variabili.

Alcuni dei protocolli più usati nel trattamento delle infezioni opportunistiche sono illustrati in tab. X.

Il sarcoma di Kaposi e altre neoplasie

Abbiamo già detto che circa il 24% dei pazienti con diagnosi di AIDS presenta il *sarcoma di Kaposi* (o altri linfomi) e circa il 6%, oltre al sarcoma di Kaposi, presenta anche le infezioni opportunistiche.

Per ciò che concerne le caratteristiche epidemiologiche dei casi di sarcoma di Kaposi associati ad AIDS, è stato notato che circa il 90% dei casi appartiene al gruppo degli omosessuali e bisessuali, mentre l'incidenza delle neoplasie è assai bassa in pazienti africani, emofilici e nei bambini con AIDS.

Sembra certo che lo sviluppo del sarcoma di Kaposi sia del tutto indipendente dalla immunodeficienza e che nella sua comparsa siano coinvolti altri agenti virali.

Le caratteristiche del sarcoma di Kaposi osservato in pazienti con AIDS sono non del tutto sovrapponibili a quelle della forma non epidemica della neoplasia. Infatti, mentre il sarcoma di Kaposi classico ha bassa incidenza, predilige l'età adulta-senile, sembra limitato a soggetti di ceppo israelita e italiano, si presenta come lesioni papulonodulari localizzate prevalentemente alle estremità e ha un decorso lento e prolungato (v. KAPOSI, MALATTIA DI), la forma epidemica è assai più aggressiva e progressiva con diffusione a organi viscerali in oltre il 70% dei casi (10% nella forma classica). Indipendentemente dal tipo, l'istologia del sarcoma di Kaposi rimane quella che era già conosciuta: proliferazione vascolare e cellule neoplastiche fusiformi in una rete di fibre reticolari (fig. 8).

Fig. 8. Biopsia cutanea, eseguita a livello delle lesioni nodulari dell'avambraccio, in un caso di sarcoma di Kaposi in corso di AIDS. (*Osservazione S. Resta*).

Oltre al sarcoma di Kaposi, *vari tipi di linfomi* sono stati descritti in pazienti con AIDS: linfoma non-Hodgkin, linfoma di Burkitt, linfoma immunoblastico, linfoma linfoblastico, linfoma di Hodgkin, linfoma linfocitico plasmocitoide, plasmocitoma. È da sottolineare la netta prevalenza dei linfomi B in questi pazienti.

Tra le altre neoplasie osservate, specialmente in omosessuali, sono da ricordare carcinomi a cellule squamose della lingua e carcinoma del retto. Considerato il fatto che queste due ultime neoplasie sono state riconosciute in omosessuali non infetti con HIV, e già dal 1970, si ritiene che rappresentino soltanto un rischio legato alle abitudini di vita e non correlato all'AIDS, per cui il loro riconoscimento va ritenuto coincidentale.

La terapia del sarcoma di Kaposi (e di altre neoplasie) è molto problematica per la presenza, nell'AIDS, dell'immunodepressione, delle infezioni opportunistiche e dell'azione immunosoppressiva degli stessi farmaci impiegati. Attualmente, il trattamento del sarcoma di Kaposi prevede l'impiego di cicli sostenuti di interferone, di vinblastina o di derivati della podofillotossina (VP16: etoposide), in genere con limitati benefici in senso prognostico.

Patologia neurologica diretta

È di epoca relativamente recente (Shaw *et al.*, 1985) il riconoscimento di una patologia neurologica dell'AIDS interamente legata all'attività citopatogena dell'HIV.

Quindi, accanto alle manifestazioni neurologiche da toxoplasmosi, criptococcosi, neoplasie linfatiche e infezioni da citomegalovirus, bisogna tener presente, in pazienti con AIDS, la possibilità di encefaliti, mielopatia (associata a degenerazione vacuolare, con paraparesi, atassia e incontinenza), neuropatie periferiche dovute al retrovirus responsabile dell'AIDS. In effetti, fino ad un recente passato, un discreto numero di pazienti con

Digitized by Google

AIDS o caratterizzati da segni e sintomi correlati con la sindrome AIDS (ARC = *AIDS-Related Complex*) veniva affidato alle cure del neuropsichiatra per una sintomatologia etichettata genericamente come «depressione» che in realtà si è dimostrata far parte delle manifestazioni neurologiche precoci da infezioni dirette da HIV del S.N.C.

In particolare l'encefalite da HIV è caratterizzata da segni e sintomi di demenza con anomalie della funzione motoria, alterazioni delle funzioni integrative e del linguaggio, anomalie della memoria (*AIDS dementia complex*); l'esame elettroencefalografico risulta comunemente alterato, la T.A.C. cerebrale con doppio contrasto può mostrare alterazioni focali e l'esame con la RMN può mettere in evidenza aree diffuse di ipodensità al confine tra sostanza bianca e grigia; anche la tomografia a emissione di positroni (PET) trova utile impiego nello studio delle lesioni cerebrali da HIV (Yarchoan *et al.*, 1987). L'esame del liquor, sebbene privo di specificità, risulta anormale in più di un terzo dei casi (aumento dei linfociti, dei linfociti atipici e delle proteine). L'esame istologico del tessuto cerebrale in questi casi dimostra la presenza di noduli microgliali, cellule giganti e infiltrati infiammatori perivasali. Il virus si è dimostrato capace di infettare *in vitro* le cellule gliali.

Trattamento e profilassi dell'infezione da HIV

Sono stati finora fatti vari tentativi per curare o controllare l'infezione da HIV senza ottenere tuttavia grande successo (tab. XI).

TAB. XI. APPROCCI TERAPEUTICI E PROFILATTICI DELL'INFEZIONE DA HIV

1) Farmaci antivirali/antibiotici inibenti la trascrittasi inversa e immunomodulanti:	
analoghi nucleosidici:	ribavirina
	3'-azido-3'-deossitimidina (AZT)
	2'-3'-dideossicitidina (dd Cyd)
miscellanea:	suramina
	ac. fosfonoformico
	antimonio tungstato
	rifabutina
	ditiocarb
	3-timosina
	α-interferone
	γ-interferone
	IL-2
2) Terapia ricostitutrice:	trapianto di midollo
	trasfusione di linfociti
3) Profilassi vaccinale:	vaccino a subunità
	vaccino ricombinante

Nella maggior parte dei *trials* clinici finora realizzati è stata posta in evidenza l'estrema labilità e temporaneità del miglioramento clinico e biologico, in termini di riduzione della viremia, indotto da farmaci antivirali inibitori della trascrittasi inversa. Al momento dell'interruzione del trattamento farmacologico, per sopravvenute tossicità o reazioni di intolleranza, si assiste invariabilmente a un effetto *rebound* con immediato aumento della viremia e declino delle condizioni generali del paziente.

Una qualche speranza di poter controllare farmacologicamente l'infezione da HIV, è stata recentemente offerta dall'AZT (3'-azido-3'-deossitimidina). I risultati di alcuni dei *trials* clinici iniziati circa un anno fa sono stati finalmente pubblicati (Yarchoan R. *et al.*, 1986) e sembrano prospettare una risoluzione del problema, seppure temporanea. I protocolli sperimentati finora con questo farmaco, che è un rappresentante del gruppo degli analoghi nucleosidici, hanno previsto la comparazione di preparati somministrati per e. v. e *per os* a vari dosaggi. Appare dalle informazioni ottenute che AZT è in grado di essere bene assorbita nell'intestino e che a dosi ritenute terapeutiche i soli effetti collaterali registrabili consisterebbero in cefalea e depressione midollare (reversibile con l'interruzione del trattamento). In assoluto, AZT è in grado di ricostituire, seppure parzialmente, il patrimonio circolante di T-linfociti della classe *helper* in pazienti con AIDS o ARC; in alcuni casi fino all'ottenimento della positivizzazione dei test cutanei di immunità ritardata. Alcuni dei soggetti trattati hanno mostrato miglioramento delle condizioni generali con aumento del peso corporeo, guarigione clinica da infezioni opportunistiche tipo candidiasi o diarree croniche. È da segnalare che Yarchoan *et al.* (1987) hanno ottenuto la reversibilità delle anormalità neurologiche in 3 pazienti su 4 trattati con AZT. Anche se l'AZT non rappresenta la definitiva soluzione al problema dell'infezione da HIV, i risultati finora ottenuti in ambito sperimentale clinico fanno prospettare una prossima applicazione su più vasta scala di questo farmaco, in attesa di vedere realizzata la speranza di un vaccino o di una terapia radicale della condizione di immunodeficienza.

Ancora pochi concreti passi avanti sono stati osservati nel settore profilattico, anche se sono già in corso di valutazione clinica alcuni vaccini sperimentali. Tutti i tentativi di realizzare un vaccino efficace sono stati finora frustrati dall'incredibile variabilità del virus e dal mancato riconoscimento di un antigene che, mantenendo caratteri costanti, presenti sufficiente immunogenicità e assicuri la produzione di adeguati livelli di *anticorpi neutralizzanti*.

Prognosi

In considerazione del fatto che non si è ancora realizzato alcun consistente passo avanti nella ricerca per una cura o per lo meno nel controllo dell'infezione da HIV, il trattamento delle infezioni opportunistiche può prolungare la sopravvivenza, ma non è in grado di modificare il decorso della malattia. La sopravvivenza a 2 anni dall'inizio della diagnosi di AIDS conclamata è valutata ancora intorno al 25%, mentre dei casi diagnosticati 5 anni fa il 100% è deceduto.

Prevenzione

Come abbiamo già detto, non è attualmente disponibile (e non lo sarà probabilmente in tempi brevi) un vaccino per la profilassi dell'infezione da HIV. In queste condizioni, la battaglia contro l'AIDS deve seguire soprattutto la via della *prevenzione* dell'infezione da HIV.

L'OMS (1985) ha individuato in 5 punti la strategia preventiva.

1. *Prevenzione della diffusione dell'infezione nei gruppi ad alto rischio.* – Gli uomini omosessuali o bisessuali devono venir opportunamente informati dei rischi che corrono, soprattutto in relazione a particolari tipi di rapporto sessuale, e invitati a ridurre il numero dei partner sessuali e a impiegare il preservativo.

I soggetti tossicodipendenti devono esser informati sull'importanza di evitare l'uso promiscuo di aghi e siringhe.

2. *Prevenzione della diffusione dell'infezione dai soggetti sieropositivi.* – Tali soggetti devono esser informati del rischio che fanno correre ai loro partner, che devono essere a loro volta avvertiti. Devono inoltre evitare assolutamente di procedere a donazioni di sangue, di organi da trapiantare, di sperma.

3. *Prevenzione della diffusione dell'HIV attraverso il sangue e gli emoderivati.* – Prima norma preventiva è quella di non consentire donazioni di sangue da parte di soggetti appartenenti a gruppi ad alto rischio (omosessuali, tossicodipendenti). È necessaria poi l'esecuzione, sul sangue donato, di uno *screening* per la ricerca di anticorpi anti-HIV. I preparati antiemofilici sono tra quelli che più facilmente contengono il virus HIV: devono pertanto esser preparati con particolare cura, selezionando il materiale di partenza e sottoponendo il prodotto al trattamento al calore (v. sopra).

4. *Prevenzione della diffusione dell'infezione dai gruppi a rischio al resto della collettività.* – L'opinione pubblica deve esser informata del rischio di contatti sessuali tra donne e uomini bisessuali o tossicodipendenti.

Digitized b

5. *Prevenzione della diffusione dell'infezione al personale sanitario.* – Le misure utilizzate per evitare la trasmissione del virus dell'epatite B sono più che largamente sufficienti a evitare l'infezione da HIV: oltretutto, come abbiamo già detto (col. 351), non si ha evidenza alcuna nella letteratura di infezione insorta in medici e paramedici addetti alla cura di pazienti affetti da AIDS conclamata, a parte i casi collegati con puntura o con ferita da ago o da bisturi infetti.

Problemi psicologici e sociali

L'AIDS, per la gravità della prognosi e per i risvolti sociali della malattia, comporta, per chi ne è affetto, tutta una serie di problemi psicologici tali da richiedere il massimo supporto e attenzione da parte del personale, medico e paramedico, addetto alla cura. In questa sede diventa impossibile affrontare tutti gli aspetti legati a questa gravissima condizione (compresi i problemi del riconoscimento della «devianza», del senso di colpa [malati di AIDS da trasfusione a parte] e della depressione che affliggono i malati di AIDS, etc.) per cui rinviamo al testo elaborato dalla Infectious Diseases Society of America (1986) che detta le linee guida per il personale medico e paramedico per la prevenzione, per le indagini di *screening*, per il trattamento, terapeutico e psicologico, dei malati di AIDS. Nel documento è dedicato largo spazio anche alla responsabilità, etica e morale, di proteggere gli aspetti confidenziali del rapporto del medico con il malato.

Bibliografia

Aiuti F. *et al., Medicina - Riv. EMI*, 1984, **4**, 383.
Balsano F., Ippolito G., Ortona L., Galli M., *Malattie a trasmissione sessuale*, Simposi di Aggiornamento, I Clinica Medica, Univ. di Roma, 26 mar. 1987.
Barré-Sinoussi F. *et al., Science*, 1983, **220**, 868.
Bowen D. L. *et al., Ann. Intern. Med.*, 1985, **103**, 704.
Brun-Vezinet F. *et al., Lancet*, 1987, **1**, 128.
Castello G. *et al., Sindrome da immunodeficienza acquisita e sarcoma di Kaposi (AIDS/KS)*, 1986, USES, Firenze.
Center for Infectious Disease (CCDC), *Ann. Intern. Med.*, 1986, **105**, 234.
Chavel F. *et al., C. R. Acad. Sci. Paris*, 1986, **13**, 485.
Collaborative PHPG Treatment Study Group, *N. Engl. J. Med.*, 1986, **314**, 1133.
Devita V. T. (moderator) *et al., N. I. H. Conference: Developmental Therapeutics and the Acquired Immunodeficiency Syndrome*, in *Ann. Intern. Med.*, 1987, **106**, 568.
Fauci A. S. *et al., The Acquired Immunodeficiency Syndrome: An Update*, in *Ann. Intern. Med.*, 1985, **102**, 800-813.
Francis D. P. *et al., N. Engl. J. Med.*, 1985, **313**, 1586.
Gallo R. C. *et al., Science*, 1984, **224**, 500.
Gallo R. L., *Le Scienze*, 1987, **38**, 30.
Greco D., *Epidemiologia dell'AIDS*, in Castello G. *et al., Sindrome da immunodeficienza acquisita e sarcoma di Kaposi*, 1986, USES, Firenze.
Groopman J. E. *et al., Science*, 1984, **226**, 447.
Hansen K. S. *et al., Emerg. Med. Clin. North Am.*, 1985, **3**, **(1)**, 3-23.
Infectious Diseases Society of America, *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, in *J. Infect. Dis.*, 1986, **154**, 1-9.
International Conference on Acquired Immunodeficiency Syndrome, *Ann. Intern. Med.*, 1985, **103**, 653-790.
Levy R. U. *et al., J. Neurosurg.*, 1985, **62**, 475, *bibl.*
Mayer K. H. *et al., Ann. Intern. Med.*, 1986, **104**, 194.
Ortona L. *et al., Medicina - Riv. EMI*, 1985, **5**, 335.
Peterman T. A. *et al., Epidemiol. Rev.*, 1985, **7**, 1-21.
Polk B. F. *et al., N. Engl. J. Med.*, 1987, **316**, 61.
Redfield R. R. *et al., N. Engl. J. Med.*, 1986, **314**, 134.
Resta S., *Medicina - Riv. EMI*, 1984, **4**, 391.
Resta S., *Medicina - Riv. EMI*, 1986, **6**, 23.
Shaw G. M. *et al., Science*, 1985, **227**, 177.
Sivac S. L. *et al., Am. J. Clin. Pathol.*, 1986, **85**, 700.
Tuazon C. U., Labriola A. M., *Drugs*, 1987, **33**, 66-68.
Vogt M. W., *Ann. Intern. Med.*, 1987, **106**, 380.
WHO, Office for European Region, *Guidelines on AIDS in Europe*, 1985, Geneva.
Yarchoan R. *et al., Lancet*, 1986, **1**, 575-580.
Yarchoan R., Broder S., *Progress in the development of antiviral therapy for HTLV-III associated diseases*, in De Vita V. T., Helman S., Rosenberg S. A. eds., *Important advances in oncology*, 1987, Lippincott, Philadelphia.
Yarchoan R. *et al., Lancet*, 1987, **1**, 132.

SILVIA RESTA E STEFANO VELLA

SINERGISMO FARMACOLOGICO

F. *synergie pharmacologique*. - I. *pharmacological synergism*. - T. *pharmakologischer Synergismus*. - S. *sinergismo farmacológico*.

Sinergismo etimologicamente indica l'associazione tra più sostanze, intendendosi che le sostanze in questione agiscano, almeno in parte, nello stesso senso (e non come antagonisti).

Il caso più facile da trattare è quello rappresentato da due sostanze o farmaci. Si hanno in questo caso 3 variabili: l'effetto, la quantità (o concentrazione) del primo farmaco (x_1) e quella del secondo farmaco (x_2). La loro relazione deve essere descritta in uno spazio tridimensionale, nel quale una superficie descrive l'effetto ottenuto da ciascuna combinazione di x_1 e di x_2. Un piano corrispondente a un dato effetto taglia tale superficie lungo una linea, detta isobola; come in cartografia, varie isobole (per i vari effetti) possono essere riportate in un diagramma bidimensionale e questa è la rappresentazione più comunemente usata per rappresentare il s. Con questa rappresentazione si evita di introdurre la relazione (non lineare) tra la concentrazione (o la dose) di un farmaco e l'effetto.

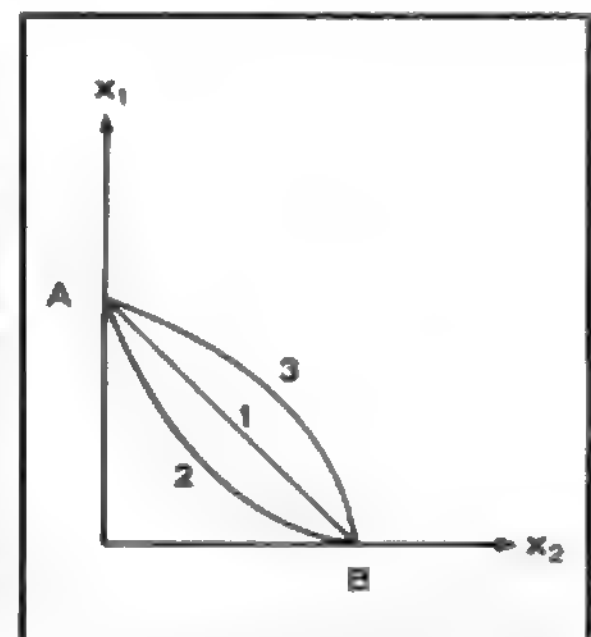
In questo caso il modello utilizzato è quello proposto da Bürgi: i due farmaci possono agire (nello stesso senso) sullo stesso recettore, oppure su due recettori differenti (ma con risposte analoghe); in quest'ultimo caso è pure ipotizzabile la situazione in cui ciascun farmaco si comporta anche da antagonista competitivo rispetto all'altro. Questi 3 casi corrispondono ai 3 tipi di s.: 1) *s. di somma*, o *additivo*; 2) *s. con potenziamento*; 3) *s. con degradazione*.

Questi 3 tipi di s. corrispondono alle tre isobole rappresentate nella fig. 1 (diagramma di Loewe).

Uno svantaggio degli isobologrammi è dato dal grande numero di misure richieste. Altre rappresentazioni usate sono l'analisi probitale (Finney), oppure ancora il grafico dell'effetto mediano (Chou, Talalay) oppure il metodo del prodotto frazionale (Webb).

È poi possibile formulare modelli più complessi, per la cui soluzione, come pure per i casi già ricordati, sono utilmente impiegati metodi di calcolo automatico.

I problemi del s. presentano notevole interesse pratico; data la difficoltà di giustificare e di ben caratterizzare l'associazione di farmaci a dosi fisse in una specialità, si nota una tendenza a produrre preparazioni con un solo componente. Le associazioni più interessanti sono quelle che dimostrano un s. con potenziamento (nel qual caso si

Fig. 1. Diagramma di Loewe (isobologramma) per lo studio del s. del farmaco x_1 associato al farmaco x_2: A e B = determinato effetto (ad es. 50%) di x_1 e di x_2. Si ottiene la retta 1 nel caso del s. additivo (o di somma), la curva a concavità verso l'alto (2) nel caso del s. con potenziamento e la curva a concavità verso il basso (3) nel caso del s. con degradazione.

possono ridurre le dosi ed eventualmente gli effetti collaterali).

Possibili esempi di questo tipo si hanno in varie associazioni a dosi fisse nelle varie specialità farmaceutiche del commercio, che vanno dai vari analgesici non narcotici all'associazione tra idroclorotiazide e amiloride (un diuretico, quest'ultimo, risparmiatore di potassio), alle associazioni tra diuretici e betabloccanti e tra diuretici e inibitori dell'enzima di conversione (nella terapia della ipertensione) e così via.

Si deve osservare che raramente è dimostrato, in tali casi, un s. con potenziamento lungo le linee prima indicate (anche per la complessità dei disegni sperimentali clinici necessari), per cui molte associazioni sono giustificate prevalentemente dalla comodità della prescrizione (anche per favorire l'aderenza del paziente alla prescrizione).

Una particolare posizione spetta alle associazioni tra antibiotici o tra chemioterapici; in questo caso, accanto all'aumento di potenza (come si ha in associazioni tra cefalosporine e aminoglicosidici), si cerca l'ampliamento dello spettro antibatterico o la ridotta probabilità di comparsa di resistenza o di superinfezioni.

Quest'ultimo caso rappresenta la regola nel caso della terapia antitubercolare, come pure nella terapia antitumorale. Si tratta, in questi casi, di associazioni effettuate dal medico secondo determinati protocolli e non a dosi fisse. Un noto esempio, invece, di associazione a dosi fisse è quello costituito da una dose di trimetoprim associata a una dose di sulfametossazolo (un sulfamidico), in cui si realizza un blocco sequenziale della biosintesi batterica degli acidi nucleici, con possibile ampliamento dello spettro e dell'attività. Un altro caso di associazione a dosi fisse è dato dalla combinazione di amoxicillina e un inibitore delle betalattamasi (ac. clavulanico oppure sulbactam).

Notevole interesse presenta il s. anche per quanto riguarda gli effetti tossici (ad es., nel campo degli insetticidi) (Chou, Talalay); notevole importanza pratica (anche se di difficile studio) ha poi il s. nel campo dei carcinogeni (e in particolare di quelli ambientali).

Bibliografia

Chou T.-C., Talalay P., *Trends Pharmacol. Sci*, 1983, **4**, 450.
Finney D. J., *Probit Analysis*, 1952, 2 ed., Cambridge Univ. Press, Cambridge, p. 146.
Loewe S., *Pharmacol. Rev.*, 1957, **9**, 237.
Webb J. L., in *Enzyme and Metabolism Inhibitors*, I, 1983, Academic Press, New York, pp. 66; 487.

GIORGIO SEGRE

SINESTESIA

F. *synesthésie.* - I. *synesthesia.* - T. *Mitempfindung; Synästhesie.* - S. *sinestesia.*

Il termine *sinestesia* (ben noto anche nelle analisi del linguaggio letterario e, in particolare, poetico) non è inteso, nella letteratura medica, con significato univoco, ma è classicamente usato a indicare quel fenomeno per cui la stimolazione di un canale sensoriale o sensitivo produce, oltre alla percezione specifica nel canale attivato, anche una percezione in un altro o più canali. Il fenomeno può manifestarsi in persone normali, specialmente giovani; tuttavia esso si riscontra con una certa frequenza in alcune condizioni patologiche, in particolare nell'intossicazione da mescalina.

Si ha il più spesso la s. acustico-ottica come nell'*audizione colorata*, per la quale uno stimolo sonoro determina nel soggetto, associata alla percezione specifica del suono, la percezione di un colore; in questo caso di solito l'azione induttrice è espletata dai singoli fonemi, da sillabe o da parole e le immagini indotte consistono in visioni di luci di varia forma e colore (si ha allora il cosiddetto *fotismo*), oppure di figure complesse, più o meno definite, di oggetti o di persone. Sono peraltro descritte s. nelle stimolazioni sensoriali specifiche del canale ottico (*sinopsie*): associate alle immagini ottiche si verificano percezioni acustiche, tattili, termiche o dolorifiche.

Il contenuto percettivo sinestesico sembra possa risentire, in alcune situazioni, dell'influenza delle condizioni temporali e spaziali di stimolazione.

Il fenomeno fa pensare alla possibilità di relazioni funzionali tra le diverse sfere sensitivo-sensoriali, nelle quali, tuttavia, avrebbe fondamentale importanza il condizionamento associativo tra diverse sensazioni stabilitosi con esperienze ripetute di analogo contenuto.

È stato prospettato che nel sogno si verifichi un'utilizzazione sinestesica di stimoli dell'ambiente esterno.

In neurologia il termine *s.* è anche usato a indicare un disturbo percettivo di localizzazione per cui uno stimolo sensitivo superficiale o profondo portato in una data regione del corpo è percepito sia nella sede di stimolazione che in una zona lontana, venendo a costituire in tal modo una forma di disestesia spaziale. In questo caso, come per le disestesie in genere, la s. può essere indicativa di lesione a livello cortico-sottocorticale delle strutture sensitive, ma può anche riscontrarsi in affezioni periferiche.

Bibliografia

De Jong R. N., *The Neurologic Examination*, 1979, Harper & Row, New York.
Fabri S., *Manuale di semeiotica neurologica*, 1983, Editoriale Romana, Roma.
Vallejo-Nágera A., *Tratado de Psiquiatría*, 1948, Salvat, Barcelona.
Zerbi F., *Fisiopatologia della sensibilità*, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, parte XIII/1, 1973, 2 ed., USES, Firenze, p. 193.

SABATINO FABRI

SINFISI PUBICA: v. ARTICOLAZIONI (II, 1024); BACINO OSSEO (II, 1824); SPORT, MEDICINA DELLO.

SINGHIOZZO

F. *hoquet.* - I. *hiccup; hiccough.* - T. *Schlucken; Schluckauf; Schluckzen; Singultus.* - S. *hipo.*

Il movimento respiratorio atipico, che prende il nome di *singhiozzo* o *singulto*, trova la sua collocazione nel gruppo degli *spasmi respiratori*, come lo starnuto (v.), la tosse (v.), lo sbadiglio (v.), il riso, il pianto e il grido. Esso consiste in una contrazione spasmodica ripetitiva del diaframma e dei muscoli intercostali esterni (inspiratori) cui si associa una brusca parziale chiusura della glottide, per cui l'aria aspirata con violenza attraverso la ristretta fessura, dà luogo a un rumore caratteristico e a una particolare sensazione (cfr. Bell *et al.*, 1980).

Per Jacquez (1979) il s. ha origine centrale e vie separate da quelle interessate al controllo ritmico della respirazione, che, però, si articolano con la stessa via finale dei motoneuroni respiratori. In tal modo il s. compete con l'*input* ritmico respiratorio e lo domina ogni volta che compare. Non si tratterebbe di quel respiro aumentato che può essere provocato da un'inspirazione profonda e che rientra nel ben noto fenomeno comunemente indicato come «riflesso paradosso di Head».

Roger e Schulmann (1921), Peiper (1930), analizzando il s. nell'uomo col metodo grafico hanno messo in evi-

denza che l'inspirazione brusca e spasmodica del s. è preceduta da una rapida espirazione. Si tratterebbe, per Roger e Schulmann, di un doppio spasmo, il primo espiratorio che passa inosservato e che solo il metodo grafico è in grado di rilevare, il secondo inspiratorio che si accompagna allo spasmo della glottide.

Il s., che può essere un fenomeno transitorio e benigno, può insorgere per affezioni del S.N.C. (encefaliti, meningiti, neoplasie, emorragie, aneurismi, etc.); per cause riflesse: *a*) malattie di organi toracici (pleuriti, pericarditi, aneurismi dell'aorta, metastasi linfoghiandolari, etc.); *b*) malattie di organi addominali in contatto o meno col diaframma. Tra questi va tenuto presente in modo particolare lo stomaco: infatti l'ingestione troppo rapida di cibi e di bevande o di alimenti irritanti, o troppo caldi o troppo freddi, nonché di bevande a elevato tenore alcolico, può provocare il s.

Il s. può essere presente nell'aerofagia, nelle affezioni dell'esofago, delle vie biliari e del pancreas, nelle peritoniti, etc.

L'irritazione dei nervi frenici può anch'essa dare origine a s. persistente.

Abbastanza frequente è il *s. isterico*, che più comunemente insorge dopo eccitamento psichico e, talvolta, spontaneamente; esso si accompagna o meno al pianto e può perdurare, con brevi interruzioni, per settimane o anche per mesi. Questo tipo di s. non va confuso con il s. che compare nelle malattie cerebrali.

Bibliografia

Bell G. H., Emslie-Smith D., Paterson C. R., *Textbook of Physiology*, 1980, 10 ed., Churchill Livingstone, Edinburg.
Jacquez J. A., *Respiratory Physiology*, 1979, Hemisphere Publish. Co., McGraw-Hill, New York.
Peiper A., *Monatschr. Kinderheilkd.*, 1930, **48**, 451.
Roger H., Schulmann E., *Presse Méd.*, 1921, **29**, 161.

ALDO GIACHETTI

SINOVIA

Sin.: liquido sinoviale. F. *synovie*. - I. *synovia; sinovial fluid*. - T. *Gelenkschmiere; Synovia*. - S. *sinovia*.

Col termine di *sinovia* (coniato in lat., *synovia*, da Paracelso), o *liquido sinoviale*, si definisce il liquido viscoso torbido e giallastro che umetta le superfici articolari favorendone lo scorrimento. La s. è prodotta dalla membrana sinoviale (v. ARTICOLAZIONI, II, 1039).

La sua funzione è quella di provvedere alla nutrizione delle strutture articolari cartilaginee mediante imbibizione di quest'ultime e di favorirne, al contempo, il reciproco scivolamento.

La sua azione lubrificante si verificherebbe secondo i seguenti meccanismi teorici (Golding).

1) Lubrificazione dinamica «a velo liquido»: uno spesso velo di liquido sinoviale s'insinua, durante i movimenti, fra le superfici articolari producendo una pressione che tende a separare dette superfici.

2) Lubrificazione «di confine»; ogni capo articolare è ricoperto da un sottile velo di s. che si congiunge con quello del capo articolare opposto.

3) Lubrificazione «a pianto»: il liquido viene spremuto dalla cartilagine e rimpiazza quello che è stato precedentemente spinto a uscirne.

4) Lubrificazione «a spinta»: durante il carico la quota di dialisato plasmatico della s. viene sospinta all'esterno mentre i complessi proteine-ac. ialuronico formano una pellicola viscosa in corrispondenza delle depressioni della cartilagine articolare.

Di per sé, il liquido sinoviale si presenta, in condizioni fisiologiche, molto scarso (nel ginocchio circa 5 cm^3), ha un peso specifico variante da 1010 a 1012, pH 7,4-7,8, viscosità media relativa 230, glicoso 0,05-0,09 g/100 ml, urea e ac. urico lievemente inferiori ai tassi sierici; le proteine totali sono presenti nella misura di 1-2 g/100 ml (albumine meno di 1 g/100 ml, globuline meno di 0,5 g/100 ml). Le cellule variano da 10 a 200 per mm^3 (polimorfonucleati in media 6%, mononucleati 70%, sinoviociti 5%) (Golding).

La s. è composta quindi da un dializzato di plasma ematico, cellule e mucina con presenza di tutti gli elementi disciolti nel plasma in concentrazione molto simile a quest'ultimo. Le proteine plasmatiche, invece, a causa delle loro dimensioni, non possono attraversare le pareti capillari e pertanto, come già abbiamo notato, hanno una concentrazione molto bassa.

L'altro componente fondamentale della s., la mucina, deriva dalla combinazione di una proteina e dell'ac. ialuronico che conferisce la massima viscosità al liquido sinoviale.

La composizione fisiologica della s. viene naturalmente alterata in conseguenza di condizioni patologiche: facendo principalmente riferimento alla presenza cellulare si possono distinguere tre particolari casi.

a) Nelle artropatie postraumatiche, nelle artrosi e in corso di lupus eritematode, il liquido sinoviale aumenta solo quantitativamente senza grosse modificazioni qualitative.

b) Nelle artriti settiche il numero delle cellule aumenta sino a parecchie decine di migliaia per mm^3, con incremento particolare della quota dei polinucleati (70-80%).

c) Nelle forme reumatiche si verificano quadri intermedi ai precedenti, con avvicinamento, nelle fasi acute al tipo settico, in quelle di remissione al tipo artrosico.

Bibliografia

Blau S. P., *Il liquido sinoviale*, in *Patologia del ginocchio*, vol. 5, n. 4, Pensiero Scientifico, Roma.
De Seze S., Ryckewaert A., *Malattie delle ossa e delle articolazioni*, 1985, Gaggi, Bologna.
Golding D. N., *Lineamenti di reumatologia*, 1977, Lombardo, Roma.

FRANCO GHISELLINI

SINOVIALE MEMBRANA: V. ARTICOLAZIONI (II, 1039).

SINOVITE

F. *synovite*. - I. *synovitis*. - T. *Synovitis*. - S. *sinovitis*.

La costituzione stessa della membrana sinoviale (v. ARTICOLAZIONI), così ricca di istiociti, spiega come essa prenda parte attiva ai processi flogistici articolari qualunque ne sia l'origine. L'etiologia può essere infatti la più varia, essendo chiamate in causa lesioni traumatiche, infezioni specifiche e aspecifiche, sindromi metaboliche, allergiche, neoplastiche, etc.

La stretta somiglianza anatomica e funzionale fra membrana sinoviale articolare e guaine tendinee spiega, d'altro canto, come, in patologia, le sinoviti vere e proprie e le tenosinoviti siano usualmente accomunate: essendo queste ultime trattate in un capitolo a loro dedicato nella voce TENDINI E GUAINE TENDINEE, ricorderemo qui brevemente gli aspetti più salienti delle s.

Digitized by Google

Va comunque precisato che gli intimi rapporti che esistono fra la membrana sinoviale e le altre componenti articolari rendono assai sfumato il concetto di quest'affezione poiché è spesso impossibile stabilire se e quando il processo patologico interessi *sensu strictu* la sola membrana sinoviale o coinvolga tutta l'articolazione sotto forma di artrite.

Secondo la patologia classica, le s., con riguardo specialmente agli aspetti macroscopici, si dividono in: s. sierosa, s. sierofibrinosa, s. a granuli orizoidei, s. villosa, s. connettivo-iperplastica, s. xantomatosa, etc., oltre alle s. specifiche pure, come quelle di natura tubercolare.

Più che a tale classica distinzione converrebbe forse attenersi a un criterio clinicamente più pratico suddividendo queste affezioni soprattutto in base alle caratteristiche del liquido sinoviale che in esse è possibile reperire.

Esistono così s. in cui è possibile aspirare liquido solo quantitativamente aumentato con presenza cellulare molto modesta (al disotto di 2000-3000 elementi per mm^3), come si verifica nelle s. traumatiche, in quelle di origine artrosica o nel lupus eritematoso sistemico.

Altre volte è possibile aspirare un liquido di tipo infiammatorio (contenuto proteico elevato, diminuzione del glicoso, cellule numerose, ma non superiori alle 20.000-30.000 per mm^3) come, ad es., nell'artrite reumatoide e nelle forme similreumatoidi.

Infine, in caso di vere s. infettive, il liquido sinoviale o sinovia (v.) si caratterizza per la notevole diminuzione del glicoso, ma soprattutto per l'aumento considerevole della quota cellulare (oltre 50.000 unità per mm^3).

Va comunque considerato che tutte o gran parte di queste s. fanno parte di quadri patologici ben stabiliti e sono di conseguenza trattate in altri capitoli (artrite reumatoide, artrosi, tbc osteoarticolare, etc.).

È più opportuno quindi considerare brevemente quelle forme che sono difficilmente inquadrabili quali la s. acuta postraumatica e la s. villonodulare pigmentosa.

Sinovite acuta postraumatica. – Più che di una vera e propria affezione definita, si tratta della risposta della membrana sinoviale a una lesione traumatica. Nei casi più lievi v'è solo una reazione per aumento di quantità del liquido sinoviale normalmente presente nell'articolazione. Nei casi in cui vi sia stata una lesione di parti vascolarizzate (osso o formazioni capsulolegamentose) è presente anche sangue (emartro) in quantità più o meno accentuata. Se il versamento è modesto o se, comunque, viene rimosso mediante aspirazione (artrocentesi), il suo riassorbimento è totale con ripresa articolare completa. In seguito a versamenti abbondanti con conseguente limitazione della capacità di riassorbimento e di fagocitosi della membrana sinoviale, la precipitazione di proteine ematiche e la formazione di fibrina possono indurre la formazione di aderenze limitanti il gioco articolare. Tale tipo di s. e i suoi postumi sono più frequenti ed evidenti a livello dell'articolazione del ginocchio. Il trattamento della s. acuta si basa sul riposo, sull'applicazione di ghiaccio, sull'esecuzione dell'artrocentesi in caso di versamento imponente e sull'eventuale, breve (7-10 giorni), immobilizzazione dell'articolazione seguita da esercizi di recupero funzionale.

Sinovite villonodulare pigmentosa. – Questa lesione a etiologia ignota, a prognosi benigna, è attualmente ritenuta un processo iperplastico neoplastiforme (Campanacci).

Può colpire le guaine tendinee e le articolazioni e in questo caso interessa quasi esclusivamente il ginocchio e solo eccezionalmente colpisce più di un'articolazione.

Caratterizzata da proliferazione d'istiociti con presenza di colesterolo ed emosiderina, ha inizialmente l'aspetto di un'ipertrofia villosa della sinoviale con comparsa secondaria di masse nodulari con aspetto più decisamente neoplastiforme.

Tali masse possono raggiungere volumi enormi (sino a 1-2 kg di peso) e determinano, di conseguenza, un aumento della radiopacità dei tessuti molli periarticolari. Nei casi datanti da più tempo è possibile osservare, radiograficamente, l'immagine di erosioni dei capi articolari. La terapia si fonda principalmente sulla sinoviectomia, ma le recidive sono abbastanza frequenti per la difficoltà di eseguire nell'articolazione del ginocchio (la più frequentemente interessata) una completa sinoviectomia posteriore. La radioterapia, efficace, può favorire l'insorgenza di un sarcoma da radiazioni (Johnston e coll).

Bibliografia

Blau S. P., *Il liquido sinoviale*, in *Patologia del ginocchio*, vol. 5, n. 4, 1980, Pensiero Scientifico, Roma.
Campanacci M., *Apparato locomotore*, in Businco A., Giunti G., *Anatomia patologica umana*, IX, 1967, Patron, Bologna.
Golding D. N., *Lineamenti di reumatologia*, 1977, Lombardo, Roma.
Johnston A. D., Parisien M. V., *Le neoplasie dei tessuti molli del ginocchio*, in *Patologia del ginocchio*, vol. 5, n. 4, 1980, Pensiero Scientifico, Roma.
Steward M., *Lesioni traumatiche delle articolazioni*, in *La chirurgia ortopedica di Campbell*, vol. 2, 1974, SEU, Roma, p. 10.

FRANCO GHISELLINI

SINUGRAFIA E RADIODIAGNOSTICA DEI SENI PARANASALI

F. *sinugraphie*. - I. *sinography*. - T. *Nebenhöhlenradiographie*. - S. *sinografia*.

Premessa e note di tecnica

Secondo l'accezione letterale del termine con *sinugrafia* si intende una metodica radiologica che consiste nell'opacizzare i seni mascellari mediante mezzi di contrasto iodati idro- o liposolubili.

Con l'ausilio di cannule ricurve — previa premedicazione della mucosa nasale con anestetici e ischemizzanti — si raggiunge lo iato mascellare, introducendo il mezzo di contrasto nella cavità antrale, allo scopo di obiettivare lo spessore e la morfologia delle parti molli endosinusali in funzione della distanza del mezzo di contrasto dalla parete ossea.

Tale manovra diagnostica è dolorosa e mal tollerata dai pazienti; l'avvento di tecniche di *imaging* incruente e meno indaginose, come la tomografia pluridirezionale e quella computerizzata con algoritmi di alta risoluzione, ne hanno sminuito il ruolo, sì da non essere più utilizzata nella routine diagnosticoclinica.

Attualmente, quando il quadro clinico orienti per una patologia flogistica o neoplastica dei seni paranasali, le indagini radiologiche utilizzate sono: l'esame standard, la politomografia e la TC.

L'*esame standard* (fig. 1) comprende numerose proiezioni che possono essere eseguite sia in clinostasi che in stazione eretta; quest'ultima posizione è senza dubbio da preferirsi in quanto consente la documentazione di eventuali livelli idroaerei.

Un esame radiologico corretto delle cavità paranasali comprende 4 fondamentali proiezioni, complementari per le diverse informazioni desumibili; questa indagine diretta va completata routinariamente con un esame politomografico secondo piani frontali.

La proiezione occipitobuccale è la più importante per lo studio dei seni frontali e mascellari.

Il paziente appoggia sulla cassetta radiografica con il

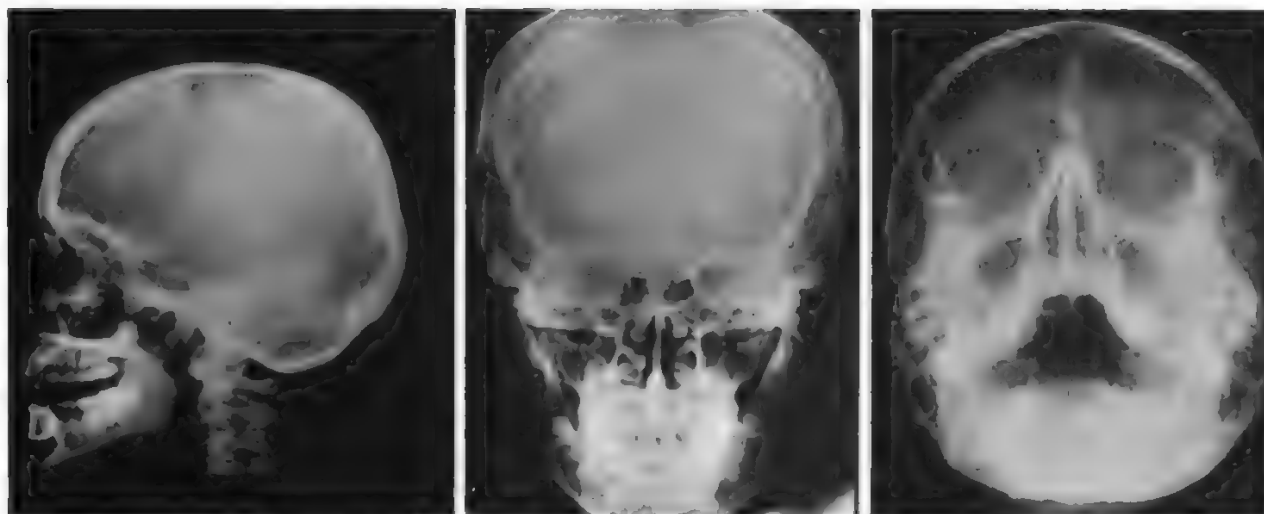



Fig. 1. Indagine radiologica diretta dei seni frontali. *A sinistra*: radiogramma in incidenza laterale. *Al centro*: radiogramma in incidenza occipitofrontale. *A destra*: radiogramma in incidenza occipitobuccale.

mento e il naso; il capo è deflesso e la bocca aperta. Tale proiezione è corretta nel caso in cui i seni mascellari siano liberi dalla sovrapposizione delle rocche petrose, che si proiettano inferiormente alle cavità antrali. Questa incidenza è erroneamente considerata da molti sufficiente allo studio radiologico dei seni paranasali, mentre, a tale scopo, è assolutamente incompleta: il complesso etmoidosfenoidale è infatti mascherato dalla piramide nasale e dal setto.

La proiezione laterale va eseguita rispettando un perfetto parallelismo tra piano sagittale mediano e piano sensibile e non dev'essere mai tralasciata, anche se le cavità aeree paranasali dei due lati appaiono sovrapposte.

Il paziente è in stazione eretta, con la testa ruotata sì da appoggiare l'orecchio del lato in esame sulla cassetta radiografica (provvista di griglia antidiffusione). Il raggio principale, perpendicolare al film, incide circa 2 cm superiormente alla linea orbitomeatale di Reid.

È utile per rilevare eventuali opacità patologiche o livelli liquidi dei seni mascellari e sfenoidali, per valutare la profondità dei seni frontali e la presenza e la base d'impianto di osteomi etmoidali e frontali.

La proiezione frontale (preferibilmente eseguibile in incidenza occipitofrontale) ci fornisce dati utili sul labirinto etmoidale, sui seni sfenoidali e sulle fosse nasali. In essa i seni frontali e i loro recessi sopraorbitari sono ben evidenziati; le rocche petrose sono iscritte nei contorni orbitari, facilitando la visualizzazione delle cavità mascellari.

Il paziente appoggia con la fronte e il dorso del naso sul piano sensibile mediante un movimento di lieve flessione del capo.

È indispensabile mantenere una tangenzialità perfetta tra piano orizzontale tedesco di Francoforte (piano passante per i contorni orbitari inferiori e i condotti uditivi esterni) e pellicola radiografica. Il raggio principale entra a livello dell'occipite (3 cm al disopra della protuberanza occipitale esterna) e fuoriesce all'altezza della radice del naso, nel punto centrale della linea interpupillare (fig. 1).

Nella proiezione assiale submento-vertice di Hirtz il paziente, a capo iperesteso, appoggia sulla cassetta radiografica il punto bregmatico del capo; il piano orizzontale tedesco è parallelo al film. Il raggio principale incide inferiormente al mento e fuoriesce dal *vertex*.

Questa proiezione fornisce ragguagli utilissimi sulle fosse nasali, sulle cellule etmoidali, sulla morfologia dei seni sfenoidali e sui loro eventuali prolungamenti (alari, pterigoidei) e consente la visualizzazione delle fosse pterigomascellari e della parete posteriore dei seni mascellari (fig. 2).

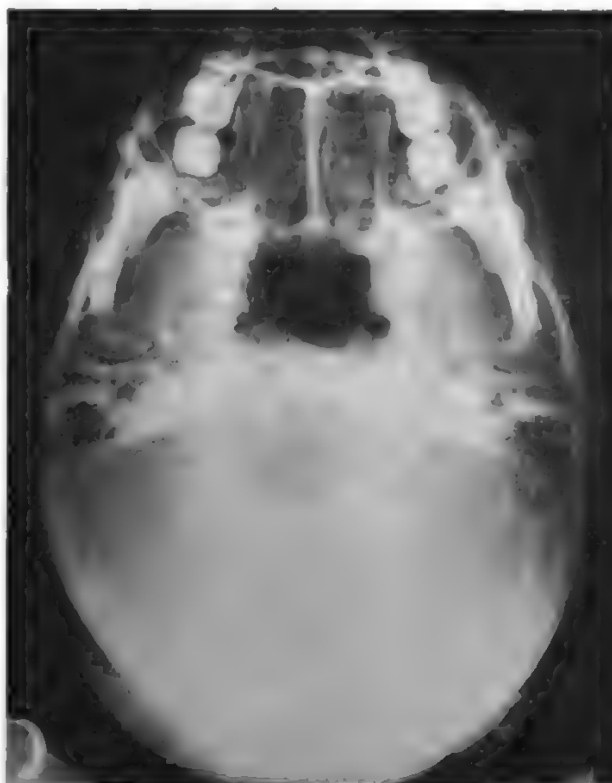



Fig. 2. Radiogramma in incidenza assiale submento-vertice di Hirtz.

Digitized by Google

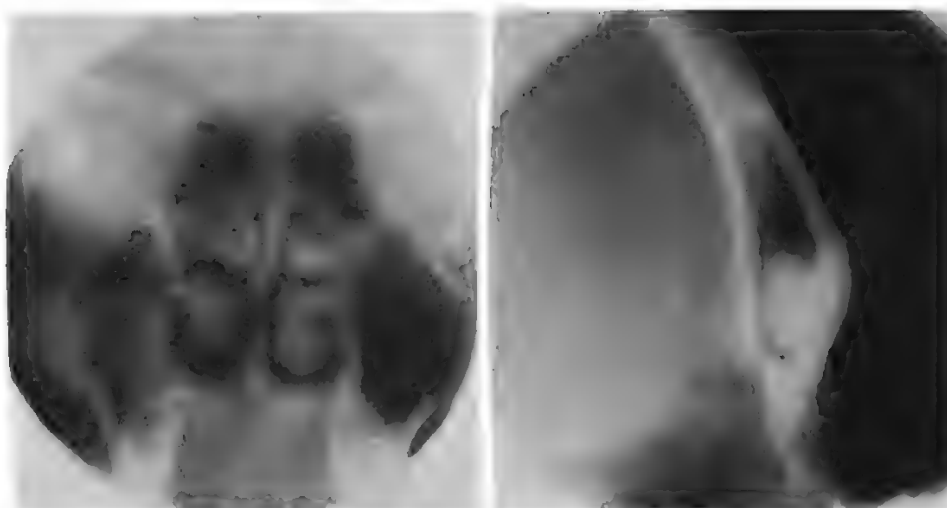



Fig. 3. *A sinistra*: esame politomografico dei seni paranasali in incidenza occipitofrontale. Voluminosa cisti del seno mascellare destro. Normale la trasparenza del labirinto etmoidale d'ambo i lati. *A destra*: esame politomografico in incidenza laterale del seno frontale sinistro. Osteoma con base d'impianto sulla sua parete anteriore.

A tale scopo è opportuno eseguire un ulteriore radiogramma assiale maggiormente inclinato in senso caudocraniale per sfalsare anteriormente la mandibola e dissociare fra loro le linee di Busi, corrispondenti alla linea innominata della grande ala sfenoidale e alla parete posteriore del seno mascellare.

L'esame radiologico dei seni mascellari va sempre completato, come già accennato, da un *esame politomografico* eseguito secondo piani frontali in incidenza occipitofrontale.

Sono sufficienti 4 stratigrammi passanti per i labirinti etmoidali anteriore, medio, posteriore e per i seni sfenoidali.

Gli stratigrammi frontali presentano però — quale limitazione — una scarsa evidenziazione delle pareti antrali anteriore e posteriore e della fossa pterigomascellare, spesso compromesse nella patologia neoplastica.

Ove sussista tale dubbio diagnostico, è opportuno completare l'indagine con una *tomografia* secondo piani laterali e assiali. La stratigrafia laterale visualizza in modo soddisfacente tali strutture, permettendo inoltre di ottenere utili ragguagli circa il pavimento e il tetto dell'orbita, la regione etmoidosfenoidale, il *planum* della fossa cranica anteriore e media, la regione sellare (fig. 3).

La *tomografia assiale computerizzata* offre un'immagine simmetrica della base cranica e del massiccio facciale, consentendo di ottenere preziosi dettagli comparativi sulle orbite, i seni mascellari, le apofisi pterigoidee e sulle fosse pterigomascellari e nasali (fig. 4).

La semeiotica radiologica dei seni paranasali verte essenzialmente sulle modificazioni della normale trasparenza e del tono calcico delle pareti ossee.

Modificazioni della trasparenza

La trasparenza delle cavità sinusali è riferibile all'aria in esse contenuta, che diminuisce in presenza di versamenti liquidi o per ispessimento flogistico o neoplastico della mucosa endosinusale. È ovvio come l'esame tomografico, specie con movimento di cancellazione pluridirezionale (politomografia) possa in tali casi facilitare l'interpretazione del quadro radiologico e permettere un'esatta diagnosi differenziale.

Numerose sono le condizioni patologiche capaci di determinare un *opacamento totale* del seno mascellare: le flogosi acute e croniche, i versamenti ematici postraumatici, le neoplasie benigne e maligne, le cisti e i mucoceli.

Per quanto concerne le cisti e i mucoceli è utile ricordare come la condizione di un opacamento totale sia piuttosto rara, proprio perché a un corretto esame radiologico e soprattutto con la politomografia, è possibile evidenziare porzioni dei seni paranasali — se pur spesso di esigue dimensioni — ancora normalmente aerate.

Gli *opacamenti parziali*, assai più frequenti, sono attribuibili a livello idroaereo o a ispessimento infiammatorio, displasico o neoplastico dei tessuti di rivestimento.

Questo ispessimento ha caratteri polimorfi e può essere concentrico a contorni netti per uno stato edematosocongestizio della mucosa come nelle flogosi allergiche, o plurilobato di tipo polipoide nelle flogosi iperplastiche a evoluzione subacuta o cronica e nelle neoplasie benigne o maligne in stadi iniziali, ove non si apprezzino ancora processi osteolitici delle pareti ossee.

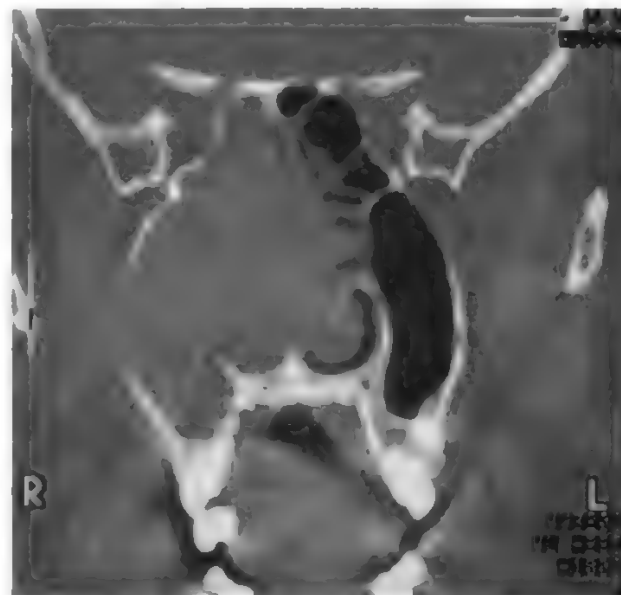



Fig. 4. TC a scansione coronale. Voluminoso processo neoplastico che interessa il seno mascellare, il labirinto etmoidale e la fossa nasale destra. Osteolisi della parete mediale del seno mascellare destro e del setto nasale, che è deviato verso sinistra. Parziale usura della parete anteroesterna del seno mascellare destro.

Digitized by Google

Alterazioni delle pareti ossee

Le usure delle pareti ossee (fig. 4) sono certamente il dato semeiologico saliente nella diagnosi radiologica delle neoplasie delle cavità paranasali, e rappresentano, prima dell'esame bioptico, il dato più significativo per una diagnosi di presunzione.

È utile però ricordare che, anche se raramente, compromissioni di modesta entità delle pareti sinusali con fenomeni osteoporotici accentuati possono mettersi in evidenza in corso di processi sinusitici. Persino nelle neoplasie maligne l'osteolisi può essere solo apparente e può corrispondere a un'intensa decalcificazione con scomparsa dell'immagine radiologica della parete ossea; questa infatti spesso è di nuovo evidenziabile dopo adeguati cicli di terapia radiante.

Estremamente rare sono le affezioni neoplastiche con alterazioni osteoproduttive (sarcomi osteogenici).

V. anche: NASO E SENI PARANASALI, *esame radiologico dei seni paranasali* (X, 25).

Bibliografia

Dolan K. D., *Head Neck Surg.*, 1982, **5**, 52.
Dolan K. D., *Head Neck Surg.*, 1983, **5**, 345.
Dubois P. J., *Radiology*, 1977, **125**, 149.
Guirado C., *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord.)*, 1983, **104**, 19.
Korach G., Vignaud J., *Manuel de techniques radiographiques du crâne*, 1977, Masson, Paris.
Marullo L., *Cranio*, in Turano L., *Trattato di radiodiagnostica*, III, 1969, UTET, Torino.
Vignaud J., *Traité de radiodiagnostic*, XVII, 1974, Masson, Paris.

FERDINANDO D'AMBROSIO

SINUSITI

F. *sinusites.* - I. *sinusitis.* - T. *Sinusitiden.* - S. *sinusitis.*

SOMMARIO

Generalità

Si definiscono *sinusiti* i processi infiammatori che hanno sede nell'interno dei seni paranasali. Questi, detti anche *facciali*, sono veri diverticoli delle fosse nasali, costituiti da cavità ripiene di aria, situate nell'interno dello scheletro craniofacciale. Il loro interno è tappezzato da un rivestimento mucoso, ricco di cellule ciliate e di vasi capillari, continuazione della mucosa nasale.

Le cavità paranasali partecipano alla funzione respiratoria collaborando al condizionamento, alla ventilazione e alla riserva dell'aria; riducono il peso del cranio; interferiscono sull'accrescimento corporeo e sul volume del cranio; proteggono e isolano il cranio e le orbite; collaborano alla funzione olfattoria; assorbono i traumi agenti dall'esterno (Takahashi, 1983).

Vari fattori, quali l'interruzione dello scambio di aria tra cavità paranasali e fosse nasali, la penetrazione di agenti patogeni, l'attenuazione delle difese immunitarie, la riduzione del battito ciliare, determinano l'insorgenza di processi infiammatori acuti e cronici.

Le s. acute insorgono improvvisamente in una o più cavità paranasali, si manifestano con dolore, fuoriuscita di liquido mucoso, purulento, ematico dal naso, a volte con febbre. Si risolvono spontaneamente o dopo adeguata terapia nel volgere di pochi giorni.

Le s. croniche hanno un decorso lento, spesso senza dolore, si manifestano anch'esse con la fuoriuscita di essudato mucopurulento dal naso, si risolvono con terapie farmacologiche o con interventi chirurgici. Se non adeguatamente curate possono dar luogo allo sviluppo di processi di accrescimento a carico della mucosa (granulazioni, polipi) o a complicazioni nei territori circostanti (orbitarie, endocraniche).

Ricordi anatomoclinici

I seni paranasali, pari e pressoché simmetrici, sono disposti 4 per lato. Essi sono: il seno mascellare (o antro di Highmore); il seno etmoidale (denominato anche labirinto etmoidale); il seno frontale; il seno sfenoidale (V. NASO E SENI PARANASALI; figg. 4 e 7). Alla nascita sono presenti il seno mascellare e quello etmoidale; il seno frontale si sviluppa nel 1° o nel 2° anno di vita; il seno sfenoidale compare al 3° anno di vita.

Il seno mascellare è una cavità contenuta nello spessore dell'osso mascellare superiore di ciascun lato, di volume più o meno ampio da individuo a individuo; raggiunge il massimo sviluppo al termine dell'età evolutiva. È costituito da una parete mediale che lo delimita dalla fossa nasale ed è attraversato da un ostio che lo pone in comunicazione con il meato medio; da una parete superiore che lo delimita dalla cavità orbitaria; da una parete anteriore corrispondente alla concavità della fossa canina; da una parete posterolaterale che corrisponde alla tuberosità del mascellare e alla fossa pterigopalatina; da una parete inferiore costituita dal bordo alveolare del mascellare superiore includente le radici dei denti molari e del 2° premolare. La cavità del seno mascellare, definita ai fini clinici «mesostruttura del massiccio facciale» presenta 4 recessi (etmoidale, malare, palatino, alveolare) che vanno attentamente esplorati e bonificati negli interventi chirurgici. L'irrorazione arteriosa è data dai rami dell'arteria mascellare interna, mentre i vasi venosi sono tributari del plesso alveolare e di quello pterigoideo, tra loro anastomizzati e comunicanti anche con la rete venosa endocranica. I vasi linfatici sono tributari dei linfonodi della catena giugulare e della loggia sottomascellare.

Il seno etmoidale è costituito dall'insieme di numerose cavità ossee, più o meno ampie, scavate nella massa laterale dell'osso etmoidale di ciascun lato.

Le cellule si distinguono in anteriori, medie e posteriori. Le posteriori sboccano nel meato superiore, mentre le altre si aprono nel meato medio. Per ben comprendere l'importanza della patologia di questo seno, è necessario rammentare che esso corrisponde in alto con la fossa cranica anteriore e con il seno sfenoidale, in basso con il bordo superiore del seno mascellare, posteriormente con il seno sfenoidale, anteriormente con l'osso proprio del naso e con la branca montante del mascellare superiore, lateralmente con la cavità orbitaria. Il sangue arterioso affluisce attraverso le arterie etmoidali e l'arteria sfenopalatina; il sangue venoso refluisce attraverso la vena oftalmica e il plesso pterigoideo. I vasi linfatici si versano nei linfonodi della catena giugulare, nei prevertebrali e in quelli della fossa pterigopalatina. I rami nervosi sono forniti dalla 1ª branca del nervo trigemino, dal simpatico e dal parasimpatico.

Il seno frontale è situato nello spessore dell'osso frontale da ciascun lato e ha forma piramidale con base triangolare. La parete anteriore è costituita da una robusta parete ossea che corrisponde alla cute della regione sopracciliare. La parete inferiore corrisponde lateralmente all'orbita e medialmente all'*infundibulum*. La parete posteriore, generalmente sottile, corrisponde alla fossa cranica anteriore ed è in rapporto con le meningi dei lobi frontali e con il seno longitudinale superiore. La parete mediale costituisce il setto osseo divisorio che separa il seno di un lato da quello controlaterale. Comunica con la cavità nasale per mezzo di un canale osseo, detto *infundibulum*, o canale naso-

frontale, che sbocca nel meato medio. Le arterie provengono dai vasi della mucosa nasale; le vene, per mezzo di rami perforanti, affluiscono al circolo venoso orbitario, intracranico e sottocutaneo. L'innervazione è data dai rami della 1ª branca del nervo trigemino.

Il seno sfenoidale è situato nel corpo dello sfenoide e ha forma grossolanamente cubica: corrisponde, nella sua parete inferiore, con il rinofaringe e con la porzione posterosuperiore delle fosse nasali. La parete mediale costituisce il setto di separazione tra il seno dei due lati e si continua con la lamina perpendicolare dell'etmoide; la parete laterale è in rapporto posteriormente con il seno cavernoso; la parete superiore corrisponde alla sella turcica nella quale è contenuta l'ipofisi ed è in rapporto con il chiasma ottico e il seno coronario; la parete anteroinferiore è in rapporto con le cellule etmoidali posteriori e presenta l'orifício di comunicazione con la fossa nasale nel meato superiore; la parete posteriore corrisponde alla doccia basilare dell'occipite. L'irrorazione arteriosa è fornita dalla sfenopalatina e dalle etmoidali posteriori; i vasi venosi sono tributari dei seni venosi endocranici.

Dall'insieme dei dati anatomici ben si comprende come il seno etmoidale e quello mascellare rappresentino un «crocevia patologico» di notevole complessità, attraverso il quale le affezioni infiammatorie e neoplastiche del massiccio facciale, del cavo orale e della faringe possono estendersi verso la cavità cranica e le cavità orbitarie.

Etiopatogenesi

In condizioni fisiologiche i seni non sono sterili: essi contengono germi aerobi e anaerobi: i processi infiammatori non si attivano a condizione che: *a*) l'aria contenuta nel seno sia normalmente scambiata con quella delle fosse nasali e abbia una normale pressione parziale di O_2 e CO_2; *b*) la motilità delle ciglia delle cellule di rivestimento abbia un battito frequente (circa 720 colpi/min nel seno mascellare) consentendo il reflusso attraverso gli osti e verso la cavità nasale dei corpi estranei e del muco prodotto dalle cellule mucipare; *c*) il flusso ematico nei capillari mucosi sia contenuto entro valori normali (0,3-0,5 ml/g di tessuto/min); *d*) nelle secrezioni siano contenuti lisozima, enzimi mucolitici, anticorpi IgA (capaci di lisare i virus) e nel sangue circolante siano contenuti anticorpi IgG (efficaci nel neutralizzare i virus).

L'alterazione di uno o più dei citati meccanismi induce l'instaurarsi di un processo infiammatorio. L'occlusione degli osti è la causa più frequente della flogosi sinusale: essa provoca il riassorbimento dell'O_2 contenuto nell'aria del seno, a cui consegue un fenomeno di trasudazione che favorisce lo sviluppo di batteri aerobi e anaerobi. La presenza di germi patogeni, richiamando in superficie i granulociti, provoca la liberazione di enzimi proteolitici i quali danneggiano la mucosa. Virus, batteri e miceti possono giungere nelle cavità paranasali attraverso gli osti ma i virus e i batteri possono giungere anche per via ematica e i batteri per continuità da processi flogistici di tessuti vicini.

Recenti ricerche hanno accertato che i virus presenti in cavità paranasali affette da flogosi sono: il rinovirus (nel 33% dei casi), il virus parainfluenzale 1, 2, 3 (15-20%), il virus respiratorio sinciziale (15%), l'adenovirus (5%), l'enterovirus (5%). I batteri più frequentemente presenti sono: lo ***Streptococcus pneumoniae***; l'***Haemophilus influenzae***, lo ***Staphylococcus aureus***. Tutt'altro che rara è l'aspergillosi dei seni paranasali (Stammberger, 1984) e la presenza del piocianeo.

Anatomia patologica

Le infiammazioni acute dei seni possono manifestarsi in diverse forme. Inizialmente si ha un processo congestizio-trasudatizio che evolve rapidamente verso la forma catarrale: la mucosa è iperemica, tumefatta, con vasi sanguigni ectasici e con riduzione del battito ciliare. Le cellule polinucleate infiltrano gli strati superficiali e l'edema dissocia le fibre connettivali. Nella cavità sinusale si raccoglie liquido sieroso o sieromucoso. La flogosi purulenta è caratterizzata dalla raccolta di essudato, da accentuazione dell'edema, dalla congestione vascolare, da una disepitelizzazione della mucosa, da fatti degenerativi e necrotici. Una forma ulceronecrotica, caratterizzata da una rapida distruzione del rivestimento mucoso, può manifestarsi durante gravi forme di malattie infettive (scarlattina, morbillo, etc.) e complicarsi con processi osteitici che si diffondono verso le orbite, l'endocranio e i seni venosi.

Nelle flogosi sinusali croniche il processo suppurativo è spesso accompagnato da un intenso edema della mucosa e da accentuata iperplasia. Le cavità sinusali si riempiono di masse granuleggianti e di fungosità grigio-giallastre.

Recenti ricerche di microscopia elettronica hanno evidenziato che l'epitelio della mucosa del seno mascellare, esaminato durante le flogosi croniche, è rigonfio, con formazione di agglomerati ciliari, caduta di cellule epiteliali, metaplasia dell'epitelio squamoso. La gravità della lesione è direttamente proporzionale alla diminuzione del battito ciliare. L'epitelio pseudostratificato colonnare non presenta particolari alterazioni se il battito ciliare è contenuto intorno ai 720 battiti/min. Se il numero dei battiti è compreso tra 400 e 499 si osserva una considerevole riduzione del numero di cellule ciliate e non ciliate, accorciamento delle ciglia, diminuzione del numero delle ciglia, allargamento degli spazi intercellulari, tendenza delle cellule ciliate a trasformarsi in cellule mucipare. Se, infine, il numero di battiti scende tra 130 e 100, la funzione ciliare è poverissima, le cellule vengono espulse, il muco riveste la superficie e la struttura epiteliale tende a stratificarsi con caratteri di metaplasia squamosa.

Sinusite mascellare

Sinusite mascellare acuta d'origine nasale

È certamente più frequente in individui che vivono in ambienti freddi e umidi ed è causata dalla diffusione di una flogosi della fossa nasale nell'interno del seno. Il virus del raffreddore, quello della coriza influenzale, i germi di una rinite acuta si diffondono nell'interno del seno attraverso l'ostio e provocano la forma congestizia catarrale e purulenta. L'edema della mucosa dell'ostio sinusale favorisce l'instaurarsi del processo non consentendo né il ricambio d'aria (a cui consegue il crearsi di una pressione negativa dovuta al riassorbimento di O_2), né il drenaggio del trasudato o degli essudati. Nei nuotatori e nei pescatori subacquei la penetrazione di acqua infetta nel seno, favorita da manovre di compensazione effettuate per riequilibrare la pressione atmosferica della cassa timpanica, può essere causa di una s. acuta a brusco esordio.

Lo stato infiammatorio esercita un'azione stimolante sulle terminazioni nervose sensitive della mucosa, provocando inizialmente una sensazione di pressione e successivamente fenomeni dolorosi localizzati sotto l'orbita e a volte irradiati a tutto il mascellare superiore, alla mandibola e al territorio della 1ª branca del nervo trigemino. Il dolore diviene intenso nel volgere di 48-72 h dalla comparsa della sensazione di pienezza e può essere continuo o alternato da periodi di benessere: è tipicamente assente al risveglio mattutino.

L'essudato nasale è più o meno abbondante ed è in genere presente in una fase avanzata della malattia. È di composizione acquosa, catarrale o purulenta; di colorito limpido o giallognolo o verdastro, a volte con striature ematiche o francamente ematico.

L'ispezione della faccia non evidenzia alcun segno clinico: raramente può osservarsi un lieve turgore sotto la palpebra inferiore o nel solco nasogenieno.

Alla rinoscopia interiore si osserva congestione ed edema del turbinato medio e inferiore, con essudato ristagnante nel meato.

La palpazione digitale simultanea, applicata sulla fossa

canina, può svelare una dolorabilità asimmetrica, più accentuata dal lato del seno malato.

La malattia guarisce generalmente nel volgere di pochi giorni, favorita da un adeguato trattamento antibiotico e antidolorifico e con l'uso di farmaci ad azione locale decongestionante (efedrina al 2%; fenilefrina allo 0,2%).

La presenza di ostacoli che inibiscono il drenaggio dell'ostio sinusale, quali la deviazione alta del setto nasale, l'ipertrofia del turbinato medio, polipi nella fossa nasale, favoriscono la cronicizzazione del processo.

Sinusite mascellare acuta d'origine dentaria

Nei climi temperati è la patologia dentaria a essere causa frequente della sinusite acuta mascellare che si manifesta in forma purulenta. I denti premolari e molari, inseriti sul mascellare superiore, sono, a livello delle loro radici, separati dalla cavità del seno da un sottile strato di tessuto osseo spugnoso. In alcuni casi le radici dentarie pescano direttamente nel seno. Carie dentarie del 3° grado, granulomi apicali, manovre chirurgiche endocanalari, possono provocare un'osteite del sottile strato osseo con diffusione del processo suppurativo nell'interno del seno. L'estrazione dei denti le cui radici sono inserite sulla parete inferiore del seno può interrompere la continuità ossea e provocare l'apertura verso il cavo orale del seno stesso, con la formazione di una fistola e successiva penetrazione di germi aerobi, anaerobi e residui alimentari.

La terapia va effettuata elettivamente eliminando la causa patologica dentaria e associando l'uso di antibiotici e antidolorifici. Qualora si sia costituita una fistola senobuccale è necessario drenare il seno e procedere a ripetuti lavaggi.

Sinusite mascellare acuta da cause traumatiche

La frattura del mascellare superiore provocata da ferite d'arma da fuoco, da penetrazione di corpi estranei e dai violenti traumi oggidì particolarmente frequenti negli incidenti stradali, può complicarsi con l'insorgere di una flogosi acuta suppurativa.

Flogosi acute, inizialmente sierose e successivamente mucopurulente, possono essere provocate con meccanismo barotraumatico durante rapide risalite in superficie dopo immersioni subacque e durante rapide discese a bordo di velivoli non pressurizzati o non bene pressurizzati. La sinusopatia barotraumatica colpisce, in genere, soggetti predisposti da patologia nasale (deviazione del setto, riniti, polipi).

Sinusite mascellare cronica

Le s. mascellari acute di tipo suppurativo guariscono nel 90% dei casi nel volgere di pochi giorni, mentre nel 10% dei casi persistono in forma subacuta o cronica.

La s. mascellare subacuta si manifesta con rinorrea purulenta, dolore intermittente, ostruzione nasale. La s. cronica propriamente detta si manifesta anch'essa con rinorrea purulenta ed è caratterizzata da un'alterazione irreversibile della mucosa endosinusale. Non si accompagna a violento dolore. Qualora la persistente rinorrea purulenta si associ a dolore intenso e persistente deve far supporre che il processo sinusitico cronico si associ a un processo tumorale maligno.

La transizione della flogosi acuta verso quella subacuta o cronica è da attribuirsi alla persistente difficoltà di drenaggio da edema dell'ostio, alla presenza di polipi, alla particolare virulenza degli agenti patogeni, alla presenza di germi anaerobi, all'indebolimento delle difese immunitarie, alla coesistenza di un focolaio osteomielitico.

La fuoriuscita dell'essudato purulento si ha attraverso una delle fosse nasali o attraverso il cavo rinofaringeo. Possono manifestarsi flogosi secondarie faringee, laringee, tracheali, bronchiali, dispepsia ed enteriti.

Non è infrequente la comparsa di sensazioni soggettive di cattivo odore (cacosmia), di ipo- o anosmia, di alterazioni gustative.

La diagnosi si pone, oltre che con la raccolta dei dati anamnestici, con l'esame obiettivo, con la diafanoscopia, con lo studio radiologico e con la puntura diameatica.

La pressione digitale esercitata simultaneamente sulle fosse canine può svelare una dolorabilità asimmetrica; la percussione sui denti premolari e molari è utile a evidenziare una patologia dentaria occulta.

L'esame obiettivo consente di osservare, sia mediante la rinoscopia anteriore a luce riflessa, sia mediante la rinoscopia diretta a fibre ottiche, la presenza di pus più o meno denso ristagnante nel meato medio; formazioni polipoidi derivanti dal meato medio o dal seno mascellare; una zona di mucosa edematosa nei pressi dello *hiatus semilunaris* o sul turbinato medio. Se l'edema è circoscritto al margine inferiore dello *hiatus* si evidenzia un orletto, detto di Kaufmann. La presenza di pus nella fossa nasale corrispondente al seno mascellare malato è rilevabile con maggior frequenza dopo il risveglio mattutino, tende a scomparire durante il giorno con la detersione del naso mediante soffiamento, ricompare flettendo la testa in avanti e portando l'ostio del mascellare in posizione declive (segno di Flaiani-Frankel).

Con la rinoscopia posteriore si osserva la presenza di essudato purulento sul bordo inferiore della coana e sulla coda del turbinato inferiore.

Semeiotica strumentale

Diafanoscopia. – È un esame che si pratica in ambiente oscurato, introducendo una fonte di luce nell'interno della cavità orale. Con il paziente a bocca chiusa, se il seno è integro, compare una semiluna chiara sottorbitaria e una luminosità in corrispondenza della fossa canina (*segno di Heryng*), la pupilla si rischiara (*segno di Vohsen-Davidson*), il paziente, a occhi chiusi, avverte una percezione luminosa nei due occhi (*segno di Gorel-Burger*).

Se, al contrario, il seno mascellare contiene essudato purulento, granulazioni, polipi, tessuto neoformato, la transilluminazione consente di evidenziare la scomparsa dei segni suecitati. Da segnalare che la diafanoscopia fornisce pochi utili elementi per una diagnosi differenziale.

Studio radiografico. – L'indagine radiografica consente di rilevare l'opacità parziale o totale del seno mascellare, la presenza di un livello idroaereo, la presenza di cisti, granulazioni o iperplasia della mucosa, la rarefazione o l'usura del tessuto osseo. L'esame può essere effettuato con le seguenti proiezioni: laterale, frontale, assiale, occipitobuccale. L'indagine stratigrafica sistematica offre precisi dettagli sul contenuto del seno e sul contorno osseo.

V. anche: NASO E SENI PARANASALI; SINUGRAFIA E RADIODIAGNOSTICA DEI SENI PARANASALI.

Puntura diameatica. – Si effettua introducendo un ago di grosso calibro attraverso la parete mediale o attraverso la parete anteriore del seno, previa anestesia locale. La puntura diameatica, seguita da aspirazione, è di rilevante utilità, non solo ai fini diagnostici ma anche a quelli terapeutici, consentendo il drenaggio e l'irrigazione del seno con soluzioni fisiologiche e con soluzioni antibiotiche.

Diagnosi differenziale

L'insieme dei dati anamnestici, obiettivi e strumentali, consente di porre la diagnosi differenziale con i seguenti stati patologici rinosinusali: *ozena*, caratterizzata dalla presenza di croste grigio-verdastre fetide nelle due fosse nasali e da una maggiore ampiezza delle fosse per

l'atrofia della mucosa e l'ipotrofia delle strutture ossee; *corpo estraneo* nella fossa nasale, con ristagno di essudato purulento maleodorante in uno dei due lati; *carcinoma del seno mascellare*, con dolori persistenti e diffusi, rinorrea ematica, infiltrazione della parete anteriore e laterale, erosione ossea; *cisti del seno mascellare*, generalmente asintomatica, rilevabile occasionalmente con l'indagine radiografica e caratterizzata da un'area rotondeggiante detta «a sole nascente»; *mucocele o piocele*, costituiti da una raccolta incistata di muco o di pus, che si accresce molto lentamente e assottiglia le pareti ossee, in seguito a pregressi interventi endosinusali (puntura diameatica); *sinusopatia allergica*, associata a rinopatia allergica con stenosi nasale, prurito, sensazioni urenti, frequenti starnuti, rinorrea acquosa, cefalea recidivante; *osteomielite del mascellare superiore del lattante*, causata da diffusione di un processo infettivo dentario, con tumefazione, arrossamento e dolorabilità dei tessuti molli e sintomatologia propria di processi infettivi a rapida diffusione.

Complicazioni

La particolare virulenza degli agenti patogeni, una depressa condizione immunologica, la coesistenza di un processo allergico con formazione di polipi, manovre chirurgiche inopportune o scorrette possono causare complicanze orbitarie, meningee, encefaliche, tromboflebitiche, che raramente insorgono in modo spontaneo nella flogosi cronica del seno mascellare. La loro insorgenza si manifesta con cefalea persistente e diffusa, febbre, brivido, vomito e convulsioni, dolori oculari, edema dei tessuti molli, ottundimento del sensorio, leucocitosi. Rara e ben diagnosticabile è la comparsa di una fistola oroantrale successiva a estrazione dei denti premolari o molari; rarissima, attualmente, l'osteomielite del mascellare superiore.

Quest'ultima, nell'adulto, è sempre causata da manovre chirurgiche endosinusali praticate durante flogosi acute del seno mascellare; nel lattante e nel bambino in tenera età insorge spontaneamente in seguito a infezioni dentarie o a s. mascellare.

Terapia

La terapia delle s. mascellari croniche sarà, da caso a caso, medica o chirurgica. La prima si effettua con farmaci decongestionanti nasali e con una terapia antibiotica mirata, previa indagine batteriologica sulla secrezione purulenta. È utile, a volte, effettuare ricerche atte a svelare l'esistenza di una patologia allergica, potendo essere questa la causa predisponente della flogosi cronica. Qualora ciò si evidenzi, sarà utile l'associazione terapeutica di antistaminici e di vaccini. La terapia antibiotica della s. mascellare cronica può effettuarsi, oltre che per via generale, mediante l'irrigazione del seno, previa puntura diameatica della parete anteriore o mediale del seno stesso.

La terapia chirurgica consiste nell'apertura del seno mascellare e nell'asportazione di tutta la mucosa infetta. L'*intervento di Caldwell-Luc* costituisce il metodo classico d'elezione: esso consente di scoprire la parete anteriore del seno mascellare attraverso un'incisione endorale del fornice gengivale, di demolire la parete ossea anteriore, di visualizzare e bonificare l'intera cavità sinusale, di creare una nuova via di drenaggio, aprendo una comunicazione nasosinusale attraverso la parete mediale del seno stesso. Per l'illustrazione dell'intervento, v. NASO E SENI PARANASALI, fig. 37.

Il *metodo di Denker* si attua con una demolizione del bordo anteriore dell'orificio piriforme del naso, asportando parte della branca montante del mascellare, la parete ossea della fossa canina e parte della parete nasale del seno. L'apertura e la bonifica del seno mascellare può ottenersi anche con l'intervento detto di *fenestrazione antrale*. In anestesia locale, si effettua per via nasale, previa lussazione mediale del turbinato inferiore, oppure con resezione della porzione anteriore del turbinato stesso. Si asporta un'ampia porzione della parete ossea tra seno e naso e si crea una comunicazione permanente del seno verso il naso.

Sinusite frontale

Sinusite frontale acuta

Con gli stessi meccanismi etiopatogenetici descritti per la s. mascellare acuta, il processo infiammatorio catarrale o suppurativo può attivarsi nel seno frontale. Da segnalare è l'importanza dell'etiologia barotraumatica che frequentemente agisce sugli aviatori e sui sommozzatori nell'insorgenza di forme congestizie sinusofrontali a rapida evoluzione.

La sintomatologia si caratterizza con dolori più o meno violenti localizzati in corrispondenza dell'angolo superointerno dell'orbita e della parete anteriore del seno, irradiati all'occhio e alla regione parietale. Il dolore è generalmente assente al risveglio mattutino e compare alcune ore dopo. La pressione digitale in corrispondenza del punto di emergenza del nervo sovraorbitario e dell'angolo superomediale dell'orbita provoca intenso dolore. Tale segno non è tuttavia patognomonico di una flogosi sinusale, potendosi osservare anche nelle nevriti e nevralgie del nervo sopraorbitario, le cui cause sono molteplici e spesso collegate con la patologia oculare. Talora i tessuti frontali e della palpebra superiore sono leggermente tumefatti. La secrezione nasale, caratterizzata da fuoriuscita di essudato catarrale commisto a sangue nelle prime 24-48 h, diviene successivamente purulenta. Alla rinoscopia anteriore la mucosa appare iperemica ed edematosa con secrezione purulenta nello sbocco dell'*infundibulum*. Alla transilluminazione, effettuata appoggiando una sorgente luminosa, in ambiente buio, sotto l'arcata orbitaria, si nota la scomparsa della caratteristica immagine luminosa sull'osso frontale. La terapia si attua con farmaci antibiotici, antidolorifici e con l'applicazione di soluzioni decongestionanti sulla mucosa nasale.

Qualora il dolore divenga intensissimo a causa di un blocco totale del drenaggio per via naturale, si potrà aprire una piccola breccia sulla parete anteriore del seno e posizionare un drenaggio tubulare.

Sinusite frontale cronica

Dopo un periodo di acuzie, qualora il canale nasofrontale non ritorni a essere pervio, il processo suppurativo si cronicizza. Ciò avviene in presenza di condizioni patologiche ostruenti il meato medio (polipi, granulazioni, deviazione del setto nasale, ipertrofia della mucosa dei turbinati). La cronicizzazione della s. frontale è spesso dovuta a una contemporanea o preesistente s. etmoidale e/o mascellare omolaterale.

I sintomi sono tanto più evidenti quanto maggiore è l'entità dell'ostruzione del canale nasofrontale. La fuoriuscita di pus si ha generalmente da una sola narice e non si accompagna a cacosmia. La sintomatologia dolorosa è pressoché assente quando l'essudato si versa con facilità nella fossa nasale. Se, al contrario, il drenaggio si arresta, compare intenso dolore in sede frontale, accompagnato da un senso di tensione che si attenua con la flessione del capo. La totale, persistente occlusione dell'ostio

sinusale comporta nell'interno del seno la formazione di un essudato mucopurulento che può dare origine a processi di caseificazione e può provocare un progressivo assottigliamento delle pareti ossee, una diffusione della flogosi al tessuto sottocutaneo della regione frontale, la fistolizzazione della cavità sinusale nel tessuto sottocutaneo della palpebra superiore.

L'assottigliamento della parete posteriore del seno frontale o un processo osteitico di detta parete può complicarsi con una flogosi meningea, encefalica o dei seni venosi endocranici.

La *diagnosi* si pone mediante la diafanoscopia e l'indagine radiologica. La diafanoscopia fornisce informazioni meno precise di quelle ottenibili nello studio dei seni mascellari: infatti, la variabilità della grandezza del seno, la presenza di concamerazioni ossee e la notevole differenza di spessore delle pareti possono fuorviare da una corretta diagnosi. L'indagine radiografica, in proiezioni laterale, frontale, assiale, occipitobuccale, e la stratigrafia forniscono precise immagini utili a una corretta diagnosi.

La *diagnosi differenziale* va posta con la rinite purulenta cronica, in cui la rinorrea purulenta è bilaterale, mentre negative sono la diafanoscopia e lo studio radiologico; con la dacriocistite complicata da fistola nella regione lacrimale; con l'erisipela della cute della regione frontale; con l'osteoma del frontale, ben visibile all'indagine radiografica; con le nevralgie essenziali o secondarie a patologia oculare o all'endocraniosi.

Da segnalare che, su 100 pazienti che si sottopongono a visita specialistica otorinolaringoiatrica e che lamentano algie circoscritte alla regione frontale, meno di 10 sono realmente affetti da s., mentre la maggior parte è portatrice di vizi di rifrazione (miopia, astigmatismo) e di patologie oculari (tumori dell'orbita, glaucoma, etc.).

La terapia chirurgica è d'elezione e va eseguita dopo che la terapia medica (effettuata con antibiotici mirati, decongestionanti nasali, vaporizzazioni o aerosol) si sia rilevata inefficace. Essa consiste nell'apertura della parete anteriore ossea del seno, previa incisione cutanea eseguita in corrispondenza della zona di impianto delle sopracciglia o con un'incisione coronale tracciata oltre la linea di impianto dei capelli. L'apertura del seno frontale, ottenuta attraverso l'abbattimento della parete anteriore (*tecnica di Ogston-Luc*; per l'illustrazione dell'intervento, v. naso e seni paranasali, fig. 36), va seguita da un'attenta bonifica di tutta la cavità e dalla costituzione di un ampio drenaggio frontonasale. È spesso opportuno intervenire, oltre che per via esterna, anche attraverso la via nasale, bonificando il meato medio e asportando eventuali formazioni polipoidi.

Un'altra tecnica è quella che si applica mediante la creazione di un lembo osteoplastico, cioè di uno sportello osseo a cerniera inferiore che viene riposto in sede dopo la bonifica della cavità: in tal modo si evita l'instaurarsi di avvallamenti sul frontale che possono alterare notevolmente la fisionomia del paziente.

Una *tecnica*, infine, di notevole pregio è quella di *Pietrantoni-De Lima*, mediante la quale la bonifica del seno frontale si effettua consensualmente alla bonifica dell'etmoide, raggiungendo sia le cavità etmoidali che quella frontale attraverso l'apertura del seno mascellare per via endorale (v. naso e seni paranasali, col. 48 e fig. 34).

Sinusite etmoidale

Sinusite etmoidale acuta

I processi flogistici acuti della mucosa nasale sostenuti da virus (rinovirus, virus parainfluenzale, virus influenzale, adenovirus, etc.) o da germi aerobi (streptococco, pneumococco, stafilococco, etc.) si diffondono con facilità alla mucosa delle cellule etmoidali anteriori e/o posteriori. Tale diffusione è favorita da fattori esterni, quali l'esposizione a brusche variazioni di temperatura e la permanenza in ambienti umidi, e da fattori meccanici locali (sternuti, tosse, tamponamenti nasali).

L'affezione è generalmente bilaterale. Può insorgere in tutte le età ma più frequentemente nei giovani. All'etmoidite anteriore acuta si associa spesso la flogosi del seno mascellare e frontale, mentre all'etmoidite posteriore si associa la flogosi del seno sfenoidale.

La sintomatologia delle forme lievi mal si distingue da quella di un comune raffreddore. Prevalgono: l'ostruzione nasale per l'edema diffuso di tutta la mucosa nasale, la rinolalia chiusa, la cefalea localizzata alla regione frontale e orbitaria. Nelle forme più intense, che possono insorgere con febbre, i dolori sono lancinanti, localizzati alla radice del naso e irradiati alle orbite. Raramente concomitanti reazioni flogistiche si osservano nella congiuntiva e nei tessuti periorbitali. La pressione digitale esercitata in corrispondenza dell'osso *unguis* si rivela dolorosa (segno di Grunwald). L'essudato nasale è inizialmente sieroso, poi francamente purulento, fluido e abbondante, e, nella fase di risoluzione, denso e scarso. Il processo suppurativo acuto può essere conseguenza di interventi chirurgici effettuati nelle cavità nasali o di tamponamenti nasali posti per frenare epistassi o dopo interventi chirurgici, quali la settoplastica, la rinoplastica, la polipectomia, etc.

La terapia medica si effettua mediante farmaci decongestionanti applicati sulla mucosa o mediante antibiotici somministrati per via generale. Utili sono le inalazioni caldo-umide o gli aerosol con farmaci decongestionanti, fluidificanti, antibatterici.

Etmoidite acuta dell'infanzia

Una forma particolare di etmoidite acuta è quella che si manifesta nel lattante o nella prima infanzia. Si caratterizza per l'improvvisa diffusione della flogosi dall'etmoide al tessuto adiposo endorbitario posto a contatto con la parete mediale dell'orbita, che è la laterale dell'etmoide. Detta diffusione è dovuta al passaggio di germi attraverso la sottile parete ossea costituita dall'*unguis* e dalla lamina papiracea etmoidale.

Esordisce con i sintomi propri di una rinite catarrale acuta e improvvisamente si caratterizza con la comparsa di edema palpebrale e, a volte, chemosi congiuntivale.

Il quadro palpebrale si risolve rapidamente nel volgere di poche ore, tanto che l'etmoidite acuta dell'infanzia viene anche detta etmoidite «flussionaria». La somministrazione di blandi decongestionanti nasali e di antibiotici per via generale favorisce la risoluzione dell'affezione, grazie a un più facile drenaggio del seno infetto e all'attenuazione della virulenza dei germi.

Etmoidite cronica

La cronicizzazione della flogosi acuta etmoidale è da attribuirsi alla persistenza di germi e virus nell'interno delle cellule etmoidali a causa di una modificazione della mucosa che, edemizzandosi e ipertrofizzandosi, non consente la bonifica delle cavità stesse. L'edema e l'ipertrofia della mucosa possono essere di tipo infiammatorio o allergico. Nel primo caso le alterazioni mucose sono la conseguenza della flogosi endosinusale, nel secondo l'edema e l'ipertrofia sono la conseguenza di una patologia allergica primitiva di tutta la mucosa nasale. Nelle flogosi

croniche etmoidali non allergiche le cause prevalenti vanno ricercate nelle condizioni predisponenti l'ostruzione nasale, quali le deviazioni alte del setto, l'ipertrofia della mucosa dei turbinati, i processi infiammatori coesistenti degli altri seni paranasali.

Nelle flogosi croniche secondarie ad una patologia allergica, la mucosa nasale presenta caratteristiche proprie, quali il colorito grigio-violaceo e la degenerazione polipposa, e i sintomi predominanti sono costituiti dagli starnuti e dalla rinorrea fluida.

In tutte le etmoiditi croniche i sintomi prevalenti sono: l'ostruzione nasale e la cefalea. Alterazioni dell'olfatto, quali iposmia e cacosmia, possono essere presenti sia nelle etmoiditi croniche esclusivamente infiammatorie sia in quelle secondarie a rinopatia allergica. La secrezione nasale può essere più o meno fluida, sierosa o purulenta, in funzione della prevalenza del processo infiammatorio o allergico.

Le complicanze endocraniche od orbitarie sono le stesse delle altre sinusiti, pur se più frequenti possono essere quelle a carico della cavità orbitaria e del suo contenuto (neurite ottica, flemmone dell'orbita, etc.).

L'esame obiettivo, eseguito mediante rinoscopia anteriore, sempre che i polipi allergici o infiammatori non ostruiscano per intero la cavità nasale, consente di osservare ristagno di essudato tra il turbinato medio e quello inferiore.

Qualora polipi allergici, di colorito grigiastro, a partenza etmoidale, occupino massivamente entrambe le fosse nasali, a volte protrudendo dalle narici, l'intera piramide nasale subisce una deformazione, caratterizzando in tal modo la *sindrome di Woakes*, detta anche *etmoidite deformante*.

L'indagine radiografica, effettuata mediante studio stratigrafico o mediante proiezioni assiali, fornisce i dati indispensabili per una corretta diagnosi grazie a immagini che evidenziano, sia il contenuto delle cavità etmoidali, sia le condizioni delle pareti ossee.

L'indagine diafanoscopica è di scarsissima utilità e, in pratica, attualmente non viene più praticata.

La *diagnosi differenziale* va posta con la rinite purulenta cronica, in cui l'essudato purulento fuoriesce da entrambe le fosse nasali; con l'ozena, nella quale è caratteristica la presenza di croste verdastre, di odore fetido; con le s. croniche delle altre cavità paranasali, in cui la sede della dolorabilità è sufficientemente indicativa di ciascuna condizione patologica.

La *terapia* può essere medica o chirurgica. La prima si effettua con gli stessi farmaci e attraverso le stesse vie di somministrazione impiegate per le flogosi croniche degli altri seni paranasali. Nelle etmoiditi croniche secondarie a rinopatia allergica, il trattamento con cortisonici può offrire un efficace ausilio terapeutico, pur se transitorio, riducendo il volume delle masse polipose.

La terapia chirurgica si effettua mediante l'asportazione dei polipi infiammatori o allergici per via nasale o mediante «etmoidectomia». Detti interventi possono effettuarsi in anestesia locale o generale. L'asportazione dei polipi si esegue per via nasale con speciali serranodi e con adatte pinze a cucchiaio. L'etmoidectomia si esegue aprendo, rimuovendo e bonificando le cellule etmoidali, per via esterna o per via endonasale (v. NASO E SENI PARANASALI, fig. 33). L'aggressione per via esterna si attua previa incisione cutanea a livello del canto interno, scollamento del periostio, esposizione della parete ossea, asportazione delle cellule infette e della parete nasale (o mediale) del labirinto etmoidale, sutura cutanea (v. NASO E SENI PARANASALI, fig. 35).

L'etmoidectomia endonasale si esegue lussando medialmente o asportando il turbinato medio e bonificando con speciali cucchiai le cellule etmoidali.

Da sottolineare che tutti gli interventi chirurgici effettuati allo scopo di bonificare l'etmoide vanno condotti con la massima cautela, tenendo presente che le pareti ossee, già per natura estremamente sottili, sono rese ancora più fragili dalla compressione delle formazioni polipose.

Durante l'intervento di bonifica, le strutture ossee del labirinto etmoidale possono dunque facilmente discontinuarsi e determinare il passaggio del processo flogistico dall'etmoide alla cavità orbitaria o endocranica. Anche l'applicazione di tamponamenti nasali dopo polipectomia o etmoidectomia va seguita con estrema attenzione, potendo detti tamponamenti essere causa di suppurazioni endonasali che possono rapidamente complicarsi con processi flogistici endocranici ed endorbitari.

Sinusite sfenoidale

La flogosi acuta o cronica del seno mascellare è un evento piuttosto raro e generalmente associato all'infezione degli altri seni nasali posteriori (cellule etmoidali posteriori) e anteriori. Eccezionale è la flogosi localizzata esclusivamente al seno sfenoidale. L'età avanzata e scadenti condizioni generali favoriscono l'insorgere della malattia.

I meccanismi etiologici e patogenetici e le alterazioni anatomiche e patologiche sono le stesse delle altre s. I sintomi più comuni sono: cefalea profonda retrorbitaria con dolori che vengono riferiti come localizzati al vertice e al collo; fuoriuscita di essudato mucopurulento dal meato superiore, che ristagna in corrispondenza del meato medio e discende in faringe; cacosmia soggettiva e oggettiva.

La diagnosi può effettuarsi mediante l'indagine radiografica, che, specialmente con le proiezioni laterali, bene evidenzia le condizioni patologiche del seno sfenoidale.

Le complicazioni, se presenti, sono oltremodo gravi, in quanto dovute a una violenta osteomielite dello sfenoide a cui fa seguito la trombosi del seno cavernoso, la cecità e l'ipopituitarismo.

Le forme lievi si giovano della terapia medica efficace nelle altre s. L'intervento chirurgico va riservato ai casi di particolare gravità, tenendo nel dovuto conto che la demolizione della parete anteriore del seno, necessaria alla sua bonifica, eseguibile per via transettale (v. NASO E SENI PARANASALI, fig. 38) o dopo etmoidectomia esterna, va effettuata con strumenti idonei, da mani esperte, non ignorando la possibilità di complicazioni endocraniche.

Polisinusiti

La localizzazione di una flogosi, generalmente acuta, in un solo seno può aversi nella s. mascellare odontogena, nella s. secondaria a trauma o penetrazione di corpi estranei. Frequentemente la flogosi colpisce più seni. Nella precedente trattazione delle singole s. si è sottolineato come il processo infiammatorio, per lo più cronico, di un seno possa essere contemporaneo, precedente o successivo a quello di uno o più seni limitrofi.

Le cause delle polisinusiti vanno ricercate, sia nel fatto che gli stessi fattori etiologici sopra citati agiscono simultaneamente su più cavità paranasali, sia nel dato anatomico secondo il quale seni diversi hanno in comune la stessa via di comunicazione con la cavità nasale. L'essudato infetto di un seno può, dunque, refluire in una o più cavità paranasali limitrofe e la penetrazione di agenti

patogeni da una cavità nasale infetta può aversi, contemporaneamente e per la stessa via di penetrazione, in più seni.

Le polisinusiti possono distinguersi in anteriori e posteriori. Quelle anteriori, tutte aventi in comune la via di sbocco nel meato medio, si dividono in: etmoidomascellare, etmoidofrontale, etmoidomaxillofrontale. Nelle forme suddette le cellule etmoidali anteriori sono sempre coinvolte, mentre, di volta in volta, può associarsi la flogosi del seno mascellare, del seno frontale o di entrambi. Eccezionale è la polisinusite anteriore, che colpisca il seno mascellare e quello frontale senza coinvolgere le cellule etmoidali anteriori.

La polisinusite posteriore colpisce simultaneamente le cellule etmoidali posteriori e il seno sfenoidale omolaterale.

Una polisinusite può essere meglio detta *pansinusite* quando tutti i seni paranasali, anteriori e posteriori, di un lato e dell'altro, vengano contemporaneamente coinvolti dallo stesso processo flogistico. Con il termine *emipansinusite* si definisce il processo infiammatorio acuto o cronico che colpisce allo stesso tempo tutti i seni paranasali di un lato.

Per quanto concerne la sintomatologia, nelle polisinusiti anteriori si hanno gli stessi sintomi delle s. anteriori, con raccolta di essudato nel meato medio, dolori diffusi alla metà della faccia corrispondente ai seni interessati, frequente anosmia e cacosmia soggettiva.

Nelle polisinusiti posteriori sono frequenti dolori gravativi orbitari, cefalea al vertice, raccolta di essudato purulento o mucopurulento in faringe, turbe parossistiche sfenopalatine, cacosmia soggettiva e oggettiva.

L'accertamento radiografico, eseguito con proiezioni standard e con stratigrafia, consente di identificare i seni colpiti contemporaneamente dal processo flogistico.

La terapia medica è quella propria di tutte le s. La terapia chirurgica, da riservarsi generalmente alle forme croniche, può essere elettivamente condotta con tecniche che consentano la bonifica contemporanea di più seni (ad es., con la tecnica di Pietrantoni-De Lima, già segnalata nella terapia chirurgica delle etmoiditi croniche e per la quale si rinvia alla voce: NASO E SENI PARANASALI, X, 48).

Complicanze delle sinusiti

Nella trattazione di ciascuna s. si è spesso fatto cenno alle complicanze. Qui le riassumiamo brevemente sottolineando che, in linea di massima, esse sono poco frequenti e meno gravi nelle s. acute e in quelle mascellari, più frequenti e più gravi nelle s. croniche riacutizzate o in seguito a interventi chirurgici effettuati sui seni stessi. Si manifestano con uno o più dei seguenti sintomi extrasinusali: febbre elevata, brivido, cefalea persistente e diffusa, convulsioni, edema ingravescente palpebrale o frontale, rigidità nucale, ottundimento del sensorio, annebbiamenti visivi, diplopia, dolore oculare persistente, leucocitosi.

L'insorgenza di uno o più dei sintomi elencati deve indurre il medico a cercare attentamente l'eventuale diffusione del processo flogistico, attuare o incrementare il trattamento antibiotico, iniziare il trattamento antibiotico per via liquorale quando necessario, allontanare dalle cavità nasali e sinusali eventuali tamponamenti posti dopo interventi chirurgici.

Le complicanze possono essere le seguenti.

Meningite, dovuta alla penetrazione di germi patogeni nel liquor, attraverso i vasi venosi provenienti dall'etmoide, dal frontale o dal seno sfenoidale o per una continuità creatasi attraverso l'erosione delle pareti ossee. Si manifesta con febbre, brivido, cefalea, rigidità nucale, vomito, etc. È necessaria l'immediata attuazione di una terapia antibiotica per via liquorale.

Ascesso epidurale, caratterizzato dalla formazione di una raccolta suppurativa epidurale in corrispondenza della parete ossea del seno frontale o etmoidale. Si manifesta con febbre, brivido, leucocitosi, cefalea ribelle.

Trombosi del seno cavernoso, secondaria a una tromboflebite della vena angolare e oftalmica superiore, secondaria a un processo suppurativo del seno sfenoidale o frontale. Si manifesta con febbre elevata, brividi, dolore retroculare profondo, edema palpebrale, impossibilità dei movimenti oculari, stato semicomatoso. Qualunque sia la terapia la mortalità è superiore al 50%.

Cellulite orbitaria, complicanza di un'etmoidite per diffusione della flogosi al tessuto retroculare, si manifesta con febbre, brividi, dolore retroculare, esoftalmo, arrossamento della congiuntiva, edema palpebrale.

Ascesso periorbitario, causato da una diffusione del processo suppurativo dall'etmoide, con raccolta purulenta sottoperiostiale sulla parete mediale dell'orbita. Si manifesta con febbre, dolore, edema, lieve esoftalmo.

La terapia antibiotica e il drenaggio chirurgico offrono buone probabilità di guarigione.

Ascesso cerebrale frontale, complicanza di una s. frontale o etmoidale. I sintomi sono: persistenti segni di flogosi, alterazione del carattere e del comportamento, ipotonia dei muscoli facciali controlaterali, papilla da stasi, segni di ipertensione endocranica.

Osteomielite della teca cranica, complicazione di una s. frontale cronica trascurata, può essere un'osteite saltellante della teca cranica, che si manifesta con numerosi focolai di infiammazione ossea, distanti l'uno dall'altro alcuni centimetri. I sintomi sono: cefalea gravativa, febbricola persistente, dolore alla pressione dei focolai. La malattia richiede una bonifica chirurgica del seno frontale e dei singoli focolai.

Osteomielite del mascellare superiore, che può aversi nel lattante, nella prima infanzia e nell'adulto in seguito a infezioni dentarie o sinusali mascellari. Nell'adulto è in genere complicazione d'interventi chirurgici effettuati sul seno mascellare durante flogosi acute. Può, a sua volta, complicarsi con setticemia, trombosi del seno cavernoso.

Fistola oroantrale, complicazione di un'estrazione dentaria o di un carcinoma del seno mascellare. Il II premolare e i primi due molari superiori giungono con i loro apici a livello del seno mascellare e la loro estrazione può provocare la fistola e la suppurazione del seno.

Mucocele e piocele: la completa ostruzione del dotto nasofrontale o delle vie di drenaggio delle cellule etmoidali può provocare la raccolta di secrezione mucosa o purulenta nel seno frontale o nell'etmoide. Detta raccolta, aumentando lentamente e progressivamente, assottiglia le pareti ossee e si manifesta con una tumefazione situata sopra o medialmente al globo oculare. La manifestazione non si accompagna a segni di flogosi o a dolore, ma causa una modesta protrusione in basso e in fuori del globo oculare e, tardivamente, diplopia. Il trattamento chirurgico consente di rimuovere il mucocele o il piocele. V. anche: MUCOCELE.

Bibliografia

De Weese D. D., Saunders W. H., *Manuale di otorinolaringoiatria*, 1985, Piccin, Padova.
Drettner B., *Acta Otolaryngol.*, 1984, Suppl. **412**.
Kumlieu J., Schiratzki H., *Acta Otolaryngol.*, 1985, **99**, 122.
Marullo T., *Malattie dei seni paranasali*, in Filipo D., *Otorinolaringoiatria*, I, 1969, UTET, Torino.
Ohashi Y., Nakai Y., *Acta Otolaryngol.*, 1983, Suppl. **397**.
Reimer A., Huberman D. *et al.*, *Acta Laryngol.*, 1981, **91**, 139.
Skau N. K. *et al.*, *Acta Otolaryngol.*, 1984, Suppl. **412**, 91.
Stammberger H., Jakse B., Beaforl F., *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1984, **93**, 251.
Takahashi R., *Acta Otolaryngol.*, 1983, Suppl. **408**.

ROCCO CAPORALE

SIRINGOBULBIA E SIRINGOMIELIA

F. *syringobulbie et syringomyélie.* - I. *syringobulbia and syringomyelia.* - T. *Syringobulbie und Syringomyelie.* - S. *siringobulbia y siringomielia.*

SOMMARIO

SIRINGOBULBIA E SIRINGOMIELIA

Definizione

I termini *siringobulbia* e *siringomielia* indicano sindromi croniche, ad andamento progressivo, causate da un processo di distruzione della sostanza grigia e della sostanza bianca in prossimità del canale centrale (gr. *sýrinx*, genit. *sýringos*, 'condotto'). Tale processo di degenerazione porta alla formazione di una cavità, più frequentemente localizzata nel midollo spinale (siringomielia), più raramente nel midollo allungato (siringobulbia), eccezionalmente nel ponte o nel mesencefalo, all'interno della quale si raccoglie un volume sempre crescente di fluido.

Una perdita distrettuale della sensazione al dolore e alla temperatura, con conservazione della sensibilità tattile, costituisce, nella maggior parte dei casi, il sintomo d'esordio, a seguito del precoce interessamento delle fibre sensitive in relazione topografica con il canale centrale del midollo spinale. L'estensione della cavità porta successivamente alla distruzione dei motoneuroni, con conseguente paralisi e atrofia dei gruppi muscolari corrispondenti e, quindi, al coinvolgimento e perdita di funzione dei fasci nervosi lunghi, motori e sensitivi.

Frequente è l'associazione con scoliosi e, nelle fasi più tardive, con artropatie neurogene.

Cenni storici

Nell'opera «La dissection du corps humain» di Estienne (1546) si ritrova la prima descrizione di una cavità all'interno del midollo spinale, che anticipa analoghe osservazioni di Brunner (1688) e Morgagni (1740). Il riconoscimento dell'associazione tra tale tipo di lesione e le corrispondenti manifestazioni cliniche si deve a Portal (1804). Charles P. Ollivier d'Angers (1827) introduceva per primo il termine *syringomyélie ou cavité centrale dans la moelle* nel suo «Traité de la moelle épinière et de ses maladies» per definire formazioni cavitarie endomidollari, già descritte in una precedente monografia (1824) come anomalie di sviluppo del canale centrale. Il termine, tuttavia, veniva in seguito quasi totalmente abbandonato e sostituito da quello di *idromielia*, dopo la dimostrazione da parte di Stilling (1859) della possibile persistenza del canale centrale nell'infanzia e nella vita adulta. Il termine *siringomielia* veniva reintrodotto, dopo alcuni anni, per indicare, in contrapposizione all'idromielia o dilatazione del canale centrale, le cavità centrali midollari, senza relazione anatomica con il canale centrale, osservate da Symon (1875) in associazione a mieliti, tumori vascolari o fenomeni di gliosi.

Un'origine unitaria dell'idromielia e della siringomielia veniva riproposta successivamente da una serie di lavori di Leyden, Virchow, Pick e Chiari. L'ultimo A., inoltre, sottolineava l'importanza dell'associazione tra processi cavitari endomidollari, malformazioni del tronco dell'encefalo e del cervelletto e idrocefalo.

Dal punto di vista clinico, la prima accurata descrizione della siringomielia, con specifico riferimento alla ridotta sensibilità al dolore e alla temperatura, viene attribuita a Schultze (1882); tuttavia, è nel «Manual of Diseases of the Nervous System» di Gowers (1886) che le manifestazioni cliniche di questa entità nosologica hanno trovato la prima organica sistemazione.

Manifestazioni cliniche

I fenomeni clinici della siringobulbia e della siringomielia dipendono dalla localizzazione del processo degenerativo che porta alla formazione della cavità patologica e alla conseguente gliosi e si caratterizzano attraverso tre ordini di sintomi: atrofie muscolari, anestesie di tipo dissociato, disturbi trofici e vasomotori. Il frequente interessamento della regione cervicale spiega perché i segni della progressiva amiotrofia, dovuta alla distruzione dei motoneuroni, siano prima evidenti o limitati alle mani, per poi diffondere ai muscoli dell'avambraccio e del cingolo scapolare. Il coinvolgimento del primo segmento dorsale porta alla caratteristica compromissione dei muscoli interossei lombricoidi con sviluppo della mano ad artiglio o *main en griffe*.

I riflessi profondi degli arti superiori scompaiono molto rapidamente nel corso della malattia, così come precoce può essere l'insorgenza di una scoliosi, secondaria al danno dei nuclei spinali dorsomediale e ventrolaterale. Le atrofie muscolari sono spesso asimmetriche, ma raramente confinate a un solo arto; possono interessare isolatamente alcuni fasci muscolari di un determinato muscolo e risparmiare altri. Quando la cavità siringomielica comprime i cordoni laterali del midollo possono essere evidenti sintomi piramidali sottolesionali, con accentuazione dei riflessi osteotendinei a carico degli arti inferiori, inversione del riflesso plantare e, nei casi più gravi, paraparesi o paraplegia.

Se il processo siringomielico si estende verso il basso, nel tratto lombosacrale, gli estensori delle dita del piede e i muscoli del polpaccio sono i più frequentemente colpiti.

La distruzione delle fibre di decussazione dei fasci spinotalamici è alla base del sintomo più tipico della condizione: l'anestesia dissociata (dissociazione siringomielica), tipica di una lesione midollare centrale, con diminuzione prima, e perdita completa poi, delle sensibilità termica e dolorifica e preservazione della sensibilità tattile superficiale e di quella propriocettiva.

L'anestesia ha una distribuzione metamerica, assumendo non di rado il carattere sospeso. I disturbi soggettivi della sensibilità sono frequenti: si tratta, a volte, di parestesie, a volte di vero e proprio dolore, di tipo profondo, spesso molto penoso, di solito localizzato al collo e alle spalle, più raramente con distribuzione radicolare a carico del tronco o degli arti. I disturbi trofici possono interessare la cute (eritemi, ulcere, piaghe), il sottocute (patereccì indolori delle dita, retrazioni dell'aponeurosi palmare), le ossa e le articolazioni (artropatie indolori, fratture spontanee, con frequenti deformità da malconsolidamento).

In caso di siringobulbia, il sintomo più caratteristico è il disturbo della sensibilità trigeminale, per lo più unilaterale, dalle semplici parestesie a dolori che, per intensità e modalità di insorgenza, ricordano quelli di una nevralgia trigeminale (senza, però, la tipica distribuzione tronculare). Le parestesie e i dolori possono ridursi o cessare improvvisamente, quando il nucleo del trigemino venga, più o meno totalmente, distrutto dal processo cavitario. La anestesia può allora interessare in maniera diversa l'una o l'altra delle sensibilità superficiali, senza però assumere quasi mai un carattere dissociato. L'abolizione del riflesso corneale, che ne può risultare, determina alterazioni secondarie a carico della cornea. Ai sintomi trigeminali si accompagnano, quasi sempre, disturbi motori e sensitivi che risultano dal coinvolgimento dei nuclei del glossofaringeo, del vago e dell'accessorio spinale, tradotti clinicamente in paralisi, per lo più unilaterali, del velopendulo e delle corde vocali, in disfonia, alterazioni della deglutizione, ageusia su di una metà linguale, anestesia faringea, paralisi dei muscoli sternocleidomastoideo e trapezio.

Vertigini e nistagmo, di tipo rotatorio, corrispondono all'interessamento dei nuclei e delle vie centrali dell'VIII paio di nervi cranici. I disturbi neurovegetativi, infine, possono assumere una notevole intensità, con alterazioni del tono vasomotorio del viso, irregolarità del respiro, singhiozzo.

Decorso e prognosi

Condizioni relativamente rare, la siringobulbia e la siringomielia si manifestano più frequentemente nel 2° e 3°

decennio di vita, per lo più attraverso un inizio insidioso e un'evoluzione lenta, caratterizzata da parziali remissioni e da improvvisi aggravamenti e, non eccezionalmente, da lunghe fasi di apparente stazionarietà. Il sesso maschile è più interessato di quello femminile. L'*exitus* avviene quasi sempre per malattie intercorrenti o complicazioni infettive.

Diagnosi

Se la diagnosi è abbastanza facile negli stadi avanzati della malattia, all'inizio le manifestazioni cliniche possono non differenziarsi significativamente da quelle che accompagnano altre lesioni centrali midollari, specie neoplasie (ependimomi e astrocitomi). Nelle forme unilaterali, limitate a un arto, il quadro clinico può evocare una compressione radicolare, la sclerosi multipla o anche sindromi da incarceramento dei nervi periferici. In casi particolari, la diagnosi differenziale si deve porre con l'atrofia muscolare progressiva tipo Aran-Duchenne (atrofia prevalente a carico dei piccoli muscoli delle mani), con la lebbra (distrofie, mutilazioni), con il morbo di Raynaud (disturbi trofici, gangrene).

La diagnosi strumentale include un esame radiografico standard del cranio e della colonna vertebrale, essendo presenti in circa la metà dei casi alterazioni della fossa cranica posteriore, della giunzione craniovertebrale e delle vertebre cervicali (*impressio basilaris*, fusione atlanto-occipitale, sindrome di Klippel-Feil, aumento del diametro del canale cervicale). La T.A.C., specie se eseguita dopo somministrazione intratecale di mezzo di contrasto, può dimostrare la presenza di una malformazione di Chiari associata, un eventuale ingrandimento del midollo e, raramente, la presenza dell'area centrale cistica (fig. 1, *A*). Quest'ultima viene messa in migliore evidenza dalle tecniche di risonanza magnetica nucleare (fig. 2). In caso di siringomielia comunicante è possibile rilevare la precoce o tardiva invasione della cavità cistica da parte del mezzo di contrasto (fig. 1, *B*). Sia all'esame tomografico computerizzato che, più frequentemente, alla gasmielografia, il midollo spinale, in corrispondenza della lesione, può mantenere un diametro normale (fig. 3) oppure addirittura minore della norma, a seguito delle fluttuazioni di volume della cavità cistica in relazione alla posizione del corpo durante l'esame.

Fig. 1. Mielotomografia computerizzata dopo somministrazione endotecale di mezzo di contrasto: *A*) visualizzazione indiretta della cavità siringomielica (freccia); *B*) penetrazione del mezzo di contrasto e visualizzazione diretta della cavità siringomielica.

Fig. 2. Esame dell'encefalo e del midollo cervicodorsale con tecnica di risonanza magnetica nucleare in un paziente con cavità siringomielica cervicodorsale.

Anatomia patologica

Il midollo, in corrispondenza della cavità siringomielica, può apparire appiattito, di consistenza diminuita, con un solco mediano abnormemente profondo e ampio, oppure aumentato di volume; non di rado l'aspetto macroscopico può sembrare normale.

La cavità cistica interessa per lo più il tratto cervicodorsale, potendo estendersi in alto nel bulbo (più raramente nel ponte o nel mesencefalo) o, meno frequentemente, verso il basso, nel tratto lombosacrale. La cavità, ai due poli, è delimitata da un midollo più consistente della norma, per la presenza di tessuto gliomatoso. Nelle sezioni trasversali, la cavità assume contorni diversi: può apparire rotonda, allungata, triangolare e interessa

Digitized by Google

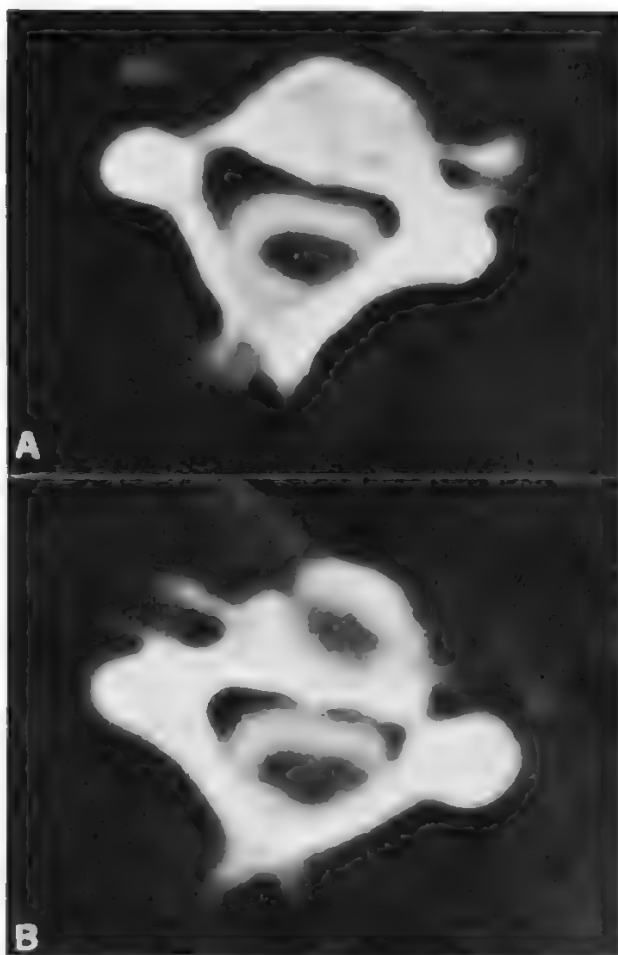



Fig. 3. Mielotomografia computerizzata dopo somministrazione endotecale di mezzo di contrasto: il midollo siringomielico, che conserva un normale diametro anteroposteriore (*A*), mostra nel suo contesto una cavità siringomielica che diventa evidente dopo parziale penetrazione del mezzo di contrasto a 6 h di distanza dall'iniezione (*B*).

maggiormente le corna posteriori. Il tessuto nervoso circostante è compresso, a volte ridotto a uno strato sottile. Il contenuto della cisti è costituito da fluido con i caratteri del liquor cerebrospinale o da fluido più o meno opalescente, in relazione a un aumentato contenuto proteico.

All'esame microscopico, le pareti della cavità risultano costituite internamente da uno strato connettivale, con sparse cellule ependimarie, ed esternamente da neuroglia, con aspetto gliomatoso.

All'interno della cavità si rileva frequentemente la presenza di sepimenti gliovascolari, che possono essere, a volte, sede di emorragie. Il tessuto midollare, adiacente alla cisti, presenta lesioni da compressione, con ischemia secondaria, degenerazione cellulare e delle fibre nervose (fig. 4).

Etiopatogenesi e interpretazioni fisiopatogenetiche

Le difficoltà di classificazione delle diverse forme di siringobulbia e siringomielia riflettono le varietà di lesioni ritenute causa o fattore predisponente per l'insorgenza della condizione nei diversi pazienti. In relazione al meccanismo causale proposto possono essere riconosciuti 4 gruppi principali: 1) forme di siringomielia comunicante (idrosiringomielia), associate ad anomalie di sviluppo o acquisite della base cranica, del forame magno e della fossa cranica posteriore; 2) forme in relazione a traumi; 3) forme in relazione a fenomeni aracnoiditici spinali; 4) forme in relazione a tumori spinali.

Di questi gruppi, il 1° ha ricevuto particolare attenzione per le peculiari implicazioni fisiopatogenetiche e terapeutiche, che derivano dalla costante associazione con una malformazione di Chiari, tipo II. Nella maggior parte dei soggetti appartenenti a questo gruppo è possibile ritrovare una dilatazione cistica endomidollare che comunica liberamente con il canale centrale (fig. 4) e, nella sua terminazione rostrale, con il IV ventricolo. Su tale base è stata proposta da Gardner una «teoria idrodinamica», secondo la quale la dilatazione del canale centrale, o di un suo diverticolo nel midollo, originerebbe nella vita embrionale, a seguito di un'ostruzione parziale o totale al deflusso del liquor cerebrospinale attraverso il forame di Magendie.

La teoria appena descritta differenzierebbe perciò nettamente il 1° gruppo di siringomielie, cui Williams nel 1969 ha applicato il termine di *siringomielia comunicante*, dalle altre forme in cui la cavità cistica endomidollare non comunica con il canale centrale (*siringomielia non comunicante*), quali, per es., le forme associate a tumore endomidollare o le forme che si sviluppano a seguito di una paraplegia traumatica, di una malattia di Pott, di un'aracnoidite spinale.

Mentre nella siringomielia comunicante il contenuto liquido della cavità è indistinguibile dal liquor cerebrospinale, nella siringomielia non comunicante il fluido è generalmente più ricco in proteine.

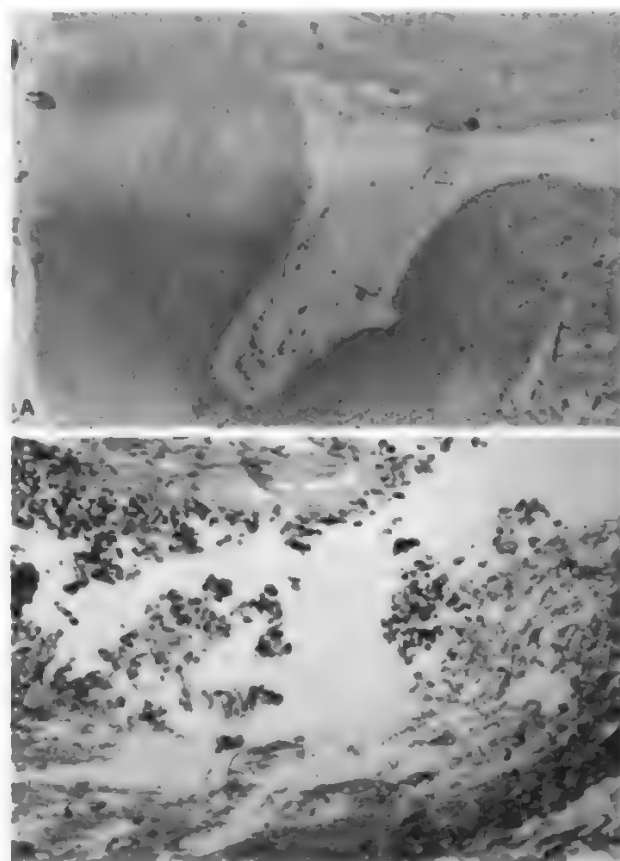



Fig. 4. Siringomielia: cavità cistica in comunicazione con il canale centrale (*A*), con rivestimento discontinuo di cellule gliali e connettivo (*B*).

Digitized by Google

Trattamento

Con l'eccezione delle forme legate alla presenza di un tumore spinale, a lungo i termini *siringobulbia* e *siringomielia* sono stati associati a un processo degenerativo del quale non era possibile un trattamento soddisfacente. L'individuazione di almeno alcuni dei meccanismi che possono portare a tali condizioni ha permesso, però, di utilizzare con relativa soddisfazione specifiche tecniche chirurgiche e di abbandonare terapie, come quella radiante, utilizzate nel passato. Le metodologie più tradizionali di evacuazione della cavità cistica (puntura diretta, mielotomia e apertura della cisti, applicazione di drenaggio dalla cavità siringomielica allo spazio subaracnoideo spinale), che avevano permesso di ottenere miglioramenti rapidi, ma spesso poco duraturi, sono state integrate in tempi recenti dall'utilizzazione di sistemi derivativi liquorali, provvisti di valvole unidirezionali, simili a quelli impiegati nel trattamento dell'idrocefalo. Tali sistemi hanno permesso di ottenere successi più stabili, attraverso derivazioni extratecali (derivazioni siringoperitoneali).

Sulla base della teoria di Gardner sono state inoltre applicate procedure chirurgiche indirizzate alla correzione indiretta della siringobulbia e della siringomielia mediante la rimozione dei fattori che ne favoriscono l'insorgenza attraverso le anomalie indotte nella circolazione liquorale. Tali procedure s'identificano nell'eliminazione della compressione esercitata dalle strutture ossee malformate e dalle membrane di rivestimento sulle vie liquorali a livello della fossa cranica posteriore e del canale cervicale superiore (craniectomia suboccipitale, laminectomia delle prime vertebre cervicali, apertura della membrana durale della giunzione craniovertebrale), nella liberazione del forame di Magendie e del IV ventricolo (lisi delle aderenze aracnoidee, cateterizzazione dell'acquedotto di Silvio e drenaggio del IV ventricolo), nella creazione di un'ostruzione alla circolazione liquorale all'imbocco rostrale del canale centrale (applicazione di muscolo, liodura), nell'apertura caudale del canale centrale, a livello del *filum terminale* (ventriculostomia terminale). È da sottolineare, infine, che la sintomatologia, nei casi in cui la siringobulbia e la siringomielia sono associate a una dilatazione ventricolare, può migliorare attraverso il trattamento del coesistente idrocefalo; tale miglioramento è però quasi sempre transitorio.

Bibliografia

Barnett H. J. M., Foster J. B., Hudgson P., *Syringomyelia*, 1973, Saunders, Philadelphia, p. 318.
De La Paz R. L. *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1983, 7, 127.
Gardner W. J., *The Dysraphic States: from Syringomyelia to Anencephaly*, 1973, Excerpta Medica, Amsterdam.
Philips T. W., Kindt G. W., *Surg. Neurol.*, 1981, **16**, 462.
Rhoton A. L., *Microsurgery of Syringomyelia and Syringomyelic Cord Syndrome*, in Schmidek H. H., Sweet W. H. eds., *Operative Neurological Techniques*, 1982, Grune & Stratton, New York.
Samples J. R. *et al.*, *Arch. Neurol.*, 1983, **40**, 757.

CONCEZIO DI ROCCO

SISOMICINA

F. *sisomycine*. - I. *sisomicin*. - T. *Sisomycin*. - S. *sisomicina*.

SOMMARIO

Descrizione e struttura chimica

La sisomicina è un antibiotico prodotto dalla fermentazione della *Micromonospora inyoensis* e appartiene alla categoria degli aminoglicosidi. Ha una struttura chimica molto simile al gruppo di composti identificati come gentamicina C e in particolare alla gentamicina C_1a (fig. 1), dalla quale differisce solo per la presenza di un doppio legame in uno degli anelli glicosidici in posizione 4-5'. La sua formula bruta è $C_{19}H_{37}N_5O_7$ (p. m. 447). La preparazione commerciale è sotto forma di solfato idrosolubile e contiene vari eccipienti. Al pari degli altri aminoglicosidi, risulta stabile entro un *range* di pH ampio (2-11) e risulta attiva soprattutto a pH alcalino. Può presentare incompatibilità fisicochimica con molti farmaci, in particolare con gli antibiotici β-lattamici coi quali non va perciò mai combinata nella stessa soluzione.

Meccanismo e spettro d'azione

Al pari degli altri aminoglicosidi, la s. esercita la propria azione (in genere battericida) inibendo la sintesi proteica dei batteri a essa sensibili, mediante legame irreversibile con le subunità ribosomali 30S.

Al pari degli altri aminoglicosidi, è attiva contro numerosi germi gramnegativi aerobi e grampositivi aerobi. È inattiva contro la massima parte dei germi anaerobi oltre che, naturalmente, anche nei confronti di funghi e virus. Il suo spettro d'azione è quindi assai simile a quello della gentamicina e della tobramicina, risultando attiva contro la maggior parte dei gramnegativi, quali *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Serratia* e *Pseudomonas aeruginosa*, nonché contro alcuni grampositivi, quali *Staphylococcus aureus* ed *epidermidis*.

Al pari degli altri aminoglicosidi, la resistenza alla s. può essere dovuta a una diminuita permeabilità della parete batterica all'antibiotico, o, soprattutto, alla presenza di un fattore di resistenza plasmidemediato, che viene acquisito dal germe per coniugazione. Detta resistenza plasmidemediata consente ai batteri resistenti di modificare enzimaticamente la s. rendendola inattiva.

Farmacocinetica

Le caratteristiche farmacocinetiche della s. sono sovrapponibili a quelle degli altri aminoglicosidi, in particolare della gentamicina. Il farmaco non è praticamente assorbito dal tratto gastrointestinale mentre risulta facilmente assorbibile dopo somministrazione i. m. e, in modo significativo, anche a livello di sierose, mucosa bronchiale e cute abrasa quando instillato o applicato topicamente. Esiste, comunque, una notevole varietà interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche ottenibili dopo somministrazioni i. m. Usualmente, in individui adulti con funzionalità renale normale, la somministrazione i. m. di 1 mg/kg di s. dà un picco plasmatico dopo circa 30 min di 3,5-4,5 μg/ml e livelli di 0,4-0,8 μg/ml dopo 8 h, fornendo così livelli plasmatici efficaci per 4-6 h contro la maggior parte dei germi sensibili.

Diffonde ampiamente nei vari organi e tessuti (volume di distribuzione apparente: 17 l circa) salvo che nel liquor (anche in presenza di meningi infiammate) e a livello oculare. Alcuni compartimenti e tessuti tendono ad accumulare il farmaco e questo fenomeno, a livello del rene e dell'orecchio interno, potrebbe avere rilevanza ai fini della nefro- e ototossicità presentata dalla s. L'emivita plasmatica è di circa 2 h nei soggetti con funzionalità renale normale, mentre nei pazienti con ridotta funzione renale le concentrazioni plasmatiche sono più elevate e l'emivita più prolungata, raggiungendo le 30-40 h. Nei neonati l'emivita risulta allungata essendo inversamente proporzionale al peso alla nascita e all'età gestazionale, riflettendo così forse l'immaturità funzionale renale. Un allungamento del $t^1/_2$ plasmatico si osserva, infine, anche nei pazienti con edemi rilevanti o ascite, a causa dell'alterata distribuzione del farmaco. La s. viene escreta immodificata dal rene per filtrazione glomerulare e raggiunge con-

(I) sisomicina

(II): R=R'=CH_3 gentamicina C_1
(III): R=CH_3, R'=H gentamicina C_2
(IV): R=R'=H gentamicina C_{1a}

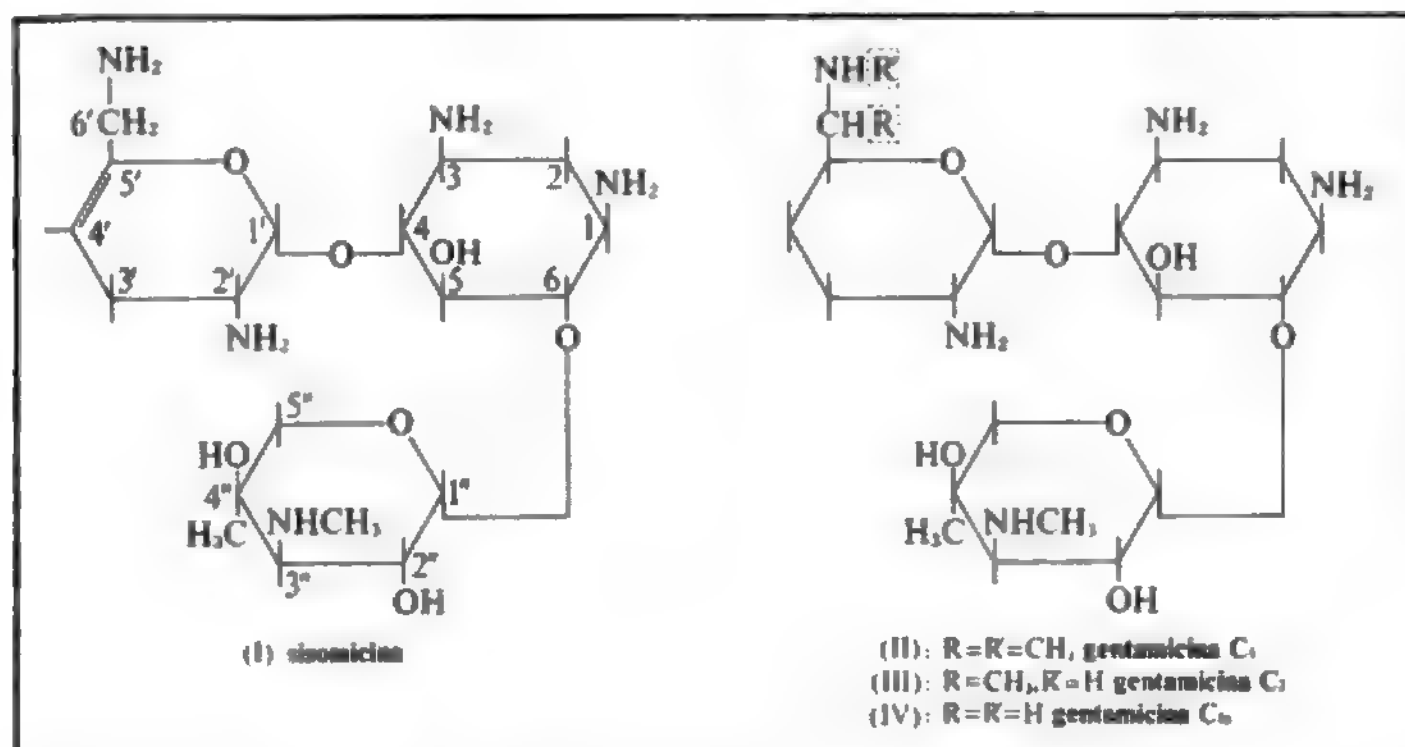



Fig. 1. Struttura chimica della s. e dei vari tipi di gentamicina C.

centrazioni elevate nelle urine (superiori ai 100 µg/ml nell'arco di 0-6 h dopo la somministrazione di 1 mg/kg 3 volte al giorno). Il farmaco è dializzabile.

Impiego clinico

Al pari degli altri aminoglicosidi, la s. è stata impiegata nel trattamento, generalmente a breve termine, di numerose infezioni gravi causate da germi sensibili. Anche se la casistica clinica pubblicata per questo antibiotico è sicuramente meno ricca rispetto a quella rintracciabile per altri aminoglicosidi (ad es., gentamicina, tobramicina e amikacina), la s. ha trovato utile impiego nella terapia di sepsi, infezioni a carico di ossa, articolazioni, polmone, cute e sottocute, addome, rene e vie urinarie. A causa del suo sinergismo, dimostrabile *in vitro*, la s. può essere utilizzata in combinazione con antibiotici β-lattamici. Particolarmente utile può risultare tale combinazione di s. con un'ureidopenicillina nel trattamento delle infezioni da gramnegativi nei pazienti granulocitopenici, o con la penicillina G o l'ampicillina nel trattamento delle endocarditi da enterococco o streptococchi viridanti.

Può utilmente essere associata alla clindamicina nel trattamento delle infezioni miste aerobiche-anaerobiche.

Per quanto attiene alle ragioni che possono indirizzare la scelta verso la s. piuttosto che verso altri aminoglicosidi, o viceversa, va tenuto presente il fatto che la scelta preferenziale di uno di questi composti si basa innanzitutto sull'usuale spettro di resistenze caratteristico di quel dato ospedale (o comunità) e, a parità di tale condizione, sul costo del farmaco, dato che la tossicità è, all'incirca, equivalente. In presenza di un germe sensibile l'efficacia dei singoli aminoglicosidi risulta infatti sovrapponibile.

Effetti indesiderati

Come per tutti gli aminoglicosidi, gli effetti indesiderati più frequenti e preoccupanti della s. sono quelli oto- e nefrotossici.

Tale nefro- e ototossicità si verifica con particolare frequenza nei trattamenti protratti e/o a dosi elevate, nei pazienti con ridotta funzionalità renale, negli anziani, nei soggetti disidratati, con deficit uditivi pregressi o in trattamento con altri farmaci oto- o nefrotossici.

Sono stati descritti anche: ipomagnesiemia, ipocalcemia con tetania, tremori, cefalea, *rashes* cutanei e febbre. Va detto, però, che i dati pubblicati su questo farmaco sono insufficienti per valutare appieno la tossicità comparativa rispetto agli altri aminoglicosidi. È scontata, anche per la s., la necessità di monitorare la clearance della creatinina e aggiustare di conseguenza la dose del farmaco, al fine di ridurre i rischi di tossicità. Utile anche, ove è possibile, il monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco. Le altre precauzioni da adottare durante il trattamento con la s. non differiscono da quelle adottate per gli altri aminoglicosidi: pertanto, va usata cautela nell'impiego del farmaco in pazienti in trattamento con farmaci oto- e nefrotossici o anche con anestetici generali o bloccanti neuromuscolari.

In gravidanza, la s. va utilizzata solo per il trattamento di infezioni non altrimenti trattabili e potenzialmente pericolose per la vita della gestante a causa dei danni inducibili nel feto.

Somministrazione e dosi usuali

La s. può essere somministrata per via i. m. o e. v. e il suo dosaggio va rapportato al peso corporeo ideale del paziente oltre che alla funzionalità renale dello stesso. Usualmente la dose di s. è di 3 mg/kg/*die*, suddivisi in 3 somministrazioni. Risulta estremamente utile il monitoraggio dei livelli plasmatici (picco e valle) al fine di assicurare livelli di farmaco adeguati dal punto di vista terapeutico. In alternativa, se la clearance della creatinina è maggiore di 10 ml/min si può far ricorso anche a nomogrammi o tabelle per calcolare la dose corretta del farmaco.

Bibliografia

AA. VV., *Sisomycin: a New Aminoglycoside-Antibiotic*, in *Infection*, 1976, Suppl. **4**, 283.
AA. VV., *Sisomicina: atti del Simposio di Rio de Janeiro (B)*, 1978, Excerpta Medica, Amsterdam, p. 1.
Noone P., *Drugs*, 1984, **27**, 548.

ALBANO DEL FAVERO

SISTEMA APUD

Nel 1968, in occasione del III Congresso Internazionale di Istochimica di New York, A.G.E. Pearse presentò una sua teoria secondo la quale era possibile considerare come facenti parte di un'unica famiglia morfofunzionale parecchi tipi di cellule produttrici di polipeptidi, quindi ad attività endocrino/paracrina, sparse un po' ovunque nell'organismo e sino ad allora apparentemente prive di

alcuna reciproca correlazione (tab. I). A suffragio del suo assunto egli portò una serie di caratteristiche comuni sia d'indole citochimica (tab. II) sia di carattere ultrastrutturale (tab. III).

La denominazione *APUD* deriva dall'acronimo coniato dall'A. prendendo le iniziali della frase inglese che indicava le prime tre caratteristiche citochimiche comuni (*Amine Precursor Uptake and Decarbossilation*).

All'epoca della sua formulazione l'elenco delle cellule comprendeva tutte quelle in cui si era già dimostrata la produzione di un polipetide o per cui vi erano fondati motivi di postularla. Oggi l'elenco si è molto arricchito, soprattutto nell'ambito delle cellule del sistema gastroenteropancreatico (GEP) nel cui novero un'apposita commissione di esperti aggiunge, ogni 2 anni, eventuali altri elementi.

L'aver messo in evidenza tutte queste caratteristiche comuni, spinse il Pearse a postulare l'eventualità di una loro origine embriologica comune. Egli indicò nelle creste neurali la sorgente più probabile di tutte queste cellule e in ciò fu inizialmente confortato dall'evidente provenienza da tali elementi neuroectodermici di cellule della famiglia APUD come quelle della midollare del surrene, le cellule C della tiroide e quelle di tipo I del glomo carotideo. Purtroppo non altrettanta fortuna ebbero i tentativi approntati per le cellule del sistema GEP. Che anzi, usando metodiche autoradiografiche o di marcatura biologica, come nelle chimere pollo-quaglia, si dimostrò pressoché incontrovertibile la loro derivazione dall'entoderma. Nel tentativo di recuperare argomenti a favore di una loro origine ectodermica, si cercò di individuare la loro matrice comune ancestrale in un «ectoblasto» o «epiblasto programmato in senso neuroendocrino», termine generico, ma indubbiamente poco chiaro e poco sostenibile alla luce dei dati di fatto sperimentali (una chiara disamina sull'argomento trovasi in Andrew, 1985).

È del 1976 l'enunciazione del concetto del *paraneurone* da parte di Fujita (v. PARANEURONI [XI, 1034]), basato su criteri analoghi a quelli di Pearse, ma spostando le caratteristiche comuni verso le cellule nervose neurosecernenti. In prima istanza anch'egli formulò per i paraneuroni un'origine comune dal neuroectoderma, idea che però successivamente (1978) abbandonò.

Oggi il concetto accettato è che non sia necessario che cellule che svolgono ruoli simili in distretti diversi debbano avere origine dalla stessa matrice. È ugualmente possibile che in certe sedi l'essere sottoposti ad adeguate stimolazioni-induzioni possa far maturare i dispositivi biochimici necessari a un differenziamento endocrino/paracrino. In altri termini è probabile che nel genoma sia presente l'informazione che può essere attivata in siti diversi da meccanismi anche diversi: ipotesi suggestiva, del tutto compatibile con il concetto portante della conservazione del genoma.

Al giorno d'oggi, della teoria di Pearse rimane il concetto base, quello, cioè, che ha portato a considerare sotto una stessa famiglia cellule prima non correlate. Il concetto APUD di per sé è divenuto obsoleto per il fatto che non sempre e non tutte queste cellule si comportano allo stesso modo nei riguardi del contenuto in amine, ma soprattutto perché non è questa la loro caratteristica più importante. Infatti, avendo preso nettamente la prevalenza, nella generale considerazione, il fatto che queste cellule producono polipeptidi ad attività biologica, stanno avendo migliore fortuna concetti come quello di Fujita o la tendenza a considerare tali cellule sotto la più generica e meno impegnativa denominazione di *sistema endocrino diffuso*.

Un merito, comunque, la teoria del Pearse l'ha avuto sin dalla sua formulazione: quello di aver aperto tutto un nuovo capitolo nella patologia, soprattutto di alcune neoplasie prima poco spiegabili, come i carcinoidi, il feocromocitoma, la sindrome di Zollinger-Ellison, il morbo di Cushing, etc., per molte delle quali è invalso l'uso di denominarle *apudomi*.

V. anche GASTROINTESTINALI ORMONI (VI, 2240); INTESTINO TENUE E CRASSO (VII, 2118); NERVOSO TESSUTO (X, 609); PANCREAS (XI, 676); PARANEURONI (XI, 1038); POLMONE (XII, 414); STOMACO.

TAB. I. PRINCIPALI CELLULE ENDOCRINE APPARTENENTI ALLA SERIE APUD

1. Cellule corticotrope ipofisarie
2. Cellule melanotrope ipofisarie
3. Cellule C tiroidee ed extratiroidee
4. Cellule tipo I del glomo carotideo
5. Cellule della midollare del surrene
6. Cellule del sistema GEP
7. Cellule endocrino/paracrine polmonari
8. Citotrofoblasto
9. Ghiandole cutanee degli anfibi

TAB. II. PRINCIPALI CARATTERISTICHE CITOCHIMICHE COMUNI ALLE CELLULE DELLA SERIE APUD

1. Contenuto in amine biogene
2. Capacità di assumere i precursori delle amine biogene
3. Attività aminoacido-decarbossilasica
4. Metacromasia mascherata (previa idrolisi acida)
5. Attività esterasica aspecifica e/o colinesterasica
6. Attività α-glicerofosfatodeidrogenasica
7. Presenza di polipeptidi svelabili con metodi immunofluorescenti o immunoistochimici

TAB. III. PRINCIPALI CARATTERISTICHE ULTRASTRUTTURALI COMUNI ALLE CELLULE DELLA SERIE APUD

1. Modesto reticolo endoplasmico rugoso
2. Elevato reticolo endoplasmico liscio
3. Elevato numero di ribosomi liberi
4. Mitocondri molto elettrondensi e mal fissabili
5. Presenza di microtubuli e centrosomi
6. Tendenza a contenere proteine filamentose
7. Presenza di vescicole di origine golgiana ripiene di prodotti di elaborazione (il loro diametro e il loro contenuto rappresentano uno dei principali parametri per la classificazione di tali cellule)

Bibliografia

Andrew A., *Biomed. Res.*, 1985, **6**, 191.
Le Douarin N., *The Neural Crest*, 1982, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
Le Douarin N., Teillet M. A., *J. Embryol. Exp. Morphol.*, 1973, **30**, 31.
Fujita T., in Coupland R. E., Fujita T. eds., *Chromaffin, Enterochromaffin and Related Cells*, 1976, Elsevier, Amsterdam, p. 191.
Fujita T., Kobayashi S., in Coupland R. E., Forsmann N. G. eds., *Peripheral Neuroendocrine Interaction*, 1978, Springer, Berlin, p. 97.
Pearse A. G. E., *J. Histochem. Cytochem.*, 1969, **17**, 303.
Pearse A. G. E., *Med. Biol.*, 1977, **55**, 115.
Pearse A. G. E., Takor T., *Fed. Proc.*, 1979, **38**, 2288.

TINDARO RENDA

Digitized by Google

SISTEMA INTERNAZIONALE (SI)

F. *système international (d'unités).* - I. *international system.* - T. *internationales System.* - S. *sistema internacional.*

SOMMARIO

Misure, unità di misura e sistema di unità di misura

Il punto di partenza per comunicare i risultati di uno studio quantitativo in fisica, chimica, biologia e medicina è quello di *misurare* una o più proprietà (*grandezze*) del sistema in esame, di dare, cioè, alle *grandezze* un *valore numerico* attraverso il confronto con altre grandezze, con esse omogenee (lunghezza per misurare una lunghezza, volume per misurare un volume, etc.), prese come *unità di misura.* Per dare quindi un significato «quantitativo» alla grandezza, essa viene *misurata* esprimendo la sua *entità* (o «valore») per mezzo di un *valore numerico* che è un numero puro, ottenuto dividendo l'entità della *grandezza in esame* per l'*entità di una grandezza di riferimento*:

$$\frac{\text{(entità della) grandezza}}{\text{unità (di misura)}} = \text{valore numerico}$$

cioè:

$$\text{(entità della) grandezza} = \text{valore numerico} \times \times \text{ unità (di misura).}$$

Ne consegue che *si deve sempre* indicare l'«unità» di misura quando si riporta il «risultato di una misura», cioè il «valore numerico» di una «grandezza»; ad es.:

«volume» (grandezza) di una «soluzione» (sistema) = = «0,5» (valore numerico) × «litri» (unità di misura).

Si è detto che l'«unità di misura» è l'entità di una «grandezza di riferimento»: questa è una grandezza scelta «per convenzione» come «campione», con la quale si confronta, e quindi si «misura», la grandezza in esame.

Affinché il risultato della misura abbia valore di scambio e possa essere utile a più persone, l'«unità» scelta deve essere concordata, accettata e adoperata dal maggior numero di utilizzatori, travalicando quella che può essere una mera utilità personale. Per questo si è sempre cercato di perfezionare «sistemi di misura», che prima erano circoscritti a comunità limitate, cercando di renderli comprensibili, e quindi utilizzabili, prima su scala nazionale e poi su scala mondiale dal punto di vista sia del valore numerico sia della nomenclatura. In tal modo si può realizzare l'auspicato scambio diretto di valutazioni e informazioni nel campo scientifico, tecnico e commerciale. A questo scopo le *grandezze* sono individuate da un *nome*, un *simbolo* e una *dimensione*, che correla in modo sintetico le diverse grandezze alle grandezze di base (v. sotto); le *unità, esattamente definite*, sono invece individuate da un *nome* e un *simbolo* oppure per mezzo di altre unità.

Un *sistema di unità di misura* è formato dal minor numero possibile di *grandezze di base* arbitrarie, ma logicamente scelte in modo tale che: *a*) siano sufficienti a esprimere tutte le altre grandezze secondo criteri semplici e pratici; *b*) siano indipendenti dal punto di vista delle dimensioni (o, se la necessità lo impone, possano essere considerate tali per comodità); *c*) siano misurabili per mezzo delle *unità di base* corrispondenti opportunamente scelte anche con il criterio che possano essere esattamente definite il più possibile «in assoluto», cioè senza dover ricorrere ad altre unità e senza confronto con campioni artificiali.

Il Sistema Internazionale (SI) di unità di misura

Nel 1948 la «Conférence Générale des Poids et Mesures» (CGPM) dette mandato alla «Commission Internationale des Poids et Mesures» (CIPM) di preparare, seguendo i criteri suesposti e coordinando le iniziative dei vari Paesi, un sistema di misura pratico, unificato, per esprimere il valore numerico delle *grandezze fisiche.* Nel 1954 la CGPM approvò l'adozione di un «sistema» fondato su *sei* grandezze *di base* e relative unità. Nel 1960 aggiunse *due* grandezze *supplementari* con le relative unità, utili soprattutto per la geometria e correlate in modo univoco alla grandezza di base «lunghezza»; aggiunse altresì la maggior parte dei prefissi per le potenze di dieci delle unità e dette al sistema proposto il nome *Système International d'Unités*, ufficialmente abbreviato con «SI». Nel 1971 fu aggiunta una *settima* grandezza di base («quantità di sostanza») con la relativa unità. Il SI, con gli aggiornamenti che a mano a mano sono ritenuti necessari e che attualmente è fondato su *7 grandezze e unità di base* (tab. I) e su *2 grandezze e unità supplementari* (tab. II), è ormai accettato praticamente in tutto il mondo sotto la spinta delle maggiori organizzazioni scientifiche e tecniche, tra le quali la «World Health Organization» (IUPAC 1979, IUPAC-IFCC 1979, ISO 31, WHO 1977). In Italia il SI è divenuto legale nel 1982 (D.P.R. n. 802 del 12/8/82) a seguito della Direttiva n. 80/181/CEE del 20/12/1979.

Il SI, dal punto di vista «metrologico», accetta il sistema MKSA (v. MKS SISTEMA, con le unità *metro, kilogrammo, secondo, ampere*), ma rispetto a questo presenta due caratteristiche importanti: 1) sancisce il ritorno a una definizione «assoluta» delle unità di base (che si svincola da qualsiasi «campione»); 2) introduce 3 nuove grandezze di base (l'intervallo di temperatura, l'intensità luminosa e la quantità di sostanza) che permettono di legare direttamente in un unico sistema di unità anche l'ottica, la termologia e la chimica. L'importanza del SI è fondamentale soprattutto per avere consentito un'accettazione pressoché universale del sistema di misura.

Multipli e sottomultipli delle unità

Ricordando che il «valore numerico» di una misura deve essere sempre espresso con l'esatto numero di cifre significative, quando detto valore risulta o troppo grande o troppo piccolo rispetto a «uno» se si usano le unità di base o quelle consentite (v. sotto), può risultare conveniente impiegare un adatto *multiplo* o *sottomultiplo* delle suddette unità; questo può consentire, a seconda dei casi, di evitare di scrivere un numero elevato di cifre (zeri compresi). A tale scopo il SI prende in considerazione multipli e sottomultipli «decimali», i cui *fattori* moltiplicativi della unità scelta vengono indicati da *prefissi* da anteporre alla denominazione dell'unità e da *simboli* da anteporre al simbolo dell'unità stessa (tab. III).

Nell'uso dei prefissi e dei loro simboli è da tenere presente quanto segue.

Sono sconsigliati i fattori che fanno variare le unità di un fattore 10 o 100, mentre si raccomanda l'impiego dei fattori che variano le unità di 1000 in 1000.

I prefissi formano una sola denominazione e una sola parola e un solo simbolo con l'unità: millimetro e non milli metro; mm e non m m.

TAB. I. GRANDEZZE E UNITÀ SI DI BASE

Grandezza di base			Unità di base		
Nome	**Simbolo**	**Dimensione**	**Nome**	**Simbolo**	**Definizione**
1 Lunghezza	l	L	metro	m	Il *metro* è la lunghezza del tragitto percorso nel vuoto dalla luce in 1/299 792 458 di secondo. (17ª CGPM, 1983, ris. 1).
2 Massa	m	M	kilogrammo	kg	Il *kilogrammo* è l'unità di massa; esso è pari alla massa del prototipo internazionale del kilogrammo. (3ª CGPM, 1901, pag. 70 del resoconto).
3 Tempo	t	T	secondo	s	Il *secondo* è la durata di 9 192 631 770 periodi della radiazione corrispondente alla transizione fra i due livelli iperfini dello stato fondamentale dell'atomo del cesio-133. (13ª CGPM, 1967, ris. 1).
4 Intensità di corrente elettrica	I	I	ampere	A	L'*ampere* è l'intensità di una corrente elettrica costante che, mantenuta in due conduttori paralleli rettilinei di lunghezza infinita, di sezione circolare trascurabile, posti alla distanza di un metro l'uno dall'altro nel vuoto, produrrebbe fra questi conduttori una forza eguale a 2×10^{-7} newton su ogni metro di lunghezza. (9ª CGPM, 1948).
5 Temperatura termodinamica	T	Θ	kelvin	K	Il *kelvin*, unità di temperatura termodinamica, è la frazione 1/273,16 della temperatura termodinamica del punto triplo dell'acqua (*b*). (13ª CGPM, 1967, ris. 4).
6 Quantità di sostanza	n	N	mole	mol	La *mole* è la quantità di sostanza di un sistema che contiene tante entità elementari quanti sono gli atomi in 0,012 kilogrammi di carbonio-12. Quando si usa la mole, le entità elementari devono essere specificate; esse possono essere atomi, molecole, ioni, elettroni, altre particelle, oppure raggruppamenti specificati di tali particelle. (14ª CGPM, 1971, ris. 3).
7 Intensità luminosa	I (*a*)	J	candela	cd	La *candela* è l'intensità luminosa, in una determinata direzione, di una sorgente che emette una radiazione monocromatica di frequenza 540×10^{12} hertz e la cui intensità energetica in tale direzione è 1/683 watt allo steradiante. (16ª CGPM, 1979, ris. 3).

(*a*) Quando può nascere confusione nello stesso testo, la IUPAC (1979) consiglia il simbolo I_v (visibile) per distinguerla dall'intensità radiante (I o I_e) e dall'intensità di corrente elettrica (I).

(*b*) Per la misura della «temperatura» è ammessa anche la scala di temperatura basata sulla grandezza «Temperatura Celsius» con simbolo t (v. tab. XI, 19 e 20). Questa grandezza è definita dalla differenza $t = T - T_0$ tra due temperature termodinamiche T e T_0 con $T_0 = 273,15$ kelvin. La sua «unità» di misura ha nome e simboli speciali: il nome è «grado Celsius» e il simbolo è «°C». Da quanto detto consegue che un intervallo o una differenza di temperatura possono essere espressi in «kelvin» o in «gradi Celsius». L'unità «grado Celsius» è uguale all'unità «kelvin».

TAB. II. GRANDEZZE E UNITÀ SI SUPPLEMENTARI (11ª CGPM, 1960, RIS. 12)

Grandezza supplementare			Unità supplementare		
Nome	**Simbolo**	**Dimensione**	**Nome**	**Simbolo**	**Definizione**
1 Angolo piano	$\alpha, \beta, \gamma, \ldots$	L^0 (= 1)	radiante	rad	Il *radiante* è l'angolo piano compreso tra due raggi che, sulla circonferenza di un cerchio, intercettano un arco di lunghezza pari a quella del raggio. (ISO 31/1, 1965).
2 Angolo solido	ω, Ω	L^0 (= 1)	steradiante	sr	Lo *steradiante* è l'angolo solido, che, avendo il vertice al centro di una sfera, delimita sulla superficie di questa un'area pari a quella di un quadrato di lato uguale al raggio della sfera. (ISO 31/1, 1965).

Digitized by Google

TAB. III. FATTORI DECIMALI SI PER INDICARE MULTIPLI E SOTTOMULTIPLI DELLE UNITÀ

Fattore	Prefisso	Simbolo
10^{18}	exa	E
10^{15}	peta	P
10^{12}	tera	T
10^{9}	giga	G
10^{6}	mega	M
10^{3}	kilo	k
10^{2}	etto	h
10^{1}	deca	da
10^{-1}	deci	d
10^{-2}	centi	c
10^{-3}	milli	m
10^{-6}	micro	μ
10^{-9}	nano	n
10^{-12}	pico	p
10^{-15}	femto	f
10^{-18}	atto	a

Quando l'unità ha un esponente, questo eleva anche il prefisso: $cm^2 = (10^{-2}m)^2 = 10^{-4}m^2$.

I prefissi non devono mai essere usati da soli: micrometro e non micron: μm e non μ, etc.

Sono vietati prefissi composti, cioè formati mediante giustapposizione di più prefissi: nanometro e non millimicrometro, etc. Per questa ragione i multipli e i sottomultipli dell'unità di massa sono indicati con i prefissi preposti all'unità «grammo» (ng e non già pkg) essendo l'unità di base «kilogrammo» un'unità già di per sé composita.

Quando l'unità è formata da un quoziente di unità, si raccomanda di usare al denominatore l'unità non moltiplicata per il fattore: mg/m^3 e non $\mu g/dm^3$, g/L e non mg/mL, etc.

I prefissi non vanno usati con l'unità «1». In tal caso si scrive l'appropriato valore numerico moltiplicato per il «fattore» sottintendendo l'unità «1»: ad es., $7{,}02 \times 10^{-6}$. Se l'unità «1» ha un nome e un simbolo speciali (cfr. tab. II), a questi si può anteporre il prefisso.

Grandezze e unità derivate

Grandezze derivate. – Sono grandezze esprimenti «proprietà» non indipendenti da quelle definite dalle grandezze di base: esse provengono, cioè, dal prodotto e/o dal quoziente di grandezze di base e/o supplementari. La «dimensione» di queste grandezze deriva dal prodotto e/o quoziente delle dimensioni delle grandezze che le formano; queste dimensioni vanno scritte nell'ordine con il quale sono elencate le grandezze nelle tabb. I e II: per es., la «pressione» [forza/superficie = (accelerazione × massa)/superficie] ha dimensione $LT^{-2} \times M \times L^{-2} = L^{-1}MT^{-2}$. Grandezze derivate differenti possono avere dimensioni uguali e si dicono *grandezze equidimensionali*: la «concentrazione di massa» (massa del soluto/volume della soluzione) ha la stessa dimensione $L^{-3}M$ della «densità-massa» (massa di un corpo omogeneo divisa per il volume del corpo stesso). Le *grandezze con dimensione «uno»* (dette impropriamente *grandezze adimensionali* nel linguaggio comune) possono appartenere a tre categorie diverse: *a*) conta di entità: numero di eritrociti, numero di elettroni, etc.; *b*) combinazione di grandezze: la frazione di volume (volume di un componente/volume totale del sistema) ha dimensione $L^1L^{-3} = L^0 = 1$, la «densità relativa» (densità-massa di un corpo/densità-massa di un riferimento) ha dimensione $L^{-3}M/L^{-3}M = L^0M^0 = 1$; *c*) grandezze risultanti da operazioni matematiche: «pH» = $-\log$(attività H^+).

Unità derivate. – Sono le unità corrispondenti alle «grandezze derivate» e provengono dal prodotto e/o dal quoziente di unità. Per soddisfare in modo rapido, semplice e chiaro le diverse necessità, molto spesso alle unità

TAB. IV. UNITÀ DERIVATE SI CHE HANNO NOMI E SIMBOLI SPECIALI

Grandezza	Unità derivate		Espressione	
	Nome	Simbolo	in altre unità SI	in unità SI di base e supplementari
Frequenza	hertz	Hz		s^{-1}
Forza	newton	N		$m \cdot kg \cdot s^{-2}$
Pressione e tensione	pascal	Pa	$N \cdot m^{-2}$	$m^{-1} \cdot kg \cdot s^{-2}$
Energia, lavoro, quantità di calore	joule	J	$N \cdot m$	$m^2 \cdot kg \cdot s^{-2}$
Potenza (*a*), flusso energetico	watt	W	$J \cdot s^{-1}$	$m^2 \cdot kg \cdot s^{-3}$
Quantità di elettricità, carica elettrica	coulomb	C		$s \cdot A$
Tensione elettrica, potenziale elettrico, forza elettromotrice	volt	V	$W \cdot A^{-1}$	$m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-1}$
Resistenza elettrica	ohm	Ω	$V \cdot A^{-1}$	$m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-2}$
Conduttanza	siemens	S	$A \cdot V^{-1}$	$m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^3 \cdot A^2$
Capacità elettrica	farad	F	$C \cdot V^{-1}$	$m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^4 \cdot A^2$
Flusso d'induzione magnetica	weber	Wb	$V \cdot s$	$m^2 \cdot kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-1}$
Induzione magnetica	tesla	T	$Wb \cdot m^{-2}$	$kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-1}$
Induttanza	henry	H	$Wb \cdot A^{-1}$	$m^2 \cdot kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-2}$
Flusso luminoso	lumen	lm		$cd \cdot sr$
Illuminamento	lux	lx	$lm \cdot m^{-2}$	$m^{-2} \cdot cd \cdot sr$
Attività (irraggiamento ionizzante)	becquerel	Bq		s^{-1}
Dose assorbita, energia massica impartita, kerma, indice di dose assorbita	gray	Gy	$J \cdot kg^{-1}$	$m^2 \cdot s^{-2}$
Equivalente di dose	sievert	Sv	$J \cdot kg^{-1}$	$m^2 \cdot s^{-2}$

(*a*) Nome speciale dell'unità di potenza: il nome «voltampere», simbolo «VA», per esprimere la potenza apparente della corrente elettrica alternata.
Alle unità della tabella di cui sopra si possono applicare i prefissi di cui alla tab. III.

Digitized by Google

TAB. V. NOMI E SIMBOLI SPECIALI AUTORIZZATI DI MULTIPLI E SOTTOMULTIPLI DECIMALI DI UNITÀ SI

Grandezza	Unità		
	Nome	Simbolo	Valore
Volume	litro	l o L (*a*)	$1\ L = 1\ dm^3 = 10^{-3}\ m^3$
Massa	tonnellata	t	$1\ t = 1\ Mg = 10^3\ kg$
Pressione e tensione	bar	bar (*b*)	$1\ bar = 10^5\ Pa$

(*a*) Per l'unità «litro» possono essere utilizzati i due simboli «l» e «L». (16ª CGPM, 1979, ris. 6).
(*b*) Unità che, nell'opuscolo del «Bureau International des Poids et Mesures» (BIPM), è compresa tra le unità ammesse temporaneamente.

I prefissi e i simboli di cui alla tab. III si applicano alle unità ed ai simboli elencati in questa tabella.

derivate viene dato un «nome speciale». Esse possono essere classificate come segue.

a) *Unità derivate SI (unità derivate coerenti)*: sono formate dal prodotto e/o quoziente delle «unità di base e/o supplementari» senza che tali unità siano moltiplicate per un fattore: per es., m^2, m^3, $m \cdot kg \cdot s^{-2}$, $kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-1}$, $m^{-2} \cdot cd \cdot sr$, etc. L'unità «coerente» per le «grandezze con dimensione uno» è l'«unità» o «1» (in alcuni casi, come le «conte», si sta cercando di accordarsi su un nome e un simbolo speciali da dare all'unità «1» per motivi di praticità). Nella tab. IV sono riportati esempi di «unità derivate SI con nomi e simboli speciali»; altri esempi sono riportati nella tab. XI.

b) *Unità derivate non SI (unità non coerenti)*: sono formate dalle «unità di base e/o supplementari» moltiplicate tutte o in parte per un «fattore» numerico: mm, cm, cm^2, dm^3 e litro, mg, $g \cdot cm^{-2}$, $km \cdot h^{-1}$, $mol \cdot L^{-1}$, etc. Queste unità non dovrebbero essere usate, ma alcune di esse sono consentite nell'uso, per scopi particolari e per motivi di utilità, di semplicità, di necessità obiettive an-

TAB. VI. UNITÀ DEFINITE IN BASE ALLE UNITÀ SI, MA CHE NON SONO MULTIPLI O SOTTOMULTIPLI DECIMALI DI QUESTE

Grandezza	Unità		
	Nome	Simbolo	Valore
Angolo piano	angolo giro (*a*) (*b*)		1 angolo giro $= 2\pi$ rad
	grado centesimale (*a*) oppure gon (*a*)	gon (*a*)	$1\ gon = \frac{\pi}{200}$ rad
	grado sessagesimale	°	$1° = \frac{\pi}{180}$ rad
	minuto d'angolo	′	$1' = \frac{\pi}{10\,800}$ rad
	secondo d'angolo	″	$1'' = \frac{\pi}{648\,000}$ rad
Tempo	minuto	min	$1\ min = 60\ s$
	ora	h	$1\ h = 3\,600\ s$
	giorno	d	$1\ d = 86\,400\ s$

(*a*) Non figura negli elenchi compilati dalla CGPM, dalla CIPM e dal BIPM.
(*b*) Non esiste un simbolo internazionale.

I prefissi di cui alla tab. III si applicano soltanto ai nomi «grado» e «gon» e i relativi simboli soltanto al simbolo «gon».

TAB. VII. UNITÀ DEFINITE INDIPENDENTEMENTE DALLE SETTE UNITÀ SI DI BASE

Grandezza	Unità			
	Nome	Simbolo	Valore	Definizione
Massa	unità di massa atomica	u	$1\ u \approx 1{,}660\,565\,5 \cdot 10^{-27}\ kg$	L'unità di massa atomica è pari a 1/12 della massa di un atomo del nuclide ^{12}C.
Energia	elettronvolt	eV	$1\ eV \approx 1{,}602\,189\,2 \cdot 10^{-19}\ J$	L'elettronvolt è l'energia cinetica acquisita da un elettrone che passa nel vuoto da un punto a un altro che abbia un potenziale superiore di 1 volt.

Il valore di queste unità, espresso in unità SI, non è conosciuto esattamente. I valori indicati sono estratti dal bollettino CODATA n. 11, del dicembre 1973, del Consiglio internazionale delle Unioni scientifiche.

A queste due unità e ai loro simboli si applicano i prefissi e i simboli di cui alla tab. III.

Digitized by Google

che in funzione sia di un'abitudine consolidata nelle applicazioni pratiche sia di problemi di economia industriale (tabb. V, VI, VII, VIII). Altre unità dovevano scomparire al 31 dic. 1985 (tab. IX) e altre ancora non devono essere più impiegate anche se, per motivi tecnici, alcune di esse sono ancora in uso (tab. X).

L'art. 3 del citato D.P.R. 802/82 precisa inoltre che «è autorizzato l'impiego di unità di misura diverse da quelle legali nei settori della navigazione marittima e aerea qualora tali unità siano contemplate da convenzioni o da accordi internazionali che vincolano l'Italia e la CEE». Per facilitare il passaggio graduale alle nuove unità, il suddetto art. 3 autorizza a che, fino al 31 dic. 1989, si possano scrivere le unità legali con accanto le vecchie unità; gli strumenti, invece, devono ormai portare una unica unità di misura legale.

Il Sistema Internazionale (SI) nella refertazione in biochimica clinica

Come esempio di unificazione della nomenclatura e delle unità, nella tab. XI sono riportate alcune grandezze e unità che possono risultare utili per la refertazione biochimicoclinica e che sono raccomandate dalla International Union of Pure and Applied Chemistry e dalla International Federation of Clinical Chemistry (IUPAC-IFCC 1979); non sono riportati i multipli e i sottomultipli ammessi e non ammessi che si possono evincere da tutto quanto già esposto; i simboli alternativi per le grandezze, scritti tra parentesi, sono stati presi a titolo di esempio dal «manuale» IUPAC 1979 e vanno usati quando può nascere confusione con altri simboli presenti nel testo.

È indubbio che, soprattutto nella pratica di laboratorio, l'applicazione integrale del SI può comportare difficoltà di trasformazione di alcune unità e ciò si è visto dalle deroghe che lo stesso D.P.R. contempla, ma l'unificazione e la razionalizzazione, che il SI comporta, compensano tali difficoltà che con il tempo andranno attenuandosi. Vi sono comunque alcune osservazioni interessanti da fare, a titolo di esempio, sull'impiego del SI.

1. L'adozione dell'unità SI «metro cubo» per la misura del «volume» ha incontrato difficoltà nel campo delle soluzioni chimiche e delle grandezze che a esse si riferiscono anche per quel

TAB. VIII. UNITÀ E NOMI AMMESSI UNICAMENTE IN SETTORI SPECIALIZZATI

Grandezza	Unità		
	Nome	Simbolo	Valore
Vergenza dei sistemi ottici	diottria (*a*)		1 diottria = 1 m^{-1}
Massa delle pietre preziose	carato metrico		1 carato metrico = $2 \cdot 10^{-4}$ kg
Area delle superfici agrarie e dei fondi	ara	a	1 a = 10^2 m^2
Massa lineica delle fibre tessili e dei filati	tex (*a*)	tex (*a*)	1 tex = 10^{-6} $kg \cdot m^{-1}$
Pressione sanguigna e pressione degli altri liquidi organici	millimetro di mercurio (*b*)	mmHg	1 mmHg = 133.322 Pa
Sezione efficace	barn	b	1b = 10^{-28} m^2

(*a*) Non figura negli elenchi compilati dalla CGPM, dalla CIPM e dal BIPM.
(*b*) È mantenuto assieme all'unità «kilopascal».

I prefissi ed i loro simboli di cui alla tab. III si applicano alle unità e ai simboli di cui sopra ad eccezione del «millimetro di mercurio» e del suo simbolo. Il multiplo «10^2 a» è nondimeno denominato «ettaro».

TAB. IX. UNITÀ DI MISURA LEGALI FINO AL 31 DIC. 1985

Grandezza	Unità		
	Nome	Simbolo	Valore
Angolo piano		^{g} (*a*)	$1^g = \frac{\pi}{200}$ rad
Attività di radionuclidi	curie	Ci	1 Ci = $3.7 \cdot 10^{10}$ Bq
Dose assorbita	rad	rad (*b*)	1 rad = 10^{-2} Gy
Equivalente di dose	rem	rem	1 rem = 10^{-2} Sv
Esposizione (raggi x o γ)	röntgen	R	1 R = $2.58 \cdot 10^{-4}$ $C \cdot kg^{-1}$
Viscosità dinamica	poise	P	1 P = 10^{-1} $Pa \cdot s$
Viscosità cinematica	stokes	St	1 St = 10^{-4} $m^2 \cdot s^{-1}$

(*a*) Simbolo del «grado centesimale». La scadenza si applica al simbolo «^{g}» e non al grado centesimale.
(*b*) Quando il nome «rad» può generare confusione con il simbolo del radiante, si può utilizzare «rd» come simbolo del «rad».

I prefissi ed i loro simboli di cui alla tab. III si applicano alle unità e ai simboli indicati nella presente tabella a eccezione del simbolo «^{g}». Fino alla data del 31 dic. 1985 le unità in tabella potevano essere combinate tra di loro o con quelle delle altre tabelle per costituire unità composte.

Digitized by Google

TAB. X. ALCUNE UNITÀ DI USO PIÙ COMUNE CHE DOVREBBERO ESSERE GIÀ ABBANDONATE

Grandezza	Unità		
	Nome	Simbolo	Valore
Lunghezza	ångström	Å	10^{-10} m
Forza	dyne	dyn	10^{-5} N
	kilogrammo-forza	kgf	9,806 65 N
	kilogrammo-peso	kg_p	
Pressione	atmosfera (standard)	atm	101 325 Pa
	atmosfera tecnica	at / kg_p/cm^2	98 066,5 Pa
	millimetro d'acqua (convenzionale)	mmH_2O	9,806 65 Pa
	torr	Torr	133,322 Pa
Energia	erg	erg	10^{-7} J
	kilowattora (*a*)	kWh	$3,6 \times 10^6$ J
Quantità di calore	caloria termochimica	cal_{th}	4,184 0 J
	caloria internazionale	cal_{IT}	4,186 8 J
Potenza	cavallo vapore (metrico)	CV o HP	735,499 W
Quantità di elettricità	amperora (*a*)	Ah	$3,6 \times 10^3$ C
Densità lineare di corrente elettrica	oersted	Oe	79,577 5 A/m

(*a*) Ammessa in Italia e in campo internazionale nel settore tecnico.

che riguarda il «valore numerico» di alcune grandezze (ad es., il pH). Si è convenuto pertanto, dopo la ridefinizione del «litro» nel 1964 (il «litro» è uguale al «decimetro cubo», del quale è il «nome speciale»), di conservare questa unità non coerente in alcuni settori della chimica fisica dei liquidi, dei gas e delle soluzioni (tab. V e tab. XI,3).

2. Nel caso dell'espressione dei risultati delle analisi chimiche è interessante porre in risalto l'importanza dell'adozione della grandezza di base «quantità di sostanza» (unità «mole»; tab. I, 6 e tab. XI, 6) e di quella derivata «concentrazione di sostanza» (unità «mole al litro»; tab. XI, 11), che consentono di esprimere il risultato mediante l'impiego delle cosiddette «grandezze di natura molecolare»: quantità di sostanza, concentrazione di sostanza, molalità, attività catalitica, concentrazione catalitica, frazione di moli, etc. Queste grandezze contemplano, appunto, la «quantità di sostanza» al posto della grandezza di base «massa» (unità «kilogrammo»; tab. I, 2 e tab. XI, 4) largamente impiegata. Ciò è possibile ogni qual volta sia nota la natura chimica, e quindi la «massa molecolare relativa», dell'«entità elementare» secondo la quale si esprime il risultato dell'analisi. Le IUPAC-IFCC (1979) raccomandano, infatti, che «le grandezze molecolari dovrebbero essere usate ogni qual volta si può definire un'entità elementare per un componente, sia esso un elettrolita o un non elettrolita, inorganico od organico, e qualunque siano la sua forma e la sua dimensione». Le suddette associazioni scientifiche spiegano le ragioni di questo chiarendo che «uno degli scopi della descrizione chimicoclinica è di fornire informazioni sullo stato biochimico del paziente, sia esso normale o patologico; i processi chimici, che hanno luogo in un organismo vivente, sono governati da leggi ben note, che sono formulate in termini *molecolari*; di conseguenza, la misura chimicoclinica della quantità dei componenti o della loro concentrazione dovrebbe essere espressa preferibilmente facendo riferimento ai gruppi di atomi, di molecole o di ioni che prendono parte alle reazioni; un vantaggio evidente per la chimica clinica, derivante dall'uso dei *concetti molecolari*, è stato già realizzato nel caso di alcuni elettroliti inorganici: ioni sodio, potassio, cloruro e idrogenocarbonato, la cui concentrazione è usualmente espressa, come *concentrazione di moli*, in *millimoli al litro* (o *milliequivalenti al litro*); per molte sostanze organiche e inorganiche si fa ancora largo uso della *concentrazione di massa* (tab. XI, 8), spesso con un volume di 100 mL di soluzione al denominatore dell'unità; la *concentrazione di massa* dà raramente informazioni biologicamente utili; in tale modo le relazioni biologiche restano infatti nascoste e, di conseguenza, spesso non sono prese in considerazione; al contrario i *concetti molecolari* espongono in modo diretto le relazioni funzionali».

Attualmente anche in Italia si sta promuovendo l'introduzione di tali grandezze nei referti chimicoclinici, soprattutto da parte di Società scientifiche come, ad es., la Società italiana di Biochimica Clinica o il CNR (De Angelis e Franzini, 1981).

3. Per la misura dell'«attività catalitica degli enzimi» vi è una certa difficoltà a introdurre nell'uso l'unità SI «mole al secondo» con il suo nome speciale «katal» (simbolo «kat») e i sottomultipli «microkatal» (μkat) e «nanokatal» (nkat), come proposto da IUPAC-IFCC (1979).

Essendo stata ben definita, nel 1964, dall'«International Union of Biochemistry» (IUB) l'«unità internazionale» corrispondente alla «micromole al minuto» (tab. XI, 7 e 16), che è attualmente di largo uso, vi è molta incertezza nel ritenere realmente opportuno un simile cambiamento.

4. Per la misura della «pressione», l'unità SI è il «newton al metro quadrato», denominata «pascal» (simbolo «Pa»; tab. IV e tab. XI, 21), che è indipendente da condizioni esterne ed è univocamente definita. L'introduzione di tale unità ha suscitato alcune perplessità sul suo impiego soprattutto nella pratica di particolari misure, sia a causa dell'abitudine ad esprimere i risultati in un certo modo sia per non dover trasformare apparecchi di misura largamente diffusi. Per queste ragioni — pur rimanendo il «pascal» come unità per tutto ciò che riguarda il settore scientifico e tecnico — nel 1985 si è addivenuti (Direttiva 85/1/CEE del 18/12/1984), a seguito di una raccomandazione del 1981 da parte della WHO, all'accordo di conservare nella chimica clinica l'unità «millimetro di mercurio (mmHg)» (cosiddetto «convenzionale», cioè uguale a 133,322 Pa, IUPAC 1979) soltanto limitatamente alla misura della pressione del sangue (e non della pressione parziale dei gas nel sangue) e degli altri fluidi biologici (tab. VIII e tab. XI, 21).

5. È da osservare ancora un'altra interessante unificazione, che porta all'abbandono delle unità «per cento», «per mille», «p.p.m.», «p.p.b.», etc., che spesso sono di dubbia interpretazione se non sono integrate con opportune specificazioni (peso/volume, volume/volume, etc.). Al loro posto, a seconda dei casi, risultano appropriate e sono quindi raccomandate le unità (e relativi multipli e sottomultipli) pertinenti alle grandezze «concentrazione di massa», «concentrazione di sostanza», «molalità», «concentrazione di numero», «frazioni di massa, di volume, di moli, di numero» e «grandezze relative» (tab. XI, 8, 9, 10, 11,

Digitized by Google

TAB. XI. GRANDEZZE E UNITÀ IN CHIMICA CLINICA

(IUPAC-IFCC, 1979)

Grandezza				Unità		
Nome	**Natura**	**Simbolo**	**Dimensione**	**Nome**	**Natura**	**Simbolo**
1 Lunghezza (tab. I)	B	l	L	metro	B	m
2 Area	D	$A (A_s, S)$	L^2	metro quadrato	DC	m^2
3 Volume	D	V	L^3	metro cubo litro (= dm^3) (tab. V)	DC spec. DnC	m^3 l, L
4 Massa (tab. I)	B	m	M	kilogrammo	B	kg
5 Numero (di entità)	D	N	1	«unità»	DC	1
6 Quantità di sostanza (tab. I)	B	n (ν)	N	mole	B	mol
7 Attività catalitica (velocità di reazione catalizzata da un enzima)	D	z	T^{-1} N	mole al secondo = = katal unità internazionale = μmol/ /min (1 U = 16,67 nmol/s o nkat)	DC spec. DC spec. DnC	mol/s kat U, UI
8 Concentrazione di massa ($m_{comp.}/V_{sist.}$)	D	ρ	L^{-3} M	kilogrammo al metro cubo kilogrammo al litro	DC spec. DnC	kg/m^3 kg/L
9 Frazione di massa ($m_{comp.}/m_{sist.}$)	D	w	1	«unità»	DC	1
10 Frazione di volume ($V_{comp.}/V_{sist.}$)	D	φ (ϕ)	1	«unità»	DC	1
11 Concentrazione (di quantità) di sostanza ($n_{comp.}/V_{sist.}$)	D	c ([comp.])	L^{-3} N	mole al metro cubo mole al litro	DC spec. DnC	mol/m^3 mol/L
12 Molalità ($n_{comp.}/m_{solv.}$)	D	m	M^{-1} N	mole al kilogrammo	DC	mol/kg
13 Frazione di moli o Frazione molare o Frazione (di quantità) di sostanza ($n_{comp.}/n_{tot.\ sist.}$)	D	x (y)	1	«unità»	DC	1
14 Concentrazione di numero ($N_{comp.}/V_{sist.}$)	D	C	L^{-3}	uno al metro cubo uno al litro	DC spec. DnC	$1/m^3$ 1/L
15 Frazione di numero ($N_{comp.}/N_{tot.\ sist.}$)	D	δ	1	«unità»	DC	1
16 Concentrazione (di attività) catalitica ($z_{comp}/V_{originale\ sist.}$)	D	b	L^{-3} T^{-1} N	mole al secondo e al metro cubo = = katal al metro cubo mole al secondo e al litro = = katal al litro unità internazionale al litro (v. n. 7)	DC spec. DC spec. DnC spec. DnC spec. DnC	$mol/(m^3 \cdot s)$ kat/m^3 $mol/(L \cdot s)$ kat/L U/L
17 Grandezze relative ($grand._{sist.}/grand._{sist.\ rif.}$)	D		1	«unità»	DC	1
18 Temperatura termodinamica (tab. I)	B	T	Θ	kelvin	B	K
19 Temperatura Celsius (nota tab. I)	D	t (ϑ, θ)	Θ	grado Celsius	spec. DC	°C
20 Differenza di temperatura (nota tab. I)	D	ΔT	Θ	kelvin grado Celsius	B spec. DC	K °C
21 Pressione (forza/area)	D	p (P)	L^{-1} M T^{-2}	kilogrammo al metro e al secondo quadrato = = newton al metro quadrato = = pascal (tab. IV) bar (tab. V) millimetro di mercurio (tab. VIII)	DC spec. DC spec. DC spec. DnC spec. DnC	$kg/(m \cdot s^2)$ N/m^2 Pa bar mmHg
22 Pressione parziale ($x_{comp.} \times p_{tot.\ sist.}$)	D	p	L^{-1} M T^{-2}	pascal (v. n. 21)	spec. DC	Pa
23 Tempo (tab. I)	B	t	T	secondo minuto (tab. VI) ora (tab. VI) giorno (24 h) (tab. VI) anno (IUPAC-IFCC 1979)	B spec. DnC spec. DnC spec. DnC spec. DnC	s min h d a
24 Densità-massa o Massa volumica ($m_{sist.}/V_{sist.}$)	D	ρ	L^{-3} M	kilogrammo al metro cubo kilogrammo al litro	DC spec. DnC	kg/m^3 kg/L
25 Densità relativa ($\rho_{sist.}/\rho_{sist.\ rif.}$) (n. 24)	D	d	1	«unità»	DC	1

comp. = componente (di un sistema); sist. = sistema; solv. = solvente; tot. = totale; rif. = di riferimento; B = di base; D = derivata; DC = derivata coerente; DnC = derivata non coerente; spec. = con nome speciale.

Digitized by Google

12, 13, 14, 15, 17; ad es.: 1 kg/L corrisponde 1000‰ o 100% peso/volume di soluzione, 1 g/L corrisponde a 1‰ o 0,1% c.s., e così 1 mg/L corrisponde a 1 p.p.m. e 1 μg/L corrisponde a 1 p.p.b. c.s.).

6. Per gli «scambi di energia» e per le grandezze a essi correlate è ormai entrata nell'uso l'unità SI «metro quadrato per kilogrammo al secondo quadrato», chiamata «joule» (J), al posto della «caloria» (1 J = 0,238 89 cal; tabb. IV e X).

7. Richiamiamo l'attenzione sul fatto che, nella metrologia delle radiazioni ionizzanti, dovranno scomparire le unità non SI: curie (Ci), rad (rd), rem (rem) e röntgen (R) (tab. IX), sostituite rispettivamente dal becquerel (Bq), dal gray (Gy), dal sievert (Sv) (tab. IV) e dal coulomb al kilogrammo (tab. IX). Un aspetto particolare è dato dalla distinzione tra *dose assorbita* (fondamentale nelle applicazioni mediche delle radiazioni ionizzanti) ed *equivalente di dose* (fondamentale nell'ambito della radioprotezione), tutti e due gli effetti essendo esprimibili per mezzo della stessa unità SI, il joule al kilogrammo. Si è quindi deciso di assegnare al joule al kilogrammo il nome «gray» (Gy) quando esprima una misura di dose assorbita e il nome «sievert» (Sv) quando esprima una misura di equivalente di dose.

Altri problemi posti dall'adozione del nuovo sistema di misura SI

È evidente che la «conversione» all'uso delle nuove modalità di espressione creerà diversi problemi connessi principalmente con la produzione di valori numerici completamente differenti da quelli consuetudinari. Poiché tali problemi interesseranno particolarmente il settore della patologia clinica, essi verranno qui discussi con prevalente riferimento a tale settore.

Sono prevedibili problemi a livello della produzione e dell'utilizzazione dei risultati.

1. A livello della *produzione dei risultati* del laboratorio di analisi i problemi che si possono presentare sono probabilmente, in linea di massima, di più facile e immediata soluzione. Si possono avere infatti le seguenti possibilità:

nel caso in cui il valore della lettura strumentale viene convertito nelle unità prescelte in base alla lettura ottenuta per un campione a titolo noto («standard di taratura») o con l'uso di un fattore impostato di volta in volta, è sufficiente «etichettare» lo standard con il valore espresso nelle nuove unità o impostare un nuovo fattore;

anche nel caso che il risultato strumentale venga acquisito da (o trasferito a) un calcolatore per opportuna elaborazione matematica non esistono problemi sostanziali;

se il risultato viene fornito dallo strumento in unità prescelte, in forma analogica o digitale, si possono verificare alcune difficoltà che, tuttavia, sono in genere superabili con intervento tecnico sullo strumento e/o adozione di opportuna carta prestampata con scale nelle nuove unità;

un problema del tutto particolare è rappresentato dall'utilizzazione, sempre più diffusa, della gestione elettronica del laboratorio con i sistemi cosiddetti EDP (*Electronic Data Processing*). La stragrande maggioranza dei terminali scriventi dei sistemi EDP non possono utilizzare le minuziose regole tipografiche normalizzate, previste per la scritturazione di alcuni componenti, delle grandezze e delle unità (CNR-UNI 1963 e 1974; UNI 1974). Questo problema non ha immediata soluzione se non con il ricorso a norme grafiche adattate a tali scriventi (ISO 2955-83E).

2. A livello dell'*utilizzazione dei risultati* si incontrano in realtà problemi più seri, in parte obiettivi e in parte psicologici.

Il problema maggiore deriva dalla riluttanza, presunta o accertata, da parte del medico ad accettare valori numerici assai differenti da quelli cui è normalmente abituato: questo renderebbe difficile l'immediata valutazione in termini di normalità/anormalità, con conseguente necessità di un'approfondita valutazione dei singoli valori analitici e di un'eventuale loro conversione, mentale o scritta, nelle vecchie unità onde meglio apprezzarne il significato. Si deve, tuttavia, rilevare che ciò può essere valido solamente per i risultati di quelle analisi che sono valutabili mediante semplice confronto con l'intervallo di normalità e che sono richieste ed eseguite con tale frequenza che l'intervallo è conosciuto a memoria da parte del medico. In realtà, è verosimile che il medico conosca a memoria gli intervalli di normalità relativi a non più di una quarantina di analisi differenti; per gli altri risultati egli è comunque costretto a confrontare il risultato analitico con il rispettivo intervallo di riferimento, come stampato accanto al risultato o comunicato in altro modo. In quest'ultima evenienza il tipo di unità impiegato è irrilevante, essendo il corrispondente intervallo di riferimento comunque riportato nelle medesime unità. In altri termini, il medico, per poter essere in condizione di valutare i risultati analitici con la consueta rapidità, sarebbe costretto a familiarizzarsi con non più di una quarantina di nuovi intervalli di riferimento.

Comunque le difficoltà cui andrà incontro inizialmente il medico, adottando il SI, potrebbero venire alleviate dalla stampa e dalla distribuzione di *tabelle di conversione* (con i corrispondenti fattori numerici per la conversione stessa) tra le «vecchie» e le «nuove» unità, almeno per le determinazioni più frequentemente eseguite in laboratorio o in clinica (cfr. a tale proposito gli esempi riportati in De Angelis, Franzini e Masi [1976], WHO [1977], Lippert e Lehmann [1978], De Angelis e Franzini [1980], Grandolfo e Vecchia [1986]).

Bibliografia

CNR-UNI, *Segni e simboli matematici per le scienze fisiche e tecniche*, Pubblicazione n. 10002, settembre 1963, Milano.

CNR-UNI, *Sistema Internazionale di Unità (SI)*, Pubblicazione n. 10003-74, aprile 1974, Milano.

De Angelis G., Franzini C., Masi I., *Norme, raccomandazioni e proposte per esprimere le grandezze e le unità in Chimica Clinica*, in *G. Ital. Chim. Clin.*, 1976, **1**, 173.

De Angelis G., Franzini C., *Le unità SI nel laboratorio clinico*, 1980, 3 ed., SmithKline Diagnostic Scientific Publ., Milano.

De Angelis G., Franzini C., *Il sistema internazionale di unità (SI) e la sua adozione in Medicina*, in *Medicina-Riv. E.M.I.*, 1981, **1**, 165.

Direttiva del Consiglio n. 80/181/CEE del 20/12/1979, *Gazz. Uff. delle Comunità Europee*, 15/2/1980, N. L. 39/40-50.

Direttiva del Consiglio n. 85/1/CEE del 18/12/1984, *Gazz. Uff. delle Comunità Europee*, 3/1/1985, N. L. 2/11-12.

D.P.R. n. 802 del 12/8/1982, *Attuazione della direttiva (CEE) n. 80/181 relativa alle unità di misura*, in *Suppl. Ord. Gazz. Uff. della Repubblica Italiana* n. 302, 3/11/1982, 26-30.

Grandolfo M., Vecchia P., *Sistema internazionale di unità in medicina e biologia*, 1986, SEU, Roma.

International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), *Manual of Symbols and Terminology for Physicochemical Quantities and Units*, 2ª revisione edizione 1973 preparata da D. H. Whiffen, *Pure Appl. Chem.*, 1979, **51**, 1.

International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) e International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), *Quantities and Units in Clinical Chemistry. Recommendations 1978* (abbr. QU-R78), preparato da R. Dybkaer, *Pure Appl. Chem.*, 1979, **51**, 2451; *Clin. Chim. Acta*, 1979, **96**, 157F.

International Organization for Standardization (ISO), *International Standards*: *a*) ISO 31/0 (*principi generali su grandezze, unità e simboli*); *b*) ISO 31/1 (*spazio e tempo*); *c*) ISO 31/2 (*fenomeni periodici e fenomeni ad essi correlati*); *d*) ISO 31/3 (*meccanica*); *e*) ISO 31/4 (*calore*); *f*) ISO 31/5 (*elettricità e magnetismo*); *g*) ISO 31/6 (*luce e relative radiazioni elettromagnetiche*); *h*) ISO 31/7 (*acustica*); *i*) ISO 31/8 (*chimica fisica e fisica molecolare*); *l*) ISO 31/9 (*fisica atomica e nucleare*); *m*) ISO 31/10 (*reazioni nucleari e radiazioni ionizzanti*); *n*) ISO 31/11 (*segni e simboli matematici per le scienze fisiche e per la tecnologia*); *o*) ISO 31/12 (*parametri adimensionali*); *p*) ISO 31/13 (*fisica dello stato solido*), preparati dal Technical Committee ISO/TC 12: Quantities, units, symbols, conversion factors and conversion tables.

ISO, *Information Processing - Representation of SI and Other Units for Use in Systems with Limited Character Sets*, International Standard ISO 2955-1983(E).

Lippert H., Lehmann H. P., *SI Units in Medicine*, 1978, Urban & Schwarzenberg, Münich.

Ottaviani M. F., *Unità di misura*, in *Enciclopedia della chimica*, X, 1983, USES, Firenze.

UNI, *Regole per la scrittura e la stampa di simboli, numeri e segni matematici*, Pubblicazione n. 2950-74, novembre 1974, Milano.

World Health Organization (WHO), *The SI for the Health Professions*, 1977, WHO, Geneva.

GIORGIO DE ANGELIS E CARLO FRANZINI

SITUS VISCERUM INVERSUS

Il *situs viscerum inversus* è un'anomalia congenita, nella quale gli organi sono dislocati specularmente rispetto alla norma. Esso si definisce *completo* o *totale* quando interessa sia gli organi addominali sia quelli toracici, *incompleto* o *parziale* quando interessa soltanto gli organi addominali. In questo caso, che è il più frequente, il fegato è situato nel quadrante superiore sinistro dell'addome, la milza in quello destro, l'appendice e il cieco nel quadrante inferiore sinistro, il sigma in quello destro. Nella forma completa si ha anche destrocardia; inoltre, il polmone destro ha due lobi e il polmone sinistro tre lobi. Il *s. v. i.* si associa raramente a malformazioni cardiache.

Si parla di *sindrome o triade di Kartagener* quando il *s. v. i.* completo si associa a bronchiettasie, seni nasali abnormi e poliposi nasale. Questa sindrome si osserva nel 10% dei soggetti affetti da *s. v. i.* (v. KARTAGENER, TRIADE DI).

Il *s. v. i.* è compatibile con una vita normale, ma può creare difficoltà diagnostiche soprattutto nelle affezioni appendicolari o colecistiche di competenza chirurgica, potendo portare a una erronea diagnosi preoperatoria.

La frequenza è stimata in 1 caso su 10.000 circa.

Fattori genetici e, in parte, fattori ambientali sono chiamati in causa nell'etiologia del *s. v. i.*, ma il meccanismo genetico con cui si trasmette è ancora da chiarire. La sua incidenza in due o più generazioni della stessa famiglia ha fatto ritenere ad alcuni che questa anomalia si trasmetta come carattere dominante, ma la maggior parte degli studiosi sostiene che essa viene trasmessa come carattere recessivo. Secondo altri, ancora, l'anomalia non sempre è geneticamente determinata, e in alcuni casi fattori ambientali prenatali possono svolgere un ruolo importante nella sua genesi.

Sperimentalmente il *s. v. i.* è stato riprodotto nel ratto con l'irradiazione al IX giorno di gestazione e, occasionalmente, con l'iniezione di trypan blu.

Bibliografia

Kartagener M., *Beitr. Klin. Tuberk.*, 1933, **83**, 489.
Potter E. L., Craig J. M., *Pathology of the Fetus and the Infant*, 1975, 3 ed., Year Book, Chicago.
Warkany J., *Congenital Malformation*, 1971, Year Book, Chicago.

DOMENICO CALUORI

SJÖGREN, SINDROME DI

SOMMARIO

ASPETTI GENERALI

Nel presente capitolo verrà descritta la sindrome di Sjögren nel suo complesso, mentre il successivo (v. sotto: *aspetti oculistici*) tratterà in dettaglio le manifestazioni oftalmologiche della malattia, di preminente interesse specialistico.

Definizione

La s. di S. (o sindrome di Gougerot-Sjögren) viene comunemente definita dalla triade sintomatologica: cheratocongiuntivite secca, xerostomia e artrite.

Si tratta, in realtà, di un processo infiammatorio cronico a carico di tutte le ghiandole esocrine (*poliesocrinopatia autoimmune*) accompagnato da alcune anomalie immunologiche caratteristiche delle malattie autoimmuni: ipergammaglobulinemia, elevata frequenza di diversi autoanticorpi, anomalie dell'immunoregolazione e predisposizione a malattie linfoproliferative.

Le principali manifestazioni cliniche della s. di S., tra cui la xeroftalmia e la xerostomia, sono dovute alla progressiva distruzione delle ghiandole esocrine (specialmente le lacrimali e le salivari), con conseguente secchezza oculare e delle membrane mucose, iposecrezione pancreatica, etc.

La sindrome può presentarsi come malattia *primitiva* o anche in associazione con altre malattie autoimmuni, quali: cirrosi biliare primitiva, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico. In questo caso si parla di s. di S. *secondaria*, anche se occorre rilevare che non appare dimostrata una dipendenza patogenetica di questa forma dalle condizioni morbose sopra ricordate, ma tutte debbono essere piuttosto ricondotte a un primitivo squilibrio dell'omeostasi immunitaria.

Cenni storici

L'associazione di una ridotta secrezione salivare e lacrimale fu riportata per la prima volta da Hadden nel 1888. Nel 1925 Gougerot descrisse 3 pazienti con atrofia progressiva delle ghiandole salivari e delle ghiandole mucose di congiuntiva, bocca, naso, laringe e vulva. Nel 1933 Henrik Sjögren, in un'ampia monografia, sistematizzò manifestazioni cliniche e reperti anatomopatologici in un'unica entità sindromica, introducendo anche il termine di *cheratocongiuntivite secca* per indicare i sintomi oculari.

Fu Holm che nel 1949 richiamò l'attenzione su un ulteriore aspetto di queste forme morbose: le manifestazioni reumatologiche.

Negli anni recenti la s. di S. ha cessato di essere considerata una curiosità oftalmologica per divenire, al contrario, frequentemente diagnosticata; a ciò ha certamente contribuito il progresso delle conoscenze recentemente consentito dagli studi di alcuni gruppi di ricercatori guidati da Whaley e Buchanan, Moutsopoulos e Serafini.

Epidemiologia

La reale prevalenza della s. di S. nella popolazione generale non è nota, tra l'altro perché, verosimilmente, numerosi casi rimangono indiagnosticati. Di certo, comunque, questa forma morbosa non è rara, essendo, tra le malattie autoimmuni, seconda, in ordine di frequenza, soltanto all'artrite reumatoide.

È stato valutato che circa la metà dei casi si presentano come s. di S. *primitiva* e l'altra metà come s. di S. *secondaria*. D'altro canto, ben il 25-50% dei pazienti con artrite reumatoide soddisfa i criteri diagnostici della s. di S. *secondaria*.

Il sesso più colpito, come nella maggior parte delle malattie autoimmuni, è quello femminile, con un rapporto donne/uomini malati di 9/1. La malattia è rara in età infantile ed esordisce generalmente nell'età adulta, con un massimo di incidenza tra i 40 ed i 60 anni.

Istopatologia

In corso di s. di S. tutte le ghiandole a secrezione esterna possono essere sede di un processo infiltrativo costituito da cellule linfomonocitarie.

Le lesioni più precoci sono in genere a carico delle ghiandole salivari e consistono in un'iniziale proliferazione intraduttale di cellule epiteliali e mioepiteliali, cui segue un'infiltrazione a disposizione periduttale che si estende gradualmente alle strutture acinari causandone la progressiva atrofia (fig. 1). Nei vari distretti colpiti l'infiltrato si organizza in veri *foci* infiammatori al

Digitized by Google

cui centro sembrano predominare i linfociti T mentre alla periferia prevalgono linfociti B e plasmacellule: tali infiltrati hanno preso il nome di pseudolinfomi, e la comparsa di linfomi (per lo più a cellule B) nel corso della malattia non è evenienza rara.

Come detto precedentemente, tutte le ghiandole esocrine possono essere colpite dallo stesso processo infiltrativo che, del resto, si ripete monotonamente anche nelle localizzazioni extraghiandolari, come, ad es., a livello muscolare.

Alcuni aspetti caratteristici riguardano cornea e congiuntiva (v. sotto) e sono conseguenza dell'alterata secrezione lacrimale, specie della sua fase acquosa. Anche a livello renale le lesioni assumono un particolare aspetto, con infiltrazione linfocitaria interstiziale cui si associano i segni clinici dell'acidosi renale tubulare (Vella *et al.*, 1985).

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche più caratteristiche della s. di S. sono quelle a carico degli occhi (xeroftalmia e cheratocongiuntivite secca) e della mucosa orale (xerostomia). Non ci soffermeremo sulla patologia oculistica, che avrà più avanti una sua autonoma trattazione, ma ricorderemo come la xerostomia si accompagni frequentemente a tumefazioni delle ghiandole salivari maggiori, a volte ricorrenti, specie nelle fasi iniziali della malattia, spesso associate a febbre e «malessere» generale. La sintomatologia, legata al ridotto flusso salivare e alle modificate proprietà della saliva residua (che appare viscosa, densa e di aspetto flocculante), comporta difficoltà a masticare i cibi secchi, necessità di bere frequentemente, fessurazioni linguali e, talora, diminuzione del gusto e dell'olfatto.

È spesso coinvolta anche la faringe, con disfagia ed episodi infettivi ricorrenti (da virus, batteri o funghi) e la malattia talora si estende anche ai distretti bronchiali. Sempre a proposito della patologia del cavo orale vanno segnalate le carie dentarie, che presentano un decorso frequentemente assai grave.

Oltre a questi sintomi se ne possono avere, con frequenza varia, numerosi altri: alcuni dovuti al deficit di secrezioni nei vari distretti, altri legati a forme morbose di tipo autoimmunitario che si possono variamente associare come riportato nella fig. 2 tratta da un lavoro di Serafini *et al.* (1979).

Per quanto attiene, in particolare, all'apparato gastroenterico, in associazione alla s. di S. si possono osservare: *gastrite atrofica*, con autoanticorpi anti-cellule parietali gastriche in circolo; *epatite cronica* di tipo autoimmune; *cirrosi biliare primitiva*; più raramente *morbo di Crohn* e *colite ulcerosa*.

È stata pure riportata un'aumentata prevalenza di *litiasi biliare*, forse in rapporto a un'alterazione qualitativa della bile.

A livello dell'apparato respiratorio si possono avere bronchiti recidivanti e polmoniti interstiziali (specie virali), ma anche pleuriti e fibrosi polmonari a patogenesi autoimmune.

A carico delle ghiandole endocrine si segnalano endocrinopatie autoimmuni, specialmente tiroiditi; mentre a carico delle vie urinarie vanno menzionate specialmente le nefriti interstiziali con acidosi renale tubulare.

È opportuno sottolineare che anche nella s. di S. *primitiva* sono presenti sintomi quali: astenia grave, febbre, artriti, mialgie diffuse o distrettuali, alopecia areata, porpora, fenomeno di Raynaud e manifestazioni cutanee da vasculite. Altre manifestazioni particolarmente frequenti sono l'aborto ricorrente e la morte intrauterina del feto, con una prevalenza pari a quasi il 50% delle gravidanze (Valesini *et al.*, 1982). È questo un processo morboso riconducibile alla *sindrome da anticorpi antifosfolipidi* spesso osservabile in corso di s. di S.

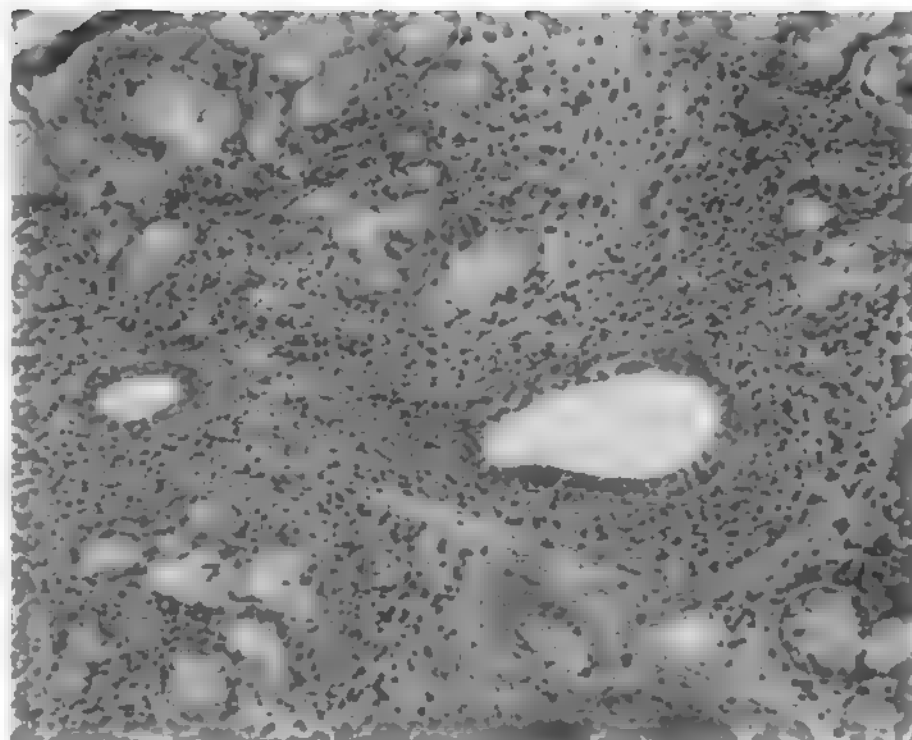



Fig. 1. Biopsia della mucosa labiale. I dotti delle ghiandole salivari minori sono ampiamente dissociati da cospicuo infiltrato, costituito da linfociti e plasmacellule (200×).

Un'altra particolare menzione meritano le manifestazioni di ipersensibilità a farmaci che, in corso di s. di S., sempre nell'ambito del disordine immunitario di base, si presentano con frequenza elevata e spesso con decorso assai grave.

A volte si osservano tumefazioni linfoghiandolari e, come sopra riportato, spesso si presentano disturbi di tipo linfoproliferativo (linfomi non Hodgkin) che insorgono, in genere, dopo numerosi anni di malattia.

Diagnosi

Nella diagnosi della s. di S. un ruolo di primo piano rivestono le indagini oftalmologiche, dalle più semplici, quali il test di Schirmer e il test del rosa Bengala, a quelle più ricercate: per tutte si rimanda alla specifica trattazione degli aspetti oculistici della sindrome (v. sotto).

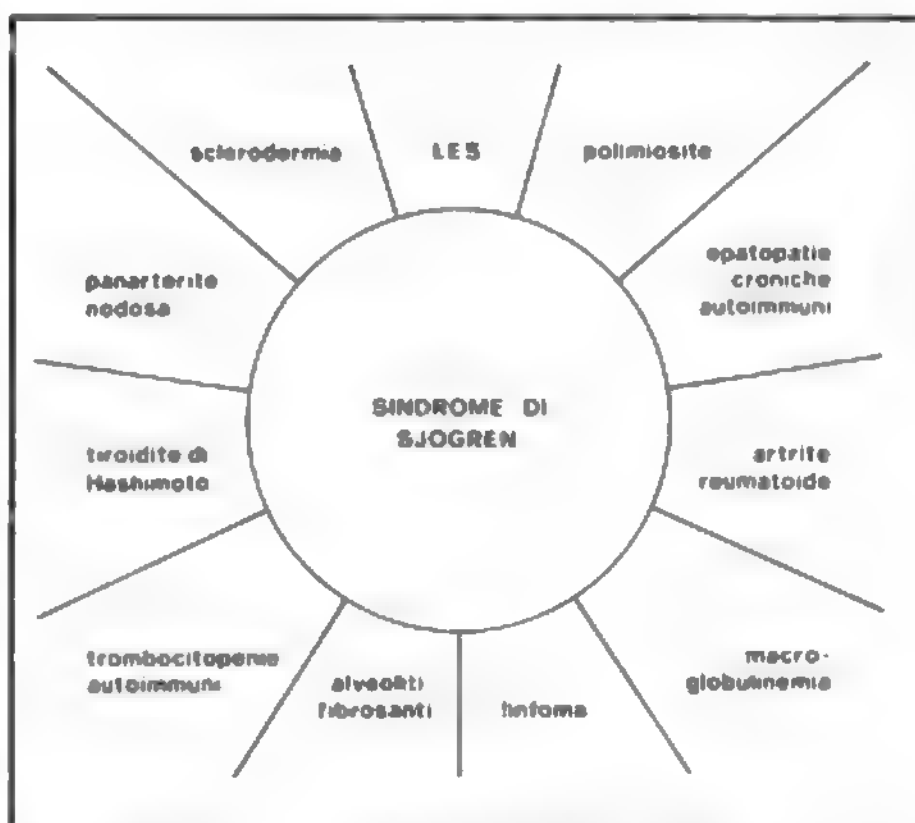



Fig. 2. Spettro delle malattie associate alla s. di S. (*Da Serafini, Morandi, Valesini et al., 1979, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

Nello studio delle ghiandole salivari, la *biopsia labiale* (v. fig. 1) si è rivelata un'indagine insostituibile sia per la facilità e comodità di esecuzione, sia per l'affidabilità elevata, comunque sempre maggiore di quella delle indagini radiologiche, quali la scialografia e la scintigrafia parotidea, che pure si rivelano di una qualche utilità.

Le *indagini di laboratorio* rivelano pressoché costantemente: VES aumentata, ipergammaglobulinemia, ridotto lisozima lacrimale e salivare, aumentata β_2-microglobulina salivare.

Nel siero dei malati si possono riscontrare numerosi autoanticorpi sia organospecifici che non organospecifici (anticorpi anti-mucosa gastrica, antitiroide, antinucleari, fattori reumatoidi, etc.). In circa 1/4 dei pazienti con s. di S. primitiva e in oltre la metà di quelli con s. di S. secondaria associata ad artrite reumatoide sono stati osservati anticorpi rivolti contro un antigene citoplasmatico delle cellule dei dotti salivari (Moutsopoulos *et al.*, 1980). Tra gli autoanticorpi non organospecifici, particolare attenzione è stata rivolta allo studio degli anticorpi anti-ENA (antigeni nucleari estraibili). Gli studi più recenti sembrano indicare che gli anticorpi anti-SS-B (o anti-Ha, o anti-La) siano associati alle forme primitive e assenti nella s. di S. secondaria. Più controversi sono i risultati per gli anticorpi anti-SS-A (o anti-Ro) (Whittingam *et al.*, 1983).

Anche lo studio del fenotipo HLA ha permesso di evidenziare differenze tra s. di S. primitiva e secondaria, essendo la prima significativamente associata a specificità HLA-A1, B8 e -DR3. Un altro aspetto da segnalare è il riscontro di immunocomplessi circolanti che potrebbero essere responsabili delle artriti osservabili anche nella forma primitiva. Nella forma secondaria, infine, si possono ovviamente rilevare tutte le numerose anomalie immunologiche che sono proprie delle malattie autoimmuni variamente associate alla s. di S.

Etiopatogenesi

Come detto precedentemente, la s. di S. si inquadra nello spettro delle malattie autoimmuni in una posizione intermedia tra quelle organo- e quelle non organospecifiche (v. MALATTIE AUTOIMMUNI, IX, 151).

Le numerose anomalie immunologiche osservabili nei malati di questa forma morbosa hanno indotto a formulare diverse ipotesi patogenetiche incentrate su diversi meccanismi immunopatogeni: autoanticorpi, immunocomplessi, meccanismi cellulomediati. Nessuna di queste ipotesi è stata finora definitivamente provata, così come le altre ipotesi che assegnerebbero un ruolo a infezioni virali da citomegalovirus o da virus di Epstein-Barr.

Terapia

La strategia del trattamento della s. di S. deve essere duplice: terapia locale e terapia sistemica.

Per il *trattamento locale* della xeroftalmia e della xerostomia rinviamo a col. 434.

I corticosteroidi e i farmaci immunosoppressivi (azatioprina e ciclofosfamide) vengono abitualmente riservati ai casi di s. di S. primitiva più gravi e a decorso più acuto; ma possono anche rientrare nei protocolli terapeutici delle malattie associate alla forma secondaria. Un atteggiamento prudenziale nell'impiego della terapia sistemica nella s. di S. primitiva è dettato principalmente dal suo decorso usualmente benigno.

Bibliografia

Moutsopoulos H. M., Chused T. M. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1980, **92**, 212.

Serafini U., Morandi G. *et al.*, *The Visceral Manifestation of Gougerot-Sjögren's Syndrome. Proc. 5 Eur. Conf. Int. Med., Dublin 1-12 May 1979*, Spei. Dronot, Paris.

Valesini G., Carsetti R. *et al.*, *Autoimmunity and Abortion*, in Shulman S., Dondero F., Nicotra M. eds., *Immunological Factors in Human Reproduction*, 1982, Academic Press, New York, p. 235.

Vella S., Rocchi G. *et al.*, *Medicina-Riv. EMI*, 1985, **5**, 427.

Whaley K., Buchanan W. W., *Sjögren's Syndrome and Associated Diseases*, in Parker C. W. ed., *Clinical Immunology*, I, 1980, Saunders, Philadelphia.

Whittingham S., MacKay J. R., Tait B. D., *Aust. NZ. J. Med.*, 1983, **13**, 565.

GUIDO VALESINI E CARLO SILVAGNI

ASPETTI OCULISTICI

Nella s. di S. l'interessamento oculare, costante e tipico, è la risultante di un processo infiltrativo cronico linfoplasmacellulare a carico, fra le altre, delle ghiandole lacrimali (v. LACRIMALE APPARATO), con conseguente distruzione di parte del loro parenchima. L'ipofunzione delle ghiandole lacrimali determina una diminuzione della componente acquosa delle lacrime e quindi la cheratocongiuntivite secca, così come l'ipofunzione delle ghiandole salivari determina, con analogo meccanismo, la xerostomia (v. sopra: *aspetti generali*).

L'epidemiologia e l'etiopatogenesi delle manifestazioni oculari della s. di S. sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle della malattia generale sopra trattate; perciò si descriveranno qui solo gli aspetti anatomoclinici di peculiare interesse oftalmologico.

Sintomatologia

I sintomi oculari della s. di S. iniziano lentamente e subdolamente, con bruciori, dolori urenti, fotofobia, sensazione di secchezza congiuntivale o di corpo estraneo, spesso associati a una modesta diminuzione del *visus* correlata all'alterazione della densità del film lacrimale precorneale. Infatti, la diminuzione della componente acquosa delle lacrime causata dall'atrofia delle ghiandole lacrimali determina un aumento compensatorio della componente mucosa secreta dalle cellule caliciformi congiuntivali, che rende il film lacrimale vischioso, denso e filante.

Una volta instauratasi la congiuntivite, si osservano iperemia e ipertrofia papillare della congiuntiva associate ad abbondante secrezione mucosa che si addensa nei fornici in tenaci filamenti biancastri lunghi anche più centimetri. La cornea perde la sua normale lucentezza e presenta sulla sua superficie piccoli filamenti costituiti da frustoli di epitelio corneale conglobati in una matrice mucosa essiccata, associati ad aree di erosione e disepitelizzazione (cheratite filamentosa).

Istopatologia

La ghiandola lacrimale, all'inizio dell'affezione, può rivelare piccoli focolai di degenerazione a livello degli acini, seguiti subito dopo da infiltrazione di mononucleati e, più tardivamente, da invasione di tutta la ghiandola da parte di tessuto connettivale.

Le alterazioni quantitative e qualitative della fase acquosa del film lacrimale determinano una degenerazione dell'epitelio, sia congiuntivale che corneale, con edema interstiziale e intracellulare, spongiosi e alterazioni cistiche che facilitano il distacco dello strato superficiale dell'epitelio corneale con formazione di filamenti. Si osservano zone di atrofia e di discheratosi ma mai vere e proprie cheratinizzazioni.

Diagnosi

La diagnosi di cheratocongiuntivite secca viene posta spesso tardivamente in quanto negli stadi iniziali della s. di S. la sintomatologia oculare viene misconosciuta o interpretata, in assenza di segni obiettivi caratteristici, co-

Digitized by Google

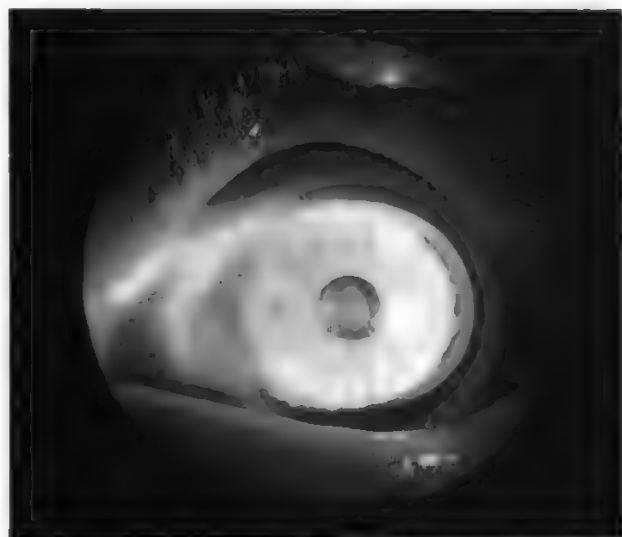



Fig. 3. Cheratocongiuntivite secca: positività corneocongiuntivale del test di colorazione al rosa Bengala.

Fig. 4. S. di S.: erosioni dell'epitelio corneale colorate con fluoresceina.

me manifestazione di congiuntiviti «tossiche» o «allergiche» non meglio definite.

Le indagini per la diagnosi della cheratocongiuntivite secca sono rappresentate dal test di Schirmer, dai test di colorazione vitale e dallo studio della fragilità del film lacrimale.

Il *test di Schirmer* serve per una determinazione quantitativa della secrezione lacrimale totale, ed è quindi indicativo nelle fasi della malattia per cui si ha una sensibile riduzione della secrezione lacrimale.

I *test con i coloranti vitali* servono per una valutazione qualitativa indiretta della secrezione lacrimale e sono positivi già negli stadi molto precoci della s. di S. L'iposecrezione lacrimale determina infatti una degenerazione dell'epitelio corneale e congiuntivale, soprattutto nella regione interpalpebrale, cosicché le cellule in necrobiosi possono essere evidenziate con i coloranti vitali. Il test più comunemente usato è quello del rosa Bengala all'1% (fig. 3).

Lo *studio della fragilità del film lacrimale* mediante fluorescina al 2% permette invece di evidenziare un'alterata secrezione della componente lipidica delle lacrime: vengono considerati patologici tempi di rottura del film lacrimale al di sotto dei 15 sec.

La colorazione con fluoresceina consente di osservare le erosioni dell'epitelio corneale (fig. 4).

Per la diagnosi delle forme iniziali della malattia è utile anche il dosaggio del lisozima nelle lacrime, in quanto una diminuzione di tale enzima, secreto esclusivamente dalla ghiandola lacrimale, si osserva nella s. di S. ancor prima della diminuzione quantitativa delle lacrime stesse.

Molto utile nella diagnosi precoce è, anche ai fini oculistici, la *biopsia di una ghiandola salivare accessoria* ai lati del frenulo del labbro inferiore. È stata infatti dimostrata (Tabbara, 1974) una correlazione tra entità delle alterazioni istopatologiche salivari e grado di disfunzione della ghiandola lacrimale. La biopsia della ghiandola lacrimale è invece assolutamente da proscrivere per la possibilità che tale esame possa accelerare il processo di degenerazione e atrofia della ghiandola stessa oltre alla facile costituzione di tragitti fistolosi.

Anche il dosaggio delle IgM salivari sembra utile sia nella diagnosi precoce che nello studio dell'evoluzione della malattia.

La diagnosi differenziale, in campo oftalmologico, tra s. di S. e sindrome di Mikulicz è incerta se non impossibile, come del resto incerta, se non inesistente, appare oggi la stessa identità nosografica di quest'ultima affezione. V. in proposito: MIKULICZ, SINDROME DI.

Terapia

Per il trattamento della cheratocongiuntivite secca vengono adoperate normalmente lacrime artificiali, soluzioni con proprietà mucomimetiche, quali i colliri alla metilcellulosa o al polivinilalcol, o mucolitiche, come i colliri alla N-acetilcisteina.

In alcuni casi, per assicurare l'idratazione corneale sfruttando la scarsa quantità di lacrime prodotta, si possono chiudere i puntini lacrimali in modo definitivo (cauterizzazione) o temporaneo (con tappi di plastica). La protezione corneale può essere ottenuta anche con l'uso di lenti corneali morbide, ma sotto stretto controllo specialistico.

. È stato inoltre proposto l'uso di colliri a base di eledoisin, sostanza estratta dal polipo mediterraneo (*eledone moscato*), e di physalaemin, derivata da *Physalaemus fuscomaculatus* (Bietti *et al.*, 1976), a uso topico o veicolati da lenti a contatto morbide terapeutiche (*drug-release-system*); queste due sostanze agiscono con meccanismo del tutto sconosciuto, stimolando la secrezione lacrimale.

Recentemente è stata segnalata l'efficacia del trattamento con bromexina, farmaco ad azione mucolitica il cui meccanismo d'azione è tutt'ora sconosciuto. Oltre a un'azione sulle secrezioni bronchiali, tale farmaco aumenterebbe il livello di lisozima delle lacrime e i valori del test di Schirmer sia nei pazienti affetti da cheratocongiuntivite secca primaria che nelle forme associate a collagenopatia (Scharf *et al.*, 1981).

Per quanto riguarda il possibile impiego, per via generale, dei corticosteroidi e degli immunosoppressori, si rimanda al capitolo sul trattamento delle manifestazioni sistemiche della s. di S. (v. sopra).

Digitized by Google

Bibliografia
Bietti G. B., De Caro G., Capra P., *Ophthalm. Bericht.*, 1974, **73**, 34.
Bietti G. B., De Caro G. *et al.*, *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1976, **168**, 33.
Chumbley L. C., *Sjögren Syndrome*, in *Ophthalmology in Internal Medicine*, 1981, Saunders, Philadelphia.
Kassan S. S., Gardy M., *Am. J. Med.*, 1978, **64**, 1037.
Mackie I. A., Seal D. V., *Br. J. Ophthalmol.*, 1981, **65**, 2.
Manthorpe R., Frost-Larsen K. *et al.*, *Allergy*, 1981, **36**, 139.
Scharf J. M., Obedeanu N. *et al.*, *Am. J. Ophthalmol.*, 1981, **92**, 21.
Sjögren H., Bloch K. J., *Surv. Ophthalmol.*, 1971, **13**, 145.
Smolin G., O'Connor G. R., *Sjögren Syndrome*, in *Ocular Immunology*, 1981, Lea & Febiger, Philadelphia.
Tabbara K. F., Ostler H. B. *et al.*, *Trans. Am. Acad. Ophthalmol.*, 1974, **78**, 467.
Talal N., Sylvester R. A. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1974, **53**, 180.

PAOLO DE LISO

SJÖGREN-LARSSON, SINDROME DI

La prima monografia sull'argomento fu pubblicata in Svezia, nel 1957, da parte dei due AA. cui oggi la sindrome è intitolata. Essi la caratterizzarono con: «oligofrenia molto marcata, ittiosi congenita e spasticità», non mancando d'aggiungere, peraltro, che il quadro era congenito e stazionario, che nella maggioranza dei casi l'oligofrenia era stata inizialmente diagnosticata come idiozia e che in taluni casi essi avevano potuto rilevare modificazioni del *fundus oculi*. Secondo i due studiosi svedesi il quadro clinico era tanto ben caratterizzato da rendere possibile la diagnosi sulla scorta del semplice esame clinico. Più tardi, basandosi sui risultati di un'approfondita indagine statistica e clinicogenealogica, Sjögren e Larsson poterono dimostrare in modo convincente che la sindrome da loro descritta poteva essere considerata alla stregua di un'affezione ereditaria causata da un unico gene recessivo autosomico.

La prima convincente descrizione della malattia fu fatta probabilmente in Italia, nel 1935, e ne furono autori Pisani e Cacchione (per una rassegna storica sull'argomento, cfr. Richards, 1972; Jagell *et al.*, 1981). Si tratta di un'entità morbosa ben caratterizzata sul piano clinico e genetico appartenente al gruppo delle displasie congenite neuroectodermiche (van Bogaert, 1935) e l'eponimo con il quale viene correntemente indicata appare ben scelto.

La patogenesi della sindrome in questione è sconosciuta; rara, poi, è la sua ricorrenza, eccezion fatta per una regione del Nord della Svezia (Västerbotten) da dove provenivano i genitori di 25 dei 28 pazienti descritti da Sjögren e Larsson. Analisi geografiche e degli alberi genealogici, appositamente condotte, hanno fatto concludere che nella popolazione originaria dei casi descritti vi era un'alta frequenza di matrimoni tra consanguinei e che, per la gran parte dei pazienti, la sindrome aveva tratto origine da una singola mutazione genica, presente in eterozigosi circa 600 anni prima.

Sino al 1981 erano stati segnalati, complessivamente, 177 casi dell'affezione, in un totale di 24 paesi, ma di essi solo 98 sono stati considerati sicuri, 28 incerti o comunque atipici e 51, infine, erroneamente identificati come casi della sindrome in esame (Jagell *et al.*, 1981).

Tra le poche autopsie condotte a termine sui malati, si ricordano le risultanze di quella effettuata da Sylvester nel 1969, su di un caso originariamente descritto da Richards *et al.* (1957). Furono rilevati: degenerazione e perdita dei neuroni corticali e dei gangli della base, demielinizzazione della sostanza bianca della corteccia, delle vie vestibolo- e corticospinali, perdita delle cellule di Purkinje e piccoli *foci* di atrofia all'interno del cervelletto.

Per quanto concerne i reperti istologici cutanei, dominavano l'ipercheratosi, l'incrementata produzione di strato corneo, mentre la misurazione *in vitro* dell'incorporazione della timidina tritiata da parte delle cellule dell'epidermide indicava che la sintesi del DNA era incrementata di 2,7 volte.

Gli studi biochimici volti a identificare la natura dell'alterazione che è alla base dell'affezione non sono approdati a risultati soddisfacenti a accezione di quello ottenuto, di recente, da Hernell *et al.* (1982). Questi AA. hanno potuto rilevare che nel plasma di 11 pazienti, di età variabile tra i 5 e i 72 anni, i derivati dell'ac. linoleico erano significativamente ridotti rispetto ai soggetti controllo. Il significato di questo rilievo resta peraltro non chiarito.

Clinica

Sulla scorta dello studio di 35 pazienti svedesi è stato condotto un riesame della sintomatologia della sindrome in esame, prima da parte di Jagell, Gustavson e Holmgren (1981), più di recente, di Lidén e Jagell (1984).

Le manifestazioni cutanee erano già presenti alla nascita in tutti i pazienti, in forma generalizzata. L'ittiosi, in particolare, si sviluppava interamente durante il 1° anno di vita e mostrava forme diverse di ipercheratosi (lamellare, furfuracea e non squamosa), associate tra loro in combinazioni diverse. L'ittiosi era moderatamente grave e comunque più pronunciata sulla nuca, sui lati del collo, all'altezza delle flessure e nella parte bassa dell'addome, dove, più spesso, si potevano rilevare delle squame di colore scuro; al contrario l'eritema era raro negli adulti (Jagell e Lidén, 1982; Lidén e Jagell, 1984).

I segni neurologici facevano la loro comparsa tra il 4° e il 30° mese di vita e consistevano in paraplegia spastica (incremento dei riflessi da stiramento, ipertono, inversione del riflesso plantare flessorio) e ritardo mentale.

L'entità del deficit intellettivo variava vistosamente da caso a caso, ma era di norma severo; la gran parte dei pazienti era comunque tranquilla e affabile.

Per quanto poi concerne i disturbi della motilità, alcuni pazienti svilupparono una tetraplegia, mentre in altri il deficit motorio delle gambe divenne più pronunciato durante la prepubertà e la pubertà, fatto, questo, che gli AA. spiegavano con una combinazione di fattori: da un lato l'incremento ponderale, dall'altro la sempre crescente inattività. Peraltro la paraplegia non andava peggiorando dopo la pubertà, così come, più in generale, non vi erano segni di progressione della sintomatologia neurologica in genere, incluso il deficit intellettivo.

Si è accennato, all'inizio, al danno rilevabile al *fundus oculi*, danno che gli stessi Sjögren e Larsson segnalarono nella loro descrizione della malattia. Gilbert *et al.* (1968) rilevarono in un bambino di 2 anni e mezzo lesioni maculari bilaterali ciascuna delle quali era circondata da «punti luccicanti» (*glistening dots*), già descritti da Theile (1974) in 15 dei suoi 76 pazienti. In uno studio oftalmologico condotto nell'arco di 4 anni, Jagell *et al.* (1980) individuarono in 35 pazienti svedesi «punti luccicanti», il cui significato clinicopatologico non era ben chiaro; gli AA. conclusero che potesse trattarsi di casi non riconosciuti della sindrome, considerato che quel segno ne è elemento patognomonico. Peraltro, la sua presenza è raramente segnalata negli articoli scritti sull'argomento, probabilmente perché il preciso significato dei «punti luccicanti» non è stato ancora ben compreso e perché essi possono essere facilmente misconosciuti o non visti; ciò anche a causa della fotofobia lamentata dai pazienti, che indubbiamente ostacola l'esame oftalmoscopico. Uno studio anatomopatologico condotto in proposito, nella porzione periferica del

Digi

fundus oculi, ha fatto rilevare una degenerazione grassa delle cellule microgliali (Daicker, 1971).

Caratteri clinici aggiuntivi

Sin dal 1957, Sjögren e Larsson segnalarono l'eventualità di crisi convulsive epilettiche in alcuni dei pazienti da loro descritti, e più tardi, nel 1982, Jagell *et al.* sottolinearono che ciò si verificava in circa 1/3 dei casi. Questa percentuale ben s'accorda con quanto rilevato in un gruppo di pazienti, non selezionati, che presentavano grave ritardo mentale.

Ancora a proposito dei disturbi oculari c'è da aggiungere che molti pazienti presentano un deficit visivo probabilmente secondario a un danno retinico e corneale. La fotopsia, d'altra parte, potrebbe trovare giustificazione nelle erosioni «puntate» dell'epitelio. Altri pazienti, infine, presentano blefarite e congiuntivite, probabilmente a causa dell'ittiosi palpebrale e, in taluni casi, opacità grigie dello stroma superficiale della cornea.

Tutti i pazienti descritti da Lidén e Jagell (1984) avevano un disturbo del linguaggio, da una modesta disartria a una totale anartria, a seconda del grado di spasticità.

Il «disegno» dei dermatoglifi della mano, modificato, anche se non in modo caratteristico, indica che alcuni fenomeni patologici intervengono durante le prime fasi di vita intrauterina (Gustavson e Jagell, 1980).

La speranza di vita dei pazienti portatori della sindrome è di norma ridotta in modo significativo, anche se non sono mancati casi di persone che hanno raggiunto l'età adulta.

Diagnosi differenziale

Su questo versante la sindrome non crea soverchie difficoltà quando coesistono i segni che la caratterizzano. Ciò, al contrario, non è più vero quando occorra distinguere, nei bambini, l'ittiosi della malattia in questione da altre ittiosi congenite (una rassegna in proposito è stata fatta da Richards nel 1972 e da Lidén e Jagell nel 1984). Utile al riguardo è l'immagine elettromicroscopica delle lesioni (Anton-Lamprecht, 1978). Rispetto alle lesioni dermatologiche della malattia di Refsum, talora similittiotiche, sono utili il reperto di alti livelli sierici di ac. fitanico rilevati in questa malattia e il quadro clinico, del tutto diverso nelle due affezioni (Refsum, 1945; 1946; 1984). Maggiori difficoltà possono nascere, invece, rispetto alla «sindrome di Rud», che dovrebbe essere meglio denominata, secondo Edwing (1979), «sindrome oligofrenia, epilessia e ittiosi». È probabile che i pochi casi descritti di questa affezione non pertinessero, in realtà, tutti a una medesima malattia; comunque sono tuttora imprecisati i criteri utilizzabili nella diagnosi. Per quanto qui interessa è da segnalare, in ogni caso, che nella «sindrome di Rud» l'ittiosi non è congenita e non vi è spasticità; inoltre metà dei pazienti descritti da Ewing mostravano infantilismo sessuale.

La sindrome di de Sanctis e Cacchione, caratterizzata da xeroderma pigmentoso, microcefalia e nanismo è del tutto differente dall'affezione in esame.

Terapia

Poiché il difetto biochimico di base della sindrome non è tuttora individuato, non esiste una terapia specifica per i pazienti. Alcuni possono trarre giovamento dai trattamenti rieducativi solitamente usati nelle altre forme di ritardo mentale; lo stesso dicasi per terapie del linguaggio e fisioterapie. L'ittiosi potrebbe essere trattata con emollienti carbonidici, perlomeno una volta al giorno e con frequenti lavaggi. L'etrinato, un retinoide aromatico, svolge utile azione in molte affezioni con disturbi della cheratinizzazione, inclusa l'ittiosi lamellare, ed è stato provato anche nella sindrome di Sjögren-Larsson (Jagell e Lidén, 1983).

Bibliografia

Anton-Lamprecht I., in Marks R., Dykes, P. J. eds., *The Ichthyoses*, 1978, MTP Press, London, p. 71.
Daicker B., *Ophthalmologica*, 1972, **165**, 360.
de Sanctis C., Cacchione A., *Riv. Sper. Freniatr.*, 1934, **58**, 722.
Ewing J. A., in Bergsma D. ed., *Birth Defects Compendium*, 1979, 2 ed., Macmillan, London, p. 741.
Gilbert W. R., Smith J. L., Nyhan W. L., *Arch. Ophthalmol. (Chicago)*, 1968, **80**, 308.
Gustavson K.-H., Jagell S., *Clin. Genet.*, 1980, **16**, 45.
Hernell O., Holmgren G. *et al.*, *Pediatr. Res.*, 1982, **16**, 45.
Hofer P.-A., Jagell S., *J. Cutan. Pathol.*, 1982, **9**, 360.
Jagell S., *Umeå University Medical Dissertations, Sveden*, New Series No. 68, 1982.
Jagell S., Gustavson K.-H., Holmgren G., *Clin. Genet.*, 1981, **19**, 233.
Jagell S., Heijbel J., *Helv. Pediatr. Acta*, 1982, **37**, 519.
Jagell S., Lidén S., *Clin. Genet.*, 1982, **21**.
Jagell S., Polland W., Sandgren O., *Acta Ophthalmol. Scand.*, 1980, **58**, 321.
Lidén S., Jagell S., *Clin. Genet.*, 1982, **21**.
Lidén S., Jagell S., *in corso di stampa*.
Pasini D., Cacchione A., *Riv. Sper. Freniatr.*, 1934, **58**, 722.
Refsum S., *Acta Psychiatr. Scand.*, 1946, Suppl. **38**, p. 1-303.
Refsum S., in Dyck P. J., Thomas P. K. *et al.* eds., *Peripheral Neuropathy*, **II**, 1984, 2 ed., Saunders, Philadelphia, p. 1680.
Richards B. W., in Vinken P. J., Bruyn G. W. eds., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 13, 1972, North-Holland, Amsterdam, p. 468.
Sjögren T., Larsson T., *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.*, 1957, **32**, Suppl. 113, 1-112.
Sylvester P. E., *J. Ment. Defic. Res. (Mono Ser.)*, 1969, **13**, 267.
Theile U., *Humangenetik*, 1974, **22**, 91.
van Bogaert L., *Rev. Neurol.*, 1935, **63**, 353.

SIGVALD REFSUM

SMAGLIATURE: V. STRIE ATROFICHE.

SMALTO: V. DENTI (IV, 2133).

SMEGMA

F. *smegma*. - I. *smegme*. - T. *Smegma*; *Smegma praeputii*. - S. *esmegma*.

Lo smegma è un materiale che si raccoglie nel sacco prepuziale, costituito dalla secrezione delle ghiandole del solco balanoprepuziale cui si aggiungono le cellule di desquamazione del rivestimento mucoso del sacco prepuziale stesso e i componenti dell'urina che può quivi raccogliersi durante l'eventuale gocciolamento postminzionale. È stato descritto, con estrema rarità, anche nella donna in associazione a particolare sviluppo della clitoride e del cappuccio clitorideo.

A tutt'oggi le conoscenze sul significato fisiologico e sulla esatta natura biochimica di questo materiale sono ancora sorprendentemente rudimentali.

Lo s. è costituito principalmente dal secreto delle ghiandole del solco balanoprepuziale (secrezione di tipo sebaceo), per cui si presenta come un agglomerato semifluido, bianco-giallastro, untuoso, di odore acre caratteristico. È composto per il 40% circa da acidi grassi, per il 30% da sostanze insaponificabili e per il resto da colesterolo e ossicolesterolo. L'odore caratteristico è dato dalla presenza di acidi grassi liberi volatili a breve catena carboniosa.

Nello s. trovasi, allo stato saprofitico, un bacillo: *Mycobacterium smegmatis*, morfologicamente simile al *M. tuberculosis* ma facilmente differenziabile da quest'ulti-

Digitized

mo per le caratteristiche colturali e di colorazione (secondo la maggioranza degli AA., acido- ma non alcol-resistente).

Quantitativamente la formazione dello s. è massima durante l'età pubere e decresce, con il passare degli anni, sino a farsi minima nell'età avanzata. Queste osservazioni hanno fatto ipotizzare che la formazione dello s. sia influenzata, almeno parzialmente, dall'attività sessuale e dal relativo atteggiamento ormonale. Tale ipotesi non ha avuto conferma.

L'accumulo dello s. può determinare, specie in caso di fimosi, irritazioni della mucosa del glande e del prepuzio, cui segue spessissimo uno stato di infezione acuta o subacuta (v. BALANOPOSTITI). Al ristagno di s. può essere dovuta la formazione dei cosiddetti calcoli prepuziali. Si tratta di formazioni calcaree, di consistenza non eccessivamente dura, dovute o all'*inspissatio* dello s. o a una mescolanza di sali contenuti nell'urina con lo s. stesso. Sono descritte anche concrezioni dovute esclusivamente, o almeno in massima parte, a sali di provenienza urinaria. Secondo alcuni, questi ultimi rappresenterebbero i balanoliti; i primi gli smegmoliti. Descritti rarissimi casi di calcoli prepuziali della donna.

Particolarmente nei fimotici lo s. può rappresentare causa di irritazione continua con frequenti episodi flogistici. Un rapporto tra irritazione da s. e cancro del pene è stato ventilato, ma senza che si sia potuti addivenire a conclusioni sicure. Resta comunque il fatto che la maggior parte dei cancri del pene si sviluppa in individui con fimosi.

RED.

SMITH, MALATTIA DI: v. LINFOCITOSI INFETTIVA ACUTA (VIII, 1890).

SNEDDON-WILKINSON, MALATTIA DI

Sin.: dermatosi pustolosa subcornea; pustolosi subcornea di Sneddon-Wilkinson.

SOMMARIO

Definizione e cenni storici

La malattia di Sneddon-Wilkinson è un'affezione dermatologica eruttiva, pustolosa, cronica, benigna, di etiologia sconosciuta e di assai raro riscontro nella corrente pratica clinica.

La prima descrizione della malattia avvenne a opera di Sneddon, nel 1947, in occasione del Congresso internazionale di medicina interna di Londra, sotto la denominazione di «dermatite pustolosa subcornea». Successivamente, nel 1956, Sneddon e Wilkinson ne osservavano e descrivevano altri due casi, delineando così definitivamente la nuova entità nosografica.

In letteratura sono state descritte finora alcune centinaia di casi di m. di S.-W., la quale, pur avendo suscitato l'interesse di vari AA., è tuttora imperfettamente chiarita nei suoi aspetti etiopatogenetici e nosografici. Infatti, considerata dapprima come un'entità clinica autonoma, avulsa dal grande quadro di tutte le altre dermatosi vescicolose e bollose, è attualmente ritenuta dalla maggioranza degli studiosi come una variante della psoriasi pustolosa o anche come una forma morbosa a essa assai vicina.

Sintomatologia

La dermatosi esordisce preferibilmente nell'età media o avanzata (40-70 anni), in maniera per lo più subacuta, con una netta predilezione per il sesso femminile (rapporto uomo/donna = 1/4).

Le condizioni generali dei pazienti sono abitualmente ben conservate e come tali si mantengono nel corso delle *poussées* successive.

Soggettivamente può essere presente, ma non obbligatoriamente, un modesto senso di prurito.

Obiettivamente compaiono, su zone di cute normale o appena eritematosa, delle piccole pustole o delle vescicopustole che rapidamente si accrescono evolvendo in vescicobolle o, più frequentemente, in grosse pustole flaccide, rotondeggianti od ovalari, di aspetto torbido e di colorito grigio-giallastro (fig. 1). I singoli elementi tendono a raggrupparsi, assumendo aspetto girato o anulare o anche disposizione serpiginosa. Tipica è una bolla flaccida con pus nella metà inferiore e liquido limpido nella metà superiore. Più colpite sono le zone delle grandi pieghe (ascelle, inguini, pieghe sottomammarie e superfici flessorie degli arti) e il tronco (fig. 2), mentre appaiono per lo più risparmiati il volto, le mani, i piedi e le mucose.

L'evoluzione della malattia eruttiva di tipo vescicopustoloso è a crisi successive, per una durata variabile da molti mesi ad alcuni anni (in media sei). È abbastanza tipico osservare una tendenza alla guarigione nelle parti centrali delle zone colpite e successivamente una progressione del processo morboso alla periferia delle zone stesse, con un'estensione eccentrica delle lesioni. I singoli elementi si risolvono in pochi giorni per rottura o per riassorbimento nel corso di una breve fase squamosa o squamocrostosa. La guarigione, spesso solo apparente, avviene per lo più con esiti discromicopigmentari senza atrofia. Le frequenti riaccensioni della malattia, costantemente apiretiche, sono per lo più imprevedibili e apparentemente non imputabili a particolari *noxae* o agenti etiologici e quindi tanto più sorprendenti e sgradite per il paziente e per il medico.

L'esame microscopico e colturale per germi, miceti e candide praticato sul contenuto delle pustole risulta sempre negativo.

Istologia

All'esame microscopico (fig. 3) si rileva una pustola uniloculare, a sede sottocornea, di cui il tetto è costituito dallo strato corneo e il pavimento dal corpo mucoso. Tale pustola è ripiena di leucociti neutrofili polimorfonucleati con assai rari eosinofili e senza evidenti alterazioni del sottostante contesto epiteliale. Assai raramente si rinvengono cellule acantolitiche, che possono essere ancora parzialmente attaccate all'epidermide al fondo della pustola, oppure possono rinvenirsi libere tra i neutrofili nella pustola stessa. Tali cellule acantolitiche appaiono per lo più tardivamente e si ritiene siano dovute a un'acantolisi secondaria, imputabile verosimilmente all'azione proteolitica degli enzimi presenti nel contenuto delle pustole. Il pavimento della bolla è formato dallo strato malpighiano, che può mostrare spongiosi, ma mai pustole spongiformi.

Il derma superiore può contenere un discreto infiltrato perivascolare costituito prevalentemente da neutrofili, linfociti e una certa quantità di eosinofili.

Con riferimento all'istogenesi delle lesioni tipiche della m. di S.-W., va rilevato che l'esame al microscopio elettronico del bordo delle pustole ha mostrato modificazioni citolitiche nell'epidermide superficiale, specialmente nello strato granuloso, che appare così essere la sede primaria ed elettiva del processo morboso. La dissoluzione della membrana plasmatica e del citoplasma delle cellule granulose causa la susseguente formazione di una fessura subcornea. La successiva migrazione transepidermica di leucociti e il loro accumulo subcorneo sono considerati quindi

Digitized by Google

Fig. 1. M. di S.-W. Vescicopustole e vescicobolle insorte su cute normale o eritematosa, e successivamente evolute in grosse formazioni pustolose, grigio-giallastre, torbide a disposizione girata, anulare, serpiginosa. (*Osservazione Fazio*).

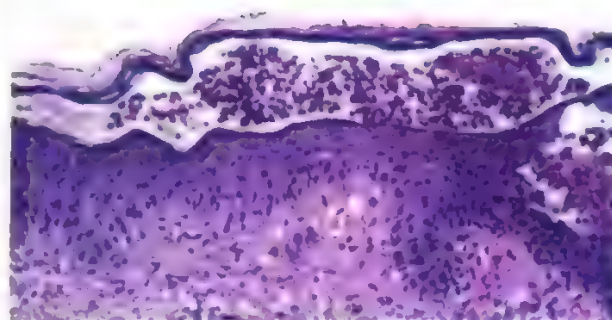



Fig. 3. M. di S.-W. Pustola uniloculare, sottocornea, con il tetto costituito dallo strato corneo ed il pavimento costituito dal corpo mucoso di Malpighi. Nel contesto della pustola, abbondante deposito di polimorfonucleati; rari eosinofili e rare cellule acantolitiche; assenza di alterazioni evidenti a carico del sottostante epitelio. Nel derma superiore, discreto infiltrato, specie perivasale, costituito prevalentemente da neutrofili, linfociti e qualche eosinofilo.

come eventi secondari alla distruzione cellulare determinatasi in seno allo strato granuloso.

Diagnosi differenziale

L'accertamento diagnostico della m. di S.-W. comporta l'esclusione, sulla base di criteri clinici ed istologici, di

Fig. 2. M. di S.-W. Sulle grandi pieghe e sul tronco ampie chiazze eritemato-vescicolo-pustolose, irregolari, mal definite, si alternano con chiazze eritemato-squamo-crostose circondate da un alone eritematoso. (*Osservazione Fazio*).

tutta una serie di affezioni dermatologiche a essa simili per vari aspetti.

L'impetigine è facilmente riconoscibile per la presenza di germi piogeni nelle lesioni e per la pronta risposta positiva a un'appropriata terapia antibiotica. La dermatite erpetiforme di Duhring è caratterizzata, all'immunofluorescenza, da un accumulo di IgA a livello della sommità di alcune papille dermiche nelle zone di cute affette e anche in quelle apparentemente sane. Inoltre, nel 90% dei pazienti affetti da dermatite erpetiforme possono essere evidenziate anormalità della mucosa digiunale analoghe a quelle tipiche della malattia celiaca.

Dal penfigo foliaceo e dal penfigo seborroico o eritematoso, che possono entrambi, nelle prime settimane dal loro esordio, presentare una bolla intraepidermica senza acantolisi e che possono talvolta anche essere sensibili alla terapia dapsonica (v. sotto), la m. di S.-W. si distingue per mezzo degli esami istologici e, in particolare, seguendo i casi con biopsie seriate e moderne tecniche di immunofluorescenza.

La pustolosi follicolare con eosinofilia e altre forme morbose caratterizzate dalla spongiosi eosinofila, possono essere escluse in base all'aspetto clinico delle lesioni e alla positività dell'immunofluorescenza diretta. Talvolta possono essere necessarie ripetute biopsie per evidenziare il tipico aspetto spongiotico con polinucleati e dirimere così il dubbio diagnostico.

La psoriasi pustolosa, nella varietà acuta generalizzata di Zumbusch (nonché i tipi particolari di psoriasi superficiale anulare a elementi recidivanti descritti da Lapière e la psoriasi a tipo di eritema circinnato recidivante descritta da Basex) presentano una stretta somiglianza clinica con la m. di S.-W., ma solo quest'ultima risponde al dapsone. Inoltre l'anamnesi, la clinica e soprattutto la considerazione che nella m. di S.-W. la pustola è strettamente subcornea e non situata nel contesto profondo dell'epidermide come nella psoriasi, sono tutti elementi validi per la diagnosi differenziale.

Occorre infine considerare altre svariate condizioni patologiche che possono anch'esse presentare una pustola subcornea: il penfigoide giovanile, l'eritema essudativo polimorfo (solitamente localizzato negli strati più bassi dell'epidermide), l'eruzione pustolosa generalizzata acuta

Digitized by Google

di origine batterica che può verificarsi nel corso di affezioni respiratorie (batteride pustoloso). In tutte queste condizioni l'eruzione pustolosa è di breve durata, ciò che permette facilmente la distinzione diagnostica.

Terapia

Il trattamento generale e locale con soli antibiotici (penicillina, tetracicline, eritromicina) è pressoché inefficace: qualche maggior vantaggio può essere ottenuto associando i corticosteroidi. Trovano invece indicazione elettiva e per questo sono usati da molte Scuole come criterio diagnostico *ex iuvantibus* i sulfonamidici (dapsone alla dose di 100 mg 2 volte al dì), i quali inducono notevoli miglioramenti nella maggior parte dei casi, fino alla completa guarigione. Il trattamento dapsonico va protratto, con le dovute cautele, per alcuni mesi: in tali casi, per lo più, alla sospensione del farmaco, l'affezione non recidiva.

Può essere associato a tale terapia generale un prudente impiego di corticosteroidi topici che possono così essere di collaterale aiuto nella risoluzione delle efflorescenze cutanee.

Bibliografia

Dahlouk M. Y., Hamra Krouha M. S. *et al.*, *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphil.*, 1975, **82**, 273.
Lapière S., *Minerva Dermatol.*, 1959, **34**, 270.
Lever W. F., Schaumburg G., *Histopathology of the Skin*, 1983, 6 ed., Lippincott, Philadelphia, p. 125.
Musumeci V., *Minerva Dermatol.*, 1958, **33**, 67.
Sanchez N., Ackerman A. B., *Acta Derm. Venereol. (Stock.)*, 1979, Suppl. **85**, 147.
Sanchez N., Perry H. *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 1983, **119**, 715.
Schnitzler L., Verret J. L., Schubert B., *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1977, **104**, 170.
Sneddon I. B., *Int. J. Dermatol.*, 1977, **16**, 640.
Sneddon I. B., Wilkinson D. S., *Br. J. Dermatol.*, 1956, **68**, 385.

LUIGI VALENZANO

SODIEMIA

F. *natrémie.* - I. *natremia.* - T. *Naträmie.* - S. *natremia.*

SOMMARIO

Definizione. Valori normali

Il termine *sodiemia* definisce la concentrazione del sodio nel siero o nel plasma. Il sodio (v.) è presente nei liquidi corporei in forma ionica (Na^+). Rappresenta il principale catione extracellulare: costituisce il 90-92% dei cationi totali presenti nel plasma e negli spazi interstiziali del compartimento extracellulare contro il 6% di quelli del liquido intracellulare.

L'intervallo di riferimento per il Na^+ nel siero è di 135-148 mmol/l con un valore medio di 142; la sua concentrazione nel liquido interstiziale è di circa 143 mmol/l; nel liquido intracellulare è 10 mmol/l.

Regolazione della sodiemia

I reni sono i principali regolatori del contenuto di sodio corporeo. In condizioni normali l'assunzione di Na^+ (una dieta normale contiene da 8 a 15 g di cloruro di sodio) è controbilanciata dalla sua escrezione renale e, in piccola parte, da modeste perdite attraverso il sudore e le feci.

Il Na^+ è filtrato a livello glomerulare; viene poi riassorbito per l'80-85% nel tubulo prossimale e per la restante parte nella porzione distale del nefrone. Il riassorbimento è controllato dagli ormoni della corteccia surrenale, principalmente dall'aldosterone. Il Na^+ contribuisce per più del 90% alla pressione osmotica effettiva del plasma e svolge un ruolo fondamentale nella distribuzione dell'acqua nei due compartimenti. Infatti, l'assunzione dell'acqua è regolata dal riflesso della sete, il quale è attivato dallo stato di osmolalità del liquido extracellulare che dipende a sua volta, in gran parte, dalla concentrazione del Na^+.

La concentrazione del Na^+ nel plasma è però funzione non soltanto della quantità scambiabile di Na^+ corporeo, ma anche della quantità di potassio corporeo scambiabile e del contenuto totale di acqua corporea. Queste tre variabili sono tra loro collegate poiché il Na^+ è il principale catione presente nell'acqua extracellulare, mentre il potassio lo è nell'acqua intracellulare: l'acqua è libera di diffondere tra i due compartimenti.

Il Na^+ entra continuamente nella cellula, ma viene reimmesso nello spazio extracellulare con un processo attivo. Il mantenimento della normale concentrazione del Na^+ all'esterno e del potassio all'interno della cellula richiede un continuo consumo di energia e dipende da un sistema enzimatico noto come *pompa sodio/potassio* (Na^+/K^+). La pompa del Na^+ riceve l'energia dalla conversione dell'ATP in ADP. Questa reazione è favorita da un enzima, l'adenosintrifosfatasi sodio-potassio-sensibile (Na^+-K^+-ATPasi) che si trova sulla membrana della cellula ed è presente in grandi quantità nella midollare del rene. L'enzima, in presenza di una determinata concentrazione di Na^+, viene fosforilato dall'ATP, lega il Na^+ spostandolo verso il margine esterno della cellula, scambia il Na^+ con il K^+, viene defosforilato riprendendo la sua struttura originale e libera il potassio all'interno della cellula.

La costanza della composizione ionica è fondamentale per la vita della cellula. I gradienti di Na^+ e di K^+ controllano il volume cellulare, conferiscono alle cellule nervose e muscolari le loro proprietà di eccitabilità e sono correlati strettamente con il trasporto attivo dei carboidrati e degli aminoacidi.

Fisiopatologia delle variazioni della sodiemia e condizioni patologiche associate

Iposodiemia

Si definisce *iposodiemia* una concentrazione plasmatica di Na^+ (P_{Na}) inferiore a 135 mmol/l.

In presenza di una ridotta P_{Na} si deve anzitutto escludere la possibilità di una pseudoiposodiemia: elevate concentrazioni di trigliceridi nelle iperlipidemie o di paraproteine nel plasmocitoma e nella macroglobulinemia «occupano» una considerevole parte del plasma, cosicché, mentre la P_{Na} nell'acqua plasmatica è normale, la P_{Na} espressa in millimole per volume totale di plasma risulta ridotta. In tal caso, è sufficiente dosare la s. dopo ultracentrifugazione o, in mancanza, misurare l'osmolalità plasmatica, che risulta normale.

Un'altra causa di iposodiemia è costituita dalla presenza nel plasma di elevate quantità di sostanze osmoticamente attive (quali il glicoso nel diabete scompensato o il mannitolo dopo somministrazione per scopi terapeutici) che non penetrano prontamente nelle cellule ed esercitano una forza osmotica richiamando acqua dal compartimento cellulare sino al raggiungimento di un equilibrio osmotico. In questo caso l'iposodiemia non riflette ipotonia e non richiede di per sé un intervento terapeutico

diretto, ma può essere corretta con l'eliminazione del difetto di base.

Al di fuori delle suddette condizioni, una classificazione delle cause di iposodiemia che consenta un utile approccio diagnostico e terapeutico dovrebbe tenere conto:

a) dello stato di espansione o di contrazione del compartimento extracellulare: nel primo caso, edema; nel secondo, segni di deplezione di volume (ridotto turgore cutaneo, collasso delle vene giugulari, secchezza delle mucose, ipotensione posturale, tachicardia);

b) della concentrazione urinaria del Na^+ (U_{Na}) che, se inferiore a 10 mmol/l, indica un elevato riassorbimento tubulare; se superiore a 20 mmol/l, una perdita tubulare di Na^+.

Nella tab. I sono indicate le cause di iposodiemia.

Ipersodiemia

Si definisce *ipersodiemia* l'aumento della P_{Na} al di sopra di 150 mmol/l. Si tratta di una evenienza piuttosto rara poiché non è sufficiente a determinarla un semplice difetto del meccanismo renale di concentrazione: infatti è necessario il contemporaneo concorso di altri fattori, quali, ad es., una riduzione patologica del senso della sete. Ciò spiega perché detta alterazione si osservi principalmente nei bambini, negli anziani e comunque nei soggetti con gravi malattie. Nella tab. II sono indicate le condizioni che determinano ipersodiemia.

Metodi di determinazione

Negli ultimi anni si è assistito a un graduale cambiamento nella scelta della metodologia analitica per la determinazione del sodio e del potassio (v. POTASSIEMIA) in campo clinico. Infatti è andato progressivamente imponendosi sulla fotometria in emissione di fiamma, una delle più antiche e note tecniche spettrometriche, la potenziometria con l'impiego di elettrodi ionoselettivi, benché la prima costituisca ancora il principio per metodi di riferimento.

Metodo fotometrico in emissione di fiamma. – Lo strumento per l'esecuzione dell'analisi (fotometro a fiamma) è costituito fondamentalmente: da una camera di nebulizzazione; da un bruciatore, alimentato da una miscela aria/acetilene (oppure: aria/propano, aria/butano); da un selezionatore dell'appropriata radiazione (monocromatore o filtri interferenziali); da un dispositivo di misura e di integrazione della radiazione emessa e selezionata (589 nm).

Per la calibrazione debbono essere preparate soluzioni standard di sodio ad almeno 3 livelli di concentrazione (ad es., a 100, 150, 200 mmol/l).

Le soluzioni standard, per costruire la curva di calibrazione, e il campione di siero da analizzare vanno diluiti (1:50 o 1:100, a seconda delle caratteristiche dello strumento) con una soluzione di litio (carbonato di litio) 15 m*M*.

Metodo potenziometrico mediante elettrodi ionoselettivi. – Questa tecnica presenta, rispetto alla fotometria a fiamma, i seguenti vantaggi: maggiore precisione, semplicità operativa, eliminazione di bombole di gas quali propano, acetilene.

Il metodo potenziometrico può essere diretto o indiretto. È prescelto il metodo indiretto perché si diluisce il campione (siero, plasma, urine o altro liquido organico) con un tampone a elevata forza ionica, che annulla l'attività degli altri ioni presenti e rende la determinazione funzione della concentrazione del Na^+. L'elettrodo specifico per il Na^+ è costituito da una membrana di vetro al silicato di litio e alluminio; possiede una selettività, rispetto al potassio, di 300:1.

Quando gli ioni Na^+ contenuti nel campione reagiscono per scambio ionico con i siti attivi della membrana, si ha una variazione di potenziale elettrico che è proporzionale all'attività del Na^+ presente nel campione.

L'elettrodo per il Na^+ ha una vita molto lunga e richiede una minima manutenzione.

TAB. I. CAUSE CHE DETERMINANO IPOSODIEMIA

A. Iposodiemia con ridotto volume extracellulare
  1. Da perdite extrarenali di Na^+ (U_{Na} < 10 mmol/l)
    a) Vomito con alcalosi metabolica
    b) Diarrea
    c) Accumulo di liquidi nel «terzo spazio»: pancreatite, peritonite, occlusione intestinale
    d) Ustioni estese
  2. Da perdite renali di Na^+ (U_{Na} > 20 mmol/l)
    a) Abuso di diuretici
    b) Nefropatia con perdita di sale
    c) Deficit di mineralcorticoidi
    d) Acidosi renale prossimale

B. Iposodiemia con normali Na^+ corporeo e volume extracellulare (U_{Na} > 20 mmol/l) (o loro lieve eccesso)
  1. Intossicazione acuta da acqua
    a) Nella correzione di ipovolemia acuta
    b) Da farmaci con azione ADH-simile (clorpropamide, tolbutamide, ciclofosfamide, vincristina, morfina, barbiturati, acetaminofene, carbamazepina, indometacina, nicotina)
    c) Da assunzione di grandi quantità di acqua (polidipsia psicogena)
    d) Nel periodo postoperatorio precoce
  2. Iposodiemia cronica
    a) Sindrome da inappropriata secrezione di ADH
      carcinomi: polmonare, duodenale, pancreatico
      malattie polmonari: polmoniti virali e batteriche, ascesso polmonare, tbc
      malattie del S.N.C.: encefalite virale o batterica, meningiti, accidenti cerebrovascolari, tumori e ascessi cerebrali, emorragia subaracnoidea
    b) Somministrazione di farmaci antidiuretici (v. sopra)
    c) Deficit di glicocorticoidi
    d) Grave ipotiroidismo
    e) Grave deplezione di potassio
    f) Nefropatie croniche.

C. Iposodiemia con aumento del Na^+ corporeo totale ed espansione del liquido extracellulare
  1. Scompenso cardiaco congestizio (U_{Na} < 10 mmol/l)
  2. Cirrosi epatica (U_{Na} < 10 mmol/l)
  3. Sindrome nefrosica (U_{Na} < 10 mmol/l)
  4. Insufficienza renale acuta e cronica (U_{Na} > 20 mmol/l)

TAB. II. CAUSE CHE DETERMINANO IPERSODIEMIA

A. Perdita di acqua
  1. Renale (U_{Na} variabile): diabete insipido vasopressinosensibile, diabete insipido nefrogenico
  2. Extrarenale (U_{Na} normale): attraverso l'apparato respiratorio (iperventilazione in ambiente caldo-secco; tireotossicosi), attraverso la cute

B. Perdita di acqua e Na^+ (perdita di liquido ipotonico)
  1. Renale (U_{Na} > 20 mmol/l): diuresi osmotica (mannitolo, glicoso, urea)
  2. Extrarenale (U_{Na} < 10 mmol/l): sudorazione eccessiva, diarrea (bambini)

C. Aumento del Na^+ corporeo (U_{Na} > 20 mmol/l)
  1. Somministrazione di soluzioni saline ipertoniche
  2. Iperaldosteronismo primario
  3. Sindrome di Cushing

Digitized by Google

Gli anticoagulanti consigliati per il dosaggio su plasma sono l'eparinato di litio, l'eparinato di ammonio o l'ossalato di litio.

Bibliografia
Berlyne G. M., *A Course in Renal Disease*, 1974, Blackwell, Oxford.
Feig P. U., *Med. Clin. North Am.*, 1981, **65**, 271.
Goldberg M., *Med. Clin. North Am.*, 1981, **65**, 251.
Montgomery R., Dryer R. L. *et al.*, *Biochemistry-A Case Oriented Approach*, 1974, Mosby, St. Louis.
Schrier R. W., Berl T., *Disorders of Water Metabolism*, in Schrier R. W. ed., *Renal and Electrolyte Disorders*, 1980, Little, Brown, Boston.
Stryer L., *Biochemistry*, 1974, Freeman, S. Francisco.

CARMELA MILANI MASSINI

SODIO

F. *sodium.* - I. *sodium.* - T. *Sodium*; *Natrium.* - S. *sodio.*

SOMMARIO

CHIMICA

Elemento chimico compreso nel I gruppo del sistema periodico (v. ELEMENTI CHIMICI). Simbolo Na; n. a. 11; p. a. 22,98977; elettronegatività 0,9 (Pauling); potenziale elettrodico standard −2,71 V; p. f. +97,82 °C; p. e. +891,4 °C; stato di ossidazione +1. Isotopi: ^{23}Na (naturale, 100%), ^{20}Na, ^{21}Na, ^{22}Na, ^{24}Na, ^{24m}Na, ^{25}Na, ^{26}Na (radiattivi artificiali). Gli isotopi ^{22}Na e ^{24}Na sono impiegati come traccianti in studi biologici.

Il Na è un metallo di aspetto bianco-argenteo e consistenza molle a temperatura ordinaria; se esposto all'aria si opaca e corrode in superficie molto rapidamente. Come gli altri metalli alcalini è caratterizzato da notevole affinità per l'ossigeno con cui si combina formando Na_2O e successivamente, per idratazione, NaOH (idrossido di sodio o soda caustica); reagisce violentemente con l'acqua formando NaOH e svolgendo H_2, con liberazione di calore. La configurazione elettronica esterna, con un solo elettrone s (v. ELEMENTI CHIMICI), fa sì che il Na origini solo ioni monovalenti (1° potenziale di ionizzazione 5,138 eV, 2° potenziale di ionizzazione 47,29 eV).

Il Na non è presente in natura allo stato libero, ma è largamente diffuso sotto forma di sali minerali: salgemma o sodio cloruro (NaCl), soda (Na_2CO_3), borace ($Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$), criolite ($3NaF \cdot AlF_3$), silicati (feldspati, feldspatoidi, anfiboli, pirosseni), nitrati ($NaNO_3$ o nitrato del Cile), solfati (Na_2SO_4 o thenardite, mirabolite). Altri composti importanti: alogenuri (NaF, NaI, NaBr, Na_2S; Na_2SO_3; $Na_2SO_4 \cdot CaSO_4$ o sale di Glauber); bicarbonato ($NaHCO_3$); fosfati; idruro (NaH); ossidi (Na_2O, Na_2O_2, NaO_2); acetato, lattato, formiato, citrato.

BIOCHIMICA

Il Na è un elemento largamente rappresentato nelle strutture biologiche. Mentre alcuni protisti superiori, tra cui diverse specie di miceti, si sviluppano anche in assenza di Na, praticamente tutti gli organismi vegetali e animali contengono l'elemento, in forma ionizzata e legato a costituenti non diffusibili. In generale i vegetali sono più poveri di Na rispetto agli animali, probabilmente a causa della sua tendenza a formare sali solubili che vengono facilmente dilavati dalle acque superficiali e trasportati in mare. Un altro metallo alcalino come il potassio, prevalentemente trattenuto nei terreni in forma insolubile, è caratterizzato, al contrario, da elevata fissazione nei vegetali e minore distribuzione negli animali.

Negli organismi marini inferiori la concentrazione tessutale di Na è generalmente in equilibrio con quella dell'acqua marina (in media 490 mEq/l), mentre nelle specie animali superiori, sia marine che terrestri, è variabile nei diversi compartimenti e non supera, nella maggior parte dei casi, i 150 mEq/l. Tale limite esprime, secondo una teoria diffusamente accettata, la concentrazione del Na nell'acqua dell'oceano primitivo al momento in cui si sono sviluppati i primi organismi viventi. Nelle ere successive, al progressivo incremento del contenuto di Na nell'acqua marina, dovuto alla solubilizzazione dei sali presenti nella crosta terrestre, ha fatto riscontro lo sviluppo nelle strutture biologiche di meccanismi omeostatici in grado di mantenere costante la composizione del fluido interno.

Significato biologico del Na

La funzione biologica primaria del Na è di tipo idrosmotico, come determinante fondamentale della tonicità dei liquidi organici. Tale caratteristica è legata alle proprietà elettrochimiche dell'elemento, dotato, come si è visto, di elevata affinità per l'acqua. Il controllo cellulare della concentrazione del Na presuppone la capacità di discriminare selettivamente lo ione Na^+ da altri cationi monovalenti come il K^+, e di regolarne attivamente i movimenti attraverso le membrane biologiche. Il meccanismo effettore è un sistema enzimatico di espulsione continua del Na^+ affluito attraverso i canali presenti sulla membrana cellulare, denominato Na^+-K^+-ATPasi Mg^{2+}-dipendente, che attua contemporaneamente uno scambio con il K^+ extracellulare ed è probabilmente implicato nel cotrasporto di glicoso e aminoacidi. La sua funzione è agevolata dalla relativa lentezza dell'ingresso passivo del Na^+ attraverso la membrana cellulare, la cui costante di permeabilità per il Na^+, legata alla densità di canali per unità di superficie, al loro diametro e alle dimensioni molecolari del catione idratato, è di circa 5×10^{-10} cm/sec. Sono stati identificati diversi tipi di canali per il Na^+, con apertura chimica o «a potenziale», con una densità superficiale variabile a seconda della specie cellulare da 1000 a oltre 10.000 per μm^2; la struttura fisica del canale sarebbe rappresentata da una proteina con p.m. di 250.000-300.000 d, delimitante una apertura di circa $0,4 \times 0,6$ nm. In condizioni di riposo e chiusura del canale l'afflusso di Na^+ viene ostacolato dalla presenza di un forte momento dipolare generato dalla disposizione delle cariche elettriche interne.

L'attività della Na^+-K^+-ATPasi genera un gradiente transparietale del Na^+, con una concentrazione intracellulare che negli organismi superiori è generalmente molto bassa (5-20 mEq/l) a fronte di una concentrazione extracellulare di circa 145 mEq/l. Il Na^+ è pertanto il principale catione extracellulare. Importanti eccezioni a questa distribuzione sono costituite dagli eritrociti di alcune specie di mammiferi, tra cui il cane ed il gatto (circa 105 mEq/l). Il sistema della Na^+-K^+-ATPasi è energia-dipendente, e l'arresto delle pompe cellulari per indisponibilità di substrati energetici (incubazione prolungata di eritrociti a 37 °C o raffreddamento a 2 °C) e blocco chimico (ouabaina, cianuro, iodoacetato) è seguito da ingresso di

Digitized by

Na^+ ed efflusso di K^+ sino all'equilibrio tra i due lati della membrana.

Lo sviluppo di tecniche di analisi della cinetica eritrocitaria del Na^+ (mediante blocco della Na^+-K^+-ATPasi e incorporazione di cationi monovalenti o $^{22}Na^+$) ha consentito di individuare altri meccanismi di trasporto (cotrasporto Na^+/K^+furosemide-sensibile, controtrasporto Na^+/Li^+, scambio Na^+/Na^+, scambio anionico), e contemporaneamente l'esistenza di una loro alterazione nei soggetti con ipertensione arteriosa essenziale. Studi preliminari indicano la possibilità che tale anomalia possa essere comune anche ad altri tipi cellulari (fibrocellule muscolari lisce dei vasi di resistenza, cellule epiteliali renali) e rivestire quindi un significato patogenetico.

FISIOLOGIA

Funzioni del Na nell'organismo

In aggiunta alle proprietà idrosmotiche generali, il Na è implicato in diverse funzioni specializzate.

Conduzione nervosa

La disposizione delle cariche elettriche ai due lati della membrana cellulare dei neuroni mantiene in condizioni di riposo un potenziale di circa −70 mV. La stimolazione di un neurone aumenta temporaneamente la conduttanza della membrana al Na^+ attraverso l'apertura dei relativi canali, con conseguente rapido ingresso dello ione, secondo il gradiente di concentrazione. L'incremento della concentrazione intracellulare di cationi, non compensato dall'efflusso di K^+ e Cl^-, annulla la polarizzazione della membrana, con inversione delle cariche (potenziale d'azione). Il recupero del potenziale di riposo è ottenuto mediante l'attività della Na^+-K^+-ATPasi e il contemporaneo aumento della conduttanza per il K^+, che fuoriesce dalla cellula per un tempo medio inferiore a 3 msec. All'equilibrio, le pompe ioniche ristabiliscono la normale concentrazione cellulare dei due ioni bloccando la fuoriuscita del K^+. La propagazione lineare del potenziale d'azione (conduzione nervosa) è determinata dalla migrazione di Na^+ lungo la membrana cellulare verso la sede della depolarizzazione.

Attività muscolare e cardiaca

L'eccitabilità delle fibrocellule muscolari lisce e striate dipende, come per le cellule nervose, dalla generazione di un potenziale elettrico attraverso ripartizione delle cariche ai due lati della membrana sarcoplasmatica. La contrazione muscolare è regolata da un complesso sistema di flussi ionici, in cui sono coinvolti sia ioni monovalenti (Na^+ e K^+, mediatori della depolarizzazione della membrana, con un meccanismo del tutto analogo a quello dei neuroni) sia ioni divalenti (Ca^{2+} e Mg^{2+}, regolatori intracellulari dell'interazione tra le proteine contrattili). Modificazioni della tonicità del mezzo in cui si svolge l'attività delle fibrocellule, variando, ad es., la concentrazione di Na^+, influenzano l'eccitabilità elettrica e la durata del potenziale d'azione. È stato suggerito che il tono miogeno vascolare possa essere influenzato dal contenuto di Na^+ e acqua della parete arteriolare, con variazioni della sensibilità agli agenti vasocostrittori (angiotensina II, catecolamine) almeno in parte su base meccanica.

Tessuti calcificati

Circa il 40% del Na totale corporeo è contenuto nella matrice inorganica dello scheletro, incorporato nel reticolo cristallino dell'idrossiapatite, in sostituzione di ioni Ca^{2+} (circa 0,52% del peso secco del tessuto osseo). La partecipazione di questa frazione del Na corporeo agli scambi metabolici è ritenuta alquanto limitata.

Distribuzione nell'organismo

Il contenuto totale di Na nell'organismo (TBNa: *Total Body Na*), misurato *in vivo* mediante tecniche di attivazione neutronica e conteggio corporeo integrale, è di circa 60 mEq/kg di peso (1,38 g/kg); la forma scambiabile, calcolata con la tecnica della diluizione del ^{24}Na, rappresenta circa il 70% del TBNa. La frazione restante è stabilmente incorporata nello scheletro, che contiene fino al 40-45% del TBNa. Il 95-98% del Na scambiabile è distribuito nel compartimento extracellulare, con una concentrazione di 140 mEq/l (circa 2100 mEq per un individuo di 70 kg di peso), mentre il contenuto totale del compartimento intracellulare non supera i 300 mEq, con una concentrazione generalmente inferiore ai 5 mEq/l.

I sali di Na costituiscono quindi più del 90% della osmolalità totale del compartimento extracellulare (praticamente equivalente a quella plasmatica, per la trascurabile entità dell'effetto di Gibbs-Donnan delle proteine plasmatiche). L'osmolalità dei compartimenti intra- ed extracellulare è in costante equilibrio, poiché l'acqua diffonde liberamente attraverso le membrane cellulari seguendo i movimenti del Na^+. Qualsiasi variazione della concentrazione plasmatica di Na^+, non compensata dall'aggiunta o sottrazione di soluti osmoticamente attivi, si riflette quindi sul volume del liquido extracellulare (VEC) e, attraverso i movimenti dell'acqua, sul volume intracellulare. La tab. I riassume il contenuto in Na^+ del sangue e dei principali tessuti.

La concentrazione di Na^+ nei principali liquidi organici, a differenza dei compartimenti corporei, è alquanto variabile e dipende, in parte, anche dal volume di secrezione. I dati riportati in tab. II sono pertanto indicativi di una situazione «basale».

Per la determinazione della concentrazione del Na nel siero o nel plasma, v. SODIEMIA.

TAB. I. CONTENUTO DEL Na NEL SANGUE E NEI TESSUTI

a) Concentrazioni medie del Na^+ nel sangue *in toto* e nei principali costituenti

	mEq/l	mg/100 ml
Sangue *in toto*	85,4	196,3
Plasma/siero	144,7	333
Emazie	21,2 (16-25)	48,7 (36-58)

b) Contenuto medio in Na^+ di alcuni tessuti (mEq-mg/100 g di tessuto)

	mEq/100 g	mg/100 g
Polmone	10,8	248
Fegato	8,2	189
Cuore	8,0	184
Scheletro	7,8	180
Rene	7,6	175
Cervello	7,3	168
Cute	6,9	159
Pancreas	3,7	85
Muscolo	3,1	71

Digitized by Google

TAB. II. CONCENTRAZIONI MEDIE DEL Na^+ NEI PRINCIPALI LIQUIDI ORGANICI

	mEq/l	mg/100 ml
acqua sierica	152	352
ultrafiltrato sierico	139	320
trasudati	144	331
sudore	58,4 ± 15	134 ± 35
saliva	33,1 ± 13	76 ± 30
succo gastrico totale	59 (31-90)	136 (71-207)
bile	145,3 (134-156)	334 (308-359)
succo pancreatico	141,1 (135-150)	324 (310-345)
succo intestinale totale	104,9 (72-128)	241 (166-294)
succo ileale	116,7 (112-142)	268 (258-326)
feci	35 (7-96)	81 (16-221)

Regolazione del bilancio sodico

La costanza del TBNa è fondamentale per il mantenimento della omeostasi di volume nei diversi compartimenti. Come per qualsiasi altro elemento soggetto a continuo ricambio possono essere distinti un bilancio esterno (mantenimento del VEC attraverso equilibrio tra apporto alimentare ed escrezione) e un bilancio interno (ripartizione nei diversi compartimenti). Mentre, tuttavia, il bilancio interno è mantenuto abbastanza rigidamente dall'attività delle pompe ioniche, che garantiscono l'eliminazione pressoché totale del Na^+ dal liquido intracellulare, ed è relativamente indipendente da fattori regolatori, il bilancio esterno è caratterizzato da una continua flessibilità a fronte di variazioni, anche estreme, dell'apporto e del bilancio idrico, che, come si è visto, è strettamente collegato al bilancio salino. Ogni inerzia del sistema si traduce in un bilancio positivo o negativo dell'elemento, con l'attivazione di meccanismi tendenti a minimizzare le conseguenze sistemiche.

In condizioni fisiologiche l'apporto alimentare di Na^+ in una dieta occidentale media (da 100 a 300 mEq/*die*) è largamente superiore al fabbisogno minimo, a causa dell'elevato contenuto in Na^+ di molti alimenti (tab. III) e della consuetudine di aggiungere NaCl ai cibi. La flessibilità dell'escrezione renale garantisce l'eliminazione di frazioni anche largamente in eccesso rispetto alle perdite, generalmente trascurabili, attraverso gli altri emuntori. L'adozione di una dieta strettamente iposodica (< 25 mEq/*die*) in un soggetto normale si associa a una drastica riduzione dell'escrezione urinaria con conservazione del TBNa.

L'apparato di regolazione del bilancio sodico è costituito da un complesso di sensori (*componente afferente*), da una *componente neurormonale* e da più *organi effettori* (in primo luogo il rene).

Componente afferente

Il TBNa viene valutato da recettori distribuiti in tutto l'organismo, sensibili direttamente alla concentrazione di Na^+ (natriocettori) e all'osmolalità (osmocettori), o al grado di distensione di determinati distretti vascolari, legato al volume circolante e quindi, indirettamente, al contenuto di Na^+ nel VEC (barocettori). Gli osmocettori sono localizzati nel S.N.C. (principalmente a livello ipotalamico, dove mediano il rilascio di ADH), nella parete carotidea e nella circolazione epatica, mentre i natriocettori sono presenti a livello dell'apparato iuxtaglomerulare, nella zona della *macula densa*. I barocettori sono stati identificati a livello atriale (meccanocettori di tipo A, a scarica ciclica, e di tipo B, sensibili alla distensione degli atri), nel ventricolo destro, nel seno carotideo e nella circolazione intrarenale (apparato iuxtaglomerulare). La stimolazione di questi sensori mediante manovre di espansione del volume centrale (come l'immersione in acqua) promuove l'escrezione renale di Na^+.

TAB. III. CONTENUTO MEDIO IN Na DI ALCUNI ALIMENTI (espresso in mEq e mg per 100 g di parte edibile)

	mEq	mg
	Cereali e derivati	
Pane bianco	24,3	559
Pane integrale	16,0	368
Pasta di semola	0,2	5
Riso	0,1	3
	Legumi, verdure	
Cavolfiore	0,6	14
Lattuga	0,5	12
Patate	0,4	10
Pomodori	0,1	3
pelati	5,6	130
Fagioli	0,07	1,7
	Frutta	
Uva	0,08	2
Mele	0,04	1
Albicocche	0,02	0,5
Arance	0,01	0,3
	Carni e uova	
Maiale	3,2	74
Carne bovina magra	2,2	51
Pollo	2,0	46
Uovo di gallina	5,6	130
	Carni conservate	
Prosciutto crudo	118,8	2733
Carne in scatola	56,5	1300
Würstel	43,4	1000
Salsiccia	32,1	740
Mortadella	9,5	220
	Pesce	
Sgombro	7,0	161
Acciuga	4,5	104
Sogliola	2,9	68
Trota	2,5	58
	Latte e derivati	
Latte magro in polvere	21,7	500
Latte di vacca	2,0-3,2	46-74
Gorgonzola	53,0	1219
Parmigiano	32,8	775
Emmenthal	26,9	619
Mozzarella	26,5	610
Groviera	23,4	539
Ricotta	2,6-12,6	60-290
	Condimenti	
Margarina	4,5-9,2	104-212
Burro	0,4	10
Olio d'oliva	0	0-0,15
	Bevande	
Aranciata	3,3	76
Vino	0,3-1,8	7-42
Birra	0,4	10

Digitized by Google

Componente neurormonale

1. *Ormone antidiuretico (ADH).* – Il primo e più importante meccanismo di controllo della sodiemia è costituito dall'ADH, polipeptide diencefalico attivo sull'epitelio dei dotti collettori renali, dove promuove il riassorbimento di acqua libera. Nonostante l'ADH abbia un effetto natriuretico diretto, legato probabilmente a un potenziamento dell'escrezione nel tubulo collettore, la regolazione immediata della sodiemia da parte di questo ormone è attuata indirettamente, attraverso modificazioni del bilancio idrico. Gli incrementi dell'osmolalità del VEC, indotti, per es., dalla somministrazione di un carico salino, stimolano la liberazione di ADH, riducendo la clearance dell'acqua libera e mantenendo la sodiemia nei limiti normali, a prezzo di una temporanea espansione del VEC. Analogamente, la perdita di Na^+ dall'organismo si associa a soppressione del rilascio di ADH con diuresi acquosa, riduzione del VEC e conservazione della normale natriemia.

Il recente rilievo di recettori mesangiali per l'ADH ha suggerito la possibilità che gli effetti sul bilancio sodico possano in parte essere mediati da modificazioni dell'emodinamica intrarenale.

2. *Aldosterone.* – L'ormone mineralcorticoide aldosterone, prodotto dalla zona glomerulare del corticosurrene, stimola l'attività della Na^+-K^+-ATPasi del bordo peritubulare del tubulo contorto distale, riducendo la concentrazione intracellulare di Na^+ e aumentandone quindi il riassorbimento. L'effetto è alquanto ritardato (almeno 30-60 min) a causa del meccanismo di azione ormonale, caratterizzato da induzione della sintesi proteica nelle cellule bersaglio. La surrenectomia è seguita da negativizzazione del bilancio sodico con riduzione permanente del VEC, mentre la somministrazione cronica di agenti mineraloattivi (DOCA) induce un'espansione progressiva del VEC, cui segue nel giro di pochi giorni un incremento della natriuresi fino al ripristino del bilancio esterno, con livelli di TBNa stabilmente superiori a quelli di partenza.

3. *Ormone natriuretico. Fattore natriuretico atriale.* – Il fenomeno della perdita di sensibilità alla somministrazione cronica di ormoni mineraloattivi e l'enorme incremento dell'escrezione frazionale del Na^+ (rapporto tra Na^+ escreto e Na^+ filtrato) in corso di insufficienza renale di grado avanzato hanno stimolato la ricerca di un ipotetico «ormone natriuretico», in grado di promuovere l'escrezione di Na^+ anche in presenza di elevati livelli circolanti di aldosterone. Nel siero di soggetti uremici e nelle urine di animali non uremici mantenuti a dieta ipersodica è stata recentemente isolata una sostanza dotata di proprietà natriuretiche, con p.m. inferiore a 1000, di cui è in corso la caratterizzazione e che potrebbe corrispondere a tale ipotetico ormone.

Completamente definita, viceversa, è la struttura di un polipeptide natriuretico prodotto dalle fibrocellule muscolari lisce degli atri di mammifero (ANF: *atrial natriuretic factor*). La forma circolante a 28 aminoacidi viene liberata in risposta a stimoli umorali (angiotensina, ADH, fenilefrina) e di volume, come la distensione delle pareti dell'atrio destro; i livelli plasmatici normali nell'uomo sono compresi tra 20 e 65 pg/ml, e aumentano in risposta a dieta ipersodica. L'infusione e. v. di ANF o di analoghi con diverso numero di residui e/o limitate sostituzioni nella sequenza determina un rapido incremento del filtrato glomerulare, del volume urinario e dell'escrezione di Na^+, Cl^-, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} e P.

Il meccanismo di azione renale non è stato ancora chiarito, ma la considerevole eliminazione di soluti suggerisce un effetto sul riassorbimento tubulare distale di Na^+, forse in combinazione con l'aumentato flusso conseguente all'incremento del filtrato glomerulare. L'ANF inibisce inoltre la contrazione delle cellule muscolari lisce vascolari e la liberazione di renina e aldosterone.

4. *Sistema nervoso simpatico.* – Il sistema nervoso simpatico influenza l'escrezione di Na^+ con due distinti meccanismi. Il primo, integrato con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, è legato a modificazioni dell'emodinamica intrarenale attraverso la regolazione delle resistenze vascolari nelle arteriole afferente ed efferente, con variazioni della frazione di filtrazione. Il secondo meccanismo è localizzato a livello tubulare renale, dove sono state individuate terminazioni adrenergiche che stimolano il riassorbimento prossimale di Na^+. La denervazione renale nell'animale da esperimento è seguita da marcata natriuresi.

Organi effettori

a) *Rene.* – Nell'uomo vengono filtrati ogni ora circa 1000 mEq di Na^+, di cui almeno 990 mEq sono riassorbiti a livello tubulare (v. RENE E BACINETTO, *fisiologia*). La regolazione della quota escreta avviene lungo tutto il nefrone, e diversi meccanismi intrarenali sono di volta in volta implicati nella composizione finale delle urine.

Il *filtrato glomerulare* (FG) determina il carico di Na^+ filtrato (prodotto della concentrazione plasmatica × FG in ml/min). Tutti i determinanti che incidono sul FG (pressioni idrauliche transcapillari, velocità del flusso ematico, superficie filtrante e coefficiente di ultrafiltrazione) modificano il carico filtrato. Particolare importanza ai fini del bilancio complessivo riveste la diminuzione del carico filtrato in presenza di riduzione della massa nefronica, che deve essere compensata da un aumento dell'escrezione frazionale attraverso riduzione del riassorbimento tubulare.

Due terzi del carico di Na^+ filtrato vengono riassorbiti in condizioni isosmotiche (vale a dire senza modificazioni della concentrazione nel lume tubulare) nel tubulo prossimale (*riassorbimento tubulare prossimale*). Nella prima porzione del tubulo il Na^+ è riassorbito in parte attivamente e in parte insieme a fluido richiamato dal riassorbimento di glicoso e aminoacidi. Le pompe ioniche sono disposte, verosimilmente, lungo il margine intercellulare laterale delle cellule, e non sul versante luminale, attraverso cui il Na^+ affluisce all'interno della cellula per il semplice gradiente di concentrazione. Contemporaneamente viene riassorbito HCO_3^- in scambio con H^+ secreti nel lume tubulare. Il processo aumenta la concentrazione di Cl^-, che, nelle porzioni successive del tubulo prossimale, diffonde passivamente nelle cellule epiteliali trascinando il Na^+ per gradiente elettrochimico.

Un terzo del carico di Na^+ filtrato raggiunge l'ansa di Henle. Nella porzione discendente, parzialmente impermeabile al Na^+, viene sottratta acqua, per il richiamo osmotico dell'interstizio ipertonico, e viene aggiunta urea. Il risultato è il progressivo aumento della concentrazione di Na^+ nel fluido tubulare, che, all'ingresso nella branca ascendente, raggiunge un'osmolalità di circa 1200 mOsm/kg H_2O. La concentrazione di Na^+ è, a questo livello, superiore a quella dell'interstizio, e l'equilibrio osmotico è mantenuto dall'inferiore contenuto luminale di urea. La branca ascendente è impermeabile ad acqua e urea ma altamente permeabile al Na^+, che diffonde passivamente nell'interstizio (*riassorbimento nell'ansa di Henle*). Nel tratto spesso della branca ascendente il Na^+ continua a fuoriuscire, questa volta contro gradiente, per preservare la neutralità elettrica alterata dal trasporto at-

tivo di Cl^-. L'impermeabilità all'acqua di questa porzione del tubulo genera un'ipotonicità relativa del fluido tubulare e mantiene l'iperosmolalità dell'interstizio.

Il fluido tubulare è sottoposto, a questo livello, a concentrazione, per riassorbimento di acqua, richiamata dall'interstizio ipertonico (*concentrazione nel tubulo distale*). Il grado di riassorbimento di acqua (e quindi di concentrazione del Na^+ luminale) dipende dalla permeabilità relativa delle membrane delle cellule tubulari, regolata dall'ADH attraverso un meccanismo coinvolgente l'AMP ciclico. Nel tubulo convoluto distale il Na^+ viene riassorbito con meccanismo attivo e cotrasporto di Cl^-.

Il tubulo collettore corticale è sede di ulteriore riassorbimento di Na^+, in parte in scambio con il K^+, sotto il controllo dell'aldosterone. L'entità del trasporto dipende dall'apporto alimentare e dal carico filtrato. Nel dotto collettore papillare si verifica la regolazione finale dell'escrezione sodica, ancora con un trasporto attivo.

Almeno tre sistemi interrelati di sostanze vasoattive renali intervengono nella regolazione dell'escrezione del Na^+. L'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone non è limitata esclusivamente, come si riteneva in passato, alla regolazione del riassorbimento distale di Na^+ attraverso la sintesi di aldosterone. Recenti evidenze hanno dimostrato che l'angiotensina II interviene nella regolazione del carico filtrato mediante modificazioni locali dell'emodinamica glomerulare attraverso (1) recettori nella parete dell'arteriola efferente e dei capillari peritubulari e (2) regolazione del coefficiente di ultrafiltrazione (K_f) mediante contrazione del mesangio (*scratching*), dotato di strutture mioepiteliali con recettori specifici.

Il sistema prostaglandinico (PG) renale interagisce con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, stimolando il rilascio di renina (PGI_2) e antagonizzando, contemporaneamente, gli effetti vasocostrittori dell'angiotensina II, che, a sua volta, promuove la sintesi di PGE_2. È verosimile che anche in condizioni fisiologiche, ma soprattutto in situazioni di riduzione del volume circolante (sindrome nefrosica, cirrosi epatica, scompenso cardiaco congestizio) il sistema PG antagonizzi gli stimoli vasocostrittori, contribuendo al mantenimento della perfusione intrarenale. Studi *in vitro* hanno dimostrato, inoltre, un effetto inibitorio diretto della PGE_2 sul trasporto tubulare del Na^+ nel dotto collettore corticale e sul trasporto attivo del Cl^- nel tratto ascendente dell'ansa di Henle. Ambedue gli effetti tendono a promuovere l'escrezione di Na^+.

Il sistema callicreina-kinina, a sua volta funzionalmente correlato con i due precedenti, interviene nel metabolismo renale del Na^+ inibendone il riassorbimento nei segmenti distali del nefrone.

b) *Tratto gastroenterico.* – In condizioni fisiologiche l'assorbimento del Na^+ alimentare è praticamente completo, indipendentemente dall'apporto. Contemporaneamente viene interamente riassorbita la quota presente nei fluidi di secrezione. L'escrezione fecale è compresa tra i 0,5 e i 5 mEq/*die*, non superando mediamente il 5% dell'eliminazione giornaliera complessiva. Variazioni considerevoli si osservano solo in corso di insufficienza renale o di gastroenteropatie.

L'assorbimento enterico netto del Na^+ è il risultato di due flussi unidirezionali opposti, dal lume verso il sangue e viceversa. Nell'uomo l'assorbimento netto, studiato mediante perfusione del lume con soluzione isotonica di NaCl e ^{22}Na, è dell'ordine di 0,29 mEq/cm/h nel digiuno (1,04 mEq flusso lume-sangue e 0,75 mEq sangue-lume) e di 0,16 mEq/cm/h (0,74 mEq lume-sangue e 0,58 mEq sangue-lume) nell'ileo (v. INTESTINO TENUE E CRASSO).

Il movimento nella direzione lume-sangue può avvenire contro un gradiente elettrochimico di 5-15 mV o contro un gradiente di concentrazione che va da 13 mEq/l nel digiuno fino a 110 mEq/l nell'ileo e oltre nel colon. La presenza di glicoso, galattoso o fruttoso nel lume dei primi segmenti enterici promuove l'assorbimento di Na^+, attraverso un *carrier* comune e/o il richiamo di acqua generato dal trasporto attivo dei glicidi (*solvent drag*). Nell'ileo e nel colon, invece, il trasporto del Na^+ è realizzato esclusivamente da pompe ioniche analoghe a quelle tubulari renali, ed è indipendente dai movimenti dell'acqua e di altre molecole. L'epitelio di questi segmenti è sensibile all'aldosterone.

c) *Ghiandole sudoripare.* – La concentrazione di Na^+ nel sudore è inferiore a 60 mEq/l, e tende a ridursi con l'aumento della secrezione e l'adattamento ai climi tropicali. Nonostante ciò, in situazioni di profusa sudorazione la perdita di Na^+ può raggiungere livelli imponenti e determinare deplezione del patrimonio totale corporeo. Il rapporto Na^+/Cl^- nel sudore è regolato dalla concentrazione plasmatica di aldosterone ed è compreso normalmente tra 1,14 e 1,32 (v. SUDORIPARE GHIANDOLE).

FARMACOLOGIA

Profonde modificazioni della concentrazione extracellulare del Na^+ possono derivare da disordini a vari livelli dell'apparato di regolazione del bilancio sodico e idrico o, frequentemente, da interventi farmacologici.

I farmaci che interferiscono con la regolazione del bilancio esterno del Na^+ appartengono essenzialmente a due categorie: diuretici e mineralcorticoidi. I diuretici inibiscono il riassorbimento del Na^+ a vario livello lungo il nefrone, oltre a modificare in maniera variabile l'escrezione di altri elettroliti. I diuretici osmotici (mannitolo, urea) aumentano il volume intratubulare per richiamo osmotico di acqua, riducendo la concentrazione di Na^+ e altri soluti e limitandone quindi il riassorbimento prossimale. I diuretici dell'ansa (furosemide, ac. etacrinico, piretanide, bumetanide) riducono l'assorbimento di Na^+ e Cl^- a livello del tratto spesso della branca ascendente dell'ansa di Henle, agendo su un meccanismo di cotrasporto $Na^+/Cl^-/K^+$. Il meccanismo di azione richiede secrezione a livello del tubulo prossimale e legame Na^+-dipendente con la glicoproteina di Tamm-Horsfall, che riveste la superficie luminale delle cellule. Il derivato pirazolonico muzolimina agisce allo stesso livello ma non presenta legame specifico con la glicoproteina di Tamm-Horsfall ed è inattivo se applicato sul versante luminale delle cellule epiteliali. I diuretici tiazidici (clorotiazide, idroclorotiazide, bendroflumetiazide) e sulfonamidici (clortalidone, quinetazone, fenquizone, metolazone) agiscono prevalentemente a livello del segmento diluente corticale (transizione fra tratto spesso dell'ansa di Henle e tubulo contorto distale) inibendo il trasporto attivo di Na^+. I diuretici distali (triamterene, amiloride) interferiscono con il meccanismo di scambio Na^+/K^+ nel tubulo contorto distale bloccando la secrezione di K^+ e H^+. Gli antialdosteronici, steroidi sintetici a struttura lattonica (spironolattone, canrenone, canrenoato di potassio) inibiscono il legame dell'aldosterone a livello del tubulo distale per competizione recettoriale. Gli inibitori dell'anidrasi carbonica (acetazolamide, diclorfenamide) aumentano l'escrezione urinaria di Na^+ e HCO_3^- bloccando la formazione di H_2CO_3 nelle cellule del tubulo prossimale a partire da CO_2 e H_2O.

Gli ormoni steroidei dotati di attività mineralcorticoide (aldosterone, corticosterone, desossicorticosterone, progesterone) e, in misura minore, praticamente tutti i glico-

corticoidi, stimolano il riassorbimento attivo di Na^+ a livello del tubulo contorto distale in scambio con K^+. La somministrazione prolungata di tali composti determina una fase iniziale di bilancio sodico positivo, cui segue, nel giro di pochi giorni, desensibilizzazione del tubulo distale (fenomeno dell'*escape*) con normalizzazione della sodiuria ma permanente espansione del Na totale corporeo (TBNa). Nella terapia sostitutiva degli iposurrenalismi le forme più impiegate sono il 9-α-fluoroidrocortisone e il desossicorticosterone acetato (DOCA).

Di notevole interesse farmacologico è la recente disponibilità per usi sperimentali di diversi polipeptidi atriali natriuretici, analoghi strutturali della forma circolante a 28 aminoacidi (*atrial natriuretic factor*, ANF), sintetizzata dalle cellule muscolari lisce degli atri di mammifero. L'infusione e. v. di ANF aumenta rapidamente (1-3 min) il filtrato glomerulare e il volume urinario, stimolando l'escrezione di Na^+ e altri elettroliti. La concentrazione urinaria di Na^+ può raggiungere e superare quella plasmatica. Evidenze indirette indicano nel dotto collettore midollare la sede di azione più probabile dell'ANF ma non è stato finora dimostrato alcun meccanismo di inibizione del trasporto tubulare di soluti.

Alterazioni della concentrazione extracellulare del Na^+, ipo- e ipersodiemia, si manifestano in presenza di normale, ridotto o aumentato TBNa, in relazione a contemporanee modificazioni del volume extracellulare. Qualsiasi intervento terapeutico diretto a normalizzare la sodiemia deve essere pertanto preceduto dalla valutazione del bilancio idrico e del volume circolante.

In generale il trattamento delle iposodiemie (Na^+ plasmatico < 135 mEq/l) con difetto combinato di acqua totale corporea (*total body water*, TBW) e TBNa (deplezione del volume extracellulare da perdite renali, o extrarenali) richiede la correzione della patologia primitiva e l'infusione di soluzione salina isotonica (NaCl allo 0,9%, Na^+ 154 mEq/l e Cl^- 154 mEq/l). Le iposodiemie con aumentata TBW e normale o aumentato TBNa richiedono restrizione dell'apporto idrico e, se è presente edema per espansione del volume extracellulare (sindrome nefrosica, insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi), somministrazione di diuretici. Nell'iposodiemia da insufficienza renale acuta e cronica è spesso necessario ricorrere alla dialisi. Nei pazienti con sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (ADH) la restrizione dell'apporto idrico può essere integrata dalla somministrazione di dimetilclortetraciclina, antagonista periferico dell'ADH dotato anche di modeste proprietà sodiuretiche.

Nelle iposodiemie acute con sintomi a carico del sistema nervoso centrale (Na^+ < 125 mEq/l) è possibile ottenere un bilancio idrico negativo mediante somministrazione parenterale combinata di diuretici dell'ansa e di soluzione salina ipertonica (NaCl al 3%, Na^+ 513 mEq/l e Cl^- 513 mEq/l). Il volume di acqua da sottrarre può essere regolato in base alla formula

$$\mathrm{TBW} - \left(\mathrm{TBW} \times \frac{\text{sodiemia misurata}}{\text{sodiemia desiderata}} \right),$$

dove TBW = peso corporeo normale × 60%, e la sodiemia desiderata è generalmente 130 mEq/l. Tra le altre preparazioni parenterali contenenti Na^+ che possono essere impiegate: Na lattato *M*/6 (Na^+ 167 mEq/l, lattato 167 mEq/l), fiale di NaCl da 10 ml (Na^+ 20 mEq, Cl^- 20 mEq), fiale di Na lattato da 10 ml (Na^+ 20 mEq, lattato 20 mEq), fiale di $NaHCO_3$ da 10 ml all'8,5% (Na^+ 10 mEq, HCO_3^- 10 mEq) e da 50 ml al 7,5% (Na^+ 44 mEq, HCO_3^- 44 mEq).

Il trattamento delle ipersodiemie (Na^+ plasmatico > 150 mEq/l) da perdite combinate di Na^+ e acqua con ridotto TBNa richiede l'infusione di soluzioni ipotoniche (NaCl allo 0,45%, Na^+ 77 mEq/l e Cl^- 77 mEq/l) o soluzioni glicosate al 5, 10, 20%. Le ipersodiemie da perdite di sola acqua con normale TBNa, come in tutte le forme di diabete insipido, richiedono il reintegro del difetto idrico in base alla formula

$$\left(\mathrm{TBW} \times \frac{\text{sodiemia misurata}}{\text{sodiemia desiderata}} \right) - \mathrm{TBW},$$

dove TBW è ancora il peso corporeo normale × 60% e la sodiemia desiderata è 140 mEq/l.

Nelle ipersodiemie da eccessivo apporto di Na^+ con aumentato TBNa può essere necessaria la somministrazione di diuretici dell'ansa con contemporanea infusione di soluzioni ipotoniche. La correzione dell'ipersodiemia deve essere progressiva, non superando 2 mOsm/kg/h, per evitare l'edema cerebrale conseguente all'accumulo di osmoli endogene nelle cellule nervose.

Bibliografia

Brenner B. M., Rector F. C. jr. eds., *The Kidney*, 1981, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Guyton A. C., *Textbook of Medical Physiology*, 1976, 5 ed., Saunders, Philadelphia.
Klahr S., *The Kidney and Body Fluids in Health and Disease*, 1983, Plenum, New York.
Maxwell M. H., Kleeman C. R. eds., *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 1980, 3 ed., McGraw-Hill, New York.
Schultz S. G., *Basic Principles of Membrane Transport*, 1980, Cambridge Univ. Press, Cambridge, England.

GIULIO ALBERTO CINOTTI E PAOLO MENÉ

SODOKU

Sin.: febbre da morso di ratto.

SOMMARIO

Introduzione

Il *sodoku* (dal giapp., propr. 'veleno' [*doku*] di 'ratto' [*so*]) è una malattia infettiva sistemica, febbrile, diffusa in tutto il mondo, tipicamente acquisita tramite il morso di ratti o di altri piccoli roditori infetti: l'infezione è determinata da uno spirillo, *Spirillum minus*. Un'infezione con sintomatologia del tutto sovrapponibile è determinata da uno streptobacillo, *Streptobacillus moniliformis*; le due forme cliniche sono unificate sotto la denominazione di *febbre da morso di ratto* (*rat-bite fever*). Entrambi i microrganismi sono comunemente ritrovabili nella flora orofaringea dei roditori. *Sp. minus* è più frequentemente rinvenibile nell'area Asiatica, mentre *Str. moniliformis* risulta essere la principale causa di *rat-bite fever* negli U.S.A.

La prima descrizione precisa della malattia è dovuta a Wilcox (1839), ma, in realtà, era stata rilevata anche precedentemente.

Sp. minus è stato documentato per la prima volta nel sangue del ratto da Carter (1887) e ritrovato nel sangue di un paziente da Futaki (1917) che lo descrisse come una nuova specie sotto il nome di *Spirochaeta morsus-muris*.

Lo streptobacillo è stato isolato per la prima volta nel 1914 da Schottmuller, che lo considerò una streptotricea. Topley e Wilson (1936) lo hanno invece considerato un actinomicete; infine, Levaditi, Nicolau e Poincloux lo hanno denominato *Str. moniliformis*, nome oggi generalmente accettato.

Etiologia e patogenesi

Spirillum minus (di cui è ancora in discussione la attribuzione sistematica al genere *Aquaspirillum*) è uno spirillo corto e grosso (3-5 × 0,2-0,5 μm), gramnegativo, provvisto di 2-3 spire regolari, attivamente mobile grazie a 2 flagelli polari che ne incrementano la lunghezza totale a 6-10 μm. È un germe aerobio, ma la sua coltivazione offre molte difficoltà dato che risulta possibile in rari casi e per pochi passaggi; per tale motivo è necessaria l'inoculazione in animale per l'isolamento dai pazienti. Al microscopio in campo oscuro l'organismo mostra il caratteristico moto intermittente del corpo e improvvisi movimenti dei flagelli. Con la colorazione di Wright può essere direttamente dimostrato in sangue di pazienti o animali infettati.

Sp. minus può essere rinvenuto nel ratto con un'incidenza piuttosto elevata, che va dal 2 al 22%. Nell'animale portatore, che non mostra segni di malattia, lo spirillo non è normalmente riscontrabile nella saliva, ma si trova esclusivamente nel sangue; abbastanza spesso, però, e specialmente nel ratto, lo spirillo determina una vera malattia, che si manifesta con congiuntivite e con processi necrotici a carico dei polmoni e di altri organi; gli spirilli contenuti in queste lesioni possono facilmente raggiungere la mucosa orale.

Topi, ratti, cavie, gatti, furetti e scimmie sono recettivi alla infezione. L'animale più sensibile è il topino bianco, che viene abitualmente usato a scopo diagnostico. A tal fine, si inocula sottocute all'animale il sangue del paziente prelevato in periodo febbrile; dopo 8-10 giorni è possibile osservare nel sangue dell'animale numerosi spirilli che persistono per alcune settimane. Spesso il numero degli spirilli nel sangue va soggetto a oscillazioni cicliche.

Nel ratto la malattia ha un decorso differente: trascorso il periodo d'incubazione, è possibile trovare lo spirillo solo al punto di innesto e nel sistema linfatico. In un secondo tempo (4-30 giorni dopo l'inoculazione), lo spirillo compare nel sangue e vi persiste per 1-4 mesi. Segue un periodo di latenza in cui il microrganismo scompare dal sangue e l'animale non mostra segni di malattia. Infine si arriva allo stadio cosiddetto «terziario», in cui compaiono congiuntivite, cheratite e irite, e nella secrezione lacrimale si possono osservare numerosi spirilli. Inoltre, si formano lesioni gommose in corrispondenza delle linfoghiandole, specie quelle mediastiniche, nonché nel fegato e nella milza.

La cavia è meno recettiva del ratto all'infezione; anche in questo animale si hanno congiuntivite, cheratite e iperplasia degli elementi linfoidi e istiocitari delle linfoghiandole e della milza. La malattia è meno evidente nel coniglio. Nella scimmia il decorso è simile a quello della malattia umana.

Streptobacillus moniliformis è un bacillo aerobio, gramnegativo, immobile, estremamente polimorfo, con dimensioni, generalmente, di 2 o 3 μm, che può anche formare filamenti irregolari costituiti da elementi coccobacillari lunghi 30 μm e più. Cresce facilmente in molti terreni di coltura, in particolare se addizionati con siero o sangue; nelle colture in brodo, dopo 2-6 giorni di incubazione, sono visibili le caratteristiche colonie tondeggianti filamentose (*puff-ball*); alla colorazione con il Gram è possibile osservare, accanto alle forme coccobacillari, anche alcuni elementi rotondeggianti che possono raggiungere i 20-30 μm di diametro. Generalmente queste forme, dette «forme L», si sviluppano spontaneamente al passaggio sul terreno solido e, successivamente, possono andare incontro a un processo di segmentazione con la formazione di numerosi nuovi elementi cocci- o bacilliformi; queste forme risultano essere resistenti alla penicillina.

Se incubato in anaerobiosi, *Str. moniliformis* può assomigliare a *Bacteroides spp.* e a *Fusobacterium spp.*

Più del 50% dei ratti sani, selvaggi e di laboratorio, presenta nell'orofaringe *Str. moniliformis*; negli animali malati questo organismo è anche isolabile da altri distretti, quali la secrezione lacrimale di ratti con congiuntivite, le secrezioni bronchiali di ratti e topi con polmonite, dai topini di laboratorio con artrite infettiva e da tacchini e cavie infette.

L'incidenza della febbre da morso di ratto, che in passato si manifestava tipicamente tra i contadini nelle campagne, è oggi abbastanza elevata soprattutto nelle aree urbane, in particolare del continente Americano, con scarso controllo igenicosanitario e grandi popolazioni di ratti; per tali motivi, sono interessati dalla malattia più i bambini che gli adulti, insieme al personale di laboratorio che è ad alto rischio per il quotidiano contatto con animali da esperimento.

L'infezione è tipicamente associata al morso di un ratto, di un topo o di altri piccoli roditori, con la trasmissione diretta dell'agente etiologico attraverso la lesione cutanea. In alcuni casi, invece, non è presente il dato anamnestico del morso di un roditore, ma esclusivamente un «contatto» con gatti, cani, maiali, scoiattoli e ratti vivi o morti; inoltre, sono stati descritti casi con assoluta assenza di «esposizione» a roditori o altri animali, che possono rappresentare l'esempio della trasmissione della malattia attraverso cibi e liquidi contaminati da ratti, topi o altri animali.

Dopo la penetrazione attraverso la lesione cutanea, o attraverso la mucosa enterica nei casi di infezione apparentemente dovuta all'ingestione di cibi contaminati (cosiddetta *febbre di Haverhill*), *Str. moniliformis* si replica *in situ* e, se non viene neutralizzato dalle difese locali, si diffonde sistemicamente per via ematogena.

Sintomatologia

Nell'infezione causata da *Sp. minus*, la piccola ferita causata dal morso del roditore guarisce rapidamente; dopo un'incubazione di 5-21 giorni la stessa zona si arrossa nuovamente e diviene dolente; quindi si manifestano una linfoadenite e una linfangite regionali e compare la febbre accompagnata da astenia, cefalea, artralgie. Gradualmente i tessuti, in corrispondenza della ferita, assumono un caratteristico colore purpureo e localmente si forma un nodulo duro, dolente, che tende a ulcerarsi. A questo punto la febbre assume un andamento ricorrente, con valori talvolta superiori a 40 °C; a intervalli di 24-48 h di apiressia si alternano periodi di febbre continua della durata di 1 o 2 giorni.

Nel sangue si osserva una cospicua leucocitosi neutrofila (fino a 30.000 polinucleati/cm^3), che, nei periodi di apiressia, cede il posto a una linfocitosi relativa; se la malattia si prolunga, compare un certo grado di anemia. Il 50% dei pazienti presenta una VDRL falsamente positiva.

La malattia continua così per settimane e alle volte per mesi, finché, gradatamente, la curva febbrile si riduce, gli intervalli di apiressia si fanno più lunghi e infine interviene la guarigione spontanea. Spesso ogni puntata febbrile è accompagnata dalla comparsa di un esantema, esteso al tronco e agli arti e talvolta anche al viso, costituito da macchie o maculopapule di colore purpureo-scuro che si attenuano nei periodi di apiressia; sono frequenti le mialgie e le artralgie.

L'esordio della forma causata da *Str. moniliformis* è improvviso, generalmente compare entro 10 giorni dal morso del roditore ed è annunciato dalla febbre elevata con brividi, e da cefalea, vomito, mialgie; mancano completamente manifestazioni locali al punto d'innesto. I leucociti possono raggiungere i 30.000/cm^3, accompagnati da trombocitopenia. Dopo 2-4 giorni il 90% dei pazienti

Digi

sviluppa un *rash* cutaneo generalizzato, morbilliforme o petecchiale, che può coinvolgere anche le superfici palmari delle estremità e che può divenire confluente o purpurico; in questa fase, solitamente compaiono artralgie che possono progredire verso un'artrite mono- o poliarticolare con versamento, che predilige le ginocchia, i gomiti e i polsi. Dopo altri 3-5 giorni si assiste alla defervescenza e la maggior parte dei sintomi regredisce entro le 2 settimane.

Peraltro, in assenza di trattamento, sono possibili delle ricadute con episodi febbrili a intervalli regolari di settimane o mesi.

Le complicanze possono intervenire esclusivamente in soggetti non trattati; fra questi, oltre il 10% sviluppa un'endocardite o una polmonite; inoltre, sono possibili anche pericarditi, infarti settici e ascessi cerebrali, miocardici e sottocutanei. Nei bambini possono frequentemente complicare il quadro clinico una severa diarrea e un cospicuo calo ponderale.

Diagnosi

Il quadro clinico e l'indicazione anamnestica permettono di porre abbastanza facilmente la diagnosi di febbre da morso di ratto che, però, diviene molto difficoltosa qualora si valuti un paziente con febbre elevata e *rash* cutaneo in assenza di recenti contatti con animali; in questi casi, la diagnosi può essere posta esclusivamente con l'isolamento o la dimostrazione dell'agente etiologico dal sangue, dalle secrezioni o dal pus.

Sp. minus può essere talvolta trovato direttamente nello striscio di sangue del paziente; è però preferibile procedere all'inoculo nel topino e nella cavia; dopo alcuni giorni è possibile trovare lo spirillo nel sangue o nel liquido peritoneale dell'animale; non è praticamente possibile l'isolamento dello spirillo per mezzo dell'emocoltura. La sierodiagnosi fornisce risultati incostanti e non è perciò da considerarsi diagnostica.

Str. moniliformis è, invece, facilmente isolabile in coltura dal sangue, dalle linfoghiandole, dalle secrezioni e dal pus, consentendo la diagnosi di sicurezza; entro 10 giorni compaiono gli anticorpi specifici: titoli ≥ 1:80 sono considerati diagnostici; sono inoltre utilizzabili, a scopo diagnostico, l'immunofluorescenza e la reazione di fissazione del complemento.

La diagnosi differenziale nei pazienti senza dati anamnestici rilevanti, va posta con la lue, le rickettsiosi, le infezioni virali, le reazioni febbrili iatrogene e la meningococcemia. Nei pazienti con una precisa storia di contatto con roditori, la diagnosi differenziale si può limitare alle leptospirosi e alle stesse infezioni da *Sp. minus* e *Str. moniliformis*.

Prognosi

Prima dell'introduzione dell'antibioticoterapia, la mortalità per febbre da morso di ratto era del 6% per l'infezione da *Sp. minus* e del 10% per l'infezione da *Str. moniliformis*. Attualmente la prognosi risulta essere estremamente favorevole anche per quei casi che, giunti alla diagnosi tardivamente, sviluppano una delle complicanze.

Terapia

Entrambi gli agenti patogeni sono sensibili alla penicillina, che rappresenta il farmaco di scelta; 600.000 unità di penicillina G per via i. m. al giorno, per 10-14 giorni, sono il trattamento adeguato, anche considerando le possibili resistenze delle «forme L» di *Str. moniliformis*.

Per i pazienti allergici, o in presenza di ceppi di streptobacillo resistenti alle penicilline, è consigliabile un trattamento parenterale con streptomicina al dosaggio di 15 mg/kg/*die* in 2 somministrazioni, ovvero un trattamento orale con 2 g/*die* di tetracicline, che risultano essere attive anche verso le «forme L» di *Str. moniliformis*.

Per i rari casi di endocardite da streptobacillo è necessario un trattamento con penicillina G, 20 milioni di unità al giorno per via e. v., per almeno 4 settimane, associata eventualmente a streptomicina.

La profilassi dopo il morso del roditore con penicillina orale (2 g/*die*) per 3 giorni, può essere di aiuto, ma non garantisce che la malattia non si manifesti.

Bibliografia

Babudieri B., *Experimental Infections by Spirilla*, in Eichler ed., *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, 1973, vol. 17 IIB, Springer, Berlin.
Brown T., Nunemaker J. C., *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1942, **70**, 201.
Cecil R. L., *A Textbook of Medicine*, 1948, Saunders, Philadelphia.
Cole J. S., *Ann. Intern. Med.*, 1969, **71**, 979.
Faro S., Walker C., Pierson R. L., *Obstet. Gynecol.*, 1980, **55**, 9.
Levaditi C. *et al.*, *C. R. Acad. Sci.*, 1925, **180**, 1188.
McCormack R. C., Kaye D., Hook E. W., *J.A.M.A.*, 1967, **201**, 703.
Murray H. W., in Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E. eds., *Principles of Infectious Diseases*, 1985, Wiley, New York, pp. 1305; 1349.
Raffin B. J., Freemark M., *Pediatrics*, 1979, **64**, 214.
Roughgarden J. W., *Arch. Intern. Med.*, 1965, **116**, 39.
Taccone G., in Carlinfanti E., Magrassi F., *Trattato di malattie infettive*, III, 1951, ESI, Napoli.
Takaki I., Taniguki T., Osumi S., *J. Exp. Med.*, 1917, **25**, 33.
Wittler R. G., Cary G. S., in Buchman R. E., Gibbons N. E. eds., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1974, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.

SERGIO BABUDIERI

SOFISTICAZIONE

F. *sophistication*. - I. *sophistication*. - T. *Verfälschung*. - S. *sofisticación*.

Termine ormai quasi universalmente usato (per imitazione dell'inglese) a indicare una *adulterazione* della composizione di materiali, di diversa natura, destinati a essere consumati a scopo alimentare o voluttuario o medicamentoso. Si tratta di modificazioni che possono, a seconda dei casi, essere realizzate mediante aggiunta di un componente normalmente presente nel materiale (nel qual caso varia la composizione percentuale), o mediante la sostituzione, parziale o totale, di uno o più componenti con sostanze dotate di attività inferiore o nulla, oppure con l'imitazione del materiale stesso ottenuta con sostanze di nessun pregio.

Il procedimento che comporta la sofisticazione è, in ogni caso, dannoso e la sua attuazione può essere considerata fraudolenta; esso apporta infatti variazioni che attenuano o annullano il valore del materiale su cui viene praticato, perché ne altera la composizione quantitativa (diminuzione del contenuto percentuale dei principi nutritivi quando si tratti di materiali alimentari, dei principi terapeutici se si tratta di prodotti medicamentosi, etc.), o perché ne modifica la costituzione in senso qualitativo annullando le relative proprietà del prodotto, o perché ne condiziona l'acquisizione di proprietà tossiche.

Come s'è già accennato la s. può essere attuata su sostanze alimentari, su sostanze impiegate a scopo voluttuario (vino, caffè, tè, etc.), su preparazioni farmaceutiche derivate da droghe.

Digitized by Google

Alcuni esempi di s. sono: *a*) addizione di acqua al latte o al vino; addizione di acqua al caffè tostato, al burro, etc. (in questi casi si ottiene un aumento del volume o del peso dei diversi materiali con conseguente diminuzione del valore del loro contenuto); *b*) aggiunta di olio di semi all'olio di olive, di margarina al burro, di fecola alle conserve, al cioccolato, etc.; *c*) aggiunta di sostanze coloranti al vino o addirittura di alcol metilico, con conseguenze spesso mortali in quest'ultimo caso; *d*) sostituzione della polvere di rabarbaro cinese mediante aggiunta di polvere di rabarbaro rapontico che ha minor valore commerciale; etc.

Per la s. degli alimenti, v. ALIMENTI, *igiene degli alimenti* (I, 1205-1218).

Bibliografia

Annales de falsifications et de l'expertise chimique et toxicologique, 1980, Societé des experts chimiques de France, Ile-de-France, Paris.
Office of the Federal Register. National Archives and Record Service, General Service Administration. Code of Federal Regulation 21 Food and Drugs, U.S. Government, 1984, Washington.
Rizzotti E. e L., *Tutela igienico-sanitaria degli alimenti*, 1981, 13 ed., Pirola, Milano.

RED.

SOGNO

F. *songe*; *rêve*. - I. *dream*. - T. *Traum*. - S. *sueño*; *ensueño*.

SOMMARIO

Definizione

Il sogno è un evento mentale che occorre durante il sonno, una definizione, questa, già proposta da Aristotele. Esso è una forma particolare del nostro pensiero — scrive Freud nel 1900 — resa possibile dalle condizioni dello stato di sonno (v.): perciò lo studio del s. non può prescindere dalla conoscenza di altre attività mentali che si hanno nel sonno e che possono differenziarsi dall'esperienza onirica vera e propria.

Le difficoltà nello studio dei vari processi psicofisiologici che accompagnano il sonno sono molteplici, in primo luogo di natura metodologica, e in secondo luogo collegate alla stessa definizione di quelle esperienze mentali che sono oggetto di indagine. Tra le prime ricorderemmo: la situazione sperimentale, le aspettative dell'esperimentatore, le modalità di raccolta dei dati (ad es., una corretta informazione verbale per una corretta verbalizzazione del s.), il tempo dei risvegli in rapporto alle varie fasi del sonno (ad es., il tempo che intercorre tra la fine di un episodio REM e il risveglio), il tipo di stimolo che si usa per i risvegli, l'elaborazione del materiale raccolto nei risvegli.

La seconda difficoltà si collega all'impossibilità di definire in modo assolutamente univoco un'esperienza mentale così complessa, con componenti percettive e sensoriali, emotive, cognitive e narrative come il s. Si passa, infatti, da definizioni estremamente estensive, come quella di E. Fromm (1951: il s. è una espressione significativa di ogni attività mentale che compare nel sonno [che anche Foulkes (1962) sembra far sua quando include nella categoria dei s. ogni attività mentale per quanto frammentata possa essere]), a definizioni molto più restrittive (Dement, 1965) che limitano il s. a un'esperienza dotata di estrema vividezza percettiva, dettagliata e coerente nella sua narrazione. Recentemente è stato proposto di definire s. «un'esperienza mentale del sonno che abbia carattere di alienità o comunque di non sovrapponibilità rispetto al presente topocronologico (*hic et nunc*) del dormiente, che mostri una maggiore o minore nitidezza percettiva con frequente sentimento di partecipazione personale del sognatore, e che sia accompagnata da inefficacia dell'esame di realtà e da perdita del controllo volontario nel corso del pensiero» (Bosinelli e Franzini, 1986). Tuttavia, manca tuttora una definizione univoca e affidabile del s. su cui lavorare, e ciò ha rappresentato un ostacolo per un sostanziale accordo tra gli studiosi che hanno cercato di collegare stati mentali a specifici aspetti fisiologici del sonno.

Psicofisiologia

Le esperienze classiche di psicofisiologia del sonno nascono, come è noto, nel laboratorio di Chicago con Aserinsky e Kleitman (1953), Dement (1955), Dement e Kleitman (1957). Questi ultimi, con risvegli eseguiti in coincidenza delle varie fasi definite con registrazioni poligrafiche in soggetti volontari sani, possono considerarsi i veri pionieri di questo tipo di indagine. Essi hanno riportato il racconto di un s. nel 79% dei casi, quando il risveglio, in questi soggetti, era eseguito in coincidenza di un episodio REM, mentre solo il 7% dei soggetti raccontava un s. quando il risveglio era eseguito in sonno non REM (NREM). Questi dati erano subito confermati da Wolpert e Trosman (1958) che riportavano s. dettagliati durante una fase REM nell'85% dei risvegli e 0% quando i risvegli avvenivano in fase NREM. Successivamente altri riportavano cifre analoghe (81% di s. per risvegli in REM e 7% per risvegli NREM) (Kales e Kales, 1984).

Veniva quindi, con queste esperienze, data consistenza a un modello dicotomico REM/NREM come equivalente neurobiologico di una differenziata attività mentale. Nell'ambito dell'episodio REM poi, numerose ricerche hanno tentato di collegare la durata di un singolo episodio REM con la quantità di materiale onirico (Wolpert e Trosman, 1958), la direzione specifica dei movimenti oculari e l'orientamento spaziale degli eventi del s. (Roffwarg e coll., 1962; Dement, 1965). Molinari e Foulkes (1969) propongono anche un'interpretazione degli eventi mentali in fase REM in rapporto agli aspetti tonico/fasici di questa fase di sonno (Moruzzi, 1963; cfr. Antrobus, 1983): essi sostengono che la narrazione del s. ottenuta durante risvegli in fase REM con movimenti oculari (REM-m) è più ricca in esperienze visive primarie, mentre quella che si ha in fase REM senza movimenti oculari (REM-q) è più ricca in elaborazioni cognitive secondarie. La ricerca successiva, tuttavia, sembra suggerire che la densità dei movimenti oculari in sonno REM non sia necessariamente un'indicazione di un'esperienza onirica visivamente ed emozionalmente intensa e dominante rispetto a forme di pensiero più razionali e logiche che possono comparire nel racconto del s. (Cohen, 1979).

Resta comunque, da queste diverse esperienze, l'ipotesi centrale del sonno REM come evento onirogeno, ipotesi che si basa su un *isomorfismo* tra eventi mentali (l'esperienza onirica) ed eventi neurofisiologici (aspetti tonici e fasici del sonno REM). Tra questi eventi, la desincronizzazione elettroencefalografica esprime un alto grado di attivazione corticale indispensabile per l'intensa attività percettiva e cognitiva tipica del s. e le onde PGO (*Ponto-Geniculo-Occipital Spikes*) nel sistema visivo si collegano all'inibizione dell'*input* primario delle fibre ottiche e alla facilitazione dell'*output* genicolocorticale (cfr. Mancia, 1980 e Mancia e Smirne, 1985). Questi ultimi eventi potrebbero quindi rappresentare l'equivalente elettrofisiologico di un processo di decodificazione e lettura di informazioni che nascono all'interno del S.N.C. e sono esperite dal soggetto come allucinazioni. È su questa linea la *teoria del generatore interno* elaborata da Hobson e McCarley (1977), secondo la quale il cervello sarebbe un vero e proprio generatore dello stato di s. in quanto capace, a partenza dalle strutture del ponte, di bloccare

l'*input* sensoriale e parallelamente produrre informazioni interne che verrebbero poi elaborate dalle strutture prosencefaliche e sintetizzate come esperienza onirica. Deriva da questa teoria un modello del processo onirico definito di *attivazione-sintesi* (Hobson e McCarley, 1977), per il quale: *a*) la forza primaria che motiva il s. è fisiologica più che psicologica, in quanto determinata dall'attivazione periodica e programmata di eventi neurali delle regioni pontine, genotipicamente determinati; *b*) l'elaborazione delle informazioni che partono dal ponte è un'operazione di sintesi del prosencefalo, finalizzata all'organizzazione percettiva, emozionale e cognitiva del s.; *c*) il cervello in sonno REM può essere paragonato a un sofisticato computer in cerca delle parole chiave. Esso avrebbe il compito di adeguare dati fenotipici derivati dall'esperienza a stimoli genotipici. Anche se questi AA. usano il loro modello in diretta contrapposizione a quello psicodinamico (Freud, 1900) non ci sembra che i contributi della neurobiologia e psicofisiologia abbiano contraddetto le ipotesi di base su cui si fonda la teoria psicoanalitica della mente. Quello di cui Hobson e McCarley (1977) non tengono conto sono il diverso vertice di osservazione su cui si attesta l'indagine psicoanalitica e il diverso uso che la psicoanalisi fa dell'esperienza del s.

Tra le esperienze mentali che possono comparire in sonno REM, un cenno meritano i *s. d'angoscia* o *incubi* (*nightmares*) che devono essere tenuti distinti dagli episodi di *pavor nocturnus* che compaiono in sonno NREM, come vedremo in seguito. Il s. d'angoscia ha un contenuto chiaro e facilmente memorizzabile e il sognatore è in grado di recuperare, alla fine dell'episodio, l'esame di realtà che arriva generalmente con il risveglio.

Altro fenomeno mentale che compare in sonno REM è il cosiddetto *s. lucido*, episodio onirico in cui il sognatore può rendersi conto di stare sognando e quindi può in un certo senso gestire il suo comportamento nel sonno relativamente al s. S. lucidi sembrano coincidere con i momenti di maggiore incidenza delle componenti alfa dell'episodio REM, che indicano un aumento del livello di *arousal* (Bosinelli e Franzini).

Nell'ambito delle ricerche tese a correlare eventi mentali e variazioni elettrofisiologiche, appaiono di un certo interesse quei dati che riconducono l'esperienza onirica a una dominanza emisferica. Vari AA. (Goldstein e coll., 1972; Galin, 1974; Bakan, 1976; Hirchkowitz e coll., 1979; Gordon e coll., 1982; Antrobus e coll., 1983; Bertini e Violani, 1984; Lavie e Tzinchinsky, 1983; cfr. Bosinelli e Franzini, 1986; Mancia e Smirne, 1985) hanno infatti collegato l'organizzazione dell'evento onirico a un'attivazione dell'emisfero destro specializzato in compiti geometricospaziali e di codifica-decodifica emozionale (Sperry, 1974). Tuttavia sono state postulate anche una dominanza emisferica sinistra in coincidenza con i REM (Cohen, 1979) e un'intensificazione delle allucinazioni visive quando l'emisfero sinistro diventa dominante (Antrobus, 1983). Altri (Kerr e Foulkes, 1981) suggeriscono che l'emisfero destro possa essere responsabile degli aspetti visuospaziali e l'emisfero sinistro di quelli verbali e narrativi del s. Tuttavia, compiti affidati ai due emisferi dopo risvegli in sonno REM hanno chiaramente indicato che all'emisfero destro è affidato il compito di elaborare i processi onirici che si sviluppano in sonno REM (Bertini e Violani, 1984; Bertini e coll., 1983).

La mole di dati sperimentali sopra riportati ha confermato, senza alcun dubbio, il ruolo centrale del sonno REM nel meccanismo di produzione del s. Una serie di osservazioni che sono iniziate con Foulkes (1962) ha però provato l'esistenza di un'attività mentale complessa, e non sempre facilmente distinguibile da quella onirica, anche in sonno NREM (fasi 2, 3, 4). Inoltre, un'attività mentale spesso del tutto sovrapponibile ai s. della fase REM è presente nelle fasi di addormentamento (fasi 1 e 2) (Foulkes e Vogel, 1965; Vogel, 1978).

Risvegli eseguiti in fase NREM con la richiesta di riferire «ogni cosa che fosse passata nella mente» prima del risveglio, hanno permesso di ottenere ricordi nel 74% dei risvegli (Foulkes, 1962) e, in particolare, 72% in stadio 2, 64% in stadio 3 e 46% in stadio 4 (Pivik e Foulkes, 1968). Questo risultato era anche collegato a un diverso atteggiamento del ricercatore verso il sognatore e a un'estensione del concetto di s. (Herman e coll., 1978). È comunque certo che un'attività mentale esiste in sonno NREM. L'esame dei protocolli dimostra che si tratta di un'attività con caratteristiche pensierosimili, più concettuali, con frammenti di pensieri e riflessioni collegate a esperienze quotidiane orientate verso la realtà, senza allucinazioni, prive di consapevolezza di partecipazione attiva alla scena, con un modesto coinvolgimento emotivo (Bosinelli e Franzini, 1986). Un'attività mentale, dunque, molto diversa da quella descritta in fase REM. È in quest'ultimo stadio, infatti, che compaiono esperienze oniriche vere e proprie, con alienità topocronologica, vivacità pluripercettiva di tipo allucinatorio, autorappresentazione nella scena del s., perdita del senso di realtà e del controllo sul corso del pensiero, intensa partecipazione emotiva (Bosinelli e Franzini).

Alcuni AA. (Pivik e Foulkes, 1968) potevano osservare, in protocolli ottenuti da risvegli in fase NREM, anche una prevalenza di contenuti onirosimili (con vivacità percettiva, anche se ridotta, e una certa frammentarietà dei contenuti) che aumentavano nei risvegli eseguiti nella seconda metà della notte quando massima è l'incidenza dei REM e delle fasi 2.

Altri (Broughton, 1968; Kales e coll., 1974) hanno descritto manifestazioni di *pavor nocturnus* (da tenere separate dagli incubi o s. d'angoscia che, come abbiamo detto prima, compaiono in fase REM), specie in età infantile, durante le fasi 3 e 4 NREM e con contenuti raramente memorizzabili.

Sulla base delle osservazioni sopra riportate, alcuni AA. (Foulkes e Schmidt, 1983; Antrobus, 1983) vorrebbero ricondurre le differenze qualitative che di fatto esistono tra le attività mentali in REM e NREM, a differenze quantitative di funzionamento di un comune sistema di produzione del s. (Bosinelli e Franzini, 1986). Questa ipotesi significherebbe livellare tutte le attività mentali nel sonno, cosa che appare contraria a ogni comune esperienza, e parallelamente negare valore euristico a un modello dicotomico REM/NREM che l'indagine sperimentale ha confermato e che ci sembra comunque conservi un interesse, se non altro per tenere separate esperienze in cui prevalgono processi primari (sonno REM) da quelle in cui prevalgono processi secondari (sonno NREM).

Su questa linea di pensiero, che non esclude che gli eventi collegati alle fasi REM e NREM possano costituire un processo continuo (Bosinelli e coll., 1974) pur rimanendo qualitativamente diversi, Mancia (1975; 1976; 1980) aveva avanzato l'ipotesi che i s. della fase REM potessero essere considerati espressione di un evento totale le cui percezioni senza oggetto e le autorappresentazioni si aggiungessero alla «cornice strutturale» formatasi durante le fasi NREM: queste fasi, nell'ipotesi presentata, opererebbero come preparatorie o *appetitive* rispetto alle fasi *consumatorie* REM e confermerebbero le caratteristiche istintuali del sonno (v.).

Un ultimo importante punto riguarda le esperienze mentali che si hanno all'addormentamento. Questo momento va definito come l'intervallo tra i primi segni di sonnolenza e la fase 2 (che appartiene al sonno NREM) (Bosinelli e Franzini, 1986). Sono state riconosciute, in questo periodo di transizione, 4 fasi (Foulkes e Vogel, 1965; Vogel, 1978): *a*) *alfa-REM*, caratterizzata da ritmi elettroencefalografici alfa e gruppi di movimenti oculari rapidi; *b*) *alfa-SEM*, alfa spesso continui e pronunciati movimenti oculari lenti; *c*) *stadio 1 discendente* con EEG desincronizzato simile a quello del sonno profondo e pre-

senza sporadica di movimenti oculari lenti; *d*) *stadio 2 discendente* con fusi e complessi K all'EEG e assenza di movimenti oculari.

Esperienze mentali di tipo onirico sono state osservate nelle seguenti percentuali di risvegli: 31% in alfa-REM, 43% in alfa-SEM, 76% in stadio 1 e 71% in stadio 2 (Vogel, 1978). L'analisi dei protocolli suggerisce che l'attività mentale descritta all'addormentamento è in tutto simile a quella che compare in fase REM, anche se all'addormentamento è massima la variabilità individuale e quella relativa al rapporto tra fenomeno fisiologico e vissuto psicologico. Per Vogel (1978), nelle fasi iniziali dell'addormentamento si assiste a una perdita del controllo sul corso del pensiero, quindi a una perdita della consapevolezza dell'ambiente in cui l'individuo si trova e le esperienze mentali sono dominate da immagini allucinatorie. Le esperienze soggettive dell'addormentamento sono varie: frammentazione dei contenuti del pensiero, alterazione dello schema corporeo, scosse miocloniche con impressioni di brusche cadute, esperienze allucinatorie acustiche e visive (allucinazioni ipnagogiche) (Vogel, 1978; Bosinelli e Franzini, 1986).

In termini psicodinamici si assiste a un ritiro di interesse (*decatexis*) dalle funzioni psicologiche che mantengono un contatto vigile con la realtà: prima dal controllo volontario sul pensiero, quindi dalla percezione esterna e, finalmente, con la comparsa delle allucinazioni, dall'esame di realtà (Vogel, 1978; Bosinelli e Franzini). È stata così avanzata l'ipotesi psicodinamica (Vogel, 1978) che l'addormentamento rappresenti un'esperienza destrutturante-ristrutturante secondo questo schema temporale: in alfa-SEM l'Io è intatto e si destruttura in stadio 1 per poi ristrutturarsi in stadio 2. L'addormentamento, in questa ipotesi, sarebbe, nelle sue prime fasi, un'esperienza destrutturante per l'improvvisa deafferentazione sensoriale e per il conflitto tra minacce regressive e funzioni difensive. La comparsa del s. in fase 2 comporterebbe la risoluzione del conflitto in quanto permetterebbe, con la partecipazione personale alla scena onirica, una reintegrazione del Sé nella esperienza allucinatoria (Bosinelli e Franzini).

Psicoanalisi

Con la «Interpretazione dei Sogni», di S. Freud (1900) il s. entra nel dominio dell'indagine scientifica e da allora costituirà un prezioso strumento di conoscenza dell'uomo e delle sue funzioni mentali. Per Freud il s. esprime la soddisfazione allucinatoria di un desiderio infantile rimosso. Il desiderio ha radici nella sessualità e rimanda alle più antiche relazioni del bambino con i genitori, di natura edipica e pre-edipica. Esso, quindi, si collega al mondo delle pulsioni sotto la cui spinta gli oggetti del mondo interno (oggetti interni) drammatizzano nella scena dei s. il rapporto che hanno tra di loro, con il Sé e con gli oggetti del mondo esterno.

L'ipotesi che i s. rappresentino sempre l'esaudimento di un desiderio è vera — secondo Freud — non solo per i «s. di desiderio», ma anche per i «s. di angoscia» e per i «s. di punizione». È sempre il desiderio collegato alla memoria ontogenetica e filogenetica a essere esaudito attraverso i meccanismi specifici dei processi primari (Ella Freeman Sharpe, 1961; Musatti, 1960).

Questi possono essere classificati nel modo seguente.

a) *Condensazione* (che ha analogie con la figura del discorso denominata *metonimia*), avviene per omissione e permette al s. di esprimere a un tempo più cose per fusione dei diversi contenuti e soddisfare diverse tendenze. La condensazione è responsabile della *sopradeterminazione* dei s. per cui di essi sono possibili molteplici interpretazioni.

b) *Spostamento* (che ha analogie con la figura del discorso denominata *metafora*), per cui il contenuto essenziale non ha una sua rappresentazione nel s., ma è spostato su elementi apparentemente meno significativi. Lo spostamento è prodotto dalla *censura* ed è uno dei mezzi fondamentali con cui vengono ottenuti la distorsione del s. e il suo mascheramento.

c) *Trascrizione simbolica*, che permette alla scena manifesta del s. di essere rappresentata da simboli. Per Freud i simboli usati nel s. hanno un significato predeterminato e fisso e il livello di simbolizzazione è parte del processo più generale di mascheramento operato dalla censura del vero contenuto del s.

Poiché, per Freud, la molla del s. è il represso, l'inconscio in quanto frutto della repressione è il vero protagonista del s. Ma l'inconscio come realtà sommersa ma concreta ha le sue radici nella vita biologica e, nello stesso tempo, si nutre della vita culturale, legata alle relazioni d'oggetto. Attraverso la maschera del s. l'inconscio esprime per Freud i suoi desideri in forma indiretta secondo complessi percorsi tracciati dalla censura. Per questo il s. a un tempo copre e svela il desiderio.

d) *Drammatizzazione*, eseguita essenzialmente attraverso immagini visive, consiste nella rappresentazione, nella scena del s., di un conflitto intrapsichico inconscio che è nella mente del sognatore. L'affermarsi della teoria degli oggetti interni (Klein, 1932) ha permesso di vedere la drammatizzazione come un processo che rappresenta la relazione che gli oggetti interni hanno tra loro (relazione intrasistemica), con le istanze della psiche (Io, Es, Super-Io) e con gli oggetti della realtà (relazione intersistemica) (v. sotto).

Nel processo che porterà all'elaborazione del s. assumono particolare rilievo la *regressione* e la mancanza di carica del sistema percezione-coscienza, come conseguenza dello stato di sonno. La prima è intesa da Freud come il processo con cui l'eccitazione prende una strada retrograda: invece di portarsi verso l'estremità motoria del sistema nervoso si porta verso l'estremità sensoriale e percettiva. Regressione e mancanza di carica nel sistema percezione-coscienza concorrono a determinare l'allucinazione onirica. Il tratto essenziale del lavoro onirico è infatti, per Freud (1915), la *trasformazione* dei pensieri in un'esperienza allucinatoria. Nella regressione e allucinazione del s. dominano i *processi primari*, nei quali è superato il giudizio di realtà e scompaiono la nozione di spazio e di tempo e il principio di non contraddizione e di asimmetria. Infatti, nei processi primari vige la logica simmetrica che permette all'inconscio di operare secondo una bi-logica (Matte-Blanco, 1981).

Nel s. tuttavia si assiste anche a un processo di *elaborazione secondaria*, compito dei livelli più consci della mente. I processi secondari hanno analogie con le attività creative.

La psicoanalisi postfreudiana ha portato importanti revisioni alla teoria dei s., in considerazione anche della teoria duale degli istinti proposta da Freud nel 1920. Il concetto di mondo interno introdotto dalla Klein (1932) ha sottolineato più la funzione dinamico-rappresentativa e relazionale del s. che non il semplice esaudimento del desiderio infantile rimosso. Questa psicoanalista autorevole scrive: «Le mie analisi di bambini molto piccoli mi hanno mostrato che in essi, come nei loro giochi, esistono sempre non soltanto desideri, ma tendenze contrarie provenienti dal Super-Io e che persino nei sogni più semplici che esaudiscono desideri agisce in maniera latente il senso di colpa».

Per Fairbairn (1952) i s. non sono esaudimenti di desideri, ma istantanee di situazioni esistenti nella realtà interna. Garma (1970) estende il concetto di s. e ne sottolinea gli aspetti conflittuali e traumatici. «I sogni sono allucinazioni avute durante il sonno, nelle quali sono drammatizzati in modo regressivo, arcaico, contenuti psichici precedentemente rimossi che sono trauma-

tici per l'Io...». Per Garma (1970), inoltre, il s. realizza molte e importanti funzioni intellettuali, in cui esistono giudizi, riflessioni, critiche e altri processi mentali che sono dello stesso tipo di quelli del pensiero allo stato di veglia.

Può essere considerato in linea con il pensiero di Garma l'importante lavoro di Bion (1972) per il quale il s. si pone come fondamentale strumento di conoscenza, capace di trasformare in elementi del pensiero (funzione α) le esperienze sensoriali ed emotive della veglia e utilizzarle per la formazione del pensiero onirico. Tali funzioni del s., che potremmo definire epistemologiche, trovano un precursore in E. Cassirer (1923-29) per il quale la mente è un apparato capace di trasformare le esperienze della realtà che si collegano alle caratteristiche di necessità e plasticità del s. (sottolineate anche dalla ricerca etoneurofisiologica e psicologica).

Il s. viene così considerato dalla ricerca più attuale come una funzione rappresentativa e trasformativa assolutamente fondamentale per l'economia della mente e l'organizzazione del pensiero cosciente. Tale funzione può coinvolgere tutto il periodo del sonno (Mancia, 1980; Mancia e Smirne, 1985) nel senso che il processo trasformativo dell'esperienza collegata alla realtà e integrata con la memoria delle esperienze relazionali più arcaiche avviene già nel corso delle fasi NREM del sonno per definirsi in fase REM. È in questa fase che il lavoro onirico si organizza: *a*) con l'attribuzione di una componente percettiva tesa a colmare la mancanza dell'oggetto (l'allucinazione e l'autorappresentazione); *b*) con la drammatizzazione del vissuto emozionale attraverso immagini visive in cui agiscono meccanismi di scissione e identificazione proiettiva; *c*) con l'attribuzione di un ordine logico e geometrico agli elementi sparsi e incoordinati che darà il senso del s. e il suo aspetto narrativo; *d*) con l'attivazione di un «ciclo della memoria» (Palumbo, 1978) che permette un confronto-integrazione tra le esperienze attuali e quelle della prima infanzia; *e*) con il completare negli aspetti percettivi ed emozionali la rappresentazione del mondo interno nel suo immediato presente, che darà al s. quel carattere di teatro in cui parti del Sé del sognatore operano e vi si riconoscono.

In conclusione, il s. è un evento biologico e mentale che può essere visto da vari vertici di osservazione. La ricerca psicofisiologica ha dimostrato che s. sono presenti in fase di sonno REM anche se è possibile avere esperienze oniriche all'addormentamento. Nelle fasi NREM è presente un'attività mentale con caratteristiche pensiero-simili, senza allucinazioni, con modesto coinvolgimento emotivo, che la differenzia dalla attività mentale del s., caratterizzata da alienità, nitidezza percettivo-allucinatoria, partecipazione personale alla scena, inefficacia dell'esame di realtà e perdita del controllo sul corso del pensiero.

L'onirocritica antica e l'antropologia hanno proposto un'estensione del s. verso dimensioni sociali e culturali, rispettivamente nell'antica Grecia e nelle società primitive. La psicoanalisi con la «Interpretazione dei Sogni» di S. Freud (1900) ha portato il s. entro il campo dell'indagine scientifica e ne ha fatto un prezioso strumento di conoscenza dell'uomo e della sua mente. La psicoanalisi ha così ricondotto all'individuo e alla sua realtà il mondo apparentemente irreale del s. responsabilizzando l'uomo per quegli aspetti del suo mondo interno che il s. rappresenta.

Il lavoro del s. consiste in vari e complessi processi, quali la condensazione, lo spostamento, la simbolizzazione, l'elaborazione secondaria, processi, questi, che danno al s. un contenuto manifesto che copre un contenuto latente. I processi che organizzano il pensiero onirico rappresentano, come un teatro, lo stato del mondo interno del sognatore e la relazione che gli oggetti interni hanno con le istanze psichiche (Io, Es, Super-Io) e con la realtà. Perciò il s., nell'ambito di una relazione analitica, appare come uno strumento conoscitivo indispensabile per lo studio della mente e delle sue deviazioni.

V. PAVOR NOCTURNUS; PSICOANALISI; SONNO.

Bibliografia

Antrobus J., *Psychophysiology*, 1983, **20**, 562.
Artemidoro, *Il libro dei sogni* (a cura di D. Del Corno), 1975, Adelphi, Milano.
Aserinsky E., Kleitman N., *Science*, 1953, **118**, 273.
Bakan P., *Psychol. Today*, 1976, **9**, 66.
Bertini M., Violani C., in Bosinelli M., Cicogna P. eds., *Psychology of Dreaming*, 1984, CLUEB, Bologna, p. 131.
Bertini M., Violani C. *et al.*, in Koella W. ed., *Sleep 1982*, 1983, Karger, Basel, p. 383.
Bion W. R., *Apprendere dall'esperienza*, 1972, Armando, Roma.
Bosinelli M., Cicogna P., Molinari S., *Ital. J. Psychol.*, 1974, **1**, 35.
Bosinelli M., Franzini C., in Stegagno L., *Problemi di psicofisiologia*, 1986, Boringhieri, Torino.
Broughton R., *Science*, 1968, **159**, 1070.
Cassirer E., *Filosofia delle forme simboliche (1923-1929)*, 1966, La Nuova Italia, Firenze.
Cohen D., *Sleep and Dreaming: Origin, Nature and Functions*, 1979, Pergamon, Oxford.
Del Corno D., *Introduzione*, in Artemidoro, *Il libro dei sogni*, 1975, Adelphi, Milano.
Dement W. C., *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1955, **122**, 263.
Dement W. C., in Jouvet M. ed., *Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil. A Symposium*, 1965, CNRS, Paris, p. 567.
Dement W. C., Kleitman N., *J. Exp. Psychol.*, 1975, **53**, 339.
Dement W. C., Wolpert E., *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1958, **126**, 568.
Devereux G., in Grunebaum G. E., Caillois R. eds., *The Dreams and Human Societies*, 1962, Univ. California Press, Berkeley-Los Angeles.
Dodds E. R., *I greci e l'irrazionale*, 1978, La Nuova Italia, Firenze.
Fairbairn W. R., *Studi psicoanalitici sulla personalità*, 1970, Boringhieri, Torino.
Foulkes D., *J. Abnorm. Social Psychol.*, 1962, **65**, 14.
Foulkes D., Schmidt M., *Sleep*, 1983, **6**, 265.
Foulkes D., Vogel G., *J. Abnorm. Psychol.*, 1965, **20**, 231.
Freeman Sharpe E., *Dream Analysis*, 1961, Hogarth, London.
Freud S., *L'interpretazione dei sogni (1900)*, in *Opere*, II, 1968, Boringhieri, Torino.
Freud S., *Supplemento metapsicologico alla teoria del sogno (1915)*, in *Opere*, vol. 8, 1976, Boringhieri, Torino.
Fromm E., *The Forgotten Language*, 1951, Holt, New York.
Galin D., *Arch. Gen. Psychiatry*, 1974, **31**, 572.
Garma A., *Nuovi studi sul sogno*, 1970, Astrolabio, Roma.
Goldstein L., Stoltzfus S., Gardocki J., *Physiol. Behav.*, 1972, **8**, 811.
Gordon H., Frooman B., Lavie P., *Neuropsychologia*, 1982, **20**, 99.
Herman J., Ellman S., Roffwarg H., in Arkin A., Antrobus J., Ellman S. eds., *The Mind in Sleep: Psychology and Psychophysiology*, 1978, Erlbaum, Hillsdale, p. 59.
Hirchkowitz M., Ware J. *et al.*, *Sleep Res.*, 1979, **8**, 25.
Hobson J. A., McCarley R. W., *Am. J. Psychiatry*, 1977, **134**, 1335.
Kales A., Bixler E. O., Kales J. D., in Weitzman E. D. ed., *Advances in Sleep Research*, I, 1974, Spectrum, New York, p. 391.
Kerr N. H., Foulkes D., *Cortex*, 1981, **17**, 603.
Klein M., *Psicoanalisi dei bambini (1932)*, 1969, Giunti, Firenze.
Lanternari V., *Sogno/visione*, in *Enciclopedia*, vol. 13, 1981, Einaudi, Torino, p. 94.
Lavie P., Tzinchinsky O., *Hemispheric Asymmetry, REM Sleep, and Dreaming. 4th Int. Congr. Sleep Res., Bologna, 18-22 luglio*, 1983, p. 20.
Leeuw G. van der, *L'uomo primitivo e la religione*, Boringhieri, Torino.
Levy-Bruhl L., *La mentalité primitive*, 1966, PUF, Paris.
Lincoln J. S., *The Dreams in Primitive Cultures*, 1935, Cresset, London.
Lucrezio Caro T., *Della Natura*, 1969, Sansoni, Firenze.
Mancia M., *Arch. Psicol. Neurol. Psichiat.*, 1975, **34**, 176.
Mancia M., *Neurofisiologia e vita mentale*, 1980, Zanichelli, Bologna.

Mancia M., *Riv. Psicoanal.*, 1981, **27**, 436.
Mancia M., in Rugi G., *Il sapere e lo scarto*, Kappa, Roma, pp. 155-163.
Mancia M., Mariotti M. *et al.*, *Brain Res.*, 1976, **107**, 487.
Mancia M., Smirne S., *Il sonno e i suoi disturbi*, 1985, Cortina, Milano.
Matte-Blanco I., *L'inconscio come insiemi infiniti. Saggio sulla bi-logica*, 1981, Einaudi, Torino.
Meltzer D., *Dream-Life, a Re-examination of Psycho-Analytical Theory and Technique*, 1983, Clunie Press, The Roland Harris Trust Library.
Molinari S., Foulkes D., *Percept. Mot. Skills*, 1969, **29**, 343.
Money-Kyrle R., *Scritti 1927-1977*, 1984, Boringhieri, Torino.
Moruzzi G., *Harvey Lect.*, 1963, **58**, 233.
Musatti C. L., *Trattato di psicoanalisi*, I, 1950, Einaudi, Torino.
Pivik T., Foulkes D., *J. Consult. Clin. Psychol.*, 1968, **37**, 144.
Roffwarg H., Dement W. *et al.*, *Arch. Gen. Psychol.*, 1962, **7**, 235.
Sperry R. W., in Schmidt F. D., Worden F. G. eds., *The Neuroscience. Third Study Program*, 1974, MIT Press, Cambridge Mass., p. 5.
Vogel G., in Arkin A., Antrobus J., Ellman S. eds., *The Mind in Sleep: Psychology and Psychophysiology*, 1978, Erlbaum, Hillsdale, pp. 97-112.
Wolpert E. A., Trosman H., *Am. Assoc. Arch. Neurol. Psychiatry*, 1958, **79**, 603.

MAURO MANCIA

SOL: v. COLLOIDALE STATO (IV, 576).

SOLARE O CELIACO PLESSO: v. NEUROVEGETATIVO SISTEMA (X, 901).

SOLEGGIAMENTO

Lo studio del soleggiamento, in relazione alla sua azione termica e di illuminazione, e per gli effetti biologici che da esso derivano, costituisce un argomento di particolare interesse nel campo dell'igiene ambientale.

Dal punto di vista applicativo l'analisi del s. su una zona viene ordinariamente condotta studiando, da un lato, i fattori che ne caratterizzano la sua durata e valutando, dall'altro, gli elementi che regolano l'apporto termico e luminoso della radiazione solare.

La *durata* dell'insolazione su una zona dipende dal periodo dell'anno considerato, dalla posizione geografica e dalla morfologia della località, nonché dalle condizioni meteorologiche che ne caratterizzano il clima.

Per determinare sperimentalmente la durata dell'insolazione si utilizza uno strumento denominato *eliofanografo*, costituito da una lente sferica che concentra i raggi solari su una striscia di carta disposta sul camino del fuoco della lente e sulla quale è disegnato un reticolo corrispondente ai percorsi del sole durante i vari periodi dell'anno. Le tracce lasciate sulla carta dalla carbonizzazione di alcuni tratti, consentono di misurare l'effettiva durata dell'insolazione (fig. 1).

Per quanto concerne l'*apporto termico* va premesso che l'irraggiamento solare al limite dell'atmosfera ha un'intensità di circa 2 cal/cm^2/min, pari a 3600 W/m^2, con una fluttuazione del 7% tra estate e inverno per effetto dell'eccentricità dell'orbita terrestre. Questa radiazione, attraversando l'atmosfera, in parte (circa il 35%) è ridiffusa verso lo spazio e in parte viene assorbita dal sistema atmosfera-terra che, a sua volta, riemette un'aliquota della energia termica verso lo spazio.

Il processo di assorbimento-emissione di calore nel sistema terra-atmosfera avviene con modificazioni delle caratteristiche fisiche delle radiazioni, cosicché il calore assorbito dalla terra viene da questa riemesso con lunghezze d'onda che sono differenti nei due sensi del percorso: l'atmosfera esercita, cioè, una minore attenuazione energetica della radiazione solare entrante rispetto a quella uscente. Questo fenomeno, denominato «effetto serra», è quello che consente, nel contesto degli accennati processi di scambio termico, di mantenere costante la temperatura media della terra, permettendo tra l'altro l'instaurazione e lo sviluppo dei principali fenomeni che interessano la biosfera.

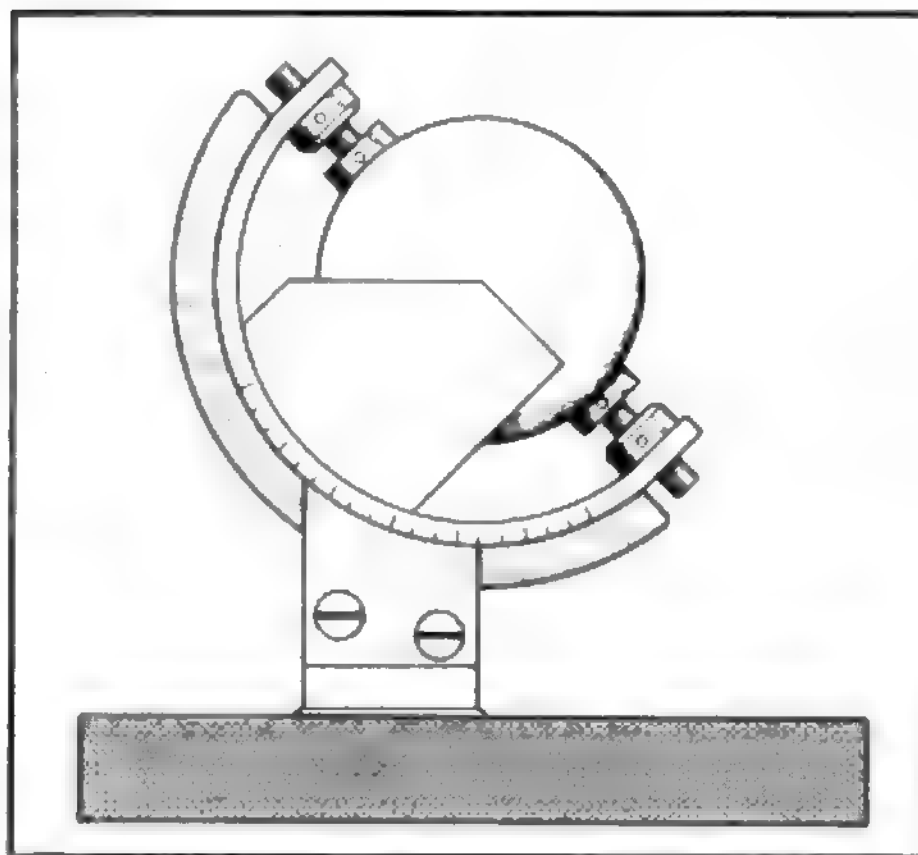



Fig. 1. Eliofanografo di Campbell-Stokes. (Per spiegazioni v. testo).

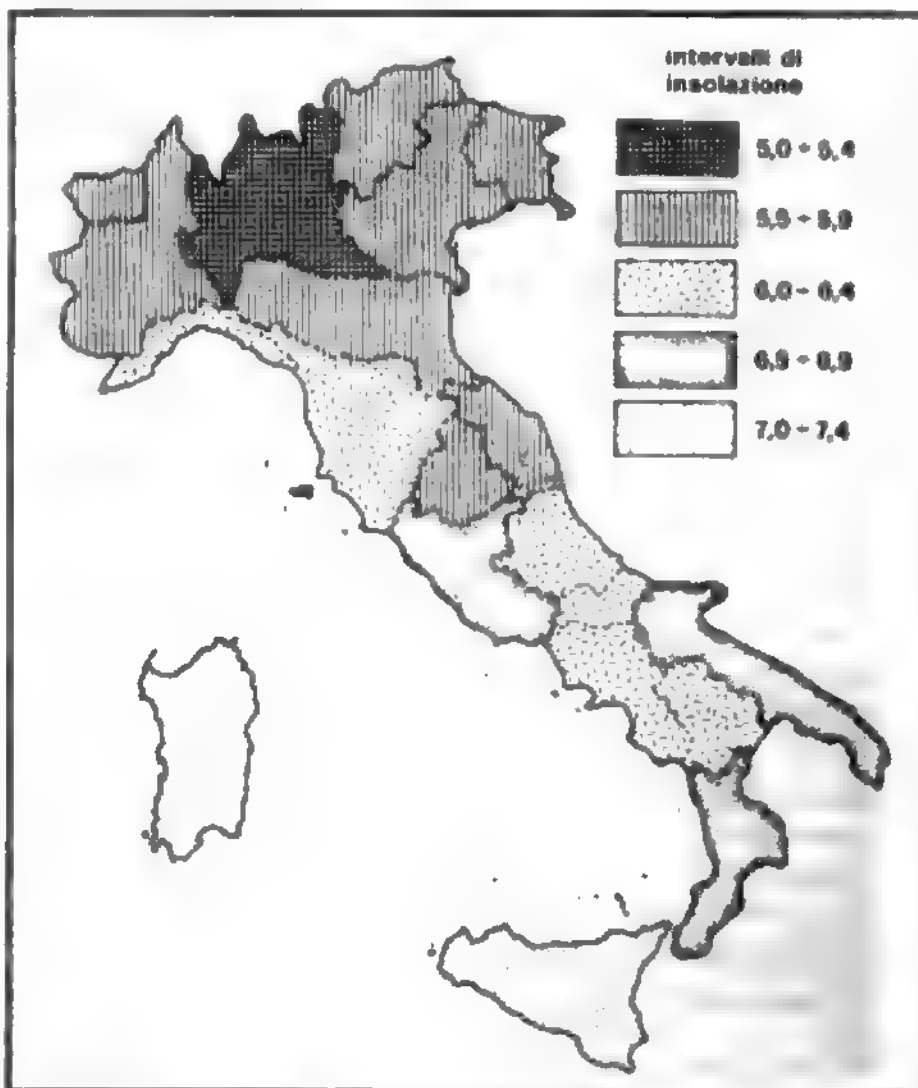



Fig. 2. Distribuzione dell'insolazione media annuale nelle regioni italiane (valori rilevati dall'Istituto di Fisica dell'Atmosfera del C.N.R., espressi come ore di sole/giorno).

Digitized by Google

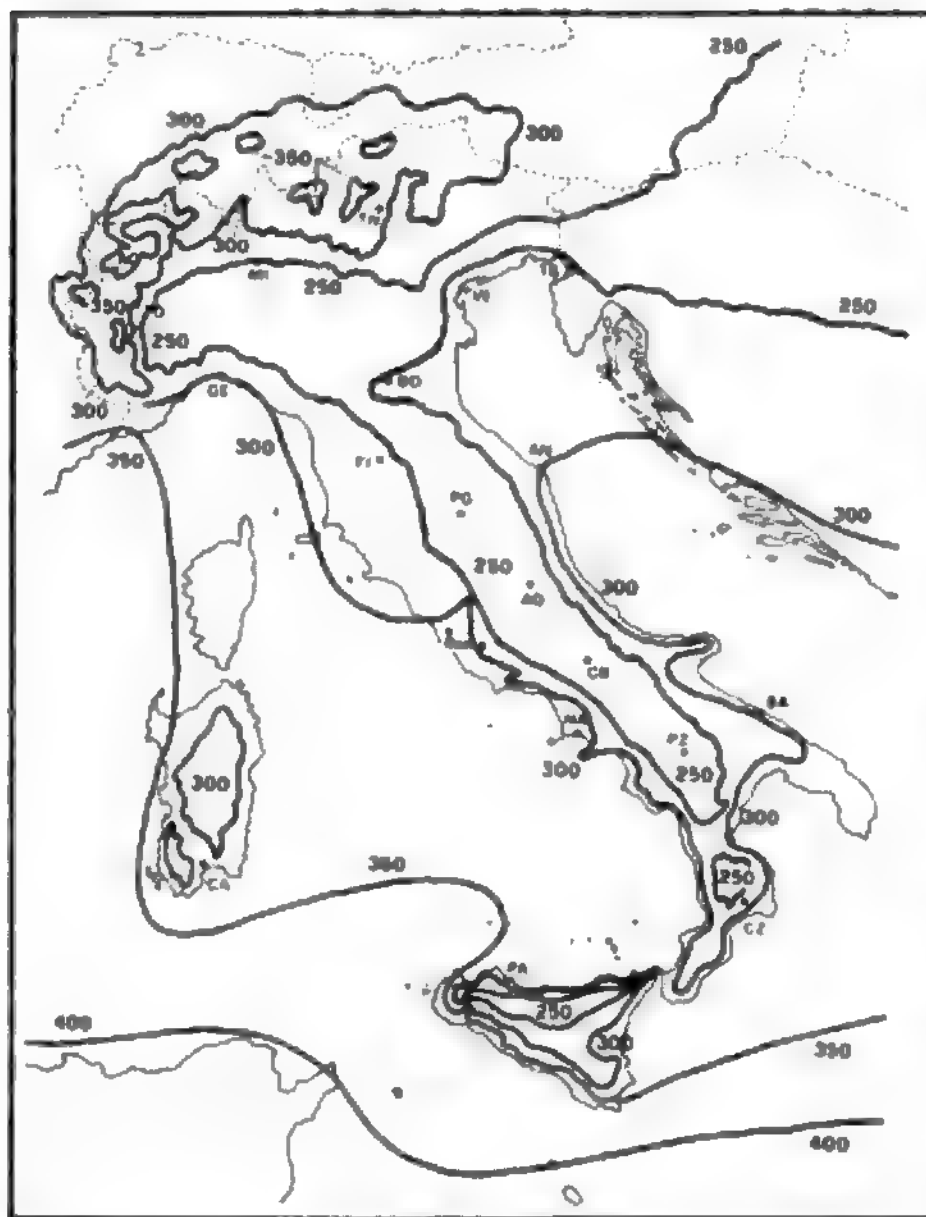



Fig. 3. Curve di ugual livello della radiazione solare media in Italia (valori rilevati dall'Istituto di Fisica dell'Atmosfera del C.N.R., espressi come langley/giorno).

Per misurare sperimentalmente l'intensità della radiazione solare su una zona e per un determinato periodo si utilizza uno strumento denominato *piranometro*, il cui funzionamento è basato sulla diversa deformazione che subiscono due lamine, rispettivamente l'una imbiancata e l'altra annerita e rilevandone gli spostamenti con continuità su un registratore.

I valori sperimentali della durata e dell'intensità della radiazione solare in Italia sono stati recentemente rilevati dall'Istituto di Fisica dell'Atmosfera del Consiglio Nazionale delle Ricerche: alcuni dati di maggiore interesse generale sono riportati graficamente nelle figg. 2 e 3. La fig. 2 mostra la distribuzione dell'insolazione media annuale nelle regioni italiane espressa come numero medio di ore al giorno. Dalla carta si evidenzia che Sicilia e Sardegna sono le regioni che godono dei più alti livelli di insolazione con 7,0-7,4 h di sole/giorno, mentre la Lombardia con 5,0-5,4 h di sole/giorno è la regione con il più basso intervallo di insolazione.

La fig. 3, invece, si riferisce alla distribuzione della radiazione media solare annua nelle zone che interessano il territorio nazionale attraverso il tracciato delle curve con ugual livello di radiazione espresso come langley/giorno (1 langley = 1 cal/cm^2).

Nel campo applicativo dell'igiene ambientale ha interesse lo studio del s. degli edifici, sia in relazione alla durata di insolazione sulle facciate dei fabbricati che in rapporto alla penetrazione dei raggi del sole all'interno degli ambienti.

Sulla base di queste premesse si fondano alcune regole di tipo urbanistico e di carattere costruttivo. In particolare, le regole di tipo urbanistico impongono che per assicurare un minimo di insolazione alle finestre dei piani più bassi, il distacco degli edifici nelle condizioni più sfavorevoli di orientamento non dovrebbe scendere al di sotto di una volta e mezzo l'altezza dei fabbricati frontistanti. Dal punto di vista costruttivo vanno invece prese in considerazione le caratteristiche morfologiche e dimensionali degli infissi per assicurare un'adeguata insolazione e illuminazione naturale [v. anche: ILLUMINAZIONE], così da favorire la penetrazione dei raggi del sole d'inverno e da ostacolarla nelle stagioni più calde. Ciò si ottiene, oltre che attraverso l'opportuno orientamento e proporzionamento delle finestre, anche con razionali sistemi di schermaggio del sole (tapparelle, tende, frangisole, etc.).

Bibliografia

Guerrini A., Lovagnini A., Vivona F., *L'insolazione sull'Italia*, 1977, Ist. di Fisica dell'Atmosfera, CNR, Roma.
Nicoli M., *L'Ingegnere (Milano)*, 1959, **12**.
Olgyay V., Olgyay A., *Solar Control and Shading Devices*, 1972, Princeton Univ. Press, New Jersey.

MARCELLO NICOLI

SOLFATIDOSI MULTIPLA: v. LEUCODISTROFIA METACROMATICA (VIII, 1650).

SOLFO

F. *soufre*. - I. *sulfur*. - T. *Schwefel*. - S. *azufre*.

SOMMARIO

Chimica

Il solfo, simbolo S, appartiene al VI gruppo del Sistema periodico. Ha n. a. 16, p. a. 32,06. In natura è costituito da una miscela di 4 nuclidi isotopi ^{32}S (95,060%), ^{33}S (0,742%), ^{34}S (4,582%) e ^{36}S (0,016%). Gli isotopi radioattivi noti sono 6: ^{29}S (β^+), ^{30}S (β^+), ^{31}S (β^+), ^{35}S (β^-), ^{37}S (β^-), ^{38}S (β^-). Il più importante è quello ^{35}S ($T_{1/2}$ = 88 giorni) che può essere isolato isotopicamente puro ed è utilizzato nel campo delle ricerche biomediche.

Il S è uno degli elementi più diffusi in natura ed è conosciuto, grazie alle sue caratteristiche di infiammabilità e ai prodotti che si formano durante la combustione, fin da tempi molto antichi. Basta ricordare il suo uso già nel II millennio a. C. presso gli Egiziani, sia come medicinale, sia come cosmetico o sbiancante di fibre tessili e la descrizione della pioggia di S fatta nella Bibbia a proposito della distruzione di Sodoma e Gomorra, per non parlare delle citazioni di Plinio e altri AA. latini.

Si deve tuttavia attendere fino al 1777 la sua classificazione come elemento fatta da Antoine Lavoiser e successivamente confermata da Gay-Lussac e Thénard.

Il S è un solido cristallino, giallo, trasparente e diamagnetico. Per raffreddamento intenso (temperatura d'aria liquida) diventa quasi bianco.

Poiché le molecole S_2 sono instabili, non avendo i 2 atomi l'ottetto elettronico completo in quanto non possono legarsi fra loro con doppi legami, gli atomi di S tendono a legarsi fra loro a catena, in modo ciclico o aperto. Il S cristallino è costituito da anelli chiusi, non piani, di 8 atomi. Il S plastico (amorfo) è costituito invece da catene aperte. Allo stato solido, cristallino, il S si presenta in 3 diverse forme, dette α, β, γ, mostrando il fenomeno dell'allotropismo e polimorfismo: la forma α (S_α), in ottaedri (sistema trimetrico), stabile a temperature

Digitized by Google

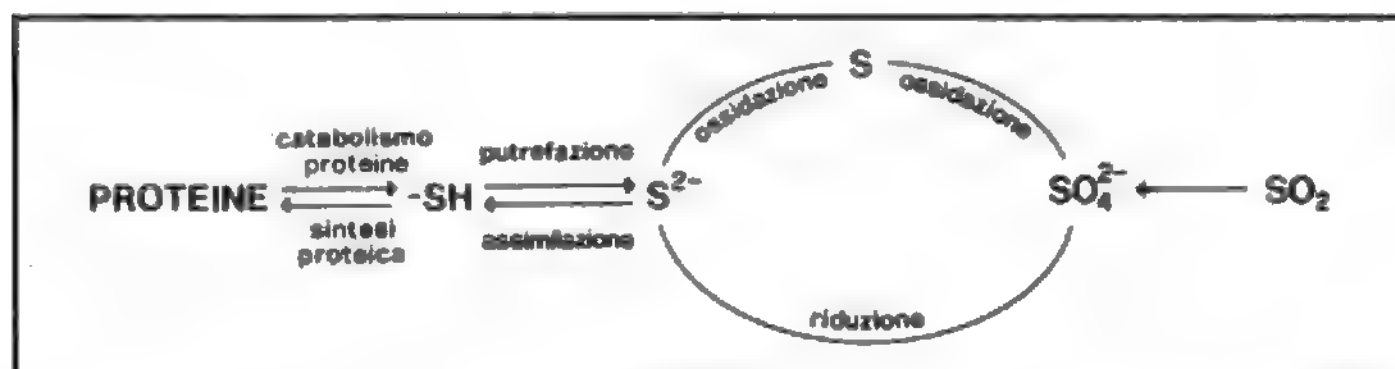



Fig. 1. Schema del ciclo del S in natura.

ordinarie, punto di trasformazione ($S_\alpha \rightarrow S_\beta$) 95,6 °C, p. f. 112,8 °C; la forma β, in prismi aciculari (sistema monoclino), stabile oltre i 95,6 °C, p. f. 119,5 °C; la forma γ, monoclina, p. f. 107 °C, dall'aspetto madreperlaceo.

In natura il S si trova sia come elemento libero che combinato. Prevalentemente nella forma combinata si trova come solfuro di metalli: pirite (FeS_2), galena (PbS), blenda (ZnS), cinabro (HgS), calcopirite ($CuFeS_2$), stibina (SbS_3). Può trovarsi come idrogeno solforato (H_2S) nelle acque, come anidride solforosa (SO_2) nei vulcani, o come solfato: gesso ($CaSO_4 \cdot 2H_2O$), anidrite ($CaSO_4$), baritina ($BaSO_4$), celestina ($SrSO_4$) chieserite ($MgSO_4 \cdot 2H_2O$), glauberite $Na_2Cu(SO_4)_2$.

Il S assume diversi stati di ossidazione −2, 0, +4, +6. I principali composti formati in questi stati di ossidazione sono: l'ac. solfidrico H_2S, i composti con alogeni (esafluoruro di S, cloruro, dicloruro, tetracloruro di S, bromuro di S), con ossigeno: biossido di S, ac. solforoso (H_2SO_3), ditioniti ($S_2O_4^{2-}$), triossido di S, ac. solforico, ac. perossidisolforico ($H_2S_2O_8$), tiosolfati ($S_2O_3^{2-}$), politionati ($H_2S_nO_6$, n da 2 a 6).

Per la trattazione dell'ac. solforico, v. SOLFORICO ACIDO.

Biochimica

Tutti gli organismi viventi contengono S sia in forma organica che in forma inorganica.

Nella forma inorganica è principalmente presente come solfato, che può rappresentare il prodotto di partenza o di arrivo nel metabolismo vegetale del S, mentre nel metabolismo animale è solo prodotto finale.

Analogamente al ciclo dell'azoto, si può schematizzare un ciclo del S (fig. 1).

Questo ciclo prevede nella parte superiore l'intervento di solfobatteri dell'ordine delle *Thiobacteriales*, quali: *Chlorobium*, *Chromatium*, *Beggiotoa alba*, *Thiorhodacea* e *Thiobacillus thiooxidans*, che può formare H_2SO_4 da S per ossidazione con O_2, *Thiobacillus thioporus* e *Thiobacillus denitrificans*, che ossida il S utilizzando nitrati.

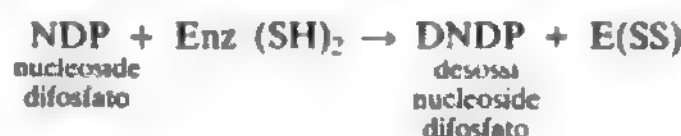
Negli organismi viventi il S si trova sotto forma organica principalmente incorporato nelle proteine (cisteina [v.], cistina [v.], metionina [v.]), nelle vitamine (v.) biotina e tiamina, nel coenzima A, nei cofattori (v. COENZIMI) ac. lipoico e pantoteina, nell'importante tripeptide glutatione (γ-glutamilcisteinilglicina). Il glutatione (v.) è largamente distribuito in tutti gli organismi, si trova a concentrazioni intracellulari che vanno da 0,1 a 10 m*M*, svolge importanti funzioni, quali la distruzione di perossidi endogeni e radicali liberi, il mantenimento del gruppo −SH nelle proteine, lo scambio di disolfuri, il trasporto degli aminoacidi e il ruolo di coenzima.

Vi sono poi polisaccaridi (v. MUCOPOLISACCARIDI) contenenti S come solfato, quali l'eparansolfato e il dermatansolfato o il mucoitinsolfato del muco e la condroitina delle cartilagini; lipidi (v.) contenenti S, come i solfatidi, che costituiscono il 20% dei cerebrosidi cerebrali.

Molto importante è il ruolo svolto dai solfidrili della cisteina nei meccanismi di ossidoriduzione secondo lo schema:

$$2RSH + A \rightarrow RS{-}SR + AH_2$$

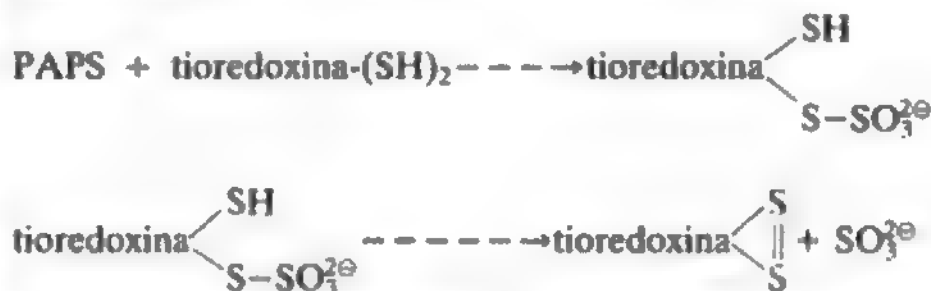
Basti, a questo proposito, ricordare il sistema di produzione dei desossiribonucleotidi mediante l'intervento della tioredoxina, una proteina di p.m. 12.000 contenente due gruppi −SH secondo lo schema:

$$\underset{\text{nucleoside difosfato}}{NDP} + Enz\,(SH)_2 \rightarrow \underset{\text{desossi nucleoside difosfato}}{DNDP} + E(SS)$$

Va inoltre ricordato che in molti enzimi i gruppi solfidrilici sono essenziali per l'attività, formando come intermedi nel sito catalitico aciltioesteri (v. IDROLASI), come, ad es., nella papaina, ficina, gliceraldeide-3′-fosfatodeidrogenasi.

Riguardo al metabolismo del S bisogna distinguere fra piante e microrganismi, e mammiferi.

Nelle piante e nei microrganismi la via principale è quella di produzione di cisteina che dipende dalla disponibilità di H_2S. L'ambiente provvede generalmente SO_4^{2+}, occasionalmente S_2O_3 e S. Le piante superiori utilizzano SO_4^{2-}. La tappa iniziale è la formazione di un composto, 3′-fosfoadenosina-5′-fosfosolfato (PAPS), che serve anche come agente generale per l'esterificazione del solfato con alcol, fenoli e polisaccaridi in molte forme viventi, inclusi i mammiferi. Questo composto è formato in un processo a 2 tappe: la prima catalizzata da una ATP-solforilasi con formazione di adenosina-5′-fosfosolfato (adenililsolfato); la seconda, da un'adenililcinasi. Il solfito si forma da PAPS nei batteri con un sistema che utilizza la tioredoxina.

$$PAPS + tioredoxina\text{-}(SH)_2 \dashrightarrow tioredoxina\begin{cases} SH \\ S{-}SO_3^{2\ominus} \end{cases}$$

$$tioredoxina\begin{cases} SH \\ S{-}SO_3^{2\ominus} \end{cases} \dashrightarrow tioredoxina\begin{cases} S \\ \| \\ S \end{cases} + SO_3^{2\ominus}$$

Nelle alghe e nelle piante si forma con un simile meccanismo, ma utilizzando come substrato adenililsolfato. La riduzione del solfito a solfuro è catalizzata da una solfitoriduttasi secondo il seguente schema:

$$3NADPH + 3H^{\oplus} + SO_3 \rightarrow 3NADP^{\oplus} + S + 3H_2O$$

Il solfuro viene poi utilizzato per formare cisteina, o direttamente dalla serina, o con l'intervento di una cisteinasintetasi o passando prima, mediante una serinatransacetilasi, a O-acetilserina e quindi, con una solfidrilasi, a cisteina.

La formazione della metionina, invece, prevede la conversione della omoserina a O-succinilomoserina, da cui si

Digitized by Google

forma omocisteina a opera dell'omoserinatransacetilasi e quindi, per metilazione mediata da una omocisteinametiltransferasi, metionina (v.).

Nei mammiferi, invece, la cisteina si forma dall'aminoacido essenziale metionina, la cui introduzione con il cibo potrebbe essere di per sé sufficiente al fabbisogno di cisteina. A tal proposito, ricordiamo che alcuni cibi quali, ad es., carne, uova, legumi, orzo contengono oltre 200 mg di S per 100 g di parte edibile.

La cisteina subisce trasformazioni metaboliche che producono solfato e ac. piruvico. La via principale coinvolge la sua ossidazione a cisteinasolfinato catalizzata da una diossigenasi. La cisteinasolfinato per transaminazione dà origine a piruvato e solfito. Il solfito è poi ossidato a solfato da una solfitossidasi, enzima che contiene una molibdopterina come fattore coenzimatico. Questa tappa è particolarmente importante: infatti le urine di bambini privi della solfitossidasi epatica e renale contengono grosse quantità di tiosolfato e solfito, ma non di solfato. Questi soggetti presentano abnormalità neurologiche che portano alla morte in giovane età. Poiché non si hanno alterazioni nei livelli di esteri del solfato, gli effetti patologici sono da attribuire al solfito. Il solfato è escreto nelle urine e utilizzato per la sintesi del PAPS. La cisteinasolfinato è anche utilizzata per la sintesi di taurina.

La cisteina può anche subire un processo di transaminazione nel fegato per dare β-mercaptopiruvato che, mediante una β-mercaptopiruvatotransaminasi, viene trasformato in piruvato, e si forma H_2S. Altra possibilità è quella che si verifica a opera della tiosolfatosolfurotransferasi E, che dà origine a tiosolfato e tiocianato; il solfuro può poi essere ossidato a solfito. Sono state descritte 3 malattie ereditarie associate con il metabolismo della cisteina: cistinuria, cistationinuria e omocistinuria.

La metionina (v.) può seguire diversi destini metabolici: dare origine alla cisteina passando attraverso l'omocisteina e la cistationina; subire un processo di transaminazione che porta, attraverso l'α-chetometiolbutirrato, a propionato e metilmercaptano (che si dissocia in formaldeide e ac. solfidrico); essere convertita in solfoadenosilmetionina, il principale donatore di metili.

Il solfato è quindi, in ogni caso, nei mammiferi, il principale prodotto terminale del metabolismo del S. Il solfato nelle urine costituisce l'80% del S eliminato (0,6-0,8 g rispetto a 0,06-0,2 g di S organico). Nel plasma il solfato oscilla tra 0,7-1,5 mEq/l. Nel liquor si trova a una concentrazione di 0,25 mEq/l.

Bibliografia

Beat Meyer ed., *Elemental Sulfur Chemistry and Physics*, 1966, Interscience-Wiley, London.
Greenberg D. M. ed., *Metabolism of Sulfur Compounds*, VII, 1975, Academic Press, New York.
Umbarger H. E., *Annu. Rev. Biochem.*, 1978, **47**, 533.

ANTONIO LUCACCHINI

Farmacologia

La trattazione farmacologica dell'elemento è praticamente scomparsa, o appena accennata, in testi moderni di farmacologia: il motivo è che il S, pur essendo un elemento indispensabile alla vita e presente, quindi, in tutti gli organismi animali, organicato in innumerevoli composti dalle importantissime funzioni (basti pensare al ruolo in processi di ossidoriduzione nel metabolismo cellulare), allo stato elementare ha pochissime utilizzazioni in terapia.

Il S è disponibile in 4 forme: 1) S comune; 2) S sublimato; 3) S sublimato e lavato; 4) S amorfo o precipitato.

Il S *comune* può contenere impurezze anche nella quantità del 10% della massa totale. Il S *sublimato* (fiori di zolfo) contiene spesso selenio e tracce di solfuro di arsenico e di ac. solforico; il S *sublimato e lavato*, che ha anche il nome di *fiori di zolfo*, viene reso privo delle tracce anzidette. Il S *amorfo*, detto anche *magistero di S* e *latte di S*, è polvere finissima, amorfa, di colore giallo-bianchiccio, inodore e anche insipida, che ha le stesse proprietà del S sublimato, ma in stato di maggiore suddivisione: si ritiene, pertanto, più attivo. Il S può, infine, essere anche utilizzato sotto forma di S colloidale (S elementare in soluzioni acquose colloidali stabili).

Vengono ascritte al S azioni locali (utilizzabili in terapia dermatologica), come quella *parassitocida* e *cheratolitica*.

Applicato sulla cute allo stato di elemento, il metalloide non sarebbe di per sé attivo, ma allo stato di fine suddivisione può subire una lenta trasformazione con formazione di solfuri e di ac. pentationico ($H_2S_5O_6$), composti ai quali sono state attribuite le azioni topiche. L'ossidazione del S ad ac. pentationico sarebbe compiuta dalle cellule dell'epidermide o anche da microrganismi presenti sulla cute. Per l'azione parassitocida e fungicida il S è stato impiegato nella cura della scabbia, della pediculosi e di numerose affezioni micotiche cutanee. L'uso locale protratto può dare origine a una dermatite caratteristica.

L'altra azione locale, quella cheratolitica, viene utilizzata in numerose dermatopatie, parassitarie e non (psoriasi, seborrea, acne seborroica). Il S è stato utilizzato da solo (unguento al 10%) o associato ad altri agenti cheratolitici, come l'ac. salicilico al 2%. Va anche ricordato che il S (precipitato sublimato) preso per bocca (4-8 g), per la trasformazione nell'intestino in H_2S, stimola la peristalsi con effetto lassativo o purgativo. Il S, nella forma colloidale, è stato anche ritenuto di una certa efficacia nel «reumatismo» (sia in forme acute che croniche); in forma colloidale è stato anche iniettato i. m. ed e. v.; per l'ipertermia e altri effetti che può indurre è stato, per il passato, impiegato nella piretoterapia in alcune malattie come la paralisi progressiva.

Per quanto riguarda aspetti farmacotossicologici, si ritiene che il S abbia bassa tossicità (viene riportato che un soggetto sia sopravvissuto all'ingestione di ben 60 g di S assunti in circa 24 h), ma possa essere causa di irritazioni cutanee e mucose, oculari e respiratorie.

Per il S quale costituente di composti presenti in acque solfuree, v. IDROLOGIA MEDICA.

Bibliografia

Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York.
Loscalzo B., *Schemi di farmacologia*, fasc. VI, 1986, La Buona Stampa, Napoli.

BIAGIO LOSCALZO

Tossicologia

Un gruppo particolare di derivati del S: anidride solforosa (SO_2), solfiti (SO_3^{2-}), bisolfiti (HSO_3^-), metabisolfiti ($HS_2O_5^-$) sono utilizzati come antimicrobici e antiossidanti negli alimenti. Per legge sono definiti le dosi massime e il tipo di sostanza alimentare che può contenere l'additivo. I solfiti, inoltre, sono aggiunti come antiossidanti (in quantità molto limitate rispetto a quelle dei cibi) a una larga varietà di farmaci, comprendenti antibiotici, adrenalina, dopamina, lidocaina, isoproterenolo, fenilefrina. Sono impiegati anche in diverse formulazioni, comprendenti preparazioni iniettabili, inalabili, per uso topico, mentre sono poche le formulazioni orali che contengono solfiti. Infine, va ricordato che l'anidride solforosa costi-

tuisce uno dei principali inquinanti atmosferici (v. INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE). L'SO_2 è, infatti, il principale agente dell'acidificazione dell'atmosfera, assieme ai prodotti dell'ossigenazione dell'azoto nell'aria (NOx): ad essi è legato il fenomeno delle *piogge acide*, esiziale per le piante e per l'ecologia del territorio.

I solfiti contenuti in cibi o in farmaci (o l'anidride solforosa dell'aria inquinata) possono provocare in alcuni pazienti, in particolare negli asmatici (Stevenson e Simon, 1981; Simon, 1986) reazioni di ipersensibilità. La reazione più comunemente segnalata è il broncospasmo; le reazioni più gravi sono la perdita di coscienza e lo shock anafilattico. I sintomi delle reazioni di ipersensibilità ai solfiti comprendono: tachicardia, tachipnea, dispnea, capogiri, astenia. Sono stati anche descritti: intense vampate di calore, orticaria generalizzata, prurito, rinite, congiuntivite, nausea, diarrea. Le reazioni ai solfiti sembrano essere dosedipendenti e compaiono meno di 30 min dall'ingestione dei cibi contenenti solfiti e meno di 5 min dopo inalazione o iniezione e. v.

Bibliografia
Amdur M. O., *Casarett and Doull's Toxicology*, 1986, Macmillan, New York, p. 808.
Simon R. A., *Ann. Allergy*, 1986, **56**, 281.
Stevenson D. D., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, **685**, 26.
The Medical Letter, ed. ital., 1986, XVI, **19**, 80.

RED.

SOLFOCARBONISMO

F. *sulfocarbonisme.* - I. *sulfocarbonism.* - T. *Sulfocarbonismus.* - S. *sulfocarbonismo.*

Per *solfocarbonismo* si intende una sindrome causata dall'intossicazione di solfuro di carbonio (CS_2).

Il CS_2 è un liquido volatile, incolore, che allo stato puro ha un odore simile all'etere o al cloroformio, mentre nei preparati commerciali assume, a causa delle impurità, specie dell'idrogeno solforato, odore sgradevole.

Il p. m. del CS_2 è di 76,13; il p. e. 46,3 °C; il p. f. 116,6 °C; la temperatura critica 273 °C; la temperatura di autoaccensione 100 °C; la pressione critica 76 bar; la densità a 20 °C 1,263; la tensione di vapore, a 20 °C, 297 mmHg; i suoi vapori sono 2,6 volte più pesanti dell'aria. È molto infiammabile: i vapori mescolati con l'aria costituiscono una miscela esplosiva. Ha una tossicità molto elevata. È ottimo come solvente per oli, resine, solfo, fosforo e, sotto forma di vapore, come disinfettante e insetticida. È scarsamente solubile in acqua, ma è miscibile con l'alcol etilico e con l'etere.

È stato scoperto casualmente nel 1797 dal chimico tedesco Lampadius e in seguito, nella seconda metà dell'800, ne è stata segnalata la tossicità.

A tutt'oggi non c'è accordo sul valore «massima concentrazione ammissibile»: l'Associazione degli igienisti americani ammette un limite tollerabile nell'aria di 10 ppm-30 mg/m^3 (TLV$_s$-ACGIH 1984), ma altri paesi indicano concentrazioni diverse: U.R.S.S. 10 mg/m^3, Romania 15 mg/m^3, Germania 60 mg/m^3 (1976).

Usi industriali. – Occorre precisare che la preparazione industriale del CS_2 avviene in forni chiusi e quindi i rischi di intossicazione nella produzione sono estremamente rari. Inoltre, alcuni cicli tecnologici sono ormai superati, mentre in altri il CS_2 è stato sostituito con solventi a minore tossicità. Pertanto il rischio di intossicazione è presente soprattutto: *a*) nella preparazione di fibre tessili artificiali con il procedimento viscosa (rayon); *b*) nella produzione del cellofan; *c*) nella produzione di CCl_4 e solfocarbonati; *d*) nell'estrazione di essenze nell'industria cosmetica e farmaceutica; *e*) nell'estrazione e purificazione di grassi, cere, paraffine e oli; *f*) in qualità di solvente del caucciù.

Metabolismo. – Le vie di penetrazione nell'organismo del CS_2 sono: respiratoria, digerente e cutanea. L'eliminazione avviene essenzialmente per via polmonare, ma anche attraverso i reni, l'intestino e le ghiandole sudoripare. L'assorbimento per via respiratoria è il più frequente ed è causa di intossicazione professionale (cronica), mentre per via digerente è caratteristico di ingestioni accidentali (acuta). La via cutanea è di scarso interesse per le lavorazioni industriali. Le ipotesi patogenetiche sono discordi per cui sono state avanzate teorie: neuroendocrina (Maugeri), dislipidemica (Vigliani), epatica (Bond e De Matteis) e di un dismetabolismo delle catecolamine (Magos).

Intossicazione acuta. – È caratterizzata da cefalea frontale, stato di eccitazione e confusione mentale con irritabilità, logorrea, allucinazioni e tremori cui può seguire uno stato depressivo con torpore, incoscienza e narcosi fino, nei casi più gravi, a giungere al coma. Possono inoltre essere presenti nevralgia del trigemino, iperestesie genitali, nefrite ed epatite tossica. La morte può avvenire per blocco del centro respiratorio.

Intossicazione cronica. – Gli effetti sul S.N.C. si manifestano con un duplice aspetto: quadri neurologici, con compromissione organica dell'encefalo, e quadri psichici. Frequentemente tali sintomatologie coesistono. Sono state individuate sindromi: *a*) pallidale acinetico-ipertonica; *b*) striata ipercinetico-distonica; *c*) parkinsoniana.

Le psicosi descritte sono di tipo maniacale, confusionale e demenziale. Gli effetti sul sistema nervoso periferico interessano, in particolare, i nervi degli arti inferiori, specie il nervo sciatico popliteo esterno, causando una polineuropatia di tipo sensitivo-motorio. L'intossicato riferisce pesantezza agli arti, parestesie e dolori lungo il decorso dei nervi; compaiono quindi dolenzia muscolare, deambulazione a *steppage* e raramente fenomeni paretici. A carico dell'apparato cardiovascolare sono state notate alterazioni del circolo coronarico e compromissione della contrattilità del ventricolo sinistro. Le vasculopatie sclerotiche colpiscono di preferenza gli arti inferiori. A carico dell'apparato digerente il CS_2 esplica un'azione irritante sulla mucosa gastrica fino a indurre gastriti, gastroduodeniti e talora ulcere peptiche. Anche il fegato è interessato, ma l'effetto epatotossico del CS_2 non è stato definitivamente chiarito. Nelle alterazioni renali si possono riconoscere due differenti quadri: una vasculopatia ipertensivo-renale, espressione della vasculopatia generalizzata, e una forma di sclerosi glomerulare interpretabile con l'azione tossica diretta del CS_2 sul parenchima renale. L'apparato emopoietico presenta anemia ipocromica e alterazioni dell'emocoagulazione. L'apparato endocrino è interessato con evidenti riduzioni della funzionalità del corticosurrene, disfunzioni testicolari con ipospermia e impotenza sessuale, ipotiroidismo e talvolta diabete. Il CS_2 esplica un'azione irritante sulla cute e sulle mucose, per cui sono descritti eritemi, acne rosacea e secchezza della cute. A carico dell'apparato visivo è frequente il riscontro di un'arteriopatia retinica, di un aumento della pressione arteriosa retinica e di una neurite ottica retrobulbare.

Prevenzione. – *Prevenzione tecnica*: sarebbe auspicabile sostituire il CS_2 con altre sostanze in tutti quei cicli tecnologici in cui ciò sia possibile. È necessario impedire la diffusione dei vapori utilizzando recipienti chiusi e instaurando una ventilazione generale e locale, controllando così anche il rischio di incendio e di esplosione. Qualora si rendessero necessari interventi d'emergenza si deve provvedere alla protezione individuale con l'uso di maschere di carbone attivo ed eventualmente di respiratori. I controlli degli ambienti di lavoro devono essere periodici.

Prevenzione medica: il controllo sanitario prevede visite preventive e periodiche: le prime intendono evitare l'esposizione lavorativa di soggetti affetti da disturbi nervosi, ipertensione arteriosa, arteriosclerosi, alterazioni oculari, renali ed epatiche; le visite periodiche mirano a ricercare i primi segni di intossicazione con l'ausilio di test clinici e strumentali (esami ematologici, ECG, elettromiografia, esame del fondo oculare, test iodioazide nelle urine, dosaggio urinario della tiocarbamide e gascromatografia del CS_2 urinario).

Legislazione. – «Le malattie causate da solfuro di carbonio con le loro conseguenze dirette» sono tutelate dal D. P. R. n. 482 del 9.6.1975. Il periodo massimo di indennizzabilità dalla cessazione del lavoro, sia per l'industria che per l'agricoltura, è fissato a 3 anni.

Terapia. – Nei casi di intossicazione acuta è necessario condurre il paziente all'aria aperta, somministrare analettici del sistema nervoso, praticare la respirazione artificiale ed eventualmente una lavanda gastrica con acqua calda. Nei casi di intossicazione cronica la terapia è sintomatica e si avvale di vitamine del complesso B e sedativi.

Bibliografia

ACGIH TLV, for Chemical Substances in the Work Environment for 1983/84.
Desoille H., Scherrer J., Truhaut R., *Précis de médicine du travail*, 1980, Masson, Paris.
Encyclopedia of Occupational Health and Safety, 1983, International Labour Office, Geneva.
Lauwerys R., *Manuale di tossicologia industriale e delle intossicazioni professionali*, 1980, Ambrosiana, Milano.
Sartorelli E., *Trattato di medicina del lavoro*, 1981, Piccin, Padova.

EDOARDO MONACO

SOLFORICO ACIDO

F. *acide sulfurique*. - I. *sulfuric acid*. - T. *Schwefelsäure*. - S. *ácido sulfúrico*.

Chimica

L'ac. solforico, H_2SO_4, in natura si trova allo stato libero, sia pure a bassissime concentrazioni, nel regno animale (ad es. nelle ghiandole salivari di alcuni molluschi) e nel regno minerale (acque termali o vulcaniche). Sono invece abbondanti in natura alcuni suoi sali di interesse pratico, quali: il solfato di calcio anidro, $CaSO_4$ (anidrite), quello di calcio biidrato, $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ (gesso), e il solfato di bario, $BaSO_4$ (baritina). Per l'industria l'ac. s. si produce dall'ossidazione del biossido di solfo (SO_2), realizzata con metodi diversi, mediante ossigeno atmosferico. Per la produzione di gas solforosi si possono utilizzare i gas di arrostimento di minerali solforati (FeS_2, ZnS, PbS, $CuFeS_2$), oppure si può bruciare il solfo minerale. Il metodo più antico, e tutt'ora in uso, per la produzione dell'ac. s. viene indicato come *metodo delle camere di piombo*.

Industrialmente l'ac. s. svolge un ruolo fondamentale, tanto che è praticamente impossibile trovare un prodotto finito che non sia mai venuto a contatto, durante la sua fabbricazione, con l'ac. s.

L'ac. s. puro è un liquido incoloro, oleoso, fortemente caustico, che fuma all'aria emanando vapori di triossido di solfo (SO_3). L'ac. s. al 98,5% non fuma più all'aria, ed è per questa ragione che viene posto in commercio a questa concentrazione, invece che al 100%.

L'ac. s. al 100% ha densità 1,8269 g/ml, a 25 °C; al 98,54% ha densità massima, di 1,830 g/ml.

L'ac. s. puro non ha p. e. costante: comincia a bollire a 290 °C dando vapore più ricco in SO_3 di quanto comporti la formula, sino a rimanere come residuo ac. s. al 98,54%, che bolle a 317 °C. La conducibilità elettrica aumenta con la diluizione, ed è massima per l'ac. s. al 30% (per questa ragione la concentrazione dell'ac. s. degli accumulatori è del 30%).

L'ac. s. in acqua si comporta come ac. biprotico forte. La ionizzazione del primo atomo di idrogeno è quasi completa, mentre per quanto riguarda la seconda dissociazione, essa corrisponde a quella di un acido di media forza ($K_{a,2} = 1,2 \cdot 10^{-2}$).

L'ac. s. è caratteristico per la sua grandissima affinità per l'acqua, con la quale è miscibile in tutte le proporzioni, e in cui si scioglie con contrazione di volume e notevole sviluppo di calore. Nel mescolare l'acido con l'acqua si deve procedere versando a filo sottile l'acido nell'acqua e agitando energicamente. In caso contrario si provocano pericolosi spruzzi di acido bollente.

Il triossido di solfo si miscela in tutte le proporzioni con l'acido, dando gli «oleum» (ac. s. fumante).

L'ac. s., per la sua affinità per l'acqua, assorbe vivacemente l'umidità dell'aria e viene pertanto usato come disidratante. Esso, inoltre, favorisce molte reazioni sottraendo acqua. Carbonizza le sostanze organiche in quanto sottrae gli elementi dell'acqua.

L'ac. s. è anche un ossidante e, a caldo, si riduce a SO_2 (talvolta fino a H_2S): così molti metalli si sciolgono a caldo con sviluppo di SO_2.

L'ac. s. diluito attacca molti metalli, con sviluppo di idrogeno.

Il ferro si scioglie molto facilmente nell'ac. s. diluito o mediamente concentrato, ma resiste molto bene a quello concentrato per effetto di un processo di passivazione. Al contrario, il piombo resiste bene all'ac. s. diluito o mediamente concentrato, ma non a quello molto concentrato.

Bibliografia

Fasullo O. T., *Sulforic Acid: Use and Handling*, 1965, McGraw-Hill, New York.
Ries H. C., *Sulfuric Acid*, 1973, Stanford Res. Inst., Menlo Park, California.

RED.

Tossicologia

L'ac. s. concentrato è caustico per la cute e le mucose e, ingerito, già alla dose di pochi grammi può provocare la morte; questa elevata tossicità è però unicamente dovuta all'azione locale.

L'avvelenamento per ingestione, raramente a scopo suicida, per lo più accidentale, dato il larghissimo uso industriale, si presenta con un quadro altamente drammatico: dolori atroci alla bocca, all'esofago, allo stomaco; vomito precoce; il materiale vomitato, frammisto a sangue, ha colore brunastro; di non raro riscontro frustoli di mucosa e perfino di parete gastrica. Causticazioni gravissime si riscontrano nella bocca e lungo tutto il percorso dell'acido: se con colpi di tosse o nella deglutizione l'acido intacca la laringe, si può avere una morte rapida per edema della glottide.

Nei casi più gravi (la mortalità media è del 50-60%) la morte può seguire per shock o per peritonite da perforazione, ma in ogni caso la prognosi è molto incerta, perché si possono avere anche a distanza emorragie gastriche e intestinali fulminanti per rottura di vasi corrosi dall'acido e insufficienza renale.

Le cicatrici residuali sono solitamente di tendenza molto retraente, il che aggrava ancora maggiormente la prognosi *quoad valetudinem* anche nei casi apparentemente più lievi: si possono infatti avere, a distanza, stenosi esofagee e piloriche.

In caso di avvelenamento è necessario astenersi dall'e-

Digitiz

seguire lavande gastriche, perché la sonda può perforare i tessuti profondamente lesi; non bisogna impiegare: emetici, perché il forte aumento della pressione endogastrica può provocare rottura dello stomaco; alcali che sviluppano gas (carbonati e bicarbonati), perché la sovradistensione dello stomaco prodotta dal gas ne può parimenti provocare la rottura. L'antidoto ideale è la *magnesia usta*. In sostituzione di questa si potrà dare acqua di calce, eventualmente acqua saponata; come rimedio di urgenza albume d'uovo o latte. Le eventuali manifestazioni da acidosi generale si potranno controbattere con la somministrazione di bicarbonato di sodio per via e. v.

L'ac. s. non trova praticamente applicazioni terapeutiche.

Bibliografia

Klaassen C. D., Amdur M. O., Doull J., *Casarett and Doull's Toxicology*, 1986, Macmillan, New York.

ENRICO ADAMI*

SOLIDO STATO

F. *état solide*. - I. *solid state*. - T. *fester Zustand*. - S. *estado sólido*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

La materia si presenta ai nostri sensi in diversi stati, o fasi, fra i quali i più comuni sono lo stato aeriforme, lo stato liquido e quello solido. All'interno di questa classificazione generale si può poi, in ogni fase, effettuare un'ulteriore suddivisione in gruppi, basata su particolari proprietà. I solidi, ad es., possono essere suddivisi in cristallini (cloruro di sodio) e amorfi (i vetri), o secondo il tipo di legame chimico (metallico, ionico, covalente, molecolare). Tutte queste classificazioni, comunque, non sono mai nettamente definite poiché, in realtà, le proprietà di un solido dipendono da quelle degli atomi che lo costituiscono, dalla loro distribuzione nello spazio e dalle condizioni fisiche (temperatura, pressione, etc.) che lo caratterizzano al momento in cui viene analizzato.

Un solido si forma sia dallo stato liquido che da quello di vapore, perché il contenuto energetico degli atomi (più correttamente la loro energia libera) risulta più basso quando questi si dispongono secondo una struttura tridimensionale relativamente ordinata. La diminuzione di energia che ha luogo nella formazione di un solido a partire dalla fase vapore prende il nome di energia di coesione ed è il risultato di due tipi di interazione, descritti da un termine repulsivo, che impedisce agli atomi di avvicinarsi troppo fra loro, e da uno attrattivo, di legame, che fornisce stabilità alla struttura cristallina. La diversa natura di questi termini energetici porta a una classificazione dei solidi in 5 gruppi: ionici, covalenti, metallici, molecolari e a legame idrogeno. Indipendentemente dalle classificazioni rigide è, però, importante avere presente l'esistenza di diversi casi reali il cui tipo di legame cade in realtà in due o più classi ideali sopra menzionate. Per es., il bismuto e l'antimonio presentano un legame atomico che risulta essere parzialmente metallico e parzialmente covalente.

Per quanto fosse già noto circa dal XVIII sec. che i solidi cristallini consistono di una serie regolare di unità ripetitive, l'esistenza della distribuzione atomica periodica tridimensionale che costituisce un cristallo non è stata sperimentalmente verificata se non agli inizi di questo secolo. Nel 1912 M. von Laue sviluppò la teoria della diffrazione dei raggi X prodotta da un reticolo cristallino e l'anno successivo W. L. Bragg si servì della tecnica della diffrazione a raggi X per determinare le strutture di alcuni cristalli ionici, quali i cloruri di sodio e potassio, il bromuro di potassio e lo ioduro di potassio. Da quel primo e fortunato tentativo, la diffrazione di raggi X, di elettroni e di neutroni, ha permesso la determinazione della struttura cristallina di una miriade di sostanze, da quella degli elementi, relativamente semplice, a quella straordinariamente complessa delle proteine e del DNA (v. STRUTTURISTICA).

In un solido cristallino gli atomi occupano posizioni ben definite nell'ambito di una struttura geometrica tridimensionale, che prende il nome di reticolo (v. CRISTALLINO STATO), in cui la posizione di ogni punto viene determinata rispetto a un sistema di assi del cristallo. Il reticolo e il sistema di assi sono comodi modelli matematici per individuare e descrivere le effettive posizioni occupate nello spazio dagli atomi che costituiscono il cristallo in studio.

In generale i solidi macroscopici sono però ben lontani dall'essere perfetti, poiché contengono sempre un certo numero di difetti cristallini: fra i più comuni si annoverano le dislocazioni (perturbazioni locali della periodicità cristallina), la presenza in alcune posizioni atomiche di atomi diversi (impurezze) da quelli costituenti la struttura e la mancanza di questi ultimi (difetti Schottky).

Proprietà meccaniche e termiche

Fra le proprietà più importanti di un solido si annoverano quelle meccaniche. Molti degli usi dei solidi sono legati alla loro capacità di sopportare sforzi, tanto che proprio questa loro caratteristica, sia nel caso di sforzi perpendicolari che di taglio, li distingue dai gas e dai liquidi. In generale la deformazione che si determina in un solido a causa dell'applicazione di uno sforzo meccanico può essere di 3 tipi: elastica, plastica e anelastica. Di grande interesse sono anche le proprietà termiche dei solidi, e proprio i tentativi di comprendere queste proprietà hanno svolto un ruolo fondamentale nello sviluppo della moderna fisica dello stato solido.

I risultati ottenuti nel XVIII sec. nei primi esperimenti sul calore specifico dei solidi furono interpretati definendo il calore in termini di un «fluido calorico» che, con proprietà di imponderabilità e trasparenza, si trasferiva dai corpi caldi a quelli freddi. Solo nel XIX sec. il calore fu correttamente messo in relazione con i moti atomici e molecolari all'interno di un gas, nella teoria cinetica dei gas. L'applicazione di questa teoria, nel contesto della fisica classica, alla comprensione delle proprietà termiche dei solidi ha fornito, però, risultati contrastanti con l'esperienza e proprio questi tentativi, fra altri, hanno poi portato allo sviluppo della meccanica quantistica (v.) nei primi anni del '900.

Proprietà elettriche e magnetiche

I materiali solidi mostrano un'enorme variabilità nelle loro proprietà elettriche, tanto che la conducibilità elettrica può assumere valori compresi fra 10^{-6} Ω · cm (metalli) e 10^{15} Ω · cm (isolanti), con valori intermedi che caratterizzano la classe dei semiconduttori (1-10.000 Ω · cm). Nei metalli i singoli atomi perdono qualche elettrone di valenza e questi risultano relativamente liberi di muoversi all'interno del reticolo cristallino, permettendo il passaggio di corrente elettrica, se si viene a stabilire una differenza di potenziale. Negli isolanti, invece, gli elettroni di

valenza risultano fortemente legati ai singoli atomi, per cui la quasi totale mancanza di elettroni liberi non permette la possibilità di conduzione elettrica. I semiconduttori si pongono a mezza strada fra metalli e isolanti. Essi possiedono più elettroni liberi dei materiali isolanti, ma molti meno di quanti non ne posseggano i metalli. Mentre a temperatura ambiente i migliori isolanti posseggono meno di 1 elettrone libero per centimetro cubico, i metalli, alla stessa temperatura, ne presentano 10^{22}, e il germanio (v.) e il silicio (v.), cioè i materiali semiconduttori più noti, sono caratterizzati dal possedere, rispettivamente, 10^{14} e 10^{10} elettroni liberi per centimetro cubico. L'enorme importanza raggiunta dai semiconduttori nella moderna tecnologia non si deve, però, direttamente ai valori delle densità di elettroni liberi che caratterizzano i materiali puri, quanto alla possibilità di controllare facilmente questi valori mediante l'aggiunta di opportune impurezze o la formazione di leghe. Nei semiconduttori la liberazione di un elettrone di valenza lascia uno stato vuoto nel gruppo covalente degli elettroni di legame; questo stato vuoto, che prende il nome di lacuna, può esso stesso muoversi all'interno del reticolo, prendendo così parte alla conduzione elettrica. Una lacuna si comporta, quindi, all'interno di un cristallo, come un elettrone avente carica positiva. Quando la conduzione si deve essenzialmente alle lacune si parla di semiconduttori di tipo p, mentre la conduzione per elettroni, cioè attraverso cariche negative, caratterizza un cristallo di tipo n (v. ELETTRONICA).

Per analizzare le proprietà magnetiche dei solidi (v. MAGNETISMO ED ELETTROMAGNETISMO) si consideri un lungo circuito, posto in aria, ottenuto dalla successione di un gran numero di spire affiancate l'una all'altra (solenoide). Se il solenoide è costituito da N spire e presenta una lunghezza l, quando è percorso dalla corrente costante I è presente, in un suo punto interno posto in prossimità dell'asse e lontano dagli estremi, un valore di induzione magnetica dato dalla relazione

$$B_0 = \mu_0 \frac{NI}{l}$$

in cui la quantità μ_0, nota con il nome di permeabilità magnetica del vuoto, ha il valore di

$$12{,}56 \cdot 10^{-7} \frac{\text{weber}}{\text{A m}}.$$

Se si ripete una misura di B_0 dopo che il solenoide è stato invece riempito con un cilindro realizzato da un solido omogeneo e isotropo (rame, ferro, etc.), a parità di punto e di corrente circolante si misura il nuovo valore

$$B = \mu \frac{NI}{l} = \mu_r \mu_0 \frac{NI}{l} = \mu_r B_0 .$$

La costante di proporzionalità μ_r dipende dalla natura del mezzo usato e prende il nome di permeabilità relativa del mezzo. Per la maggior parte dei mezzi materiali il valore di μ_r è poco diverso da 1, tanto che normalmente si pone

$$\mu_r = 1 + \chi$$

dove la grandezza χ, detta suscettività magnetica del solido, può assumere un valore positivo o negativo a seconda della sostanza adoperata.

Si definiscono paramagnetici i solidi caratterizzati da $\chi > 0$ e $\mu_r > 1$, diamagnetici quelli per cui $\chi < 0$ e $\mu_r < 1$. Il ferro, il cobalto, il nichel e diverse loro leghe dovrebbero essere considerati sostanze paramagnetiche, ma, verificandosi una fenomenologia molto particolare si preferisce assegnare loro una denominazione diversa (sostanze ferromagnetiche). In questi solidi la suscettività è positiva, ma raggiunge valori estremamente elevati, dell'ordine di 10^4, fortemente dipendenti, inoltre, e in maniera piuttosto complicata, dal valore del campo in cui risultano immerse. Caratteristiche dei materiali ferromagnetici sono l'esistenza di un ciclo di isteresi e il fatto che, se la loro temperatura viene portata al di sopra di un valore critico (temperatura di Curie), subiscono una transizione a una fase paramagnetica, con valori di χ bruscamente più bassi. Le temperature di Curie di Fe, Co e Ni sono, rispettivamente, 770, 1075 e 365 °C.

Proprietà ottiche

Uno dei capitoli più importanti della fisica dello stato solido è quello relativo allo studio delle interazioni della radiazione con la materia, in particolare lo studio delle proprietà ottiche dei solidi. Gli isolanti risultano generalmente trasparenti, in quanto non presentano risonanze di assorbimento nella regione visibile dello spettro, perché gli elettroni sono così fortemente legati che, per liberarli, sono necessari fotoni di energia corrispondente alla radiazione U.V. L'aggiunta di impurezze aventi risonanze nel visibile può, però, ridurre questa trasparenza o anche fornire al cristallo una particolare colorazione. Per il motivo opposto i metalli risultano opachi alla radiazione visibile, mentre hanno un elevatissimo potere riflettente. Gli elettroni liberi hanno una tale mobilità all'interno di un metallo che un campo elettrico non può propagarsi al loro interno e per questo motivo la luce penetra al loro interno solo di qualche decina di nanometri. Il moto degli elettroni fa sì che la luce venga riflessa e se la superficie del metallo è levigata esso si comporta come uno specchio. Le proprietà ottiche dei semiconduttori sono intermedie fra quelle dei metalli e quelle degli isolanti.

I solidi possono essi stessi divenire sorgenti luminose se l'energia necessaria è loro fornita sotto qualche altra forma, per es. energia termica. In particolari condizioni un solido può essere anche stimolato a generare emissioni laser.

V. anche: AMORFO STATO; CRISTALLINO STATO; MAGNETISMO ED ELETTROMAGNETISMO; MATERIA; MECCANICA QUANTISTICA.

Bibliografia

Bassani F., Pastori Parravicini G., *Electronic States and Optical Transitions in Solids*, 1975, Pergamon, Oxford.
Grandolfo M., Vecchia P., *Laser Radiation: Generation and Applications*, Rapp. Laboratorio di Fisica Ist. Superiore di Sanità, I.S.S.L. 82/9, nov. 1982.
Henderson B., *Difetti nei solidi cristallini*, 1977, Ed. Scientifiche Cremonese, Roma.
Perucca E., *Fisica generale e sperimentale*, 1973, UTET, Torino.

MARTINO GRANDOLFO

SOLLETICO

F. *chatouillement*. - I. *tickling*. - T. *Kitzel*. - S. *cosquillas*.

Il solletico è definito dal Devoto nel *Dizionario della lingua italiana* come «una sensazione cutanea risvegliata generalmente da contatti molto lievi, mobili e alquanto estesi in superficie, accompagnata da riflessi difensivi talvolta molto intensi».

Questa sensazione viene evocata dalla stimolazione di meccanocettori cutanei. Recenti ricerche hanno confermato la validità del concetto classico della specificità sensoriale. È stato provato, infatti, che l'attivazione di una singola unità sensoriale cutanea può evocare una sensazione elementare.

Le nuove prove sono basate sulla metodica (Vallbo e Hagbarth, 1968), detta *microneurografia*, che, registrando l'attività di una singola fibra nervosa periferica nell'uomo sveglio, ha permesso la correlazione tra le risposte bio-

Digitized by Google

elettriche e le esperienze sensitive prodotte dagli stessi stimoli. Lo stesso microelettrodo usato per la registrazione può stimolare le singole unità sensoriali, identificate microneurograficamente, rendendo possibile lo studio del contributo di una singola unità tattile all'esperienza percettiva.

Questi esperimenti hanno dimostrato che il S.N.C. può estrarre dall'*input* di una singola unità meccanocettiva informazioni su qualità, localizzazione e grandezza di una sensazione. Infatti, la microstimolazione intraneurale, con treni di impulsi a intensità liminari per il riconoscimento a livello conscio, evoca sensazioni con qualità distinte (Ochoa e Torebjork, 1983). Una di queste sensazioni elementari è, appunto, il s., percepito da discrete aree cutanee monofocali per stimoli vibratori a frequenza di 50-100 Hz. Tale sensazione di vibrazione o di s. è stata attribuita alle unità tattili secondarie a rapido adattamento, dette RA II. Estrapolazioni da esperimenti su animali suggeriscono che tali unità siano connesse ai corpuscoli del Pacini. Si è notato che la stimolazione di un'unità Pacinosimile evocava occasionalmente una sensazione di s. o di vibrazione. Le spiegazioni possono essere diverse: 1) i soggetti possono aver usato le due parole come sinonimi; 2) questo metodo di classificazione potrebbe non essere in grado di discriminare sottotipi diversi di unità sensoriali; 3) separate stazioni terminali specifiche nel S.N.C. potrebbero utilizzare un dispositivo morfofisiologico comune situato alla periferia. È da notare che l'ambiguità tra le sensazioni solletico-vibrazione è simile a quelle prurito-dolore sordo, evocate dalla stimolazione dei nocicettori C.

È da tenere inoltre presente che i vari sottotipi di unità meccanocettive proiettano a bande separate, specifiche per sottomodalità, nella corteccia primaria somatosensoriale (Dykes *et al.*, 1980).

Bibliografia

Dykes R. W., Rasmusson D. D., Hoeltzell P. B., *J. Neurophysiol.*, 1980, **43**, 1527.
Ochoa J., Torebjork E., *J. Physiol.*, 1983, **342**, 633.
Vallbo A. B., Hagbarth K. E., *Exp. Neurol.*, 1968, **21**, 270.

GABRIELLA MARINI E MAURO MANCIA

SOLUZIONI

F. *solutions*. - I. *solutions*. - T. *Lösungen*; *Solutionen*. - S. *soluciones*.

SOMMARIO

Definizione

In generale si definisce *soluzione* un miscuglio omogeneo, costituente una sola fase, di due o più componenti dei quali si conviene definire *solvente* il componente presente in quantità predominante e *soluti* gli altri, cioè le sostanze disciolte. Una s. è un intimo miscuglio di molecole, atomi e ioni; i soluti sono dispersi al massimo grado nel solvente, le loro molecole sono separate le une dalle altre dalle molecole del solvente. Tuttavia, quando le molecole dei soluti hanno dimensioni superiori a circa 5 nm (ad es., le molecole proteiche) la s., pur essendo una dispersione molecolare, non è un sistema omogeneo, monofasico, ma una *s. colloidale* (v. COLLOIDALE STATO). In una *s. vera* le dimensioni delle particelle disperse non superano i 5 nm.

Classificazione dei diversi tipi di soluzione

La definizione di s. è indipendente dallo stato di aggregazione; il termine *s.* non è dunque da attribuirsi solo al caso di un solido sciolto in un liquido; si possono avere s. sia *solide*, sia *liquide*, sia *gassose*.

Soluzioni di solidi, liquidi o gas nei liquidi

La classe più importante di s. è quella in cui il solvente è un liquido.

La *solubilità dei solidi nei liquidi* è in generale limitata; questo limite è detto *limite di saturazione* o *solubilità*; per un dato solvente e una data temperatura esso ha un valore fisso per ogni sostanza e diverso da sostanza a sostanza. La solubilità di una sostanza dipende dalla natura del solvente; le sostanze grasse, quasi insolubili in acqua, sono solubili in etere, benzene, etc.

Generalmente la solubilità aumenta con l'aumentare della temperatura; vi sono però sostanze la cui solubilità è poco influenzata da variazioni della temperatura e altre la cui solubilità diminuisce all'aumentare della temperatura.

La solubilità di un solido in un solvente può essere influenzata dalla presenza di altri soluti; sono queste le cosiddette *influenze di solubilità*. La solubilità di un elettrolita diminuisce in presenza di un altro elettrolita avente uno ione in comune con esso.

Una s. concentrata al limite di saturazione si dice *satura*; talvolta si può, con opportune cautele, raggiungere una concentrazione superiore al limite di saturazione; queste *s. soprassature* sono instabili e, per agitazione o aggiunta di un cristallo anche piccolissimo della sostanza disciolta, separano il solido in eccesso.

Un soluto disciolto in un solvente influisce su molte sue proprietà; ne abbassa generalmente la tensione di vapore e il punto di congelamento; ne innalza il punto di ebollizione, esercita una pressione osmotica. Queste proprietà delle s. liquide dipendono in gran parte dal numero e non dalla natura delle molecole presenti e sono dette *colligative*. Se la sostanza disciolta è un elettrolita e il solvente l'acqua o un liquido dissociante, si ha la *dissociazione elettrolitica* (v. ELETTROLISI ED ELETTROLITI) e la s. diviene conduttrice della corrente elettrica (v. CONDUCIBILITÀ ELETTRICA).

La *solubilità di un liquido in un altro liquido* può essere limitata (liquidi parzialmente miscibili), come nel caso dei solidi, o illimitata (liquidi completamente miscibili, cioè che si sciolgono reciprocamente in tutti i rapporti, come, ad es., acqua e alcol). Se due liquidi hanno solubilità limitata, come, ad es., acqua e fenolo, essi formano due strati liquidi di cui uno è una s. satura di fenolo in acqua e l'altro una s. satura di acqua in fenolo; elevando la temperatura le composizioni dei due strati diventano sempre più simili, cioè un aumento di temperatura aumenta le reciproche solubilità dei due liquidi finché, a una determinata temperatura, detta *temperatura critica di s.*, la composizione dei due strati è identica e i due componenti costituiscono in effetti un solo liquido omogeneo.

La *solubilità di un gas in un liquido* ha un valore limitato e definito, dipendente dalla natura del gas, dalla natura del liquido, e inoltre dalla temperatura e dalla pressione. Nell'acqua il gas più solubile è l'*ammoniaca* (1 ml d'acqua scioglie circa 1148 ml di gas a 0 °C e alla pressione di 1 atm), mentre l'*elio* è il meno solubile (1 ml d'acqua ne scioglie solo 0,01 ml alla stessa temperatura e

pressione). Al contrario di quello che avviene generalmente per i solidi, un aumento di temperatura diminuisce la solubilità dei gas; è per questo che i gas possono essere rapidamente espulsi dalle s. per ebollizione.

Il fattore più importante che influenza la solubilità di un gas è la pressione; l'aumento di compressione del gas tende ad aumentare la sua solubilità. La relazione quantitativa tra solubilità e pressione è stabilita dalla *legge di Henry*: «A una data temperatura, la concentrazione del gas disciolto è proporzionale alla pressione parziale che il gas esercita nella fase vapore in equilibrio con la s.». La legge di Henry è generalmente soddisfatta per gas a bassa solubilità, purché la pressione non sia troppo alta e la temperatura troppo bassa.

Soluzioni solide

Quando due solidi presentano certe analogie di costituzione chimica e di forma cristallina, se vengono fatti cristallizzare insieme da s. o miscele fuse, formano *cristalli misti*, perfettamente omogenei e aventi proprietà intermedie tra quelle delle sostanze pure. Questi cristalli misti sono vere s. omogenee di una sostanza in un'altra (la cui composizione dipende dalle qualità relative dei componenti il liquido da cui i cristalli prendono origine) e sono detti *s. solide*.

I *sali isomorfi*, come gli allumi, possono formare cristalli misti; le *leghe* sono molto spesso esempi di s. solide.

Soluzioni di gas nei gas

I gas sono reciprocamente solubili in tutti i rapporti. Le proprietà fisiche dei miscugli gassosi sono approssimativamente la somma delle proprietà dei componenti; ad es., la pressione esercitata da una miscela gassosa è la somma delle pressioni parziali dei componenti (*legge di Dalton*).

Modalità di espressione della concentrazione delle soluzioni e terminologia relativa

La concentrazione di una sostanza in una s., che in passato veniva espressa frequentemente in termini di *percentuale*, indicando i grammi di soluto contenuto in 100 g di s., oppure in termini di *percentuale in volume* (ml di soluto/100 ml di s.), o ancora in termini di *percentuale peso e volume* (g di soluto/100 ml di s.), con l'introduzione del Sistema Internazionale (v.) di unità di misura, dovrebbe venire espressa correttamente secondo una delle modalità indicate nella tab. I. L'unità di misura di concentrazione raccomandata in chimica clinica per esprimere i risultati di laboratorio è la mole (o un suo sottomultiplo) al litro ($mol \cdot l^{-1}$).

Proprietà colligative delle soluzioni liquide

Sono indicate col termine *colligative* quelle proprietà delle s. liquide che dipendono principalmente dal numero, più che dalla natura, delle molecole presenti.

Talvolta vengono indicate anche come proprietà osmotiche (v. OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA) comprendendo queste, oltre la pressione osmotica delle s., anche l'abbassamento della tensione di vapore, l'innalzamento del punto di ebollizione e l'abbassamento del punto di congelamento, proprietà che sono correlate alla pressione osmotica.

Le teorie interpretative delle proprietà colligative si basano sull'assunto che il solvente sia volatile e il soluto non volatile. Le teorie sono valide solo per s. diluite.

L'abbassamento della tensione di vapore di una s. obbedisce alla *legge di Raoult*, rappresentata dall'equazione:

$$\frac{p_0 - p}{p_0} = \frac{n_2}{n_1 + n_2} = x_2$$

dove p_0 è la tensione di vapore del solvente puro, p quella della s.; n_1 e n_2 rispettivamente indicano il numero di moli del solvente e del soluto; x_2 indica la frazione molare del soluto.

Dirette conseguenze dell'abbassamento della tensione di vapore di una s., determinata da un soluto (rapporto molare soluto/solvente) sono l'innalzamento del punto di ebollizione, espresso dall'equazione:

$$\Delta T_e \; c \; K_e \frac{w_2}{M_2} \cdot \frac{M_1}{w_1}$$

e l'abbassamento del punto di congelamento, espresso dall'equazione:

$$\Delta T_0 = K \frac{w_2}{M_2} \cdot \frac{M_1}{w_1}$$

TAB. I. MODALITÀ DI ESPRESSIONE DELLA CONCENTRAZIONE DI UNA SOSTANZA IN UNA SOLUZIONE

Denominazione	Definizione	Unità SI	Unità non SI accettata nella pratica medica
Concentrazione di sostanza	Quantità di sostanza di un soluto divisa per il volume della massa	$mol \cdot m^{-3}$	$mol \cdot l^{-1}$
Molalità	Quantità di sostanza di un soluto divisa per la massa del solvente	$mol \cdot kg^{-1}$	$mmol \cdot g^{-1}$
Frazione molare	Quantità di sostanza di un componente divisa per la quantità di sostanza totale	$mol \cdot mol^{-1}$ (numero adimensionale)	—
Rapporto molare	Quantità di sostanza di un soluto divisa per la quantità di sostanza del solvente	$mol \cdot mol^{-1}$ (numero adimensionale)	—
Concentrazione di massa	Massa di un componente divisa per il volume totale del sistema	$kg \cdot m^{-3}$	$kg \cdot l^{-1}$
Frazione di massa	Massa di un componente divisa per la massa totale del sistema	$kg \cdot kg^{-3}$ (numero adimensionale)	—
Frazione di volume	Volume di un componente diviso per il volume totale del sistema	$m^3 \cdot m^{-3}$ (numero adimensionale)	—

Nel SI, l'unità di misura della grandezza «quantità di sostanza» è la mole (mol), definita come «la quantità di sostanza di un sistema che contiene tante entità elementari quanti sono gli atomi contenuti in 0,012 kg di ^{12}C» (quantità nota anche come grammimolecola).

Digitized by Google

dove w_2 è la quantità in grammi del soluto di p. m. M_2, e w_1 è la quantità in grammi del solvente, di p. m. M_1.

Le equazioni indicano, rispettivamente, che l'innalzamento del punto di ebollizione e l'abbassamento del punto di congelamento sono proporzionali alla concentrazione molare del soluto e indipendenti dalla sua natura.

Per quanto riguarda la regolazione della distribuzione di un soluto fra comparti delimitati da membrane semipermeabili si rimanda alle voci: OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA; DONNAN, EQUILIBRIO DI.

V. anche: ELETTROLISI ED ELETTROLITI; GASSOSO STATO; LIQUIDO STATO; MATERIA; SOLIDO STATO.

Bibliografia

Glasstone S., *Textbook of Physical Chemistry*, 1951, Van Nostrand, New York.
Hildelbrands J. H., Scott R., *Regular Solution*, 1962, Prentice Hall, Englewood Cliffs.
Hober R., *Physical Chemistry of Cells and Tissues*, 1948, Blakiston, Philadelphia.
McBain M. E., Laing-Hutchinson E., *Solubilization and Related Phenomena*, 1955, Academic Press, New York.
Stephen H., Stephen T. eds., *Solubilities of Inorganic and Organic Compounds*, 1963, Pergamon, Oxford.

CARLO ALFONSO ROSSI*

SOLUZIONI INFUSIONALI

Sin.: liquidi perfusionali (*infundibilia*); soluzioni parenterali di grande volume (*LVP*). - F. *préparations injectables pour perfusions*. - I. *parenteral infusion*. - T. *Durchströmungsflüssigkeiten*. - S. *liquidos de perfusión*.

SOMMARIO

Generalità

Le «soluzioni infusionali» (s. i.) o «liquidi perfusionali (*infundibilia*)» della F. U., o «soluzioni parenterali di grande volume (*LVP: Large Volume Parenteralia*)» sono, secondo la Farmacopea Ufficiale (F. U.), «preparazioni per uso parenterale (*parenteralia*)», sterili, apirogene o, per quanto possibile, rese isotoniche con il sangue, destinate alla somministrazione per via e. v. Non devono contenere sostanze antimicrobiche (conservanti) e non devono essere tamponate, salvo casi giustificati e autorizzati. Sono soluzioni (limpide e praticamente esenti da particelle) o emulsioni acquose (in questo caso il diametro delle particelle della fase dispersa non deve superare i 5 µm e non devono presentare segni di separazione delle fasi, avendo un aspetto uniforme dopo agitazione), di volume uguale o superiore a 100 ml (per la terapia pediatrica sono previsti anche volumi di 50 ml). Sono a dose singola, cioè destinate alla somministrazione in una sola volta, vietandosi così il riutilizzo. Il solvente è costituito esclusivamente da «acqua per preparazioni iniettabili» della F. U. e cioè «acqua depurata» o «purificata», distillata in un distillatore costruito in modo che le parti a contatto con l'acqua siano di vetro neutro, di quarzo o di metallo idoneo.

Le s. i. sono di largo impiego in quanto non sono solo destinate al reintegro dei liquidi, del bilancio elettrolitico, e a un supporto nutrizionale, ma anche quale fondamentale veicolo di somministrazione graduale per farmaci diversi.

Sono confezionate in contenitori (flaconi o sacche in plastica) di capacità da 100 a 2000 ml; contengono sostanze chimiche semplici, sali inorganici, zuccheri, aminoacidi, etc., che vanno immesse nel sistema circolatorio (inizialmente nei tessuti, nei rari casi di ipodermoclisi) per essere distribuite e assimilate nell'organismo.

Le concentrazioni dei componenti sono espresse nelle etichette, oltre che in g/l anche in mEq/l per gli ioni e in mmol/l per i non elettroliti ed è prescritto anche che debbano riportare la concentrazione molare totale, cioè l'osmolarità totale in mOsm/l.

Vengono comunemente impiegate in un disparato numero di situazioni patologiche, come, ad es.: per la correzione degli squilibri idroelettrolitici; per assicurare un adeguato apporto calorico; come soluzioni base per eseguire la nutrizione parenterale totale [NPT] quando non è possibile l'alimentazione per via gastroenterica; come veicolo per la somministrazione di altri farmaci.

Precise norme della F. U. ne disciplinano la produzione. Le *Norme per la Buona Fabbricazione* (NBF), in un capitolo specifico, indicano le procedure da seguire nella produzione, nell'imballaggio e nello stoccaggio delle s. i.

Esse prevedono, a corredo delle NBF generali, norme esclusive e vincolanti concernenti:
il personale;
i locali;
le apparecchiature;
le norme igieniche;
il processo di fabbricazione;
la sterilizzazione;
il controllo di qualità;
l'etichettatura e il confezionamento.

Scopo della terapia parenterale con soluzioni infusionali di grande volume

Gli scopi della terapia parenterale, per quanto riguarda l'apporto idrosalino e nutrizionale, sono i seguenti: 1) assicurare il fabbisogno giornaliero; 2) correggere i deficit precedenti; 3) reintegrare le perdite anormali in atto.

La terapia di mantenimento dell'equilibrio giornaliero in un adulto, di peso medio, con funzione renale normale, che non abbia bisogno di correggere deficit precedenti o perdite anormali in corso, dovrebbe fornire: 1) liquidi: 2600 ml; 2) sodio: circa 110 mEq; 3) potassio: circa 60 mEq; 4) proteine: g 50; 5) carboidrati: almeno 100 g per evitare la chetosi da digiuno (la maggior parte dei pazienti richiede molte più calorie).

Soluzioni parenterali disponibili per il mantenimento dell'equilibrio giornaliero sono le soluzioni di carboidrati (glicoso e fruttoso in acqua); le soluzioni di glicoso e cloruro di sodio in acqua; la soluzione fisiologica; le soluzioni di potassio; le soluzioni di elettroliti multipli; le soluzioni di glicoso con vitamine e le soluzioni di aminoacidi.

In appropriate associazioni, queste soluzioni sono adatte per l'80% circa dei pazienti che richiedono una terapia di mantenimento dell'equilibrio dei liquidi.

La maggior parte di queste soluzioni va somministrata in dosi che sono in rapporto al peso corporeo; alcuni AA. ritengono preferibile basarsi sulla superficie corporea, che permette una migliore valutazione delle necessità di elettroliti, specialmente nei bambini.

In molti squilibri l'uso delle soluzioni di *elettroliti multipli* evita la necessità di combinare soluzioni diverse a scopo «correttivo», prevenendo in tal modo fenomeni di incompatibilità conseguenti a una sommaria valutazione della stabilità e compatibilità dei singoli additivi. Queste soluzioni equilibrate hanno una composizione tale che la dose viene facilmente calcolata e soddisfa le richieste

Digitized by Google

idroelettrolitiche, fornendo automaticamente le quantità necessarie, premesso che i meccanismi omeostatici siano normali.

Per reintegrare le perdite anormali che si possono avere attraverso i reni, il tratto gastrointestinale, la cute e i polmoni, bisogna controllare scrupolosamente le somministrazioni e le perdite di liquidi e di elettroliti nel paziente. Alle perdite, determinabili con precisione, si debbono aggiungere le perdite «insensibili» da iperventilazione o attraverso la cute per incisioni aperte o per ustioni gravi. Le perdite in atto vanno sempre reintegrate sulla base di «volume per volume».

Si deve sottolineare il fatto che la deplezione di sodio, specialmente nei disturbi gastrointestinali, è frequentemente associata a perdite di potassio, per cui si debbono correggere anche i deficit intracellulari di potassio. Inoltre, debbono venir reintegrate le perdite di anioni specifici. Ad es., la perdita di succo gastrico fortemente acido, ricco di cloruro, produce alcalosi ipocloremica, mentre la perdita delle secrezioni intestinali, normalmente alcaline, determina un'acidosi metabolica.

Numerose sono le s. i. polielettrolitiche, di glicidi, di aminoacidi, di lipidi, disponibili in commercio e previste dalla normativa italiana dei prodotti galenici (tabb. I, II e III). Per es., la soluzione di glicoso al 5% è la s. i. più comunemente usata come soluzione idratante e come supporto calorico. È isotonica e va somministrata per vena periferica.

Sono disponibili anche soluzioni più concentrate (ipertoniche) di glicoso (10-20-33-50-70%) che forniscono più calorie in ridotte quantità di liquidi. Le soluzioni ipertoniche possono produrre irritazione nelle vene periferiche e devono essere somministrate solo nelle vene centrali, ad es. nella vena cava superiore.

S. i. a base di L-aminoacidi cristallini vengono impiegate nell'alimentazione parenterale per fornire aminoacidi utilizzabili biologicamente per la sintesi proteica.

Le soluzioni più concentrate di aminoacidi (8,5-10%) possono soddisfare la totale richiesta di proteine dell'organismo se associate a glicoso, elettroliti, lipidi, vitamine nella nutrizione parenterale totale [NPT]. In conclusione, in questi ultimi decenni, il progresso nella preparazione tecnica delle s. i. sterili e apirogene è stato alla base della loro sempre più estesa utilizzazione e di indiscutibili successi in chirurgia, nella terapia rianimatoria e in numerose altre condizioni morbose in cui le varie preparazioni possono essere utilizzate.

Le indicazioni delle s. i., in considerazione della varietà di soluzioni che possono essere impiegate, sono moltissime: le principali riguardano la perdita di lipidi e di elettroliti nel vomito e nella diarrea, l'idratazione dopo interventi chirurgici, la reintegrazione di acqua e di elettroliti persi con il sudore in processi febbrili o per particolari esigenze di termoregolazione; l'attivazione della diuresi in stati tossici esogeni ed endogeni; la nutrizione per via parenterale; la somministrazione lenta e continua di farmaci, etc.

Poiché in ambiente ospedaliero, durante la somministrazione di s. i. per via e. v., frequentemente si aggiungono alla soluzione farmaci vari prescrivibili nello stato di malattia in cura, è utile ricordare che è buona norma e prudenziale cautela, al fine di evitare possibili, a volte imprevedibili, interazioni tra farmaci, *non includere* nel liquido di infusione più di un farmaco.

La produzione delle soluzioni infusionali di grande volume

Le aree e le attrezzature di produzione delle s. i. devono essere congegnate in modo da assicurare che durante il processo di

TAB. I. SOLUZIONI INFUSIONALI ELETTROLITICHE, GLICIDICHE E ALTRE

Soluzione di glicoso al 5-10-20-33-50-70%.
Soluzione di glicoso con potassio cloruro.
Soluzione di glicoso con sodio cloruro.
Soluzione di fruttoso al 5-10-20%.
Soluzione di mannitolo al 5-10-18%.
Soluzione di trometamolo (TAM; TRIS) al 3,6% (0,3*M*).
Ringer (mEq/l: Na^+ 147; K^+ 4; Ca^{2+} 4,5; Cl^- 155,5).
Ringer con glicoso 5% [*idem* + mmol/l: ($C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$) 278].
Ringer acetato (mEq/l: Na^+ 132; K^+ 4; Ca^{2+} 3; Cl^- 109,5; acetato come HCO_3^- 29,5).
Ringer acetato con glicoso 5% [*idem* + mmol/l: ($C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$) 278].
Ringer lattato (mEq/l: Na^+ 131,5; K^+ 5,5; Ca^{2+} 3,5; Cl^- 111,5 · lattato come HCO_3^- 29).
Ringer lattato con glicoso 5% [*idem* + mmol/l ($C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$) 278].
Soluzione elettrolitica equilibrata enterica (mEq/l: Na^+ 132; K^+ 10; Ca^{2+} 5; Mg^{2+} 3; Cl^- 103; acetato come HCO_3^- 47).
Soluzione elettrolitica equilibrata gastrica (mEq/l: Na^+ 63,5; K^+ 17,5; NH_4^+ 69,0; Cl^- 150,0).
Soluzione elettrolitica equilibrata gastrica con glicoso 10% [*idem* + mmol/l ($C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$) 556].
Soluzione elettrolitica equilibrata pediatrica [mEq/l: Na^+ 23,5; K^+ 20,5; Mg^{2+} 3,0; Cl^- 20,5; acetato come HCO_3^- 23,5; HPO_4^- 3,0; mmol/l ($C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$) 278].
Soluzione elettrolitica reidratante I (soluzione di Darrow) (mEq/l: Na^+ 120; K^+ 36; Cl^- 104; lattato come HCO_3^- 52).
Soluzione elettrolitica reidratante II (mEq/l: Na^+ 133; K^+ 14; Cl^- 99; HCO_3^- 48).
Soluzione elettrolitica reidratante III (mEq/l: Na^+ 140; K^+ 10; Ca^{2+} 5; Mg^{2+} 3; Cl^- 103; acetato come HCO_3^- 47; citrato 8).
Soluzione elettrolitica reidratante III con glicoso 5% [*idem* + mmol/l ($C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$) 278].
Soluzione elettrolitica ad alto contenuto calorico (mEq/l: Na^+ 40; K^+ 13; Mg^{2+} 2; Cl^- 49; acetato come HCO_3^- 16; + glicoso 5% e fruttoso 15%; Kcal/l 950).
Soluzione elettrolitica di mantenimento con glicoso 5% [mEq/l: Na^+ 38; K^+ 35; Cl^- 44; acetato come HCO_3^- 20; HPO_4^- 15; mmol/l ($C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$) 278].
Soluzione elettrolitica selettiva (mEq/l: Na^+ 140; K^+ 5; Mg^{2+} 3; Cl^- 98; acetato come HCO_3^- 28; gluconato come HCO_3^- 23).

TAB. II. SOLUZIONI INFUSIONALI DI AMINOACIDI E LIPIDI

Soluzioni di 15 L-aminoacidi sintetici essenziali e non essenziali al 2,83%, con elettroliti e glicoso (tipo «Amigen»®)
Soluzione di L-aminoacidi al 3%
Soluzione di L-aminoacidi a catena ramificata (L-isoleucina, L-leucina, L-valina)
Soluzione di aminoacidi essenziali al 5,4%
Soluzione auxologica di aminoacidi al 6%
Soluzione di aminoacidi essenziali e non essenziali al 6,9% con prevalenza di aminoacidi ramificati
Soluzione di aminoacidi all'8% ricca in ramificati a basso tenore di metionina e aromatici
Soluzione di 15 L-aminoacidi sintetici essenziali e non essenziali all'8,5% con elettroliti (tipo «Freamine»®)
Soluzione di aminoacidi essenziali e non essenziali al 5 ed al 10%
«Intralipid 10-20%»® (in 500 ml: olio di soia 50 g + fosfolipidi 6 g) per e. v.

TAB. III. SOLUZIONI INFUSIONALI CON FUNZIONE DI ESPANSORI PLASMATICI (*PLASMA VOLUME EXPANDERS*)

Soluzione di destrano 70 al 6%
Soluzione di destrano 40 al 10%
Soluzione di amido idrossietilico al 6%

d by Goog

produzione non avvengano contaminazioni; infatti talvolta, anche impiegando materie prime di ottima qualità, qualora ambienti e attrezzature non siano adatti, il prodotto risultante non è accettabile.

Gli ambienti debbono soddisfare specifici requisiti climatici, luminosi e acustici; essere organizzati come spazio, attrezzature, strumenti di controllo, condizioni ambientali tali da assicurare l'effettuazione delle preparazioni nelle condizioni specificate nei metodi scritti di produzione. Gli ambienti debbono quindi essere continuamente monitorizzati per verificare che sia la contaminazione batterica che quella particellare rientrino nei limiti della classe stabilita. È necessario pertanto che l'aria sia filtrata e, in rapporto alla classificazione delle aree (classe 100.000-10.000-100), devono venir adottati filtri d'aria che rimuovano le sostanze contaminanti.

È di importanza fondamentale stabilire specifici capitolati chimici e biologici di qualità e purezza per i singoli componenti (sali inorganici, aminoacidi, etc.) delle s. i. Dato che le stesse vengono sottoposte a elevate temperature nella sterilizzazione effettuata nel contenitore finale, contenitori e chiusure vanno considerati a tutti gli effetti come componenti a causa del prolungato e intimo contatto e per la possibilità di cessioni alla soluzione. Pur non essendo definibili componenti, anche i deflussori di somministrazione andrebbero assimilati a questa categoria.

Specifiche monografie descritte nella F. U. IX danno i limiti e la qualità delle materie prime cui attenersi.

La maggior parte delle s. i. sono soluzioni acquose diluite dove il veicolo è la parte preponderante; l'acqua deve essere priva di tossicità (pirogeni) e corrispondere a quanto previsto nella F. U.

Inoltre nelle s. i. non è ammessa la presenza di composti organici alogenati a basso peso molecolare in quantità superiori a 30 μg/l (30 parti per bilione), valutati con metodo gascromatografico, con riferimento ai seguenti composti: clorodibromometano, diclorobromometano, diclorometano, tricloroetano, tricloroetilene, triclorometano (decisione del 30-1-1987 della Commissione della F. U.).

Oltre all'acqua un'altra potenziale fonte di contaminazione pirogenica nella preparazione delle s. i. è l'attrezzatura impiegata che, prima dell'impiego e dopo, dovrà essere lavata a fluire con acqua a 80-90 °C. Bisogna rammentare sempre che una pur minima traccia di sostanze nutrienti residue in un impianto di produzione di s. i. può essere un terreno di crescita di microrganismi e l'origine di una subdola contaminazione pirogenica.

Tutte le s. i. debbono venir impiegate per un'unica somministrazione e i contenitori gettati dopo l'apertura se non utilizzati entro 6-8 h.

La validità delle più comuni s. i. è di 3 anni; soluzioni di bicarbonato o di aminoacidi possono prevedere una validità inferiore.

Le s. i. debbono essere controllate qualitativamente durante la loro produzione, non essendo del tutto affidabile il controllo finale successivo a prodotto finito. Quest'ultimo prevede anche il controllo per l'assenza di pirogeni (v. PIROGENI) e il controllo di sterilità (v. STERILITÀ, CONTROLLO DI).

Una serie di controlli è messa in atto per la misurazione del volume, del contenuto, etc.

Considerato il loro grande volume, assume un particolare rilievo nella soluzione l'assenza di particelle: l'assenza di queste, e in genere di corpi estranei, deve essere assicurata all'atto della produzione, ma dovrà anche essere prevenuta con una corretta manipolazione della soluzione in ambito ospedaliero. I limiti di contaminazione particellare delle s. i. sono definiti nella F. U. IX (non si applicano alle soluzioni di piccolo volume, alle soluzioni di elettroliti concentrati multidose, o alle soluzioni ricostituite da liofilizzato). Nella fattispecie si definiscono particelle le sostanze estranee mobili insolubili, non intenzionalmente presenti nella soluzione (vanno escluse pertanto le bollicine gassose). I limiti: non più di 100 particelle di dimensioni uguali o superiori a 5 μm e non più di 4 particelle di 20 μm per ml di soluzione.

Il processo di sterilizzazione avviene in autoclave a vapore o ad acqua surriscaldata; il processo è monitorizzato, registrando la temperatura a vari livelli. La temperatura è registrata con l'ausilio di sonde termosensibili introdotte nei flaconi collocati in punti diversi dell'autoclave.

Va ricordato che le s. i. vanno considerate di estrema delicatezza e criticità nella terapia e nell'attività sanitaria, in particolare per le condizioni talora gravi dei pazienti cui vengono somministrate.

La somministrazione delle soluzioni infusionali

Le s. i. vanno somministrate, secondo le specifiche indicazioni, a velocità diverse nello spazio di 1-2-4-8 h, adottando sempre una tecnica asettica.

Per somministrare una s. i.: inserire la punta dello stilo del deflussore centrale nel tappo del flacone con movimento rotatorio; appendere il flacone; comprimere e decomprimere il gocciolatoio del deflussore per riempirlo parzialmente; azionando il morsetto, riempire con la soluzione il deflussore e l'ago; aprendo e chiudendo il morsetto si regola la velocità di somministrazione, che si valuta nel gocciolatoio contando il numero di gocce erogate. Il tempo medio di somministrazione è di 2-4 h (~125 ml di soluzione nello spazio di 1 h) e i deflussori sono costruiti in modo tale da assicurare 10-15-20-50-60 gocce per ml. Il deflussore, costituito da un tubo di materiale plastico trasparente, ovviamente sterile, come del resto tutto il complesso costituente il cosiddetto *set* infusionale, è collegato, all'estremità distale, con ago di calibro e di tipo diversi, a seconda che la s. i. debba essere iniettata in vena (*fleboclisi*) o, come ormai assai raramente avviene, nel tessuto sottocutaneo (*ipodermoclisi*).

Problemi connessi con l'incompatibilità di uno o più farmaci aggiunti alla soluzione infusionale

L'impiego di una soluzione parenterale di grande volume offre anche la possibilità di somministrare contemporaneamente, tramite un'unica via, più farmaci proponentisi un effetto sinergico e che, se somministrati in quote differenziali, richiederebbero, in conseguenza, delle iniezioni aggiuntive, maggior disagio per i pazienti e un ripetuto intervento del personale infermieristico. A tali associazioni ben si prestano le *soluzioni semplici* (soluzione fisiologica e soluzioni glicosate) che possono costituire, qualora ulteriormente integrate, il veicolo unico per una terapia.

Le soluzioni di base sono, in questo caso, soggette a manipolazione e ai rischi conseguenti. Inoltre possono presentare fenomeni di incompatibilità tra il veicolo base e il farmaco aggiunto, e tra i farmaci aggiunti se sono più di uno.

Prima di esaminare in dettaglio l'incompatibilità, va anche ricordata la corresponsabilità del farmacista ospedaliero sulla valutazione della prescrizione medica in rapporto ai dosaggi e alla frequenza della somministrazione, qualora la s. i. di base venga manipolata. La somministrazione di una *overdose* di un farmaco è il più tipico e grave errore di dosaggio che può risultare sia da un eccesso di singola somministrazione come dalla somministrazione troppo frequente di corrette dosi terapeutiche.

Con il generalizzarsi dell'uso delle associazioni farmaceutiche si è data di conseguenza grande importanza al problema delle incompatibilità.

L'incompatibilità è il fenomeno in cui, per la mescolanza di più farmaci, si osservano o si attuano reazioni chimicofisiche tali da non rendere adatta e sicura la soluzione qualora venga somministrata al paziente. Sono da distinguersi dalle interazioni che costituiscono la manifestazione delle modifiche dell'attività farmacologica per interazione tra farmaci.

Le conseguenze dell'incompatibilità sono o possono essere:

tossicità a livello d'organo o sull'organismo;

embolia, per es. da flocculazione o da rottura di emulsione;

irritazione tessutale conseguente a variazioni del pH;

alterazioni della farmacodinamica e della farmacocinetica dei farmaci infusi;

inattivazione dei farmaci infusi.

Ai fini di un'utile conoscenza e prevenzione delle incompatibilità si riportano brevemente le caratteristiche dei più comuni componenti delle soluzioni parenterali di grande volume.

Elettroliti

Le precipitazioni conseguenti alla miscelazione di elettroliti incompatibili, che interreagendo tra di loro formano sali più o meno solubili, si possono osservare in tempi più o meno brevi.

Il seguente prospetto dà una guida alle interreazioni:

Cationi	Anioni
Calcio con:	carbonato
	idrossile
	ossalato
	fosfato
	solfato
Ferro con:	idrossile
Rame con:	idrossile
	ioduro
Magnesio con:	carbonato
	idrossile
	ossalato
	fosfato
Manganese con:	idrossile
	fosfato
Zinco con:	idrossile
	fosfato

Come regola generale, considerato il prospetto precedente, si possono fare le seguenti osservazioni:

a) mescolare soluzioni fortemente alcaline solo con soluzioni semplici (fisiologica, glicosata 5%);

b) non mescolare soluzioni che comportano una forte variazione del pH;

c) addizionare elettroliti concentrati solo dopo verifica della compatibilità;

d) non addizionare soluzioni di calcio e fosfato sotto forma anionica (glicerofosfato, calcio gluconato) a soluzioni contenenti già più componenti (per es., soluzioni nutritive);

e) controllare il tipo di salificazione dei principi attivi prima dell'additivazione nelle soluzioni.

Idrati di carbonio

Le incompatibilità conseguenti all'additivazione di soluzioni di carboidrati possono essere conseguenti a:

a) variazioni del valore del pH e intervalli troppo ampi di pH delle soluzioni base;

b) presenza nelle soluzioni glicosate di conservanti, in modo particolare di solfiti;

c) presenza di prodotti di degradazione del glicoso e fruttoso conseguenti alla sterilizzazione.

Accanto ai prodotti di caramellizzazione, durante il processo di autoclavaggio del glicoso si forma il 5-idrossimetilfurfurale (IMF) incolore, la cui formazione può essere limitata a conclusione del ciclo di riscaldamento in autoclave, per es. abbreviando il periodo di raffreddamento del ciclo. Il gruppo aldeidico dell'IMF può reagire con l'aminogruppo di diversi farmaci dando delle incompatibilità (l'IMF è determinabile a 284 nm). Impiegando, pertanto, soluzioni di glicoso come veicolo di somministrazione si possono osservare, talvolta, reazioni evidenti con aminofillina, più larvate con noradrenalina, dopamina, insulina e albumina umana, che sono in rapporto alla concentrazione di IMF.

Si possono constatare perdite di attività fino al 60% alle concentrazioni ammesse di IMF di 50 mg/l.

Farmaci con gruppi fortemente reattivi dovrebbero venir additivati in soluzioni di glicoso con contenuto massimo di 10 mg/l di IMF, oppure in soluzioni saline.

Aminoacidi

Come veicolo di farmaci, le soluzioni di aminoacidi non andrebbero, in linea generale, impiegate. Gli aminoacidi reagiscono con gli zuccheri riducenti dando luogo a composti colorati (reazione di Maillard) già a temperatura ambiente e in modo particolare per azione del calore. Fra gli aminoacidi la lisina è particolarmente sensibile.

Questi prodotti di reazione sono dotati di una certa tossicità a carico del rene e del fegato e di allergenicità.

Vitamine

Molte vitamine sono sensibili a luce, calore e pH. I loro prodotti di degradazione sono partner ideali per incompatibilità farmaceutiche. Nelle mescolanze dove sono additivate vitamine andrebbero sempre verificati il loro titolo ed eventuali incompatibilità.

Preparazioni di Vit. K non dovrebbero mai essere associate ad altre vitamine; oligoelementi dovrebbero essere sempre forniti separati.

Soluzioni contenenti vitamine dovrebbero essere sempre protette dalla luce; particolarmente sensibili sono la riboflavina, la piridossina, l'ac. folico.

In conclusione, per prevenire o diminuire le incompatibilità si dovrebbero prendere le seguenti misure fondamentali:

a) impiegare soluzioni infusionali da additivare solo con farmaci di cui è nota la compatibilità e stabilità in soluzione per almeno 8 h;

b) la prescrizione di una mescolanza (additivazione) dovrebbe venir fatta dal medico in base a un'esperienza consolidata o dopo eventuale critico accertamento; *per iscritto* onde evitare errori di comunicazione;

c) la mescolanza dovrebbe avvenire subito prima dell'impiego, in condizioni controllate e riproducibili, seguendo precise disposizioni allo scopo di evitare incompatibilità e contaminazioni batteriche;

d) i deflussori dovrebbero venir applicati ai flaconi additivati (magari tenuti in precedenza in frigorifero) *solo* e *subito* prima dell'infusione;

e) soluzioni additivate contenenti sostanze labili dovrebbero essere custodite al riparo della luce in flaconi protetti;

f) per ogni infusione additivata bisognerebbe sempre tener conto della quantità dell'additivazione, dell'ora di preparazione, della durata dell'infusione;

g) durante la somministrazione, la soluzione dovrebbe essere esaminata di tanto in tanto onde constatare eventuali incompatibilità legate a cambiamenti di colore, intorbidamenti, formazione di gas; in tali casi la somministrazione va immediatamente interrotta;

h) ulteriori aggiunte di farmaci durante la somministrazione della soluzione già additivata dovrebbero avvenire solo attraverso il punto di iniezione o il tubo di latice del deflussore, in quanto eventuali incompatibilità non sarebbero più facilmente constatabili.

Rischi correlati alla somministrazione e alla manipolazione delle soluzioni infusionali

È noto che nella terapia parenterale esiste un concreto rischio settico correlato alla somministrazione e alla manipolazione delle s. i.

Digitized by Google

La sepsi indotta può essere attribuibile sia a contaminazione del catetere (qualora si impieghi un catetere in permanenza in vena, come nella nutrizione parenterale [v.]) che a contaminazione del flacone sottoposto alle manipolazioni necessarie prima della somministrazione per via e. v. Raramente l'inquinamento batterico o da funghi è dovuto all'aria: per lo più deriva da manualità inaccurata: il numero di germi che può essere trasmesso da 1 cm^2 di un dito non pulito supera di regola di 1000 volte il numero di germi che si trova in 1 l di aria. È alla manualità che si deve soprattutto porre attenzione al momento della preparazione delle miscele dei farmaci.

È indispensabile leggere attentamente l'etichetta riportante non solamente la formula, ma anche le caratteristiche chimiche e fisiche necessarie per una precisa identificazione della s. i. (pH, osmolarità, etc.). Il sistema di chiusura, possibilmente con disco protettivo, il tappo, che preveda la possibilità di additivazioni e tenuta dopo perforazioni anche ripetute, deve avere una dimensione e una struttura tali che l'inserimento del deflussore non comporti rischio di inquinamento. È buona norma che nel flacone sia presente il vuoto; la tenuta del vuoto, infatti, garantisce l'integrità del flacone e renderà anche più facile l'aspirazione nel flacone dei farmaci che si vogliano successivamente aggiungere. I raccordi di somministrazione devono essere di impiego semplice e sicuro, muniti di filtro antibatterico per l'aria e ad alta efficienza.

Il pericolo di introdurre inavvertitamente microrganismi nelle soluzioni di grande volume esiste, e poiché lo sviluppo batterico è in funzione del tempo, le soluzioni vanno usate al più presto possibile, una volta additivate. Nell'impossibilità di un uso immediato si deve cercare di ridurre al minimo le ore di conservazione in frigorifero.

È anche buona norma non prolungare oltre le 12 h la durata della somministrazione, a parte i casi di nutrizione parenterale totale.

Stabilita dunque l'importanza dell'asepsi soprattutto nella preparazione delle soluzioni additivate (cosiddetti *cocktails*), ricordiamo ancora la necessità di curare le modalità della somministrazione per via e. v. Fra le complicazioni che si possono osservare, una (la flebite) può essere dovuta non solo alla mancanza di asepsi, ma anche all'irritazione causata sia dall'ago che dal catetere, e in parte può essere imputabile alla presenza di particelle presenti nelle soluzioni. Allo scopo di trattenere queste particelle oggi si interpone, tra l'innesto del raccordo di somministrazione e l'ago in vena, un filtro finale di 0,22 o di 0,45 μm, che tratterrà tutte le possibili particelle estranee: di vetro quando si aspira il contenuto di fiale; di gomma, quando si perforano i flaconcini antibiotici; di fibre di cotone o di altra natura, quando si usano garze per disinfettare il tappo.

V. anche: NUTRIZIONE PARENTERALE (X, 1331).

Bibliografia

Capizzi F. D., Raitano A., *Nutrizione artificiale nella pratica clinica*, 1981, Patron, Bologna.
Farmacopea Ufficiale Repubblica Italiana, 1985, 9 ed., Ist. Poligrafico dello Stato, Roma.
Fischer J. E., *Total Parenteral Nutrition*, 1976, Little, Brown, Boston.
Greco R., *La nutrizione parenterale totale*, 1985, Ed. Scientifiche Romane, Roma.
Hospital Formulary, 1986, American Society of Hospital Pharmacy, Bethesda.
Kleeman M. C., *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 1980, McGraw-Hill, New York.
Raitano A., Capizzi F. D., *Nutrizione parenterale*, 1984, Organizzazione Editoriale Medico Farmaceutica, Milano.
Zaffiri O., *Principi di rianimazione metabolica*, 1982, Cortina, Torino.

ENRICO CINGOLANI

SOMATOAGNOSIA

F. *somatoagnosie*. - I. *asomatognosia*. - T. *Somatotopoagnosie*. - S. *somatoagnosia*.

SOMMARIO

Definizione e classificazione

Il termine *somatoagnosia* indica, nell'accezione più ampia, la mancanza di consapevolezza del corpo inteso come unità distinta dal mondo esterno, come appartenenza a sé dello stesso e come integra rappresentazione spaziale del tutto e delle parti che lo compongono.

La dizione *s.*, in senso stretto, attiene soltanto alla mancata integrazione nella percezione cosciente di una parte del corpo, e specificatamente della metà sinistra del proprio soma in caso di emiplegia di questo lato (*emisomatoagnosia sinistra*).

L'idea che supporta un uso più estensivo del termine è che la s. sia il disturbo primario e inderivabile dello schema corporeo (v. CORPOREO SCHEMA) consistente nella scissione di questo ed escludendo una parte dall'unità psicologica individuale. In questo modo la s. viene a comprendere: la s. in senso stretto, che in pratica corrisponde all'emisomatoagnosia nella persona con emiplegia sinistra, l'anosognosia, ovverosia l'incapacità di riconoscere un proprio difetto funzionale (compresa la *analgognosia*, che se ne tiene distinta solo per la diversa sede della lesione), e infine l'*autotopoagnosia* che è l'incapacità di identificare parti del proprio o altrui corpo, in special modo le dita, e di distinguere tra destra e sinistra.

Semeiologia

Per effettuare efficacemente l'esame è necessario escludere prima disturbi psichici globali. Le prove devono essere eseguite a occhi chiusi. Gli elementi utili si rilevano dalle risposte a domande specifiche e dal comportamento del paziente. Distinguiamo prove per l'emisomatoagnosia, prove per l'anosognosia e prove per l'autotopoagnosia.

Prove per l'emisomatoagnosia. – Queste prove tendono ad accertare la coscienza di appartenenza dell'emicorpo all'unità somatica, come parte integrante. La valutazione viene fatta con una prova generica globale e con prove che rilevano aspetti particolari.

a) *Prova somatognosica globale.* – Si valutano le comunicazioni dirette spontanee del soggetto, o le risposte a domande comuni sul suo stato di malattia, o rilievi occasionali sul suo comportamento che risultino significativi ai fini di accertare se il paziente riconosce come proprio l'emicorpo plegico.

b) *Prova per l'omoestesia.* – Si effettua una stimolazione sull'emicorpo in esame e, sulla base di risposte a domande specifiche e del comportamento al riguardo, si rileva se il paziente avverta lo stimolo, come di norma, sul lato stimolato oppure su quello controlaterale.

c) *Prova per la spontaneità motoria.* – Con l'ispezione si rileva se il paziente, non del tutto plegico ovviamente, escluda qualsiasi movimento spontaneo con l'emicorpo in esame.

d) *Prova per l'attenzione all'emisoma.* – Con domande appropriate e sulla base del comportamento spontaneo, si cerca di arguire se «nell'uso» dell'emicorpo in esame il paziente tenga questo normalmente presente all'attenzione oppure mostri di «averlo dimenticato».

e) *Prova per l'integrità somatoestesica.* – L'osservazione del comportamento o domande specifiche debbono consentire di capire se il soggetto avverta come integro l'emicorpo in esame,

oppure lo percepisca modificato nella forma, nelle dimensioni o nel peso.

f) *Prova per l'integrità algognosica.* – Si osservano le reazioni del paziente a stimoli dolorosi portati sull'emicorpo indagato arguendone se egli li percepisca normalmente o, pur nella normalità delle strutture periferiche del dolore, li avverta come estranei a sé.

g) *Prova per l'integrazione analgica.* – Si cerca di capire dal comportamento o mediante domande idonee se il soggetto, contrariamente alla norma, avverta l'emicorpo come entità estranea e nel contempo dolorosa.

Prove per l'anosognosia. – Con l'indagine si esamina la capacità del soggetto di riconoscere un proprio difetto funzionale, di solito un'emiplegia o un'emianopsia omonima, mediante una valutazione *d'emblée* o di aspetti particolari.

a) *Prova nosognosica globale.* – Dalle risposte a domande idonee o dal comportamento del soggetto è possibile concludere sinteticamente se egli riconosca un proprio deficit. In caso di emiplegia, ad es., il paziente può muovere l'arto sano convinto di muovere quello malato; nell'emianopsia, invece, egli ignora il proprio deficit e camminando urta negli ostacoli dal lato emianoptico.

b) *Prova per la nosodiaforia.* – Si ricerca se il paziente partecipi o meno affettivamente al proprio difetto o lo minimizzi pur riconoscendone l'esistenza.

c) *Prova per l'integrità cinestesica.* – In caso di emiplegia si indaga se il paziente avverta per via propriocettiva lo stato di immobilità o meno dell'emicorpo compromesso, o se invece, ad es., mostri la convinzione di aver compiuto movimenti con gli arti plegici immobili.

d) *Prova per il riconoscimento per proiezione.* – In caso di emiplegia si indaga se il paziente sia convinto che l'emicorpo deficitario appartenga a sé, oppure ad altra persona.

e) *Prova per l'algognosia.* – Dalle risposte a domande idonee, o nel conversare, si cerca di sapere se il paziente riconosca il dolore come tale, o se, pur mostrando di avvertire la sensazione dolorosa, lo ignori nella sua caratteristica di ingenerare sofferenza.

Prove per il riconoscimento autotopognosico. – Queste prove sono volte ad accertare mediante apposite domande se il soggetto sappia identificare parti diverse del proprio corpo, in particolare distinguendo bene quelle destre da quelle sinistre.

Patologia

Considerando, come già indicato, la s. in senso ampio abbiamo i seguenti quadri morbosi.

Emisomatoagnosia

Il paziente non riconosce come appartenente alla propria unità somatica l'emicorpo plegico, che è il sinistro. Il disturbo si manifesta con aspetti verbali e comportamentali espressivi di un disconoscimento, completo o meno, della parte: nel primo caso si ha l'emisomatoagnosia totale, nel secondo, disturbi somatoagnosici parziali che, in sostanza, vengono a costituire, in gran parte, i diversi sintomi dell'emisomatoagnosia totale, e che sono i seguenti.

a) *Alloestesia.* – Consiste nella percezione di uno stimolo, portato nell'emicorpo sinistro, in corrispondenza della parte opposta del corpo. Si ha anche l'*alloestesia cinetica*, per cui il paziente avverte di compiere con l'arto di destra il movimento che sta tentando di compiere con quello di sinistra plegico.

b) *Emiaspontaneità motoria.* – È la mancanza dell'uso spontaneo dell'emicorpo, per cui il paziente non compie alcun movimento spontaneo con i segmenti deficitari, anche se non del tutto plegici.

c) *Emidisattenzione o negligenza per l'emisoma.* – È la «dimenticanza», al momento dell'uso, dell'emisoma interessato: il paziente agisce come se non fosse presente alla sua attenzione la parte del corpo compromessa.

d) *Allucinazioni somatoestesiche.* – Il paziente ha l'impressione che il lato del corpo sia modificato nella forma, nelle dimensioni e nel peso.

e) *Emiagnosia al dolore.* – È il mancato riconoscimento di stimoli dolorosi portati nel lato interessato, pur con strutture periferiche del dolore integre.

f) *Emisomatoagnosia dolorosa.* – Il paziente avverte l'emicorpo interessato, peraltro ignorato, come entità estranea e dolorosa.

L'emisomatoagnosia sinistra e i suoi aspetti parziali sono espressione di lesioni più o meno diffuse del lobo parietale destro. Si può trattare di focolai ischemici o emorragici, di tumori, ascessi o encefaliti localizzate, di traumi con contusioni o ferite, oppure di aspetti parziali di un quadro di sofferenza diffusa come nella paralisi progressiva, nelle demenze arteriosclerotica e senile.

Anosognosia

Detta anche *sindrome di Anton-Babinski*, è il disconoscimento di un deficit, in genere di un'emiplegia o di una emianopsia. Così, un emiplegico non ammette la realtà della sua paralisi e se, ad es., gli si chiede di presentare la mano paralizzata, mostra l'altra e, per quanto si faccia per dimostrargli che metà del suo corpo è paralizzata, egli continua a ignorare la cosa con la massima indifferenza. Il disturbo anosognosico, in genere, riguarda tutto l'emicorpo paralizzato, ma può anche limitarsi a una parte di questo. Il disconoscimento del difetto può essere globale, oppure possono essere presenti solo alcuni aspetti con cui esso si manifesta. Possiamo così avere i seguenti aspetti parziali.

a) *Anosodiaforia.* – Il deficit è misconosciuto solo affettivamente: il soggetto si mostra indifferente alla menomazione o ne minimizza l'importanza affettiva pur non negandone l'esistenza.

b) *Allucinazioni cinestesiche.* – Il paziente emiplegico appare convinto di compiere movimenti con l'arto plegico, anche se lo vede fermo.

c) *Somatofrenia.* – Il soggetto si mostra convinto che il lato emiplegico appartenga ad altra persona.

d) *Anosognosia dolorosa.* – Il lato paralizzato è presente alla conoscenza del paziente, ma è sentito come penoso, strano e angoscioso.

L'anosognosia totale o i suoi aspetti parziali su descritti sono indicativi di compromissione del lobo parietale destro e riconoscono gli stessi fattori responsabili dell'emisomatoagnosia.

e) *Analgognosia.* – Si ha misconoscimento del dolore nella sua peculiarità, incapacità di vivere emotivamente il dolore e sentirne il carattere dannoso, mentre le reazioni neurovegetative all'evento doloroso sono presenti. Si associa spesso un'incapacità a valutare il pericolo in senso lato, cosiddetta *asimbolia del rischio*.

L'analgognosia è un aspetto della anosognosia, ma è tenuta separata da questa per la diversità di sede della lesione che è a livello del lobo parietale sinistro nel giro sopramarginale e nella piega curva (a volte in associazione a lesione frontale).

Autotopoagnosia

È l'incapacità di riconoscere e localizzare nello spazio parti del corpo, proprio o altrui, o di raffigurare le stesse. Il soggetto non riesce a identificare una parte del corpo, che pure sa che esiste: non la sa indicare se nominata dal medico e non la sa nominare se da questi indicata. Se, ad es., si chiede al paziente di toccare una data parte del corpo, egli sbaglia oppure resta perplesso e indeciso. Sono di solito risparmiate le parti impari-mediane del corpo, che vengono ben riconosciute. Aspetti particolari parziali dell'autotopoagnosia sono i seguenti.

ogle

a) *Agnosia digitale.* – Il soggetto è incapace di identificare le dita della mano, in specie l'indice, il medio, l'anulare e il mignolo, in pratica di distinguerle l'una dall'altra, di indicarle se nominate, di nominarle se indicate. Il disturbo riguarda la mano propria e altrui e anche la capacità di rappresentarla graficamente. Di solito il paziente non è cosciente del proprio deficit e se questo gli viene fatto notare non mostra alcun disappunto e alcuna tendenza a correggerlo.

b) *Disconoscimento destra-sinistra.* – È l'incapacità di riconoscere il lato destro e quello sinistro del corpo, di solito il proprio, ma a volte anche quello altrui. Così nel comportamento confonde una parte con l'altra o sbaglia, ad es., nel dare la mano per salutare.

Nella *sindrome di Gerstmann*, che è un quadro complesso, si ha agnosia digitale e disconoscimento destra-sinistra, e inoltre disturbi di tipo afasico, quali l'acalculia spaziale — cioè da difetto di localizzazione delle cifre per compiere il calcolo — e l'agrafia pura con incapacità, in specie, di copiare, mentre può riuscire la scrittura spontanea; si associa spesso aprassia costruttiva.

L'autotopoagnosia e i suoi aspetti parziali indicano l'esistenza di lesione parietoccipitale, nella sindrome di Gerstmann più precisamente nel giro angolare o piega curva; il lato è quello sinistro per la sindrome di Gerstmann, mentre per l'autotopoagnosia delle parti del corpo, eccetto le dita, la lesione è in genere bilaterale, anche se nettamente lateralizzata a sinistra.

Bibliografia

Benton A. L., *Problemi di neuropsicologia*, 1966, Ed. Universitaria, Firenze.
Benton A. L., *Disorders of Spatial Orientation*, in Vinken P. I., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 3, North-Holland, Amsterdam.
Critchley M., *The Parietal Lobes*, 1953, Arnold, London.
De Jong R. N., *The Neurologic Examination*, 1979, 4 ed., Harper & Row, Hagerstown.
De Renzi E., Faglioni P., *Sist. Nerv.*, 1962, **14**, 409.
Fabri S., *Manuale di semeiotica neurologica*, 1983, Editoriale Romana, Roma.
Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, 1984, 2 ed., Universo, Roma.
Frederiks J. A. M., *Rév. Neurol.*, 1963, **109**, 585.
Gerstmann J., *Arch. Neurol. Psychiatry*, 1942, **48**, 890.
Hecaen H., Ajuriaguerra J., *Méconnaissances et hallucinations corporelles*, 1952, Masson, Paris.
Lhermitte J., *Nouv. Rev. Critique (Paris)*, 1939.

SABATINO FABRI

SOMATOMEDINE

F. *somatomedines*. - I. *somatomedins*. - T. *Somatomedinen*. - S. *somatomedinas*.

Biochimica

Le somatomedine [SM] costituiscono una famiglia di peptidi, molto simili fra loro, che *in vitro* provocano una serie di complessi fenomeni metabolici e che *in vivo* stimolano la crescita di diversi tessuti.

Le SM sono apparentate per i loro effetti biologici e per la loro struttura chimica, all'insulina; per tale motivo esse vengono anche chiamate *Insulin-like Growth Factors* (IGF's). Per un certo tempo gruppi diversi di ricercatori hanno usato queste due terminologie in modo distinto, generando in questo modo una certa confusione; tuttavia negli ultimi anni le relazioni fra SM e IGF's sono state chiarite in modo soddisfacente e oggi i due termini sono considerati del tutto equivalenti.

La scoperta delle SM si può far risalire al 1957 quando Salmon e Daughaday osservarono un fenomeno fondamentale. La cartilagine di ratto incubata *in vitro* è in grado di incorporare una certa quantità di $^{35}SO_4$ e tale fenomeno è considerato espressione della crescita lineare delle ossa lunghe; mentre l'ormone somatotropo (*Growth Hormone*: GH) aggiunto direttamente *in vitro* non è capace di stimolare la captazione del solfato, l'aggiunta alla cartilagine di siero prelevato da un ratto ipofisectomizzato e poi trattato con GH è in grado di aumentare l'incorporazione del solfato. Questi risultati portarono a ipotizzare l'esistenza di un fattore GH-dipendente, che costituisse il reale agente che promuoveva la crescita dell'organismo intero. Tale fattore, chiamato dapprima *sulfation factor*, è stato successivamente identificato con le SM.

Le SM finora sicuramente identificate sono tre: la SM A, la SM C e la *Multiplication-Stimulating Activity* (MSA).

Sul piano strutturale le SM sono costituite da una singola catena polipeptidica con alcuni ponti disolfuro; esse possiedono evidenti analogie con la molecola della proinsulina (fig. 1).

La SM C o *Insulin-like Growth Factor I*, ha un p. m. di 7649 ed è strettamente dipendente, per quanto concerne la sua concentrazione plasmatica, dal GH prodotto dall'ipofisi. Essa esercita la sua azione soprattutto sulla crescita dei tessuti connettivi ed è presente nel siero in concentrazioni che si aggirano intorno a 200 ng/ml.

La SM A, un peptide neutro da principio ritenuto identificabile con l'IGF II, è ora considerata sostanzialmente uguale all'IGF I.

L'*Insulin-like Growth Factor II* è un peptide neutro molto simile all'*Insulin-like Growth Factor I*, ma meno dipendente di questo dalla presenza del GH e dotato di una più spiccata attività insulinosimile. Esso è presente nel siero dove circola in concentrazioni di circa 600 ng/ml.

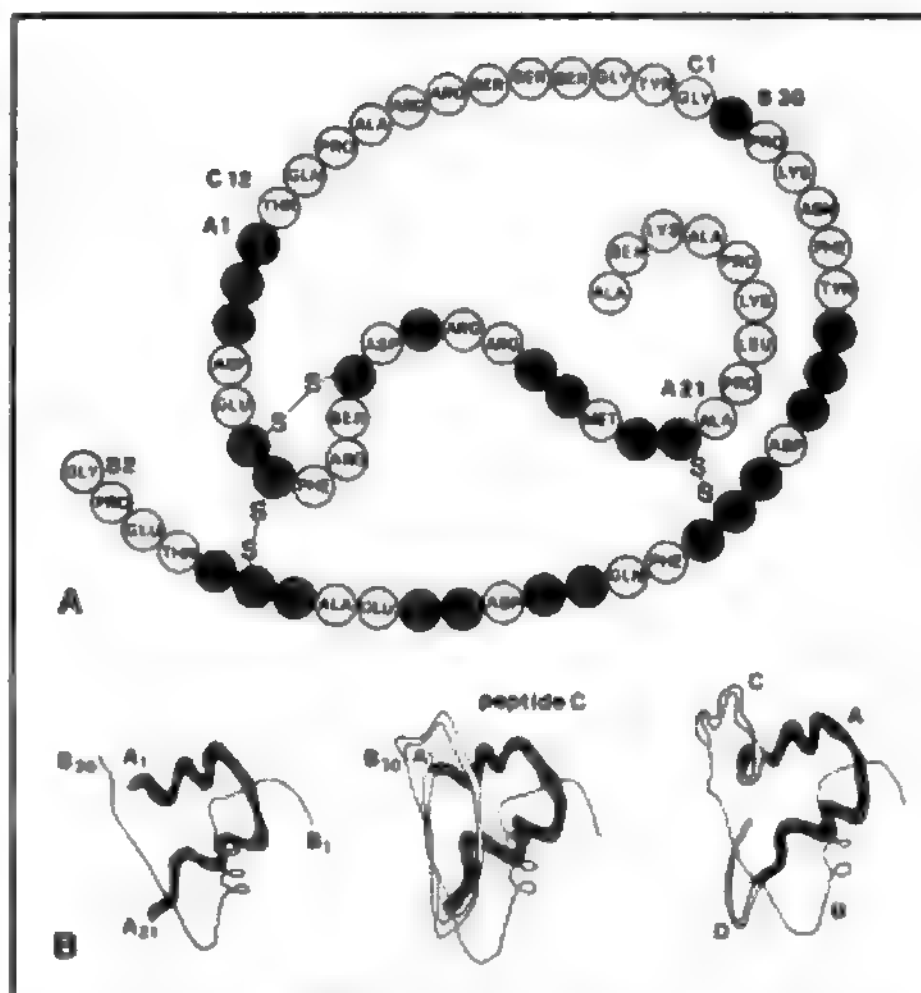



Fig. 1. *A)* Struttura primaria dell'*Insulin-like Growth Factor I* o SM C. *B)* Rappresentazione schematica della struttura tridimensionale dell'insulina, della proinsulina e dell'IGF-I. Notare la presenza di aree di similitudine nelle tre molecole sia per ciò che riguarda la catena A che la B. Nella proinsulina e nell'IGF-I vi è una parte della molecola che corrisponde al dominio del peptide C.

ed by Google

La MSA (o *r-Insulin-like Growth Factor II*) corrisponde a una molecola di 8700 d costituita da 67 aminoacidi, ed è prodotta da una linea cellulare proveniente dal fegato di ratto. Essa differisce per soli 5 aminoacidi dall'IGF II e viene considerata l'omologo di questo fattore per il ratto.

Per quanto le conoscenze in questo settore siano in rapido divenire, si può affermare che il fegato costituisce la sede principale di produzione delle SM circolanti; tuttavia anche il rene svolge un ruolo importante nella loro produzione e altri tessuti periferici partecipano ugualmente alla sintesi delle SM. Le SM, una volta sintetizzate, vengono immediatamente liberate nel sangue dove si uniscono con specifiche proteine vettrici. Finora sono state identificate due proteine di trasporto, rispettivamente di 50.000 e 200.000 d. Questo legame con una proteina vettrice rappresenta una caratteristica tipica delle SM e conferisce loro una lunga emivita plasmatica. Le proteine vettrici sono anch'esse sintetizzate nel fegato e sembrano dipendere, almeno in una certa misura, dalla presenza dell'ormone della crescita.

L'emivita delle SM nel sangue è molto lunga rispetto a quella degli altri ormoni proteici: 4 h nel ratto e 16 h nell'uomo. Le SM non vanno incontro a brusche variazioni nella loro concentrazione, né a oscillazioni nictemerali, cosicché una sola determinazione costituisce un campione rappresentativo della produzione globale delle SM di un individuo.

In periferia, le SM si dissociano dalle rispettive proteine vettrici e raggiungono le cellule dove si legano a 2 recettori, denominati rispettivamente «tipo I» e «tipo II». Questi recettori non sono specifici per le SM e mostrano una notevole somiglianza strutturale con quelli insulinici. Il recettore di tipo I è molto simile al recettore insulinico ed è formato da 2 subunità monomeriche di 130 k-dalton e da altre proteine di membrana. Esso possiede un'affinità particolare per l'IGF I ed è in grado di legare, anche se in quantità molto minore, la molecola dell'insulina. Il recettore di tipo II ha maggiore affinità per l'IGF II e la MSA e non sembra capace di legare l'insulina.

Effetti biologici

Le SM esercitano un rilevante numero di effetti biologici, che, per quanto diversi da tessuto a tessuto, sono soprattutto caratterizzati dalla capacità di stimolare la crescita dei tessuti. È anche interessante sottolineare che molti degli effetti indotti dalle SM sono indotti, anche se in misura quantitativamente diversa, dall'insulina. Schematizzando, gli effetti delle SM possono essere riassunti nei punti seguenti.

a) Sul tessuto adiposo le SM aumentano la captazione e l'ossidazione del glicoso e inibiscono la mobilizzazione lipidica, stimolando invece la liposintesi.

b) Sul cuore e sul muscolo scheletrico esse potenziano il trasporto del glicoso e la sintesi del glicogeno.

c) Negli osteoblasti in coltura le SM stimolano la sintesi del DNA e delle proteine; inoltre, aumentano l'incorporazione dell'uridina nell'RNA e la sintesi del glicogeno.

d) *In vitro*, le SM aumentano l'incorporazione del solfato da parte della cartilagine di ratto.

e) *In vivo*, la somministrazione di SM provoca una netta diminuzione del glicoso ematico, verosimilmente per un'aumentata captazione glicidica nel tessuto muscolare. Questo effetto ipoglicemizzante non sembra essere esercitato dalle SM circolanti poiché queste, essendo in massima parte legate a una proteina vettrice, non possono raggiungere in quantità sufficienti i recettori sulla membrana cellulare.

ORMONE DELLA CRESCITA

effetti sui substrati energetici

effetto insulinotropo

diminuita utilizzazione del glicoso

aumentata liberazione di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo

fegato e altri tessuti

generazione delle somatomedine

crescita e differenziazione cellulare

crescita:

incorporazione di aminoacidi nelle proteine

incorporazione dell'uridina nell'RNA

incorporazione della timidina nel DNA

funzioni cellulari «differenziate» (per es. condrocita):

incorporazione del SO_4

biosintesi del collagene

Fig. 2. Effetti biologici dell'ormone della crescita (GH). Questi effetti sono esercitati in parte direttamente e in parte attraverso la produzione di una famiglia di fattori di crescita, le SM.

Gli studi più recenti hanno portato ad avanzare un'ipotesi unitaria sull'azione dell'ormone della crescita e delle SM. Secondo tale teoria, illustrata nella fig. 2, il GH stimolerebbe la crescita lineare dell'organismo in modo indiretto, promuovendo la sintesi delle SM da parte del fegato e degli altri tessuti. Sarebbero poi le SM che, attraverso le azioni esercitate sulla condrogenesi, sulla sintesi proteica e sulla proliferazione cellulare, promuoverebbero direttamente la crescita corporea.

La determinazione delle SM è stata utilizzata negli ultimi anni in condizioni sia fisiologiche che patologiche.

La concentrazione plasmatica delle SM è bassa alla nascita; essa resta a livelli molto ridotti nel 1° anno di vita, ma in seguito aumenta progressivamente fino a che, all'epoca della pubertà, va incontro a un brusco incremento. L'elevazione puberale della SM C sembra dovuta all'aumento del GH e in parte anche all'aumentata produzione di testosterone che si rileva in quest'epoca. Nel soggetto adulto le SM sono lievemente maggiori nella femmina rispetto al maschio e tendono a diminuire con il progredire dell'età.

La produzione delle SM è notevolmente influenzata dallo stato di nutrizione di un soggetto; durante il digiuno, infatti, la SM C diminuisce nel plasma e non è più stimolabile dal GH.

Poiché la produzione della SM C dipende strettamente dall'ormone della crescita, la sua determinazione nel sangue è stata studiata in condizioni di alterata secrezione di questo ormone e viene attualmente utilizzata a scopo diagnostico. Nei bambini con ipopituitarismo grave, l'IGF I e, sia pure in misura meno evidente, l'IGF II sono presenti nel sangue in concentrazioni nettamente ridotte. Tuttavia, a causa del progressivo incremento delle SM nei primi anni di vita, la loro misura può assumere un significato diagnostico attendibile soltanto a partire dal 5°-6° anno. In linea generale si può affermare che nell'ipopituitarismo i valori dell'IGF I plasmatico sono diminuiti;

tuttavia, sul piano pratico, tale determinazione deve essere valutata con senso critico poiché sono stati segnalati numerosi casi con normale secrezione di GH in cui la SM C era ridotta e, all'opposto, casi di ipopituitarismo in cui la SM C era normale.

Nel soggetto ipopituitarico la somministrazione di ormone della crescita aumenta la SM C circolante; analogamente, anche la stimolazione della secrezione del GH mediante hp-GRF (*human pancreatic Growth-Hormone-Releasing-Factor*) produce lo stesso effetto.

Nell'acromegalia e nel gigantismo il tasso della SM C è costantemente elevato, cosicché questa determinazione può essere assunta come un affidabile parametro diagnostico e come un buon indice di attività della malattia.

Nell'insufficienza epatica le SM, che vengono sintetizzate soprattutto nel fegato, sono presenti in concentrazione ridotta.

Bibliografia

Borges J., Blizzard R. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, **59**, 1.
Clemmons D., van Wyk J., Ridgway E., *N. Engl. J. Med.*, 1979, **301**, 1138.
Dughaday W. H. ed., *Tissue Growth Factors*, in *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 1984, Saunders, London.
Froesch E. R., Zapf J., *Diabetologia*, 1985, **28**, 485.
Giordano G., van Wyk J., Minuto F. eds., *Somatomedins and Growth*, 1979, Academic Press, London.
Klapper D., Svoboda M., van Wyk J., *Endocrinology*, 1983, **112**, 2215.
Parker M., Johanson A. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, **58**, 87.
Phillips L., Brodsky I. *et al.*, *Metabolism*, 1984, **33**, 34.
Wilson J. D., Fostej D. W., *Williams Textbook of Endocrinology*, 1985, Saunders, Philadelphia.
Zapf J., Morell B. *et al.*, *Acta Endocrinol.*, 1980, **95**, 505.
Zapf J., Froesch E. R., Humbel R., *Curr. Top. Cell Regul.*, 1981, **19**, 257.

GIOVANNI FEDERSPIL

SOMATOSTATINA

F. *somatostatine*. - I. *somatostatin*. - T. *Somatostatin*. - S. *somatostatina*.

SOMMARIO

Definizione e biochimica

Il termine *somatostatina* è stato inizialmente impiegato per indicare un peptide ciclico isolato dall'ipotalamo e capace di inibire la secrezione dell'ormone della crescita (*Growth Hormone*: GH). In seguito sono state identificate altre sostanze dotate della stessa capacità, cosicché oggi con questo nome si suole indicare una famiglia di peptidi caratterizzati dalla capacità di inibire la produzione del GH, apparentati, sul piano strutturale, con il primo peptide costituito da 14 aminoacidi individuato nel 1973 da Brazeau *et al.*

La s., spesso indicata con le sigle SRIF (*Somatotropin Release Inhibiting Factor*) o GH-RIF (*Growth Hormone-Release Inhibiting Factor*), possiede, oltre a quello sul GH, numerosi altri effetti biologici ed è riconoscibile in diverse specie animali appartenenti ai pesci, agli uccelli e ai mammiferi. Questi rilievi, e il fatto che la struttura della s. sia stata conservata sostanzialmente immodificata in numerosissime trasformazioni evolutive, fanno ritenere che questo peptide sia stato, e probabilmente sia ancora, fondamentale per la sopravvivenza.

Esistono due forme principali, biologicamente attive, della s. La prima, rappresentata dalla s. isolata inizialmente, è costituita da 14 aminoacidi (S-14) e ha p. m. 1608; essa può assumere 2 conformazioni molecolari, una ad anello con un ponte disolfuro che collega i residui cisteinici in posizione 3 e 14, e una lineare (fig. 1). La seconda è costituita da 28 aminoacidi (S-28) ed è presente nell'ipotalamo, nell'intestino e nel pancreas. La S-28 contiene la molecola della S-14 e possiede una chiara attività biologica: per quanto concerne l'inibizione del GH essa ha una potenza analoga a quella della S-14, mentre è molto più potente nell'inibire la secrezione dell'insulina e del glucagone.

Le forme attive della s. derivano, nel ratto, da una prosomatostatina, caratterizzata da 92 aminoacidi, la quale, a sua volta, deriva da una preprosomatostatina formata da 116 aminoacidi. Accanto a queste esistono poi altre forme molecolari di minore importanza: la S-22, la S-25, la S-28 [1-12], la preproS [25-100], la preproS [57-100].

La s. viene sintetizzata ed è presente nel sistema nervoso, nel tubo digerente, nel pancreas, nella tiroide e in altre sedi di minore importanza, come le ghiandole salivari. Nel sistema nervoso la s. è ampiamente distribuita; gli studi immunoistochimici hanno infatti dimostrato che essa è presente nei neuroni di diverse regioni del telencefalo, del diencefalo, del mesencefalo, del rombencefalo e del midollo spinale. La s. presente nel sistema nervoso possiede le funzioni di un peptide neuroregolatore e può coesistere nei neuroni insieme con i classici neurotrasmettitori come la norepinefrina e il GABA.

Al di fuori del sistema nervoso la s. viene sintetizzata e secreta da particolari cellule, denominate cellule D, appartenenti al sistema APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) e caratterizzate da una particolare ultrastruttura e da una peculiare affinità per l'argento nella colorazione di Hellerström-Hellman. Le cellule produttrici di s. hanno una duplice origine poiché sembrano derivare in parte dall'ectoderma e in parte dall'entoderma. Le sedi principali delle cellule D sono la mucosa gastrica e quella intestinale, il pancreas e la tiroide. Nello stomaco le cellule D sono localizzate sia nella mucosa antropilorica che in quella oxintica e sono caratterizzate da lunghi prolungamenti citoplasmatici che giungono a contatto sia con le cellule produttrici di gastrina che con le cellule parietali. Le cellule D dell'intestino sono presenti dal cardias al retto e mancano dei prolungamenti citoplasmatici. Nelle insule di Langerhans le cellule D sono localizzate soprattutto nella zona periferica e sono ricche di grossi granuli circondati da una sottile membrana.

Data la molteplicità delle sedi nelle quali viene sintetizzata e liberata, la s. presente nei liquidi biologici ha

SS14 o SS28(15-28)

H_2N-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH

SS28

H_2N-Ser-Ala-Asn-Ser-Asn-Pro-Ala-Met-Ala-Pro-Arg-Glu-Arg-Lys-
-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH

SS28(1-12)

H_2N-Ser-Ala-Asn-Ser-Asn-Pro-Ala-Met-Ala-Pro-Arg-Glu-OH

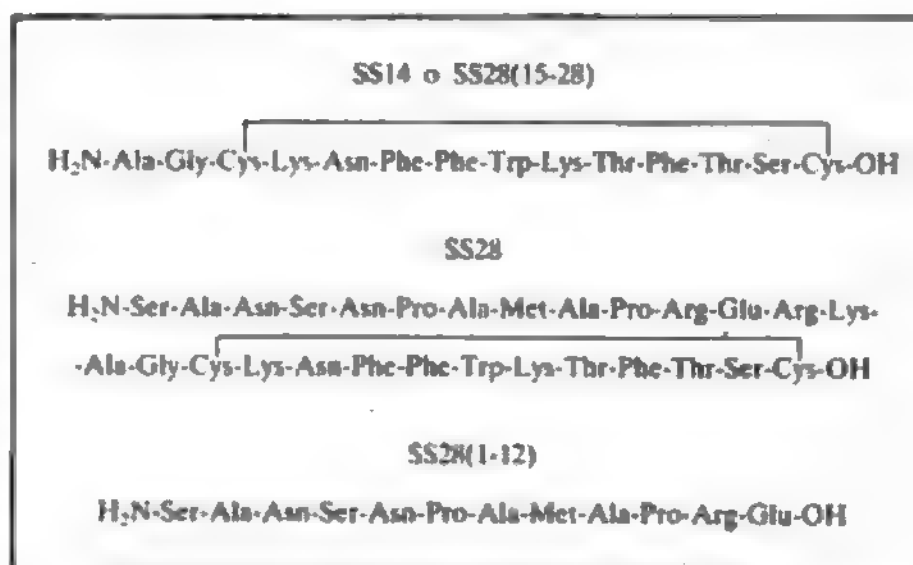



Fig. 1. Struttura della Somatostatina-14, della Somatostatina-28 e del frammento 1-12 della Somatostatina-28.

Digitized by Google

varia origine. Tale rilievo, insieme con le difficoltà insite nel dosaggio di questo gruppo di peptidi, ha finora ostacolato gli studi fisiopatologici e l'utilizzazione clinica nella determinazione della s. circolante. La concentrazione della s. plasmatica si aggira, nell'uomo normale, intorno a 10-40 pg/ml e aumenta dopo ingestione di un pasto misto o di glicoso, verosimilmente per un'aumentata liberazione dalla regione gastrointestinale e/o dal pancreas. Nel ratto, infatti, il glicoso *per os* aumenta l'attività immunologica s.-simile nel sangue portale. *In vivo*, anche l'arginina per infusione aumenta lievemente la s. circolante. *In vitro*, il glicoso, l'arginina, il glucagone, la stimolazione beta-adrenergica e vari enterormoni stimolano la secrezione della s. pancreatica, mentre l'insulina, l'acetilcolina e la stimolazione alfa-adrenergica la diminuiscono.

Il metabolismo della s. è poco noto. Nel ratto l'emivita plasmatica della S-14 è pari a 0,4 min, mentre quella della S-28 è pari a 1,35 min.

Effetti

La prima azione osservata della s. è stata l'inibizione della secrezione del GH e solo successivamente è stato dimostrato che questo peptide ha la capacità di diminuire la secrezione di numerosi altri ormoni peptidici. La secrezione ipofisaria del GH viene inibita dalla s. sia *in vivo* che *in vitro*; questo effetto è reversibile poiché l'interruzione della somministrazione della s. porta a un cospicuo incremento della secrezione del GH. Queste azioni della s. sembrano corrispondere a un effettivo ruolo tonico inibitorio sulla secrezione del GH poiché la neutralizzazione immunologica della s. aumenta i livelli del GH.

La s. diminuisce la secrezione dell'insulina e del glucagone. Questo effetto, osservabile nell'uomo quando la s. viene perfusa in quantità fisiologiche, ha indotto a ipotizzare un ruolo fisiologico della s. presente nelle insule sulla secrezione degli altri ormoni pancreatici. In realtà, un simile ruolo paracrino della s., pur apparendo plausibile, non ha finora ricevuto un'adeguata dimostrazione sperimentale.

La s. riduce la liberazione del TSH ed è verosimile che questo effetto abbia una reale importanza nella secrezione di questo ormone. Analogamente, in particolari condizioni sperimentali, la s. riduce la liberazione dell'ACTH della PRL, della calcitonina, del paratormone, della gastrina, del VIP e della secretina.

A livello intestinale la s. esercita numerose altre azioni: essa riduce la secrezione del succo pancreatico, diminuendo altresì la produzione dei bicarbonati e degli enzimi pancreatici. A dosi farmacologiche ha un effetto inibitorio su quasi tutte le funzioni intestinali e pancreatiche: infatti riduce la secrezione acida dello stomaco e il suo svuotamento, diminuisce la motilità del duodeno, il flusso ematico splancnico e quello portale. Queste varie azioni portano a una riduzione dell'assorbimento degli alimenti nell'intestino: questo effetto sembra corrispondere a una vera azione fisiologica poiché la neutralizzazione della s. circolante aumenta l'assorbimento degli alimenti nell'animale da esperimento.

Le azioni della s. sono, come si è visto, numerose e di vario tipo; sembra, tuttavia, che esse possano essere ricondotte a un unico meccanismo. La s. produce i suoi effetti dopo essersi legata a un recettore specifico della membrana plasmatica delle cellule bersaglio. Qui, attraverso l'intervento di una particolare proteina legante, i guanilnucleotidi, riduce l'attività dell'adenilciclasi e quindi i livelli di 3'-5'adenosinmonofosfato ciclico (AMPc) e inibisce il passaggio dei Ca^{2+} dall'ambiente extra- a quello intracellulare. Mentre la riduzione dell'AMPc non appare responsabile di tutte le azioni della s., la riduzione dei Ca^{2+} sembra essere l'effettivo meccanismo d'azione di questo peptide.

Il ruolo fisiologico della s., dato il gran numero degli effetti di questo peptide e la loro varietà, è ancora un argomento controverso. Alcuni AA. hanno sostenuto che la s. possiede un'azione endocrina in senso stretto, e che quindi, liberata in circolo, esercita un controllo sulla secrezione degli ormoni pancreatici e/o sull'assorbimento degli alimenti; altri, invece, hanno sostenuto che il suo ruolo è sostanzialmente neuroendocrino a livello ipotalamoipofisario. Secondo altri AA. ancora, in condizioni fisiologiche la s. esercita un ruolo paracrino, regolando nel pancreas la secrezione dell'insulina e del glucagone e nello stomaco la produzione di gastrina.

In fisiopatologia le osservazioni effettuate finora sono poco numerose. Nel diabete insulinoprivo, sia spontaneo che sperimentale, la produzione di s. è aumentata. Recentemente è stata anche riportata un'elevata concentrazione di questo peptide nel plasma di soggetti portatori di carcinoma midollare della tiroide e di feocromocitoma. Come per gli altri ormoni pancreatici, sono stati descritti alcuni casi di tumori endocrini produttori di s. In genere i somatostatinomi sono localizzati nel pancreas e hanno un comportamento maligno; sul piano clinico essi sono caratterizzati da una sindrome diabetica lieve, da ipocloridria, steatorrea, colelitiasi e da elevati livelli di s. circolante (v. anche: PANCREAS, *tumori del pancreas endocrino* [XI, 822]).

Applicazioni terapeutiche

Per quanto, teoricamente, la s. potrebbe essere impiegata nella terapia dell'acromegalia, la breve durata dei suoi effetti ha impedito ogni impiego in questa patologia. D'altra parte la somministrazione cronica di questa sostanza ha prodotto talora aumenti della pressione arteriosa con diminuzione della frequenza cardiaca, nausea, vomito e diarrea.

Gli effetti esercitati su diverse funzioni gastrointestinali dalla s. hanno suggerito l'utilizzazione di questo peptide nella terapia delle emorragie del tratto intestinale superiore. Attualmente la s. somministrata per infusione e. v. continua, viene impiegata con buoni risultati nel trattamento delle emorragie provocate dall'ulcera peptica, dalla gastrite e dalla rottura di varici esofagee. Mentre nell'ulcera essa agisce riducendo la secrezione gastrica acida e la produzione di gastrina, nelle emorragie da varici esofagee essa ostacola il sanguinamento riducendo il flusso ematico nel settore splancnico.

È stata anche proposta l'utilizzazione della s. nel diabete di tipo I, allo scopo di inibire la secrezione di glucagone.

Bibliografia

Brazeau P., Vale W. *et al.*, *Science*, 1973, **179**, 77.
Cooperstein S., Watkins D. eds., *The Islets of Langerhans*, 1981, Academic Press, New York.
De Palo E., Paccagnella D., *G. Ital. Chim. Clin.*, 1984, **9**, 281.
Klöppel G., Heitz P. eds., *Pancreatic Pathology*, 1984, Churchill Livingstone, Edinburgh.
Lorenzi M., *G. Ital. Diabetol.*, 1982, **3**, 241.
Lundback K., *Metabolism*, 1978, **27**, 1463.
Patel Y. C., Tannenbaum G. S. eds., *Somatostatin*, in *Adv. Exp. Biol. Med.*, vol. 188, 1985, Plenum Press, New York.
Reichlin S., *N. Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 1495.
Saito H., Saito S., *Horm. Metab. Res.*, 1982, **14**, 71.
Schusdziarra V., *Horm. Metab. Res.*, 1980, **12**, 563.
Wilson J. D., Foster D. W. eds., *Williams Textbook of Endocrinology*, 1985, Saunders, Philadelphia.

GIOVANNI FEDERSPIL

SOMATOTROPO ORMONE

F. *somatotrophine*. - I. *somatotropin*. - T. *Somatotropin*. - S. *somatotropina*.

SOMMARIO

Introduzione

L'ormone somatotropo (o *somatotropina*, o *ormone della crescita*, o *Growth Hormone* [GH]), è una sostanza proteica dotata di importanti attività biologiche, che viene sintetizzata e secreta dall'ipofisi anteriore (v. IPOFISI). Esso promuove la crescita corporea lineare.

L'o. s. viene prodotto dalle cellule somatotrope, che rappresentano circa il 50% delle cellule ipofisarie e che sono localizzate prevalentemente nelle parti laterali dell'ipofisi. All'interno di queste cellule l'o. s. si trova accumulato in notevoli quantità (4-10 mg/ipofisi), in granuli rotondeggianti del diametro di 250-500 nm.

Biochimica

L'o. s. presente nell'ipofisi e nel plasma, anche se comunemente viene considerato come una singola sostanza, è in realtà costituito da un gruppo di molecole simili fra loro, ma di diverso peso e di differente struttura. La più importante forma molecolare dell'o. s. umano è rappresentata da un peptide di 191 aminoacidi con 2 ponti disolfuro, del p. m. di 22.000 d. Questo peptide è appunto quello che viene comunemente preso in considerazione quando si tratta di ormone della crescita. Accanto a esso, tuttavia, ne esistono diversi altri: la digestione di estratti ipofisari porta a diverse varianti dell'o. s. 22 K che non sono presenti nel plasma. Un'altra forma, il 45 K, è un aggregato reperibile nell'ipofisi ma assente nel plasma, responsabile di una parte molto piccola dell'immunoreattività ipofisaria; il 20 K GH è presente sia nell'ipofisi che nel plasma e differisce dal 22 K GH per la perdita del frammento 32-46; esso è particolarmente attivo e per questa sua caratteristica può essere sfruttato a scopo terapeutico.

Sul piano strutturale, l'o. s. è molto simile alla somatomammotropina corionica e alla prolattina, possedendo anche un certo numero di azioni in comune con queste due molecole; tali somiglianze hanno fatto avanzare l'ipotesi che questi tre ormoni derivino da un'unica molecola progenitrice. L'o. s. è presente in tutti i vertebrati, ma la sua azione è strettamente legata alla specie.

L'o. s. presente nel plasma è costituito da diverse forme molecolari. Nell'uomo solo una parte dell'o. s. totale circolante in condizioni basali è chiaramente riconoscibile dal punto di vista chimico: questa parte è costituita da 22 K GH (70%), da 20 K GH (20%), da una piccola quantità di o. s. acidico (8%) e da dimeri dell'ormone. Accanto a queste forme di o. s. intatto vi sono poi numerose altre forme molecolari, che possiedono l'immunoreattività dell'o. s. e rappresentano, verosimilmente, frammenti della molecola originaria.

Secrezione

L'ormone della crescita viene secreto dall'ipofisi sotto il controllo ipotalamico: è ben noto, infatti, che dall'ipotalamo originano numerosi stimoli chimici che giungono alla ghiandola attraverso il sistema portale ipofisario, modulandone la secrezione endocrina. L'azione dell'ipotalamo sulla liberazione dell'o. s. è sia stimolatoria che inibitoria; tuttavia, in condizioni normali il tono stimolatorio appare predominante, come è dimostrato dal rilievo che la sezione del peduncolo ipofisario riduce la liberazione dell'ormone (v. anche: IPOTALAMICI FATTORI).

Le terminazioni nervose della zona esterna dell'eminenza mediana producono e liberano nel sistema portale 2 peptidi: il fattore stimolante l'ormone della crescita (o *Growth-Hormone-Releasing-Factor*: GRF) e la somatostatina (v.) (SRIF), che esercitano, rispettivamente, un effetto stimolatorio e uno inibitorio sulle cellule somatotrope. In effetti, è stato osservato che la somministrazione di un antisiero anti-GRF blocca la secrezione impulsiva dell'o. s., mentre la somministrazione di un antisiero anti-SRIF ne potenzia la secrezione tonica.

Studi molto recenti hanno anche mostrato che esiste una relazione inversa fra la liberazione della SRIF e quella del GRF: infatti, durante l'arco della giornata, quando nel sistema portale la concentrazione del GRF aumenta quella della somatostatina diminuisce. Inoltre il GRF è secreto soltanto in presenza di una ridotta liberazione di SRIF, suggerendo quindi la possibilità che la produzione di questo fattore sia in qualche modo inibita dalla somatostatina.

La secrezione dell'o. s. viene controllata dal S.N.C. attraverso un sistema molto complesso di influenze che differenti centri nervosi esercitano sull'ipotalamo; tali influenze confluiscono quindi verso una sola via termina-

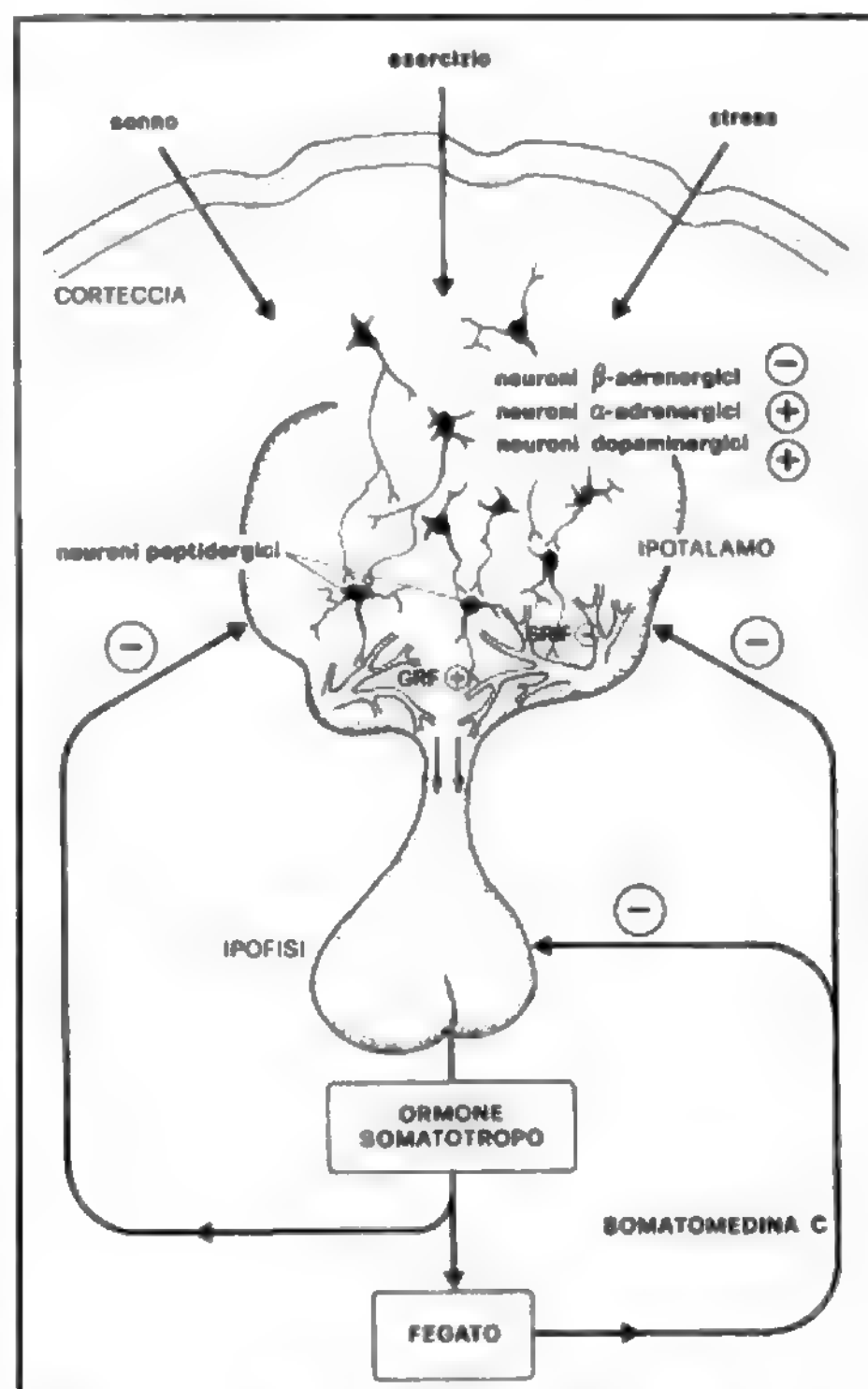



Fig. 1. Asse ipotalamo-ipofisi-somatomedine. Regolazione della secrezione dell'ormone della crescita. La secrezione dell'o. s. è stimolata dal GRF e inibita dalla somatostatina (SRIF). Un *feedback* negativo viene esercitato a livello dell'ipofisi dalla somatomedina C; questa agisce a livello dell'ipotalamo stimolando la secrezione di somatostatina.

Digitized by Google

le, rappresentata dalle cellule che producono il GRF e la somatostatina (fig. 1). Sul piano anatomico la secrezione dell'o. s. viene stimolata dal nucleo arcuato e dal nucleo ventromediale dell'ipotalamo, i quali agiscono attraverso un'aumentata produzione di GRF; all'opposto, il nucleo preottico e i nuclei periventricolari anteriori producono somatostatina e inibiscono quindi la liberazione dell'o. s.

Sul piano funzionale, la liberazione dell'o. s. viene modulata da 3 sistemi di neuroni caratterizzati da una trasmissione monoaminergica. I neurotrasmettitori che svolgono un ruolo fondamentale in questo fenomeno (noradrenalina, dopamina e serotonina) sono concentrati in specifiche regioni cerebrali (fig. 2).

La possibilità di una regolazione noradrenergica della liberazione dell'o. s. è ampiamente dimostrata dalla secrezione ormonale indotta dall'iniezione di noradrenalina in sede intraventricolare. L'azione stimolante della noradrenalina è mediata dai recettori alfa-adrenergici poiché la contemporanea somministrazione di betabloccanti potenzia l'azione di questa amina, mentre quella di alfabloccanti l'inibisce. Studi più recenti mostrano che gli alfa-recettori possiedono un duplice effetto: gli alfa$_2$- stimolerebbero la liberazione di o. s., mentre gli alfa$_1$- la inibirebbero.

La regolazione dopaminergica, che ha assunto una rilevante importanza clinica negli ultimi anni, si realizza attraverso l'intervento di neuroni contenenti dopamina, localizzati soprattutto nel nucleo arcuato e nel nucleo preottico dell'ipotalamo. I neuroni dopaminergici del nucleo arcuato inviano le proprie fibre nell'eminenza mediana, dove circondano i capillari del sistema portale ipofisario. L'attivazione del sistema dopaminergico viene ottenuta con la somministrazione di L-DOPA, poiché questo aminoacido — contrariamente alla dopamina — oltrepassa la barriera ematoencefalica e raggiunge i neuroni promuovendo la formazione della dopamina.

La L-DOPA, somministrata *per os* nell'animale e nell'uomo, stimola la secrezione dell'o. s.; allo stesso modo anche i farmaci dopaminoagonisti, come l'apomorfina, la bromoergocriptina e la lisuride, aumentano la liberazione dell'ormone; i farmaci dopaminoantagonisti riducono sensibilmente la secrezione dell'o. s. nel soggetto normale.

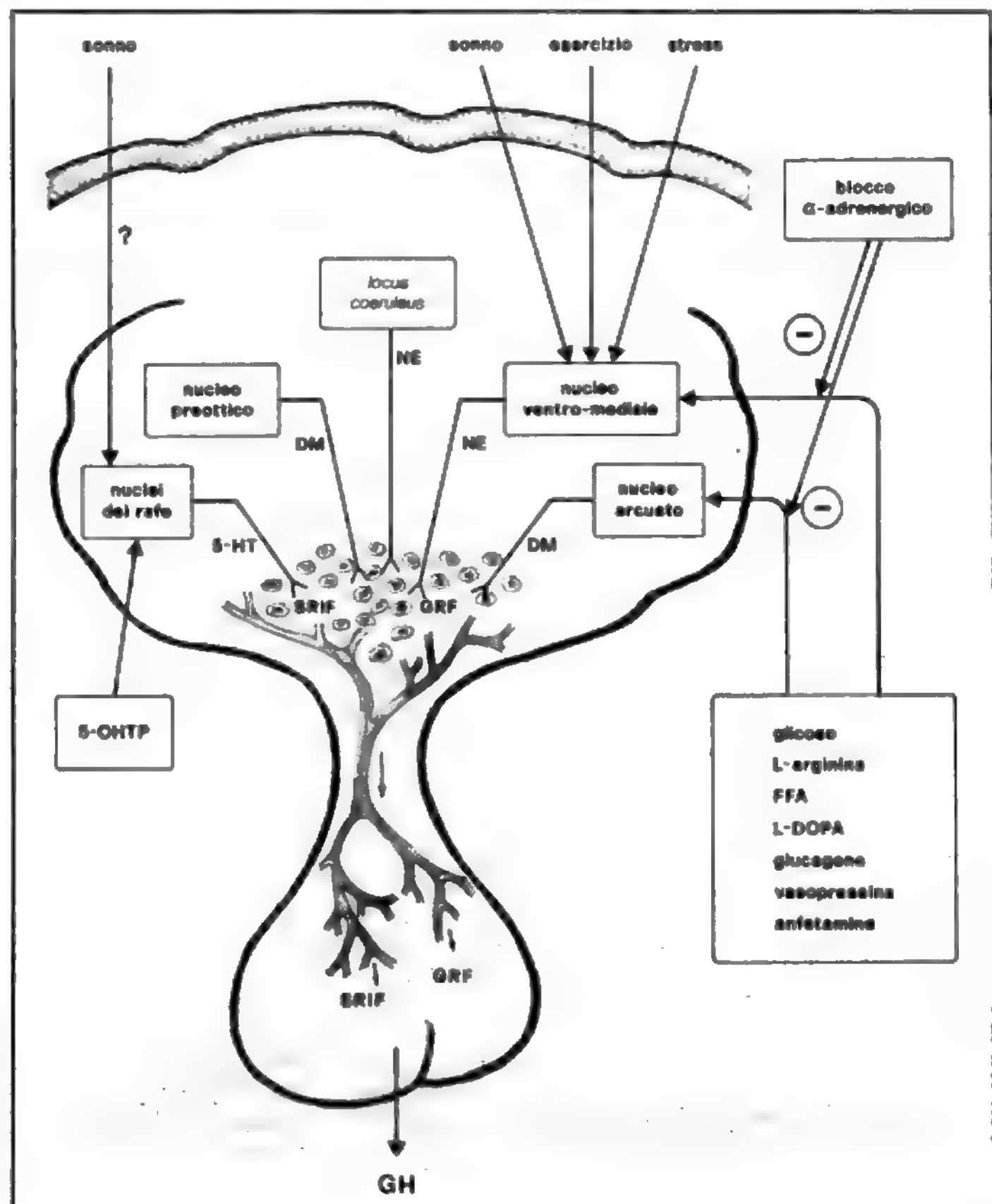



Fig. 2. Regolazione della secrezione dell'o. s. 5OHTP) 5-idrossitriptofano; 5-HT) 5-idrossitriptamina; DM) dopamina; NE) norepinefrina (noradrenalina); SRIF) somatostatina; GRF) fattore rilasciante l'ormone.

Digitized by Google

Un altro neurotrasmettitore di rilevante importanza per la secrezione dell'o. s. è rappresentato dalla serotonina. Questa amina viene sintetizzata quasi esclusivamente nei neuroni dei due nuclei del rafe, dai quali si originano fibre che terminano a livello dell'ipotalamo, nel nucleo paraventricolare, nell'eminenza mediana e nel lume del III ventricolo. Sebbene le ricerche condotte finora non abbiano ottenuto rilievi concordanti e nonostante l'esistenza di differenze legate alla specie animale, in tesi generale è possibile affermare che la serotonina stimola la secrezione dell'o. s. In effetti, la somministrazione di precursori della serotonina, come il triptofano e il 5-idrossitriptofano, aumenta la liberazione dell'o. s., mentre i farmaci serotoninoantagonisti, come la ciproeptadina e la metisergide, sono capaci, in diverse condizioni sperimentali, di inibirla.

Negli anni più recenti, un certo numero di ricerche ha suggerito che la produzione di o. s. è controllata anche da altri neurotrasmettitori cerebrali. Così, il sistema colinergico sembra stimolare la liberazione di o. s. sia nell'animale da esperimento che nell'uomo; a riprova di tale ipotesi è stato osservato che l'acetilcolina per via intraventricolare provoca una liberazione dell'ormone nel ratto e che nell'uomo un farmaco anticolinergico, la pirenzepina, o l'atropina, inibisce totalmente l'incremento di o. s. indotto da vari stimoli. L'ac. γ-aminobutirrico (GABA) somministrato rapidamente aumenta la secrezione dell'o. s. sia nell'animale da esperimento, per via intraventricolare, sia nell'uomo. All'opposto, il GABA somministrato cronicamente riduce la secrezione dell'o. s. Studi recenti hanno suggerito che anche l'istamina può partecipare alla neuroregolazione della liberazione dell'o. s. Questa amina, presente nell'ipotalamo e ritenuta un possibile neurotrasmettitore, sembra stimolare la secrezione dell'ormone attraverso una stimolazione dei recettori H_1. Oltre a quelle considerate, varie altre sostanze presenti nell'ipotalamo o in altre regioni del S.N.C. appaiono capaci di modificare la secrezione dell'o. s. nell'animale e/o nell'uomo; fra queste possono essere ricordate la vasopressina, il glucagone, la neurotensina, la sostanza P, il VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*), la bombesina e i peptidi oppioidi. Al momento attuale non è peraltro possibile sostenere che tali molecole esercitano un ruolo fisiologico nella produzione dell'ormone della crescita.

La secrezione ipofisaria dell'o. s. costituisce un fenomeno estremamente variabile nel tempo. Infatti, già da diversi anni è stato osservato che la produzione di questo ormone varia nei diversi momenti della giornata, sia spontaneamente, sia in relazione alle diverse situazioni fisiologiche in cui l'organismo viene a trovarsi. Tali variazioni secretorie contribuiscono all'adattamento generale dell'organismo e appaiono mediate da differenti meccanismi in relazione alle diverse condizioni dalle quali vengono provocate.

La secrezione spontanea basale dell'o. s. non è un fenomeno uniforme nel tempo, ma appare caratterizzata da una liberazione costante di ormone, alla quale si sovrappongono episodi secretori di breve durata; questo comportamento secretorio impulsivo è legato al controllo neurologico e provoca oscillazioni brusche e irregolari, anche se di non grande ampiezza, della concentrazione plasmatica dell'ormone. A queste modificazioni secretorie spontanee e brevi si aggiunge un aumento cospicuo della secrezione di o. s. che si può rilevare circa 1 h dopo l'addormentamento e che coincide con la III e la IV fase del sonno. L'aumento della liberazione dell'o. s. durante il sonno è di notevole entità e sembra mediato dal sistema serotoninergico.

Anche l'attività fisica aumenta in misura molto cospicua la secrezione dell'o. s. Il meccanismo responsabile di tale fenomeno è particolarmente complesso e appare mediato sia dal sistema adrenergico che da quelli colinergico e dopaminergico; inoltre, all'esaltata secrezione di o. s. contribuiscono verosimilmente anche fattori diversi come le variazioni del glicoso e degli acidi grassi liberi circolanti e i cambiamenti della temperatura corporea. Oltre all'esercizio fisico numerose altre situazioni stressanti stimolano la liberazione dell'o. s.: interventi chirurgici, manovre mediche di vario genere, stati d'ansia e di paura, variazioni di temperatura, dolore, etc. L'aumento dell'o. s. indotto da tali situazioni viene inibito da farmaci bloccanti i recettori α-adrenergici e appare quindi verosimilmente mediato dal sistema adrenergico stesso.

Numerosi studi hanno ormai ben dimostrato che la secrezione dell'o. s. viene influenzata dallo stato metabolico dell'organismo. Il principale segnale metabolico è costituito dal livello del glicoso nel sangue; infatti, una rapida ipoglicemia aumenta sensibilmente la liberazione dell'o. s., mentre un'iperglicemia provocata dalla somministrazione di glicoso la riduce in modo evidente. All'opposto, la somministrazione di un pasto proteico o un aumento degli aminoacidi circolanti, e in modo particolare dell'arginina, costituisce un potente fattore di secrezione dell'ormone della crescita. Per quanto concerne il metabolismo lipidico, gli acidi grassi liberi plasmatici rappresentano il principale segnale per la secrezione dell'o. s.: a un loro aumento corrisponde una riduzione dell'ormone e a una loro diminuzione corrisponde un aumento. È verosimile che le diverse variazioni metaboliche modifichino la secrezione dell'ormone non attraverso un effetto diretto sull'ipofisi, ma attraverso l'intervento dell'ipotalamo. La ipoglicemia causa un incremento dei livelli plasmatici di o. s. grazie alla stimolazione del nucleo ventromediale e mediante l'intervento di un meccanismo alfa-adrenergico, che porterebbero a un'aumentata liberazione di GRF.

Il digiuno prolungato costituisce un'altra condizione fisiologica in cui la produzione di o. s. viene francamente esaltata.

Metabolismo

Una volta secreto dall'ipofisi, l'o. s. penetra nella circolazione e diffonde negli spazi vascolari. Lo spazio di distribuzione dell'ormone è pari a circa 5 l e cioè al 7% del peso corporeo; ciò fa ritenere che, sostanzialmente, l'ormone si distribuisca negli spazi intravascolari. La concentrazione plasmatica basale si aggira tra i 0,5 e i 5 ng/ml, e la sua emivita plasmatica intorno ai 20-30 min.

La clearance metabolica dell'o. s. è pari a 3 ml/kg/min, mentre la sua produzione globale è di circa 0,500 mg al giorno. In realtà è stato osservato che la produzione totale dell'o. s. varia in relazione con l'età e che all'epoca della pubertà l'ormone raggiunge la secrezione massima per poi stabilizzarsi nell'età adulta e declinare lentamente in quella avanzata.

L'o. s., quando giunge alla periferia, viene metabolizzato in gran parte dal fegato e dal rene. Come avviene per gli altri ormoni proteici, esso viene legato da recettori specifici che stanno alla superficie cellulare e quindi viene internalizzato nella cellula attraverso un processo di endocitosi, che comporta un'invaginazione della membrana plasmatica.

Patologia

La secrezione dell'o. s. è alterata in numerose condizioni patologiche.

Le forme morbose in cui vi è un'alterazione primitiva dell'o. s. sono ovviamente costituite dall'acromegalia e dall'ipopituitarismo globale e parziale, nelle quali la produzione dell'ormone è, rispettivamente, aumentata e ridotta.

Accanto a queste malattie, nelle quali l'alterata secrezione dell'o. s. rappresenta il fenomeno primitivo, esistono diverse al-

tre situazioni morbose nelle quali è stata accertata una modificazione della produzione dell'o. s.

Nei prolattinomi è frequente osservare un'ipersecrezione somatotropinica che si accompagna a quella prolattinica; tale fenomeno verosimilmente dipende dalla somiglianza delle cellule produttrici di o. s. con quelle produttrici di prolattina e dalla contemporanea presenza nell'adenoma di ambedue i tipi cellulari.

Nelle alterazioni funzionali della tiroide sono state riscontrate evidenti modificazioni del metabolismo dell'o. s., che forse dipendono dalle più generali alterazioni metaboliche presenti nelle tiropatie. Così, nella tireotossicosi la concentrazione basale e la produzione dell'ormone sono aumentate, mentre la sua emivita è ridotta; all'opposto nell'ipotiroidismo vi è una riduzione della concentrazione basale, una diminuita produzione dell'ormone e un allungamento della sua emivita plasmatica.

Un'altra condizione disendocrina nella quale è stata riportata un'alterata secrezione dell'o. s. è costituita dal diabete mellito; in questa malattia, infatti, l'o. s. basale è più elevato che di norma e va incontro a cospicue oscillazioni nell'arco della giornata. Ciò, tuttavia, sembra più in relazione con un cattivo compenso metabolico che con la malattia diabetica in se stessa tendendo tali alterazioni a normalizzarsi quando la glicemia viene riportata entro livelli accettabili.

Nelle epatopatie croniche e nell'insufficienza renale cronica il metabolismo dell'o. s. è sensibilmente rallentato, come era ovvio attendersi in considerazione del ruolo svolto dal fegato e dal rene nel metabolismo ormonale. In particolare, nella cirrosi l'aumento dell'o. s. circolante è più evidente quando la malattia è scompensata e sembra dovuto, in parte, alla ridotta sintesi della somatomedina-C e alla conseguente diminuita inibizione della secrezione ipofisaria.

Nell'obesità la secrezione dell'o. s. appare francamente ridotta sia in condizioni basali, sia in risposta ai vari stimoli. All'opposto, nelle condizioni in cui l'organismo è in fase catabolica, come nella malnutrizione proteica o nell'anoressia nervosa, i livelli dell'o. s. plasmatico sono superiori al normale.

V. ACROMEGALIA; IPERPITUITARISMO E IPOPITUITARISMO, *ipopituitarismi anteriori*.

Azioni

L'o. s. esercita numerosi e importanti effetti sull'organismo; esso, tuttavia, non rappresenta un ormone indispensabile per la vita. La principale azione dell'o. s. è costituita dalla sua capacità di promuovere lo sviluppo somatico e, in particolare, la crescita lineare dell'organismo.

Mentre alcuni effetti dell'o. s. vengono esercitati direttamente, altri lo sono in modo indiretto, attraverso la sintesi delle somatomedine (v.). In linea generale le azioni indirette dell'ormone riguardano lo sviluppo corporeo, mentre quelle dirette sono in rapporto soprattutto con il metabolismo intermedio e con la mobilizzazione di substrati per fini energetici.

L'assenza di o. s. impedisce la crescita lineare dell'organismo: in particolare, nell'uomo privo di o. s. la statura è molto ridotta e, in generale, le dimensioni delle varie parti dell'organismo appaiono inferiori a quelle di un soggetto normale. Allo stesso modo, negli animali giovani ipofisectomizzati la crescita si arresta e riprende quando viene somministrato l'o. s. Questo ormone controlla anche i processi moltiplicativi cellulari: negli animali ipofisectomizzati, infatti, il numero delle cellule muscolari è ridotto e si normalizza con il trattamento sostitutivo.

Questi effetti generali, e gli effetti più elementari che li determinano, sono in genere di lunga durata e non sono provocati dall'o. s. in se stesso, ma da un gruppo di sostanze proteiche, le somatomedine (v.). La somministrazione dell'o. s. stimola la sintesi epatica di queste sostanze, e in particolare della somatomedina C, che aumenta sensibilmente nel sangue e produce sulla crescita tutti gli effetti un tempo attribuiti all'o. s.

L'o. s., inoltre, produce direttamente sul metabolismo intermedio un'altra serie di effetti complessi e a volte

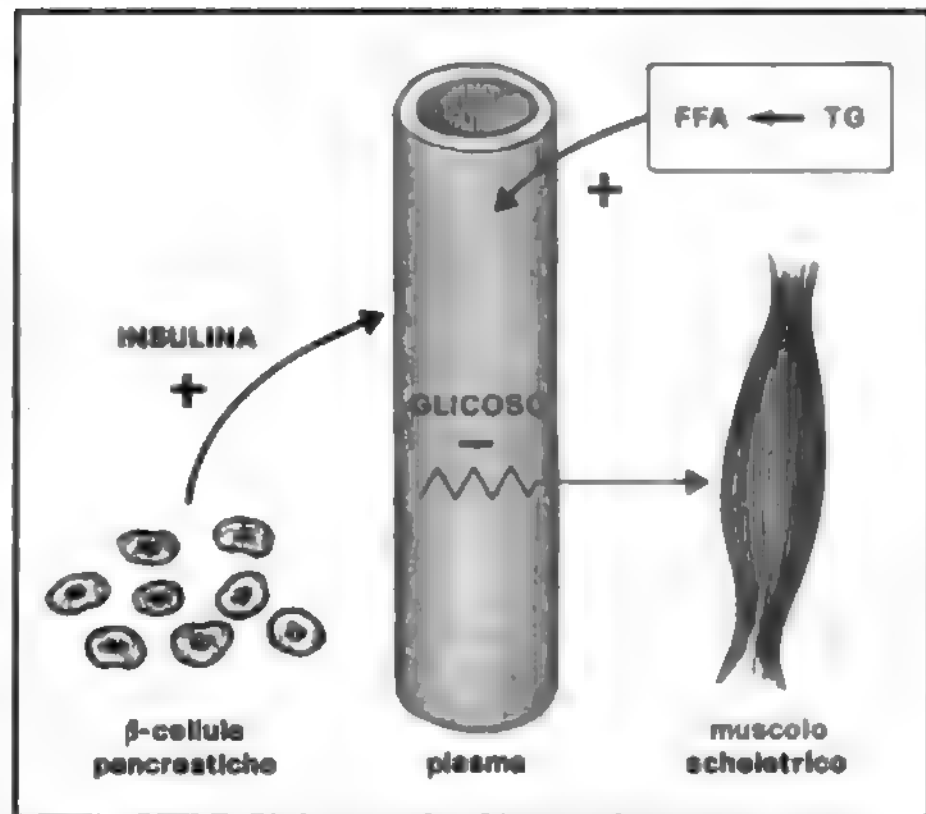



Fig. 3. Effetti dell'o. s. sull'economia dei substrati energetici. L'o. s. inibisce il passaggio del glicoso dal sangue ai tessuti periferici, come il muscolo scheletrico, e aumenta la mobilizzazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo. Inoltre esso aumenta la responsività delle betacellule pancreatiche a numerosi stimoli insulinosecretori. FFA) Acidi grassi liberi. TG) Trigliceridi.

apparentemente contrastanti (fig. 3). Quando viene somministrato a dosi elevate possiede un'azione insulinosimile: così, negli ipopituitarici provoca una rapida e transitoria ipoglicemia.

Lo stesso tipo di azione è dimostrabile anche nel tessuto muscolare e in quello adiposo dove aumenta la captazione del glicoso. A dosi più vicine a quelle fisiologiche, l'o. s. possiede effetti diversi: da un lato è capace di antagonizzare l'azione insulinica riducendo la captazione periferica del glicoso, mentre dall'altro stimola — direttamente e indirettamente — la secrezione di insulina dal pancreas. La prima di queste due azioni si può rilevare con un certo ritardo, appare mediata dall'RNA messaggero e, verosimilmente, richiede la sintesi di una nuova proteina.

L'ormone della crescita influenza poi sensibilmente in senso anabolico il metabolismo proteico: somministrato a dosi farmacologiche, riduce l'eliminazione dell'azoto urinario e diminuisce l'azoto ureico nel sangue, rendendo positivo il bilancio azotato. Parallelamente, l'o. s. aumenta l'eliminazione urinaria dell'idrossiprolina, riduce la potassiuria e la fosfaturia, mentre aumenta la fosforemia.

Impiego terapeutico

Data la stretta specificità di specie, l'effetto dell'o. s. sulla crescita ossea lineare è stato sfruttato per correggere i difetti staturali solo quando sono divenute disponibili in commercio preparazioni di ormone umano estratto da ipofisi di cadaveri. Il primo trattamento con GH umano estrattivo è avvenuto nel 1958, ma soltanto nel 1973 l'ormone è divenuto disponibile in commercio. Attualmente, mediante la tecnica del DNA ricombinante, è stato ottenuto un ormone della crescita biosintetico — il metionil-HGH — che possiede le stesse proprietà dell'ormone estrattivo.

L'o. s. è stato impiegato da diversi anni, elettivamente e con buon risultato, nei difetti di crescita dovuti a ipopituitarismo globale o a deficit isolato di o. s.; negli ultimi tempi, tuttavia, è stato dimostrato che l'o. s. possiede

Digitized by Google

una certa efficacia anche nei casi di «bassa statura costituzionale». La sua somministrazione si è dimostrata priva di effetti indesiderati, fatta eccezione per qualche raro caso di lipoatrofia e di reazione allergica. In realtà, nel 1985 è stato comunicato che 4 pazienti, su 12.000 soggetti totali trattati con GH estrattivo, sono morti per una rarissima malattia, il morbo di Creutzfeldt-Jakob, forse di origine virale. Per questi decessi, in via precauzionale la Food and Drug Administration ha proibito la distribuzione dell'o. s. estrattivo negli U.S.A.

Fino a oggi sono state sperimentate varie posologie e diverse modalità di somministrazione, ma non sono emersi elementi decisivi in favore di una tecnica specifica, a eccezione del fatto che la terapia deve essere effettuata in modo continuativo e molto a lungo. Tenendo conto che 1 mg di HGH corrisponde a 1-2 U.I., sono state consigliate 3 somministrazioni settimanali di 2 mg ciascuna, per via i. m., oppure 4-8 mg/settimana, o ancora 0,1-0,5 U.I./kg di peso corporeo/settimana, suddivisi in 2 o 3 somministrazioni.

È stato ben documentato che dopo una prima cospicua ripresa della crescita, nonostante la continua somministrazione dell'ormone, l'accelerazione staturale tende a rallentare. Questo rallentamento non sembra dovuto alla comparsa di anticorpi che si osserva durante il trattamento e non ha trovato ancora una spiegazione soddisfacente.

V. anche: IPOFISI (VIII, 362; 384).

Bibliografia

Bauman G., Stolar M., Amburn K., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, **60**, 1216.
Bentley P. J., *Comparative Vertebrate Endocrinology*, 1976, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
Goodman H. M., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1968, **148**, 419.
Ikkos D., Luft R., Gemzell C., *Acta Endocrinol.*, 1959, **32**, 341.
Laron Z., Tikva P., Butenandt O. eds., *Evaluation of Growth Hormone Secretion. Physiology and Clinical Application*, 1983, Karger, Basel.
Mason A. S., *L'ormone della crescita*, 1975, Lombardo, Roma.
Owens D., Srivastava M. *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.*, 1973, **3**, 284.
Plotsky P., Vale W., *Science*, 1985, **230**, 461.
Rabin D., McKenna T. J., *Clinical Endocrinology and Metabolism. Principles and Practice*, 1982, Grune & Stratton, New York.
Williams R. ed., *Textbook of Endocrinology*, 1985, Saunders, Philadelphia.

GIOVANNI FEDERSPIL

SONDAGGIO

F. *sondage*. - I. *sounding*. - T. *Sondierung*. - S. *cateterismo*.

SOMMARIO

Definizione

Il sondaggio è l'atto di introdurre un tubo (sonda) nell'interno del corpo, per esplorare, dilatare, prelevare o immettere liquidi. Con questo atto medico, si raggiungono o si tentano di raggiungere fini diagnostici e terapeutici. Il s., pertanto, è metodica che riguarda, in modo preminente ma non esclusivo, l'apparato digerente e in misura minore l'apparato urinario, ginecologico e le prime vie respiratorie.

In questa sede abbiamo limitato la trattazione unicamente alla tecnica del s. del canale digerente con brevi cenni sul significato diagnostico delle diverse manovre. Per ciò che riguarda le tecniche di laboratorio sul materiale prelevato mediante s., oltre che per un'approfondita discussione sul loro significato clinico, si rimanda il lettore alle voci: GASTRICO SUCCO (VI, 2183); FEGATO E VIE BILIARI, *sondaggio duodenale* (VI, 1166); PANCREAS, *pancreas esocrino: indagini di laboratorio e strumentali* (XI, 687); INTESTINO TENUE E CRASSO, *tecniche strumentali per il tenue* (VII, 2217); *esplorazione funzionale e strumentale del colon* (VII, 2230); RETTO E ANO, *semeiotica generale, fisica e strumentale* (XIII, 1138); *rettocolomanometria* (XIII, 1139); STOMACO.

Riguardo agli altri apparati l'argomento è trattato complessivamente nelle relative voci, cui si rimanda il lettore: V. BRONCOSCOPIA (III, 361); CATETERISMO DELLE VIE URINARIE (III, 1243); CISTOSCOPIA (IV, 52); ISTEROSCOPIA (VIII, 670); LAPAROSCOPIA (VIII, 984); RESPIRATORIO APPARATO (XIII, 897). V. anche: LAVAGGIO (VIII, 1201); LAVANDA GASTRICA (VIII, 1207).

Tecnica del sondaggio del tratto digestivo superiore

Strumentario

Per il s. del tratto digestivo superiore (TDS) si impiegano sonde di particolari caratteristiche, a seconda dei fini della metodica (fig. 1).

1. *Pervietà*. – Per una semplice esplorazione cavitaria è sufficiente una sonda piena, mentre per tentare una dilatazione si possono usare sonde piene o cave; per prelevare o immettere liquidi, le sonde debbono essere di necessità cave, a via unica o multipla. La molteplicità delle vie è motivata dalla richiesta di prelevare, immettere o registrare, contemporaneamente a differenti profondità, in settori digestivi diversi; una o più vie possono essere anche usate per gonfiare palloncini, propulsivi o di sbarramento, o registratori manometrici.

2. *Lunghezza*. – Essa dipende dalla profondità da raggiungere: meno di 50 cm per lo studio dell'esofago e della zona cardiale; da 50 a 100 cm per lo studio gastrico e duodenale; più di 100 cm per lo studio enterico.

3. *Calibro*. – La complessità delle strutture veicolate dalla sonda e il carattere fisico del materiale da prelevare o immettere condizionano il calibro, che varia da quello di una minugia a quello di una sonda tipo Kussmaul.

4. *Flessibilità*. – Il materiale di costruzione della sonda (gom-

Fig. 1. Vari tipi di sonde. 1) Sonda di Sengstaken Blakemore per tamponamento esofageo. 2) Sonda bioptizzante di Crosby. 3) Sondino gastroduodenale con oliva metallica.

Digitized by Google

ma o plastica) deve consentire una flessibilità idonea a superare la serie più o meno lunga di inflessioni del percorso digestivo e a minimizzare i fastidi per il paziente. Una relativa minore flessibilità è ricercata, invece, per conservare spinta e rapidità di progressione, forza dilatante o per necessità tecniche (sonde bioptizzanti con taglio manovrato da tiranti metallici).

5. *Radiopacità.* – È caratteristica di molte sonde moderne, divenuta indispensabile per un'introduzione guidata e per un più sicuro posizionamento.

6. *Conformazione dell'estremo distale.* – Le sonde sono spesso dotate di un'oliva metallica con aperture per prelievo o infusione dei liquidi, talvolta conformata in modo da favorire la progressione sotto la spinta delle onde peristaltiche. Le sonde per uso enterico (tipo Miller-Abbott, Cantor, etc.) sono spesso dotate di un palloncino di gomma contenente mercurio. Estremi con palloncino gonfiabile sono anche impiegati per ottenere una dilatazione di tratti stenotici o per garantire un completo prelievo, bloccando il lume digestivo. Le sonde tipo Eder-Puestow, usate per dilatare un cardias acalasico, sono dotate di olive metalliche intercambiabili, di calibro crescente. Le sonde bioptizzanti, tipo Cheli, Shiner, Crosby, etc., hanno un'estremità predisposta ai prelievi bioptici, con una fenestratura a contatto di una lama tagliente, comandata a scatto o per aspirazione o da tirante metallico. Le sonde per prelievi cellulari, tipo Henning, sono dotate di spazzoline ruotanti, estraibili, da appoggiare sulla superficie mucosa.

7. *Dotazione di aperture distali.* – Nelle sonde a unica via, l'apertura può essere unica (nell'oliva terminale) o multipla, con aperture in serie o distribuite sui vari quadranti; nelle sonde a vie multiple, le aperture (di solito multiple) sono predisposte a distanze stabilite in modo da consentire prelievi o registrazioni in settori digestivi diversi.

Esecuzione del sondaggio

Nell'introduzione della sonda il primo problema è superare la reattività del faringe; qualsiasi presenza, per essere tollerata, deve essere configurata come un bolo alimentare, libera di procedere sotto la spinta propulsiva della deglutizione. Un passaggio più lento, un arresto di progressione oppure uno stimolo più ampio di un semplice bolo provocano una reazione di rigetto. L'impiego di anestetici locali (di effetto spesso incompleto e talvolta ostacolante la propulsione volontaria), o l'introduzione attraverso il naso, o una posizione anteflessa del capo con dislocazione in avanti della base della lingua, o soprattutto la rapidità di introduzione, sono tutti mezzi che valgono ad attenuare la reazione faringea e il fastidio per il paziente. Sulla scelta della via di introduzione hanno influenza anche il calibro della sonda e i tempi del suo soggiorno nell'apparato digestivo: le sonde più sottili e quelle più grandi fanno preferire la più semplice introduzione orale, le sonde a lunga permanenza, invece, sono più tollerate per via nasale.

Il secondo problema è quello del superamento delle zone sfinteriche esofagee, superiore e inferiore. Il passaggio della sonda può verificarsi a sorpresa in una fase di rilasciamento, ma per lo più richiede un rilasciamento «calasico» della zona sfinterica, indotto dai movimenti di deglutizione; un arresto nella progressione richiede attesa e ripetizione dei movimenti di deglutizione, a vuoto o per ingestione di piccoli sorsi di liquido.

Il terzo problema è quello della progressione della sonda, lungo i successivi settori del TDS sino alla zona d'impiego. Le sonde di piccolo calibro e di ampia flessibilità non procedono per spinta: anzi con introduzioni frettolose ed eccessive tendono a creare giri viziosi, con un conseguente ritardo della progressione; questa, del tutto spontanea, deve avvenire per spinta propulsiva delle pareti, sollecitata dall'ingestione di piccole quantità di liquido ed eventualmente favorita da particolari decubiti del paziente. Invece, le sonde di minore flessibilità risentono della spinta orale e, se radiopache, anche di manovre favorenti esterne. Alcune tecniche moderne di s., quali l'incannulamento della papilla di Vater, si realizzano solo con l'aiuto di un apparecchio endoscopico veicolante, che può anche accelerare la messa in posto delle sonde digiunali tipo Crosby.

Il quarto problema è legato all'esatta collocazione della sonda, e soprattutto al suo mantenimento nella zona d'impiego per il tempo necessario. La radiopacità della sonda è certamente di aiuto per un preciso posizionamento. Nei s. gastrici e digiunali, la vasta area mucosa da esplorare non richiede una collocazione particolarmente precisa, purché questa garantisca un efficiente prelievo. Nei s. esofagei distali/cardiali e in quelli duodenali, la più ristretta area di studio e la vivace motilità di questi settori rendono indispensabile una più esatta e stabile collocazione. L'impreciso e/o incostante posizionamento del sondino è importante fonte di errori sia del s. duodenale, biliare o pancreatico che degli studi pH-metrici e manometrici della regione cardiale. Un ancoraggio esterno (alle labbra o al naso) non è utile, consentendo ampi spostamenti dell'estremità del sondino, per il mutevole tono delle pareti digestive e per il variante decorso del sondino stesso. Un ancoraggio interno è possibile solo in casi particolari; esso è impiegato nelle sonde di tamponamento delle varici esofagee con un palloncino a contatto cardiale e una trazione calibrata esterna; nei drenaggi biliari interni, a permanenza, le sonde, dotate di un'arricciatura a coda di porco, mantengono la posizione grazie proprio alla loro conformazione. L'impiego di sonde con un doppio palloncino bloccante e quindi capaci di creare un'ansa esclusa, tipo Thiry-Vella, è stato adottato nelle indagini funzionali del digiuno e potrebbe anche essere usato nella porzione duodenale discendente.

Applicazioni diagnostiche

Il campo di applicazione diagnostica del s. è divenuto, con il passare degli anni, sempre più vasto e largo di contributi, funzionali e strutturali.

1. *Studio della funzione secretiva gastrica.* – Si tratta, indubbiamente, dell'indicazione di più largo impiego nella diagnostica funzionale del TDS; esso nel corso degli anni, si è basato su tecniche e modalità via via più rispondenti alle esigenze. Esso si basa, comunque, sull'impiego di sondini a via unica, flessibili e di piccolo calibro, dotati di aperture multiple, per garantire sia una buona tolleranza, sia anche per permanenze di molte ore e un recupero il più possibile completo del succo gastrico, favorito da una posizione del paziente a tronco sollevato e da una collocazione del sondino al polo inferiore dello stomaco, a circa 65-70 cm dalle arcate dentarie. La funzione secretiva gastrica può essere studiata con modalità differenti.

a) Studio della secrezione spontanea, seguita per 24 h, con regolare somministrazione di alimento ai pasti abituali; i prelievi seriati ogni ora forniscono dati limitati alla concentrazione cloridrica, libera e tamponata. Il calibro ridottissimo dei sondini, richiesto per non intralciare l'attività e l'alimentazione del paziente e quindi la «fisiologicità» dell'indagine, può però rendere insoddisfacenti i prelievi, specie nelle ore immediatamente successive ai pasti. Questo tipo d'indagine è largamente usato nello studio delle sindromi dispeptiche e per controllare la rispondenza terapeutica dei farmaci antisecretivi nella malattia peptica.

b) Studio della secrezione spontanea notturna, per un periodo universalmente adottato di 8 h (usualmente dalle

23,00 alle 7,00). Un'aspirazione continuativa del contenuto gastrico è richiesta per una valutazione quantitativa del volume secretivo globale e della portata cloridrica in mmol/8 h. Tale indagine è di largo impiego nella malattia peptica e nella sindrome di Zollinger-Ellison, in condizioni di base e sotto terapia.

c) Studio della secrezione prandiale con impiego di pasti standardizzati, idonei a mimare un processo digestivo fisiologico con la salvaguardia di non intralciare con residui il prelievo del succo. I pasti proposti successivamente dai vari AA. sono numerosi ma oggi obsoleti; d'altronde la loro composizione determina uno stimolo secretivo sempre assai inferiore a quello di un normale pasto alimentare. Il s. è variamente realizzato e consiste o in un solo prelievo a distanza di 1-5 h dall'ingestione di un pasto solido o in prelievi seriati ogni 30 min per un tempo complessivo da 90 a 120 min dopo l'ingestione di pasti liquidi (soluzione alcolica diluita, caffè, birra o vino).

d) Studio della secrezione gastrica da stimolo farmacologico. I farmaci usati, in ordine cronologico, sono stati l'istamina (0,5-1 mg i. m.), il suo analogo Histalog® (10 mg i. m.) e la pentagastrina (terminale attivo, sintetico, della gastrina, alla dose di 6 μg/kg i. m.) e, a parte, l'insulina (5-10 U. e. v.) usata come elettivo stimolante vagale. In questo tipo d'indagine, che esula da determinazioni «fisiologiche» dell'attività secretiva gastrica, si intende valutare la capacità secretiva «massimale» o «submassimale» e quindi la sua indicazione prevalente resta negli stati iposecretivi (gastriti croniche, ulcera gastrica, neoplasie, interventi di vagotomia); un'importante indicazione è data dallo studio dell'efficacia dei farmaci antisecretivi. L'indagine consiste in un prelievo «basale», in una fase di adattamento gastrico al sondino, e in successivi prelievi, ogni 15-20 min, dopo l'iniezione del farmaco, per un tempo globale di 60-120 min. L'aspirazione continua consente di esprimere l'attività secretiva come portata oraria in mmol/h; si distinguono, pertanto, una portata secretiva basale (BAO: *Basal Acid Output*), una portata secretiva stimolata (MAO: *Maximal Acid Output*) e una portata di picco (PAO: *Pick Acid Output*) del periodo di massimo flusso secretivo.

e) Studio della portata secretiva gastrica e delle sue componenti fondamentali, «parietale» e «non parietale». Nonostante un'aspirazione continua, il s. gastrico è sempre esposto all'errore dovuto alle perdite di liquido attraverso il piloro; una valutazione di tali perdite è indispensabile per ottenere una precisa determinazione della portata secretiva; ciò è stato ottenuto introducendo, attraverso il sondino, un volume stabilito di una soluzione marcata da un indicatore (glicol di polietilene o rosso-fenolo), la cui concentrazione nel liquido introdotto e in quello successivamente estratto permette di risalire ai dati della perdita pilorica e della portata secretiva e, attraverso i dati della concentrazione cloridrica, a quelli delle componenti «parietale» e «non parietale». Una tale indagine funzionale, più complessa delle precedenti, offre però la possibilità di una sua ripetizione, sotto stimolo farmacologico, e quindi di offrire un completo quadro dell'attività secretiva gastrica, utile soprattutto nella differenziazione tra stati iposecretivi da atrofia e stati iposecretivi da incentivata secrezione non parietale.

In tutti i prelievi di succo gastrico, l'indagine funzionale può agevolmente estendersi alla determinazione di altre importanti componenti secretive, quali gli enzimi proteasici, le varie frazioni muciniche, i singoli elettroliti e anche componenti secretive extragastriche, come quelle biliari. L'importanza diagnostica di questo campo allargato di indagini è evidente nello studio delle capacità difensive della mucosa, dei danni mucosi diffusi e nella partecipazione funzionale gastrica alla patologia focale (ad es. ulcera).

V. anche: GASTRICO SUCCO [VI, 2183]; STOMACO.

2. *Studio della funzione biliare.* – Un sondino, che abbia oltrepassato il piloro e sia dislocato nella porzione discendente del duodeno, riesce a prelevare un fluido composito, nel quale confluiscono una componente gastrica e una minore componente secretiva duodenale, la bile e il secreto pancreatico e, talvolta, anche liquidi refluiti dal tenue. L'immissione, attraverso il sondino, di sostanze colagoghe, quali il solfato di magnesio e l'olio di oliva o di semi, oppure l'iniezione di colecistokinina o di ceruleina determina una relativa maggiore omogeneità del contenuto duodenale per un prevalente apporto biliare; esso, inizialmente, è dato da bile di ristagno coledocico, successivamente da bile densa colecistica e infine da bile chiara e fluida di diretta provenienza epatica. Se si evita l'impiego di sostanze capaci di stimolare contemporaneamente la secrezione pancreatica, e se si usano sondini a due vie, capaci di evitare la componente gastrica, indubbiamente il s. duodenale fornisce una valutazione, qualitativa e quantitativa, della secrezione biliare, rispondente ai quesiti fisiopatologici e diagnostici. Un'indicazione prioritaria è rappresentata dallo studio della bile epatica e colecistica nei componenti essenziali influenti sulla saturazione colesterolica nelle situazioni di litiasi e soprattutto di rischio litogeno. Una seconda indicazione è la ricerca delle componenti biliari flogistiche, al di fuori della ricerca strettamente batteriologica e parassitologica. Per diversi anni, il s. duodenale è stato anche impiegato come mezzo d'indagine della dinamica biliare; per merito della scuola uruguaiana (Varela Lopez e Varela Fuentes) sono stati presi in considerazione i tempi di fuoriuscita della bile (tempo di latenza oddiano, tempo di efflusso della bile coledocica, tempo di vuotamento della colecisti) e i volumi biliari (volume della bile coledocica e volume della bile colecistica). L'interpretazione di questi dati, accettata in un primo tempo, è stata poi criticata per i frequenti errori nel recupero completo della bile affluente nel duodeno; i tempi e i volumi si sono rivelati ampiamente dipendenti dalla posizione del sondino e dalle reazioni dinamiche del duodeno discendente; la metodica, che sembrava particolarmente indicata per lo studio delle discinesie biliari, è caduta in disuso, trascinando con sé anche l'interesse per tali quadri disfunzionali.

V. anche: FEGATO E VIE BILIARI, *sondaggio duodenale* [VI, 1166].

3. *Studio della secrezione pancreatica.* – Anche considerando le remore interpretative strettamente legate al s. duodenale, esso resta tuttora un'importante tappa diagnostica nella valutazione della secrezione pancreatica. La metodica consiste nel prelievo di succo duodenale, per un periodo basale di 30-60 min e per un periodo successivo di secrezione stimolata, sotto infusione e. v. continua di dosi massimali di colecistokinina (0,5-1 U./kg/h) o ceruleina (75-100 ng/kg/h) e di secretina (1-4 U./kg/h); i prelievi seriati ogni 10 min servono per la determinazione dei principali enzimi pancreatici e dei bicarbonati, i primi di provenienza acinosa, dipendenti dallo stimolo della colecistokinina o ceruleina, e i secondi di provenienza duttale ed elettivamente stimolati dalla secretina. Con tale metodica si esplora compiutamente l'attività esocrina del pancreas, con l'intento di svelarne le insufficienze nel danno cronico della ghiandola. Allo scopo di ottenere un secreto pancreatico puro, senza commistioni gastriche e biliari, negli ultimi anni è stato eseguito via via più frequentemente (ma sempre in casi di particolare

interesse) un prelievo diretto, mediante incannulazione perendoscopica del dotto di Wirsung e mantenimento della cannula per 20-40 min. Soprattutto importante è stata la ricerca, nel secreto pancreatico puro, di particolari componenti proteiche, quali la glicoproteina nota con il nome di lattoferrina (abbondante nelle pancreatiti croniche) e la cosiddetta *pancreatic stone protein* (assente invece nelle pancreatiti croniche calcifiche e nella litiasi pancreatica) o quelle glicoproteine note come *markers* tumorali (CEA, POA, CA 19-9); il s. pancreatico diretto ha assunto pertanto un rilevante interesse nella differenziazione tra pancreatiti croniche e neoplasie pancreatiche.

4. *Studio della funzione pancreatica mediante test di Lundh.* – La metodica proposta da Lundh vuol essere una semplificazione tecnica del s. duodenale pancreatico; la stimolazione pancreatica è ottenuta con un pasto liquido composto (15% di glicidi = 40 g; 6% di lipidi = 18 g; 5% di protidi = 15 g) da ingerire una volta messo un sondino in posizione duodenale; nei 60 min successivi, ogni 10 min, si preleva il contenuto duodenale e su questo si dosa un enzima (tripsina o chimotripsina o anche lipasi). Successivamente Wormsley ha proposto di determinare anche i residui del pasto ingerito in modo da avere contemporaneamente una valutazione dell'efficienza digestiva. Il test di Lundh è attualmente poco usato in quanto offre una valutazione funzionale di limitate specificità e sensibilità, inferiore a quella di altre prove funzionali non invasive (PABA-Test e Lauryl-Test).

V. anche: PANCREAS: *pancreas esocrino, indagini di laboratorio e strumentali* [XI, 711].

5. *Studio della funzione digiunale.* – Borgstrom e Lundh hanno proposto, diversi anni fa, un adattamento del test di Lundh allo studio della funzione digiunale, con un s. digiunale e l'ingestione di un pasto analogo a quello usato per la funzione pancreatica, marcato con glicol di polietilene come indicatore di diluizione. Oltre a un dosaggio della tripsina, si esegue una determinazione delle concentrazioni residue di glicoso, lipidi e proteine, corrette per la diluizione subita nel percorso dallo stomaco al digiuno. Successive metodiche (Nava) hanno proposto l'impiego di sonde con doppio palloncino, e lo studio dell'assorbimento selettivo di soluzioni di glicoso, di emulsioni lipidiche e di aminoacidi, in successive immissioni nell'ansa esclusa. Le indagini funzionali del digiuno, per la loro complessità e comunque per il tempo richiesto dal s. non hanno mai avuto diffusione e sono oggi praticamente obsolete.

6. *Studio del pH endoluminale.* – La disponibilità di elettrodi inseriti in sonde sottili e collegati con un pH-metro registrante ha consentito indagini del pH esofageo endogastrico e duodenale; un'applicazione pratica della metodica si è avuta solo nello studio della continenza cardiale e della frequenza, entità e persistenza del reflusso gastroesofageo, con tempi di indagine di varia lunghezza (tempi brevi di qualche ora, periodo notturno, studio di 24 h). L'adozione di microsonde, capaci di fornire dati registrabili con pH-metri portatili ha consentito negli ultimi anni uno studio ambulatoriale in condizioni di vita abituale e normale alimentazione.

7. *Studio della motilità.* – Con sonde a più vie, dotate di registratori elettromagnetici o semplicemente manometrici (a flusso libero o a palloncino) è possibile uno studio manometrico o elettromanometrico di alcuni punti chiave della motilità digestiva: la zona esofagea e cardiale per lo studio dei vari disordini motori (acalasia, acalasia vigorosa, spasmo esofageo diffuso, peristalsi dolorosa, etc.); la zona pilorica con i tratti limitrofi dell'antro e del bulbo duodenale per uno studio più approfondito dei disordini del vuotamento gastrico e della patologia da reflusso duodenogastrico; la zona duodenodigiunale come punto di avvio della motilità interdigestiva, caratterizzata dai cosiddetti «complessi motori migranti», per lo studio delle interferenze motorie nella patologia maldigestiva e di malassorbimento. Negli ultimi anni, grazie all'aiuto indispensabile dell'endoscopia operativa, si è reso attuabile uno studio manometrico diretto della regione polisfinterica oddiana, studio che ha determinato anche un rifiorire di interessi per le discinesie biliari e per le sinora ignorate discinesie wirsungiane.

8. *Studio istologico e citologico.* – Nel corso degli ultimi 40 anni, lo studio della patologia infiammatoria e involutiva della mucosa del TDS ha avuto nelle sonde bioptizzanti un mezzo di studio e di riconoscimento diagnostico insostituibile sino a qualche anno fa, quando ha finito per cedere il passo alle biopsie endoscopiche. L'endoscopia è indubbiamente superiore nella documentazione della patologia a focolaio, ma nella patologia diffusa offre dati più scadenti rispetto a quelli forniti dalle sonde; ancor oggi la sonda di Crosby resta il mezzo più idoneo di studio delle sindromi da malassorbimento. Anche la citologia mantiene un suo ruolo diagnostico, soprattutto nella patologia neoplastica o preneoplastica; basti ricordare che tuttora, in Cina, nella provincia di Lin-Xian, ove si hanno le più alte frequenze mondiali di cancro esofageo, la sonda per prelievi citologici è il mezzo adottato nello *screening* delle popolazioni asintomatiche.

V. anche: INTESTINO TENUE E CRASSO, *tecniche strumentali per il tenue* (VII, 2217).

9. *Studio batteriologico e parassitologico.* – Molti settori del TDS sono del tutto privi di una flora batterica stabile; le indagini batteriologiche hanno sempre riguardato soprattutto le vie biliari, alla ricerca degli agenti responsabili delle colangiti acute e croniche e della presenza di forme vegetative di lamblia. In questi ultimi anni hanno assunto grande rilievo le indagini sulla flora batterica gastrica, ritenuta responsabile di processi di nitratazione dei residui alimentari, con formazione di sostanze potenzialmente cancerogene; anche la ricerca di *Candida* e di *Campylobacter* ha assunto importanza, in considerazione del ruolo assunto da queste forme nella genesi della patologia gastritica e ulcerativa.

Applicazioni terapeutiche

Le principali sono le seguenti.

1. *Dilatazione di tratti stenotici.* – Uno strumentario, adatto per relativa rigidità e per capacità dilatanti della sua estremità (palloncini, cestini a dilatazione progressiva, olive intercambiabili di calibro crescente), trova ancora larga applicazione nella terapia non chirurgica dell'acalasia cardiale; attualmente tali applicazioni sono preferibilmente eseguite sotto guida endoscopica, allo scopo di evitare rischiose perforazioni dell'esofago. Una metodica analoga è stata usata anche per la dilatazione di stenosi cicatriziali esofagee e di stenosi neoplastiche, esofagee e piloriche (v. anche: ESOFAGO [VI, 216]).

2. *Arresto di emorragie da rottura di varici esofagee.* – Le sonde di Sengstaken-Blakemore o di Linton rappresentano tuttora il più usato mezzo di controllo immediato di tali gravi emorragie; la loro applicazione non è sempre agevole ed efficiente e inoltre essa deve essere limitata nel tempo per non determinare danno della mucosa sottoposta alla compressione.

3. *Aspirazione continuativa dei secreti ristagnanti.* – Un sondino enterico, o più spesso gastrico, trova larga applicazione terapeutica nel controllo delle situazioni di stasi adinamica postoperatoria o di occlusioni acute.

4. *Alimentazione enterale.* – In tutte le condizioni malnutrizionali, là dove il recupero spontaneo fallisce per mancanza di appetito, per difetto di *compliance* gastrica o per situazioni locali ostacolanti, un'alimentazione per sondino riesce a supplire alle deficienze, più o meno globali, dell'alimentazione spontanea. A tale scopo, il cibo da introdurre attraverso la sonda, proporzionato nella composizione e caloricamente efficiente, deve avere la fluidità necessaria per essere introdotto senza difficoltà. Nei casi, invece, in cui le capacità digestive sono difettose (insufficienze secretive gastriche e pancreatiche, difetto di mescolamento dei cibi con gli enzimi, eccessiva velocità di transito), l'alimentazione per sondino deve fruire di miscele predigerite, già adatte per l'assorbimento digiunale (alimentazione enterale elementare).

Tecnica del sondaggio del tratto digestivo inferiore

Strumentario

Le caratteristiche delle sonde per il tratto digestivo inferiore (TDI) debbono rispondere ai fini d'impiego. Il calibro e la flessibilità debbono essere adatti a un'introduzione transanale, senza rischi di perforazione né insuccessi di penetrazione, lungo le inflessioni del rettosigma. La lunghezza è legata alle possibilità manuali di massima penetrazione e pertanto non è mai superiore ai 60 cm. La conformazione dell'estremo è idonea a un'introduzione e progressione non traumatizzanti. L'impiego diagnostico delle sonde transanali si limita al solo campo delle registrazioni manometriche ed elettromanometriche, il che comporta un'adeguata dotazione di apparecchiature predisposte per tali registrazioni (terminali elettrodici, aperture a flusso continuo, palloncini). Riguardo al TDI non hanno invece avuto alcuna pratica applicazione le sonde bioptizzanti né quelle per prelievi del contenuto colico o per ricerche citologiche.

Da non molti anni, nel TDI una tecnica d'introduzione per via orale (*end-to-end*) o attraverso un apparecchio endoscopico ha portato come conseguenza l'impiego di sonde di calibro molto ridotto, flessibili e radiopache, di lunghezza idonea (circa 3 m per le sonde *end-to-end* e 150-200 cm per quelle transendoscopiche); le zone del colon prossimale e dell'ileo sono divenute pertanto accessibili alle indagini manometriche, biochimiche e batteriologiche.

V. anche: INTESTINO TENUE E CRASSO, *esplorazione funzionale e strumentale del colon* (VII, 2230); RETTO E ANO, *semeiotica generale, fisica e strumentale* (XIII, 1136); *rettocolomanometria* (XIII, 1139).

Esecuzione del sondaggio

L'introduzione di sonde per via anale può comportare difficoltà e limitazioni, strettamente legate alla conformazione anatomica del settore anorettosigmoideo. Una conoscenza dell'orientamento «spaziale» del lume rappresenta una premessa indispensabile per evitare lesioni della parete e insuccessi; la disponibilità di dati endoscopici e radiologici sulla particolare situazione anatomica e funzionale dei singoli pazienti aggiunge elementi assai utili a una corretta progressione lungo l'ansa sigmoidea sino e oltre il superamento del giunto sigmoidocolico, senza arrecare dolori o lesioni. Il controllo radiologico o una guida endoscopica sono assai più importanti della semplice misura di penetrazione per ottenere un'esatta collocazione della sonda.

Nei s. alti, ileali e/o colici soprasigmoidei, con impiego dei sondini *end-to-end*, la manualità di esecuzione è quella riferita per i s. del TDS; la progressione avviene spontaneamente, sollecitata dai movimenti propulsivi, sino all'espulsione anale della parte più avanzata del sondino. Un ritardo di progressione, o anche l'interesse a seguire il vario procedere nei successivi settori digestivi, rende indispensabili controlli radiologici ripetuti a intervalli regolari. L'espulsione del sondino avviene abitualmente in 2-3 giorni; una volta espulso dall'ano, la sua estremità viene dotata delle apparecchiature necessarie ai fini della ricerca; si procede, infine, a un suo graduale recupero per trazione dall'alto e preciso posizionamento radiologico. Nei s. guidati endoscopicamente il sondino viene immesso nel canale operativo del colonscopio appena questo abbia raggiunto la zona di studio; successivamente va ancorato alla parete con elettrocalamite o clip e lasciato *in situ* per il tempo richiesto, senza che ciò comporti la permanenza del colonscopio.

Applicazioni diagnostiche

Le principali sono le seguenti.

1. *Studio del potere di assorbimento e/o secrezione.* – Tali indagini funzionali, nel soggetto umano sano e malato, sono di data molto recente; esse riguardano sia la zona ileale che quella colica, di fermentazione (destra) e di contenimento (sinistra). Gli scambi elettrolitici, attivi e passivi, del Na^+, K^+, Cl^- e HCO_3^-, i processi di deconiugazione e di deidrossilazione degli acidi biliari e il loro riassorbimento nell'ambito ileocolico sono di estremo interesse nella differenziazione patogenetica dei quadri diarroici, per un più completo studio delle sindromi di malassorbimento, per approfondire l'azione di molti farmaci ad azione sul TDI.

2. *Studio delle capacità digestive del colon destro.* – I processi di degradazione fermentativa batterica nel settore colico destro, l'entità dei processi di assorbimento, l'importanza della concentrazione endoluminale degli acidi organici a catena corta sulle fasi funzionali di riempimento e vuotamento della camera di fermentazione, sono tutti campi della fisiologia digestiva, ora studiabili direttamente con prelievi del contenuto colico, in varie condizioni dietetiche, nei soggetti sani e nei pazienti con malattie segmentarie di questo settore e anche con disordini motori e alterazioni del transito (colopatie funzionali).

3. *Studio manometrico ed elettromanometrico della motilità spontanea del colon.* – È noto che le registrazioni manometriche ed elettromanometriche mettono in evidenza soprattutto l'attività della muscolatura circolare, nel corso dell'attività di rimescolamento, mentre esse sono poco o niente espressive della motilità di propulsione, legata non solo alla muscolatura circolare ma anche a quella longitudinale. Tali indagini, di semplice esecuzione nel sigma ma richiedenti s. più complessi tecnicamente nei settori colici soprasigmoidei, hanno trovato il loro campo di applicazione elettivo nello studio della patologia funzionale e organica (colopatie funzionali, stipsi, diverticulosi e malattia diverticolare, malattie infiammatorie); esse sono state anche mezzo di studi farmacologici e fisiologici sugli effetti dell'innervazione estrinseca, vagale e simpatica e sull'azione di molte sostanze attive in questo settore digestivo.

4. *Studio dei meccanismi di evacuazione, di compliance rettale e di continenza anale.* – Queste indagini, di semplice esecuzione, con sonde munite di palloncini di differente calibro, hanno contribuito validamente alle conoscenze attuali di un settore funzionale solo apparentemente semplice e che trova motivi di deregolazione nella stipsi di tipo dischettico, infantile e senile, nella patologia anorettale e, in modo particolare, nelle situazioni postoperatorie (interventi sullo sfintere anale, resezioni rettocoliche con o senza *reservoirs* capaci di attenuare i conseguenti disordini funzionali).

Applicazioni terapeutiche

L'introduzione di sonde di grosso calibro è stata ed è tuttora largamente usata, a scopo deflatorio o per introdu-

zione di liquidi di lavaggio o di stimolo evacuatorio, in molte situazioni funzionali e organiche con stasi colica bassa, con o senza distensione addominale. L'introduzione di sonde lunghe è inoltre usata, almeno come tentativo terapeutico, per superare situazioni occlusive, da rotazione sull'asse o da invaginazione, o per attenuare le stasi da stenosi organica.

Preparazione del paziente

Nelle manovre invasive che caratterizzano i vari tipi di s. sopra esposti, è estremamente importante non trascurare la situazione psichica del paziente, che affronta una manovra non bene conosciuta e temuta nei suoi riflessi momentanei di sofferenza e nei riflessi a distanza suscitati sia dall'apporto diagnostico che dagli effetti terapeutici. È necessario pertanto cercare di chiarire tutti gli aspetti tecnici, cercando di minimizzare lo stato di apprensione e di ottenere la massima collaborazione possibile.

Nelle indagini funzionali è anche di particolare importanza tenere nel dovuto conto l'interferenza da parte di farmaci impiegati nell'esecuzione pratica del s. (ansiolitici, spasmolitici, neurolettici), cercando di limitarne comunque l'impiego e i dosaggi allo stretto indispensabile. La pratica stessa del s. incide d'altronde sulle risposte funzionali, secretive, motorie, irrorative, dei settori digestivi invasi; di esse si deve tener conto nello stabilire i tempi di adattamento e i tempi di tolleranza degli apparecchi introdotti. Tutte queste interferenze sono ovviamente meno rilevanti quando l'attività digestiva viene studiata in condizioni di massima sollecitazione farmacologica e quando lo scopo del s. è di natura istologica, citologica, batteriologica, etc.

Nella preparazione del paziente rientra, infine, l'allontanamento di tutti i fattori capaci di influire sulle risposte funzionali, quali la presenza di ingesti ristagnanti; i s., infatti, richiedono adeguati tempi di digiuno ed eventuali manovre di lavaggio preliminare, a meno che non sia proprio il contenuto digestivo l'oggetto della ricerca per s.

Controindicazioni

I s., come ogni pratica di tipo invasivo, sollevano controindicazioni di carattere generale, quali le gravi situazioni cardiocircolatorie, le insufficienze respiratorie e in genere tutte le condizioni di grave compromissione organica. In tutte queste situazioni, i motivi di urgenza, di indispensabilità o anche di efficacia terapeutica possono prevalere sulle remore e sugli eventuali rischi. In assenza di questi motivi, le controindicazioni andranno rispettate e l'indagine sarà differita o abbandonata definitivamente.

Esistono inoltre controindicazioni locali ben note e accettate. Nel TDS vanno rammentate le lesioni acute da ingestione di sostanze chimiche o da ustioni termiche (salvo imprescindibili necessità di terapia precoce preventiva), le situazioni postoperatorie recenti, là dove le suture possono dare una riduzione del lume, le stenosi organiche serrate, i grossi diverticoli del giunto faringoesofageo, le varici esofagee in fase di rottura (salvo proprio l'applicazione di sonde tamponanti) e le gravi micosi dei soggetti defedati e immunodeficienti. Nel TDI vanno tenute presenti le fasi iperacute e gravi delle malattie infiammatorie, con rischi di perforazione per ridotta resistenza della parete, le situazioni di interessamento peritoneale (salvo possibili interventi terapeutici per sonda), le stenosi organiche serrate, infiammatorie e neoplastiche.

Bibliografia

Baron J. H., Moody F. G., *Buttersworth's Gastroenterologic Progress, I. Foregut*, 1981, Buttersworth, London.
Drossman-Manual of Diagnostic Procedures in Gastro-enterology, 1983, Raven, New York.
Duthie H. L., *Clin. Gastroenterol.*, 1982, **11**, 621.
Go V. L. W., Di Magno E. P., *Clin. Gastroenterol.*, 1984, **13**, 701.
Itoh Z. *et al.*, *Clin. Gastroenterol.*, 1982, **11**, 497.
Johnson L. R., *Physiology of Gastrointestinal Tract*, 1981, Raven, New York.
Piper D. W., *Clin. Gastroenterol.*, 1978, **7**, 247.
Sircus W., Smith A. N., *Scientific Foundations of Gastroenterology*, 1980, Heineman, London.
Vantrappen G. *et al.*, *Clin. Gastroenterol.*, 1982, **11**, 459.

GIORGIO NAVA

SONNAMBULISMO

F. *somnambulisme; noctambulisme.* - I. *somnambulism; sleepwalking.* - T. *Nachtwandeln; Somnambulismus.* - S. *somnambulismo.*

Definizione e cenni storici

Il sonnambulismo è un disturbo del sonno (v.): il sonnambulo compie, pur continuando a dormire, gesti complessi fino, ma non sempre, ad alzarsi dal letto e camminare; non conserva nessun ricordo dell'episodio. J. de Ajuriaguerra ne dà questa definizione sintetica: «automatismo ambulatorio del sonno, euprassico e amnesico» (1974).

L'*ICD-9* (*International Statistical Classification of Diseases*, pubblicata nel 1978 dall'O.M.S.) pone il s. fra «sintomi o sindromi speciali non classificati altrove» nella categoria «disturbi specifici del sonno» (307.4).

Il *DSM-III* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, proposto nella sua terza edizione dall'American Psychiatric Association nel 1980) lo classifica fra i «disturbi che iniziano abitualmente nell'infanzia, fanciullezza o adolescenza» (307.46).

Il s. è, da tempo, un fenomeno distinto dall'epilessia psicomotoria e dagli stati crepuscolari isterici con i quali era stato a lungo confuso. È caduta anche l'antica idea che fosse sostenuto da sogni: interviene infatti, di regola, in fase non REM (v. SOGNO).

L'interesse per il s. è in deciso declino dopo la fortuna conosciuta nei secc. XVIII e XIX (H. F. Ellenberger, 1970).

Alla fine del Settecento il s. era il punto focale di tutte le analisi, psicologiche e filosofiche, dell'immaginazione. I lavori letterari sul s. si moltiplicarono fino alla «Caterina di Heilbronn» di Kleist (1808). Puységur suscitò scalpore quando dichiarò che era possibile indurre artificialmente il s. e usarlo per studiare i segreti della mente.

Nella storia della prima psichiatria dinamica il s. spontaneo e il suo corrispettivo indotto (l'ipnosi) hanno avuto il ruolo di *malattia paradigmatica*, come la paralisi progressiva e l'afasia nella storia della psichiatria organicista.

Epidemiologia

Il s. è più frequente nei maschi. Inizia, di solito, fra i 6 e i 12 anni. Gli adulti che soffrono di s. hanno avuto, in genere, episodi anche da bambini; le recidive si verificano fra i 20 e 40 anni.

La prevalenza del s. è valutata fra l'1 e il 6% della popolazione infantile, ma il 15% dei bambini presenta almeno un episodio isolato. Negli adulti, il s. è molto più raro.

Il s. è più frequente tra i familiari dei bambini sonnambuli che nella popolazione generale. I familiari, inoltre, tendono a essere «dormitori profondi».

Gli episodi capitano più facilmente dopo fatiche, stress, cambiamenti d'ambiente, farmaci sedativi.

I disturbi epilettici, le infezioni del S.N.C. e i traumi sono fattori di predisposizione.

Digitiz

Clinica

Gli episodi di s. capitano, di regola, nella prima parte della notte: dopo la prima mezz'ora di sonno ed entro le prime 3 h (sonno non REM). Durano alcuni minuti, difficilmente più di 1/2 h.

Benché il termine s. significhi etimologicamente «camminare nel sonno», non sempre si arriva alla fase della deambulazione: a volte il sonnambulo si limita a sedersi sul letto e a compiere qualche movimento ripetitivo come tirare le coperte. Altre volte si alza, con gli occhi aperti, lo sguardo fisso, il volto inespressivo, scende dal letto e cammina, con andatura incerta; può compiere gesti complessi come aprire una porta, andare in bagno, mangiare. Il sonnambulo vede ed evita o prende gli oggetti, ma la sua coordinazione motoria è scarsa. È una leggenda la sicurezza dei suoi movimenti: al contrario, gli incidenti occasionali costituiscono il rischio maggiore del sonnambulo.

L'episodio può terminare in 3 modi: con un risveglio spontaneo seguito da qualche minuto di disorientamento; con il ritorno a letto senza risveglio; con lo sdraiarsi da qualche parte e continuare a dormire. In ogni caso non resta alcun ricordo dell'episodio.

Durante l'episodio di s. è molto difficile svegliare il soggetto o comunicare con lui. Il sonnambulo, invece, talora parla da solo, articolando male le parole.

Comportamenti aggressivi verso persone o clastici verso cose sono eccezionali.

La quantità totale di sonno e il suo ciclo sono risultati simili nei sonnambuli e nei bambini normali (J. de Ajuriaguerra, 1974).

L'episodio si verifica, di regola, in fase di sonno non REM, stadi 3 e 4, attività elettroencefalografica delta, quando è meno probabile un'attività onirica. All'EEG, le onde diventano, di solito, più ampie subito prima dell'episodio; talora, invece, si appiattiscono. Appena comincia la deambulazione, compare nel tracciato un misto di stadi non REM e di attività alfa.

Diagnosi e prognosi

Indichiamo 5 problemi più comuni di diagnosi differenziale: 1) epilessia psicomotoria (v. EPILESSIA): l'epilettico, di solito, ha attacchi anche diurni; in quelli notturni è eccezionale che torni a letto senza svegliarsi; 2) fughe psicogene; rare nei bambini, iniziano di solito da svegli e durano di più; 3) *pavor nocturnus* (v.): in questa sindrome vi sono segni drammatici di terrore che mancano nel s.; 4) «ubriachezza da sonno» (lunga transizione dal sonno alla veglia subito dopo il risveglio): capita al mattino, a differenza del s., e presenta più spesso comportamenti aggressivi; 5) automatismi confusionali notturni degli anziani: dovuti a una messa in atto del contenuto emotivo dei sogni in stato di semincoscienza (M. Shepherd-O. L. Zangwill, 1983).

Il s. non è pericoloso se non per gli eventuali incidenti. I bambini che lo presentano non hanno, in genere, disturbi psicopatologici rilevanti. Uno studio di Kales *et al.* (1966) trova nei bambini sonnambuli componenti ansiose e depressive ma mai tratti psicotici. Al contrario Sours (1963) ha descritto gravi nevrosi, disturbi psicotici o *borderline* in sonnambuli adulti. Questi dati classici sono confermati dalla letteratura più recente.

È stato osservato, invece, che fra i bambini sonnambuli sono più frequenti che nel resto della popolazione infantile altri disturbi episodici associati al sonno profondo non REM (enuresi funzionale e *pavor nocturnus*, da non confondere con gli «incubi notturni» del sonno REM).

Il s. dei bambini dura, di solito, qualche anno. Quando ricompare in età adulta, dopo i 20 anni, tende alla cronicità.

Terapia

I genitori tendono a preoccuparsi poco del s., salvo la paura degli incidenti. Alcuni reagiscono con punizioni. I bambini, da parte loro, soffrono poco o nulla per questo problema, a differenza di quanto accade nell'enuresi funzionale.

L'imipramina è ancora tra i farmaci più usati, con qualche successo, di solito transitorio.

I bambini, in genere, guariscono crescendo, senza bisogno di terapie particolari. Sono utili misure di prevenzione degli incidenti. Per gli adulti, è quasi sempre opportuna una valutazione psicopatologica completa del singolo caso.

Bibliografia

Ajuriaguerra J. de, *Manuel de psychiatrie de l'enfant*, 1974, Masson, Paris.
American Psychiatric Association, *DSM-III*, 1980, A.P.A., Washington D. C.
Ellenberger H. F., *The Discovery of the Unconscious*, 1970, Basic Books, New York.
Kales A., Poulson M. *et al.*, *Arch. Gen. Psychiatry*, 1966, **14**, 595.
Shepherd M.-Zangwill O. L., *Handbook of Psychiatry*, 1983, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
Sours J. A., *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1963, **137**, 525.
WHO, *ICD-9*, 1978, WHO, Geneva.

MASSIMO CUZZOLARO

SONNO

F. *sommeil*. - I. *sleep*. - T. *Schlaf*. - S. *sueño*.

SOMMARIO GENERALE

FISIOLOGIA

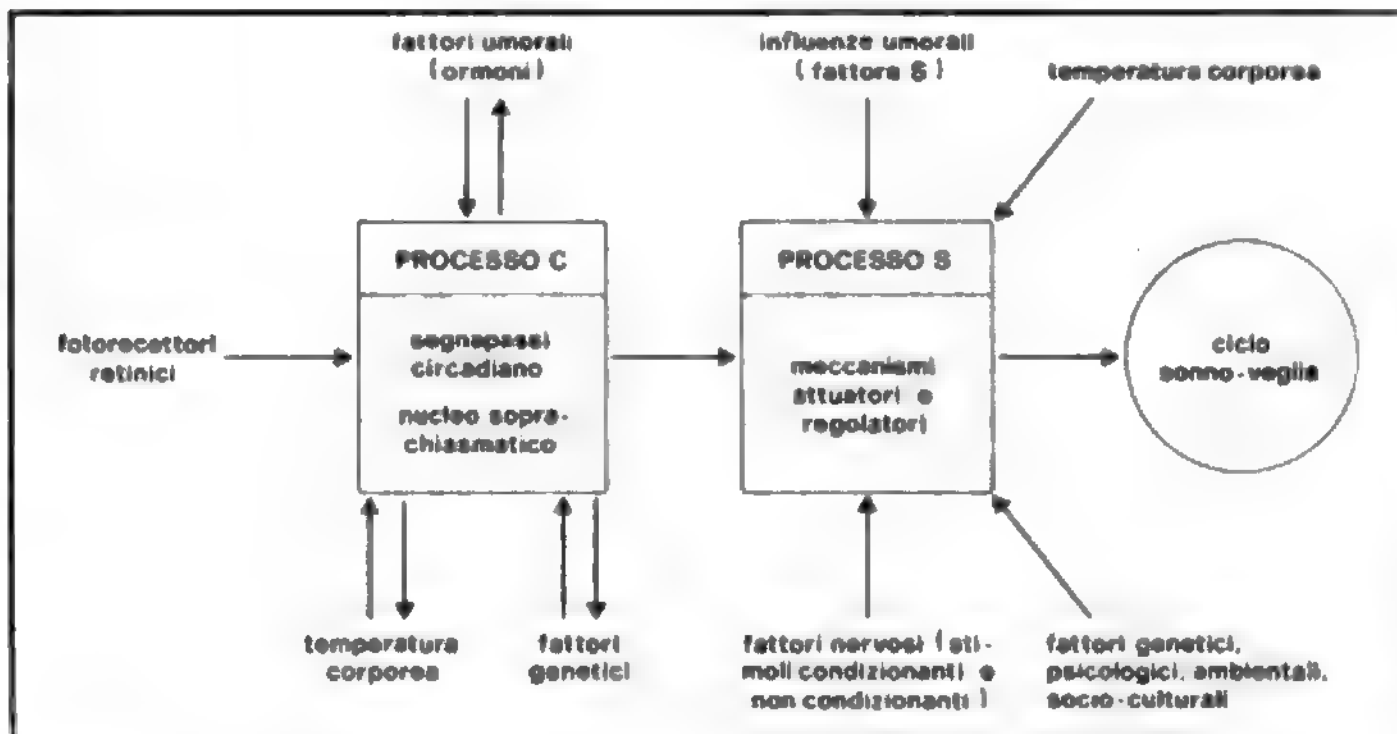
SOMMARIO

Considerazioni generali

Il sonno è stato definito da H. Pièron (1913) come quello stato fisiologico periodicamente necessario, con una periodicità relativamente indipendente dalle condizioni esterne, e caratterizzato da una interruzione dei complessi rapporti sensomotori che tengono unito il soggetto al suo ambiente.

La fisiologia del s. deve essere trattata in relazione alla fisiologia della veglia, considerato che i dati della ricerca neurobiologica permettono oggi di definire il s. e la veglia come funzioni del S.N.C. differenti, ma correlate, attribuibili a complessi sistemi operativi che producono stati elettrobiologici e comportamentali in continua trasfor-

Digitized by Google

Fig. 1. Diagramma schematico dei due processi fondamentali che producono e regolano il ciclo sonno-veglia. Il processo circadiano, collegato all'attività del nucleo soprachiasmatico, è sotto l'influenza di fattori genetici, ormonali, stimoli luminosi e temperatura corporea. Esso guida i meccanismi esecutivi e regolatori del s. che sono sotto l'influenza di numerosi fattori e che determinano il ciclo sonno-veglia. Processo C e processo S regolano insieme la ciclicità del sonno-veglia.

mazione e aggiustamento. Questi sistemi costituiscono quel che possiamo chiamare *un apparato di organizzazione, esecuzione e regolazione del ciclo sonno-veglia* (fig. 1), e si identificano in due fondamentali processi collegati l'uno al *pacemaker* circadiano (processo C), l'altro a meccanismi esecutivi e regolatori del s. non REM e REM (processo S). Varie esperienze suggeriscono che il processo C ha luogo nell'ipotalamo anteriore (nucleo soprachiasmatico), sede di un *pacemaker* circadiano che organizza il ciclo sonno-veglia, mentre il processo S coinvolge sistemi operativi centrali più complessi bulbo-ponto-mesencefalici, diencefalici e corticali. La fig. 1 dà un'idea molto schematica dei due processi che presiedono all'organizzazione e all'esecuzione e regolazione del ciclo sonno-veglia.

Il *processo C, organizzatore del ciclo sonno-veglia* è collegato al *pacemaker* circadiano localizzato nel nucleo soprachiasmatico, nell'ipotalamo anteriore. Tale *pacemaker* è relativamente autonomo in quanto opera anche separato dalle varie afferenze. Esso è però sensibile: *a*) a segnali esterni di scansione del tempo, collegati a stimoli sensoriali come il ciclo luce-oscurità; *b*) a stimoli interni come ormoni o temperatura; *c*) a fattori genetici.

Il *processo S, esecutore e regolatore del ciclo sonno-veglia*, comprende: *a*) strutture e circuiti nervosi bulbo-ponto-mesencefalici, diencefalici e corticali che partecipano ai meccanismi della sincronizzazione e desincronizzazione elettroencefalografica; *b*) vie neurochimiche che usano trasmettitori specifici (serotonina, acetilcolina, noradrenalina, etc.).

Questo processo è molto sensibile a influenze nervose (stimoli sensoriali condizionanti e incondizionanti) e umorali (fattore S dipendente dalla veglia), a fattori genetici, ambientali e socioculturali, alla situazione psichica del soggetto e alla circadianità del processo C.

I processi S e C possono essere considerati separati, anche se il secondo, il *pacemaker* circadiano, partecipa alla attivazione del primo.

La propensione al s., secondo questo modello, corrisponde alla somma delle influenze provenienti dal processo C e dal processo S, cioè sarebbe la risultante di influenze provenienti dai due processi, tendenti sincronicamente all'induzione del s. Condizioni particolari (cambio di fuso orario, turni di lavoro) o patologiche (insonnie di natura organica o psichica, stati depressivi) possono alterare il sincronismo dei due processi e indurre quindi alterazioni nella comparsa e nella durata del ciclo sonno-veglia. C'è da considerare che nell'uomo, per es., la stimolazione dei recettori retinici sembra avere un minor valore nel guidare il *pacemaker* circadiano rispetto ad animali inferiori, mentre assumono importanza maggiore fattori mentali, ambientali e socioculturali.

Fisiologia del sonno e della veglia

La fisiologia del s. nasce negli anni '20 con I. P. Pavlov che riuscì a indurre il s. nell'animale da esperimento in seguito a stimolazione condizionante ripetuta, non seguita da rinforzo.

Lo studioso considerò il s. come un *fenomeno attivo* dovuto a un processo di *inibizione interna* che, iniziato nell'area corticale specifica per lo stimolo usato, si estendeva a macchia d'olio sulla restante parte del mantello corticale e interessava solo secondariamente le strutture sottocorticali. Più tardi, negli anni '40, Hess confermò il ruolo attivo del sistema nervoso nella genesi del s. dopo aver dimostrato che era possibile indurre s. comportamentale nel gatto per stimolazione elettrica della massa intermedia del talamo.

Nel 1929, M. K. Kleitman propose invece l'ipotesi del s. come *fenomeno passivo*, dovuto a deafferentazione sensoriale, un'ipotesi, questa, che trovava conferma nelle esperienze di Bremer (1938). Dopo la sezione del tronco a livello intercollicolare, che isola il telencefalo e il diencefalo dalle strutture più caudali e taglia tutte le vie sensoriali tranne quella ottica e quella olfattiva (preparato *cerveau isolé*), Kleitman osservava un quadro elettroencefalografico, vegetativo e comportamentale paragonabile al s. L'EEG del *cerveau isolé* è, infatti, caratterizzato da *sincronizzazione* (con onde lente di elevato voltaggio, a forma di fuso). Gli aspetti vegetativi consistono in miosi (fig. 2) e respiro regolare. Il s. irreversibile del *cerveau isolé* fu interpretato da Bremer come dovuto a *deafferentazione sensoriale*, per interruzione delle grandi vie corticipete decorrenti nel tronco encefalico e successiva caduta del «tono» corticale.

Nel 1949 le esperienze di Moruzzi e Magoun dimostrarono che la stimolazione elettrica della formazione reticolare del tronco è capace di produrre un quadro di desincronizzazione elettroencefalografica tipico della veglia. La ricerca successiva ha dimostrato che la desincronizzazione è ottenibile anche nel *cerveau isolé* per stimolazione reticolare rostralmente alla sezione mesencefalica e, nell'animale libero di muoversi, si accompagna a reazioni comportamentali e vegetative di risveglio e di allerta.

Le esperienze di Lindsley *et al.* (1950), dimostrarono, inoltre, che la lesione limitata alle vie sensoriali non impediva il ritmico alternarsi del s. e della veglia mentre la lesione limitata alla reticolare del tronco produceva un quadro paragonabile a quello del *cerveau isolé*. Sulla base di queste osservazioni la *teoria reticolare* veniva a sostituirsi a quella della deafferentazione. Ambedue le teorie, però, consideravano il s. come un fenomeno passivo. Per la teoria reticolare, infatti, il s. interveniva per caduta di «tono» dei neuroni reticolari della veglia, vuoi per fatica o per deafferentazione sensoriale, vuoi per modificazioni biochimiche indotte dalla veglia prolungata.

ed by Google

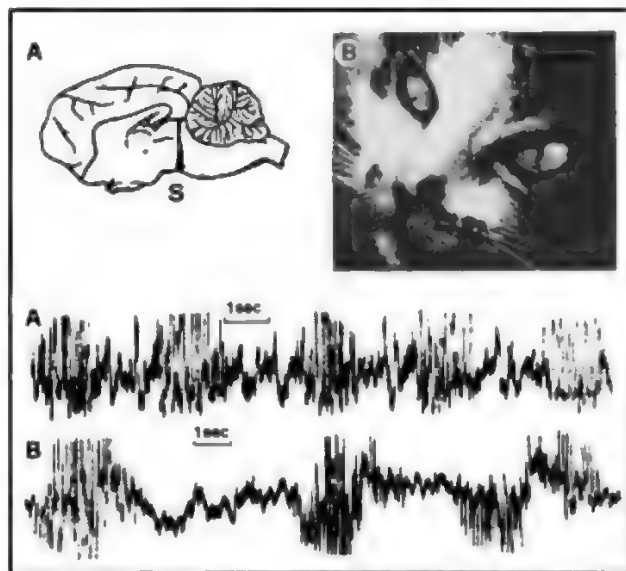



Fig. 2. *Cerveau isolé* di Bremer. *In alto* è indicato in *A* il livello della sezione del tronco (S) (intercollicolare); in *B* è mostrata la pupilla miotica in seguito alla sezione del tronco. *In basso*, *A* mostra il tracciato del *cerveau isolé* caratterizzato da onde lente e fusi, e *B* l'attività elettrica di un altro animale con cervello intatto, in seguito a somministrazione di un barbiturico. Da notare la somiglianza tra il tracciato EEG nel *cerveau isolé* e quello dell'animale in narcosi da barbiturico. (*Da Bremer F., 1938*).

Le esperienze compiute alla fine degli anni '50 sul preparato con sezione completa del tronco a livello pontino (*preparato mediopontino pretrigeminale*) (Batini *et al.*, 1959) e sul preparato con *emisezione mediopontina pretrigeminale* (Cordeau e Mancia, 1959) dimostravano l'esistenza nel tronco di strutture reticolari caudali *sincronizzanti e ipnogene*, capaci di intervenire attivamente nel processo del s. Infatti il preparato mediopontino pretrigeminale presentava desincronizzazione persistente e insonnia comportamentale per la maggior parte del tempo di registrazione, mentre l'emisezione mediopontina pretrigeminale rendeva l'emisfero ipsilaterale al taglio persistentemente desincronizzato mentre permetteva un ritmico alternarsi di sincronizzazione e desincronizzazione solo sull'emisfero controlaterale alla sezione pontina, connesso con le strutture reticolari caudali. Varie esperienze di natura farmacologica confermavano più tardi il ruolo sincronizzante e ipnogeno delle strutture caudali bulbopontine.

L'azione ascendente sincronizzante di queste strutture può esercitarsi attraverso vari meccanismi che possono essere riassunti in: *a*) facilitazione delle strutture e circuiti rostrali sincronizzanti (*pacemaker* talamico); *b*) inibizione delle strutture e circuiti rostrali desincronizzanti (reticolare mesencefalica).

Esperienze di stimolazione di nervi cutanei (fibre del gruppo II) producevano addormentamento dell'animale attraverso la facilitazione delle strutture reticolari bulbopontine ipnogene, mentre la stimolazione di fibre nocicettive (gruppo III) causava risveglio per attivazione della reticolare rostropontina e mesencefalica (Pompeiano e Sweet, 1962). Anche la stimolazione visiva ripetitiva nel preparato mediopontino pretrigeminale induceva aumento della sincronizzazione e del s., suggerendo quindi una azione inibitoria dello stimolo sui neuroni reticolari rostropontini e mesencefalici (Mancia *et al.*, 1959).

L'ipotalamo, come struttura essenziale del processo esecutivo del s., era già stato preso in considerazione dalla clinica (Von Economo, 1926) e da più vecchi lavori sperimentali (Nauta, 1946). Le esperienze di Sterman e Clemente (1962) dimostravano che la stimolazione elettrica di regioni basali preottiche dell'ipotalamo anteriore nell'animale libero di muoversi era in grado di indurre s. comportamentale ed elettroencefalografico. La lesione delle stesse aree preottiche induceva, invece, una riduzione globale delle varie fasi del s. elettroencefalografico e insonnia comportamentale. La stimolazione elettrica dell'ipotalamo posteriore produceva desincronizzazione elettroencefalografica e risveglio comportamentale, insieme a effetti vegetativi di tipo ortosimpatico caratteristici dello stato di allerta (fig. 3), mentre il raffreddamento delle stesse regioni induceva sincronizzazione e s. (fig. 4) (Naquet *et al.*, 1965).

Dati elettrofisiologici suggeriscono che le strutture basali preottiche dell'ipotalamo anteriore sono funzionalmente connesse con i neuroni sincronizzanti caudali del tronco, mentre l'ipotalamo posteriore presenta una analoga connessione con i neuroni reticolari rostropontini e mesencefalici (Mancia *et al.*, 1976).

Sistema sincronizzante del sonno

Sulla base dei vari dati sperimentali è possibile proporre un circuito operativo encefalico capace di produrre sincronizzazione elettroencefalografica e s. comportamentale. Il sistema può essere attivato a partenza dalle regioni basali preottiche, le quali, attraverso un circuito che può coinvolgere la corteccia sensomotoria, inducono un reclutamento dei neuroni sincronizzanti caudopontini e bulbari.

Le regioni caudali del tronco, così attivate, possono indurre sincronizzazione elettroencefalografica e restringimento del campo di coscienza fino al s. attraverso almeno 3 vie (fig. 5): *a*) una via ascendente che entra in fase, facilitandole, con le sequenze sinaptiche (EPSP-IPSP) dei neuroni mediotalamici (nuclei intralaminari e della linea mediana) che guidano l'attività del mantello neocorticale, sincronizzandola; *b*) una via extratalamica che può indurre sincronizzazione direttamente sui neuroni corticali; *c*) una via ascendente con funzioni inibitorie sul sistema desincronizzante della veglia. Un'analoga azione inibitoria su questo sistema è stata descritta a partenza dalle regioni basali preottiche (fig. 5).

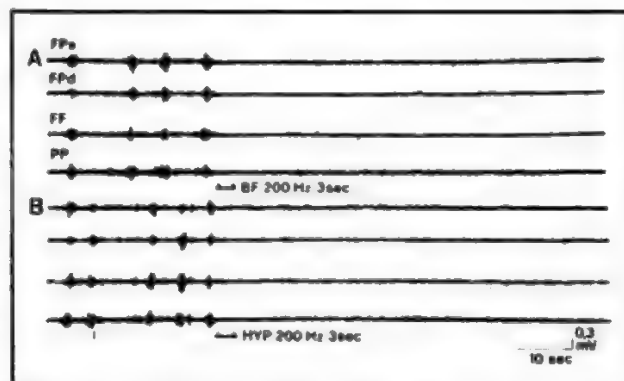
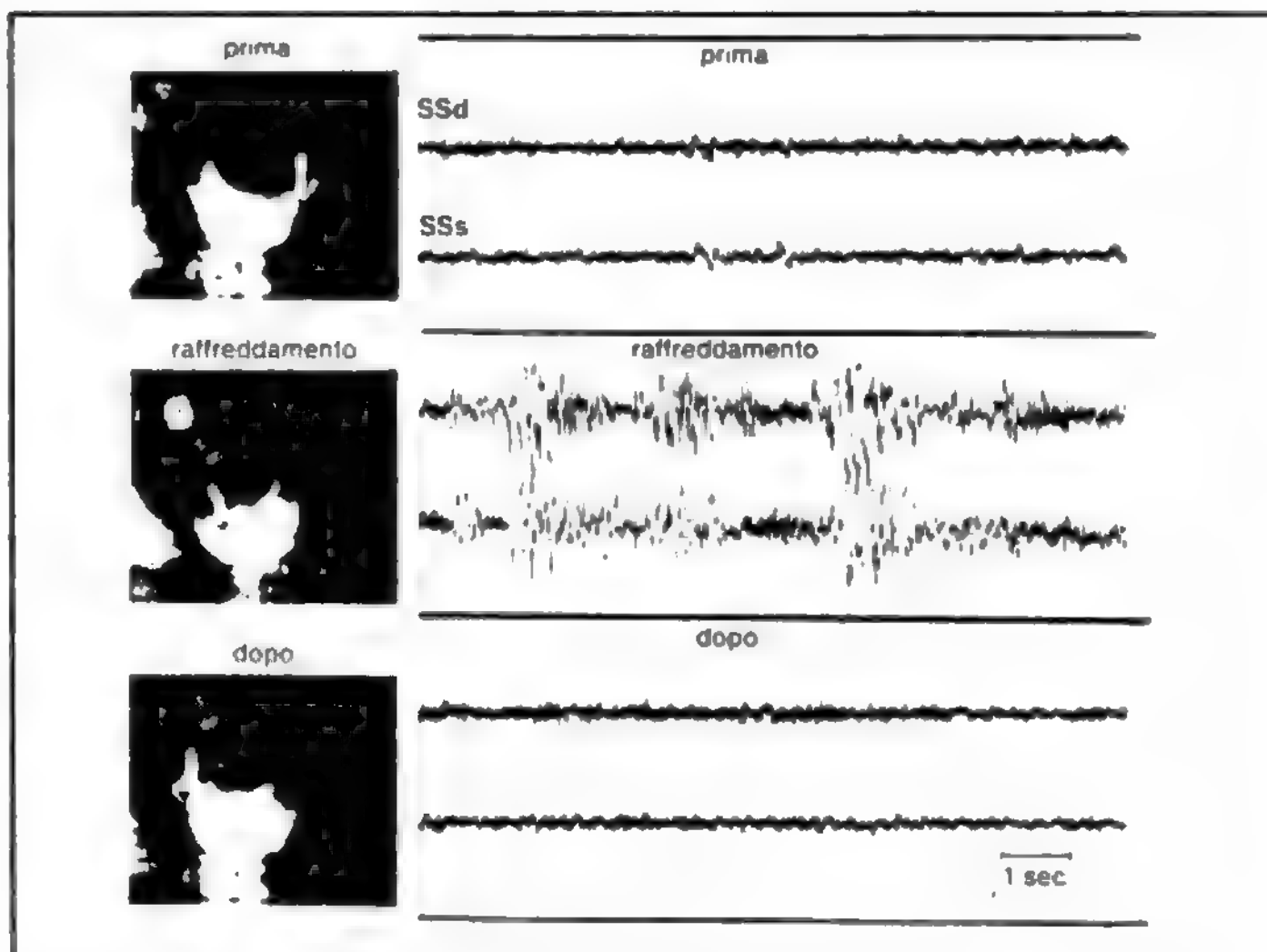



Fig. 3. Preparato *cerveau isolé* cronico (16 giorni dopo l'intervento). L'EEG è intensamente sincronizzato e viene desincronizzato per stimolazione ad alta frequenza delle regioni basali preottiche (*A*) e ipotalamiche posteriori (*B*). FPs) Frontoparietale sinistro; FPd) frontoparietale destro; FF) frontofrontale; PP) parietoparietale; BF) regioni basali preottiche; HYP) ipotalamo posteriore. (*Da Belardetti F., Borgia R., Mancia M., 1977*).

Digitized by Google

Fig. 4. Effetto del raffreddamento delle regioni ipotalamiche posteriori (fino a 10-20 °C) sull'EEG di gatto. Notare la sincronizzazione durante il raffreddamento. SSd e SSs indicano la registrazione elettroencefalografica dalle regioni somatosensoriali rispettivamente destra e sinistra. (*Da Naquet et al., 1965*).

Anche la corteccia sensomotoria può facilitare la sincronizzazione attraverso i neuroni reticolari caudali ipnogeni. Questa osservazione suggerisce che la corteccia può avere un ruolo attivo nel processo stesso dell'addormentamento.

Recenti osservazioni sperimentali lasciano pensare che nel sistema nervoso di animali insonni possa accumularsi un fattore ipnogeno di natura polipeptidica, denominato *fattore S* (v. sotto). È possibile che tale fattore operi attraverso le strutture ipotalamiche anteriori facilitando quindi la messa in funzione dei circuiti sincronizzanti precedentemente descritti.

Sistema desincronizzante della veglia

Le strutture reticolari rostromesencefaliche e ipotalamiche posteriori costituiscono i circuiti capaci, attraverso un loro sinergismo funzionale, di indurre e mantenere lo stato di veglia (fig. 6).

Il sistema desincronizzante controlla l'attività elettrica corticale attraverso vari meccanismi: *a*) una via reticolotalamica che, attraverso una facilitazione o un'inibizione dei neuroni mediotalamici (nuclei intralaminare e della linea mediana), è in grado di alterare le sequenze sinaptiche sincronizzanti; *b*) una via diretta capace di attivare i meccanismi intracorticali della desincronizzazione.

Il meccanismo intratalamico della desincronizzazione è essenzialmente legato a una rottura della sequenza a opera della reticolare mesencefalica. Il meccanismo intracorticale della desincronizzazione e della veglia è legato a un processo a valanga, in cui sono coinvolti interneuroni facilitatori e inibitori. Il risultato di questo processo, che dagli strati più superficiali si porta verso gli strati più pro-

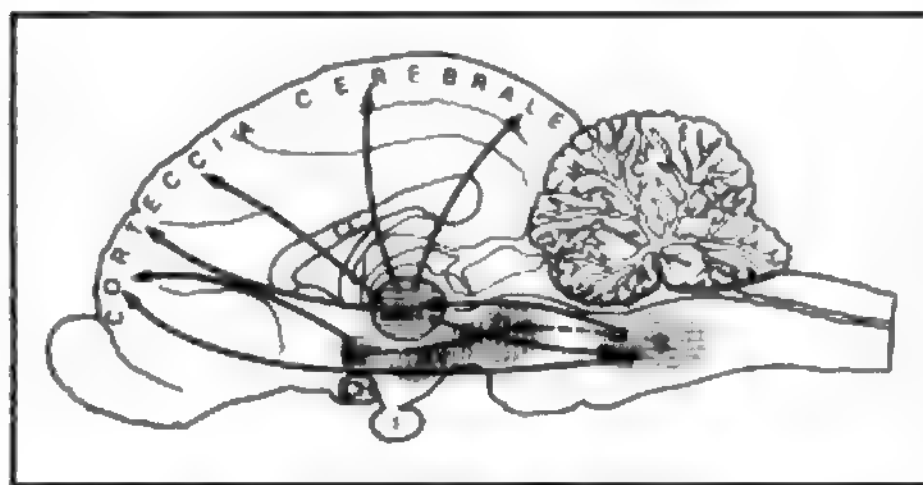



Fig. 5. Disegno schematico che rappresenta le più importanti vie dei sistemi ipnogeni e sincronizzanti. Linee continue: facilitazione. Linee tratteggiate: inibizione. S) Strutture reticolari sincronizzanti bulbopontine; BF) aree basali preottiche; CH) chiasma ottico; I) ipofisi; Mth) nuclei talamici intralaminari e della linea mediana; C) cervelletto; CC) corpo calloso; HY) ipotalamo; D) strutture reticolari desincronizzanti. Per ulteriori spiegazioni, cfr. testo. (*Da Mancia M., 1980*).

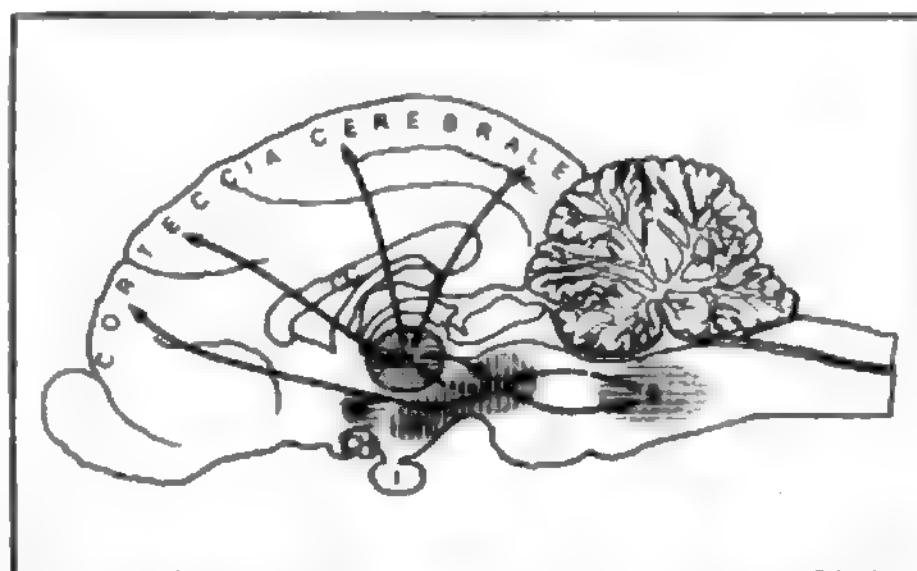



Fig. 6. Disegno schematico che rappresenta le più importanti vie dei sistemi risveglianti e desincronizzanti. Linee continue: facilitazione. Linee tratteggiate: inibizione. Significato dei simboli: come la figura precedente. Per ulteriori informazioni, cfr. testo. (*Da Mancia M., 1980*).

Digitized by Google

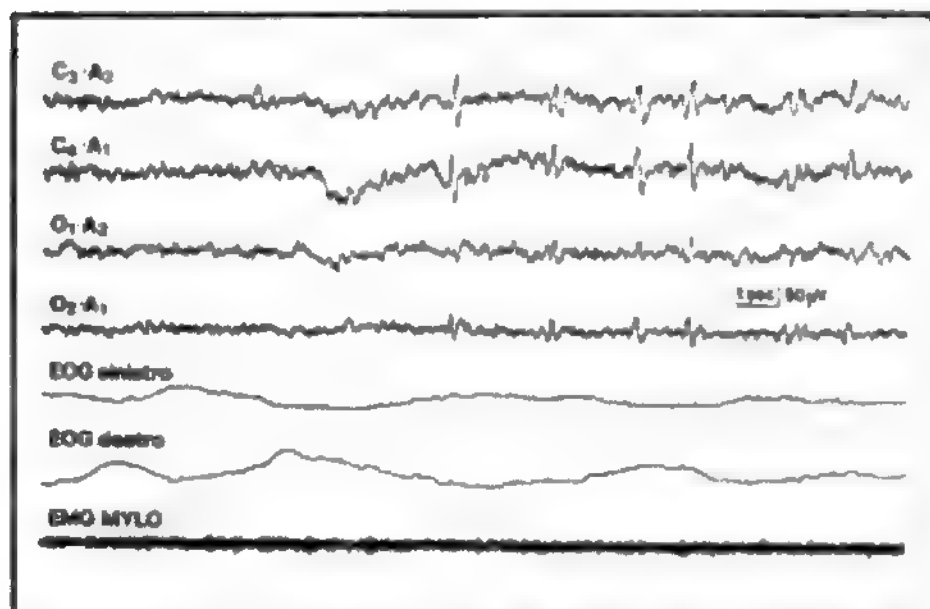



Fig. 7. Registrazione poligrafica da varie aree corticali della prima fase di s. non REM in soggetto adulto. Le sigle C_3-A_2, C_4-A_1, O_1-A_2, O_2-A_1 si riferiscono alla disposizione degli elettrodi (v. ELETTROENCEFALOGRAFIA). EOG) Elettro-oculogramma; EMG MYLO) elettromiogramma del muscolo miloioideo. (*Da Franceschi et al., 1984, modificata*).

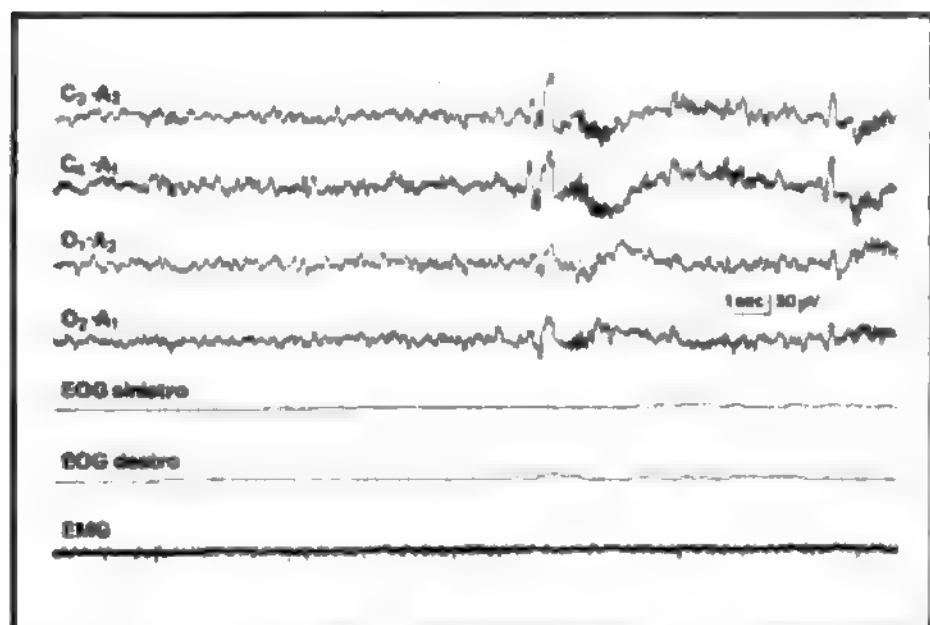



Fig. 8. Registrazione poligrafica di fase 2 di s. non REM di soggetto adulto, sano. EOG) Elettro-oculogramma; EMG) elettromiogramma. (*Da Franceschi et al., 1984, modificata*).

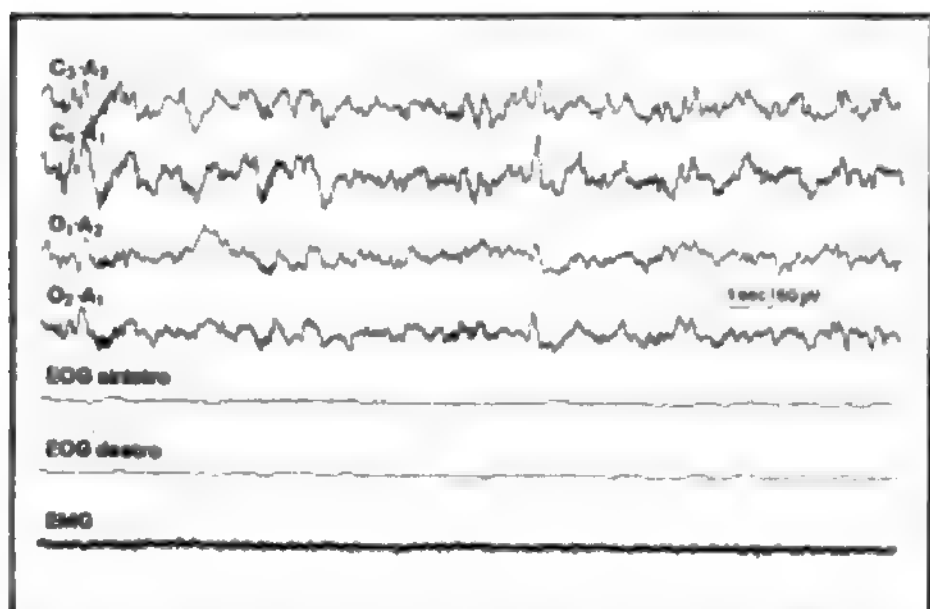



Fig. 9. Registrazione poligrafica di fase 3 di s. non REM di soggetto adulto, sano. EOG) Elettro-oculogramma; EMG) elettromiogramma. (*Da Franceschi et al., 1984, modificata*).

fondi, è una depolarizzazione delle cellule piramidali lente e una disfacilitazione seguita da eccitazione delle piramidali rapide.

Le fasi del sonno

Per molto tempo, e fino alle osservazioni di Aserinsky e Kleitman (1953) e alle esperienze di Jouvet (1962), il s. era considerato un processo relativamente omogeneo e la sincronizzazione elettroencefalografica, con onde θ e δ di vario voltaggio e fusi, il suo equivalente elettrofisiologico.

Successivamente, si è imposta la necessità di differenziare, nell'ambito di un intero periodo di s., diverse fasi con aspetti elettrofisiologici, sensomotori e vegetativi diversi.

Nell'animale da esperimento l'addormentamento e il s. sono caratterizzati da un progressivo aumento della sincronizzazione, con la comparsa di onde lente e fusi, miosi, ridotto tono muscolare antigravitario, attività cardiaca e respiro ritmico e regolare. Saltuariamente questa attività sincrona del s. è interrotta da episodi in cui l'animale, pur rimanendo comportamentalmente addormentato, presenta un'improvvisa desincronizzazione dei ritmi elettroencefalografici (s. desincronizzato), paradossalmente simili al tracciato della veglia (s. paradosso), compaiono movimenti oculari rapidi, isolati e a gruppi (sonno REM: *Rapid Eye Movements*), atonia muscolare, scosse mioclониche alle estremità distali degli arti, «burrasche» vegetative, caratterizzate da respiro superficiale e aritmico, aritmie cardiache con extrasistoli e cadute della pressione arteriosa sistemica, tutti fenomeni che si rendono più evidenti in relazione con gli episodi di REM. Di questa fase di s. e dei meccanismi neurofisiologici che la generano parleremo in seguito.

Nell'uomo, durante un episodio di s. notturno, sono registrabili fasi caratterizzate da un progressivo rallentamento del tracciato elettroencefalografico e modificazioni somatiche e vegetative. Le fasi di s. sono state chiamate S1, S2, S3, S4 e SR (s. REM) (Franceschi *et al.*, 1984). La prima fase del s. (S1) (fig. 7) è caratterizzata da diminuzione dell'attività α, comparsa di attività θ, lieve caduta del tono muscolare antigravitario, assenza di movimenti oculari rapidi, presenza di saltuari movimenti oculari lenti. Ciò che caratterizza la fase due (S2) (fig. 8) è una più intensa sincronizzazione, con fusi e onde bifasiche (complessi K) al vertice e riduzione dell'elettromiogramma. Nelle fasi successive (S3 ed S4) (figg. 9 e 10) il tracciato si sincronizza ulteriormente con prevalenza di onde di voltaggio elevato e scomparsa di fusi. L'elettromiogramma si riduce ulteriormente, gli occhi sono immobili e la pupilla miotica. Nell'uomo, la fase REM interviene regolarmente dopo circa 90 min di fasi sincrone non REM («latenza REM») e si accompagna, come nell'animale da esperimento, a desincronizzazione elettroencefalografica, appiattimento dell'elettromiogramma antigravitario, gruppi di movimenti rapidi degli occhi, burrasche neurovegetative con aritmie cardiache, variazioni pressorie sistemiche e modificazioni della termoregolazione (fig. 11) (Jouvet, 1967).

La registrazione con elettrodi di profondità impiantati cronicamente in animali da esperimento ha permesso di osservare anche la comparsa di onde monofasiche, negative, di voltaggio elevato, prevalentemente nelle regioni pontine, talamiche (nucleo genicolato laterale) e corticali (corteccia visiva). Queste manifestazioni elettriche sono state chiamate onde ponto-genicolo-occipitali (onde PGO) (Jouvet e Michel, 1959; Mikiten *et al.*, 1961; Mouret *et al.*, 1967).

Digitized by Google

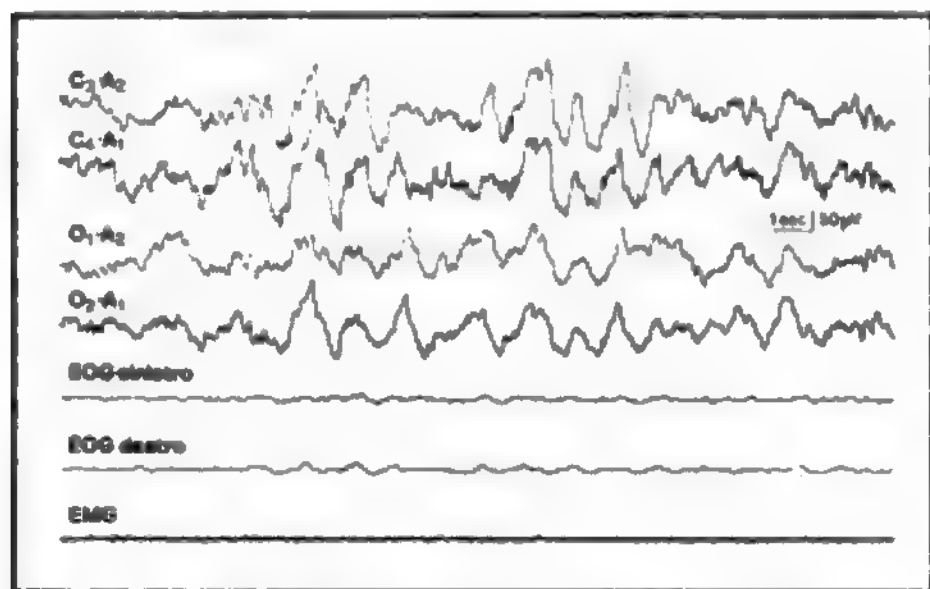



Fig. 10. Registrazione poligrafica di fase 4 di s. non REM in soggetto adulto, sano. EOG) Elettro-oculogramma; EMG) elettromiogramma. (*Da Franceschi et al., 1984, modificata*).

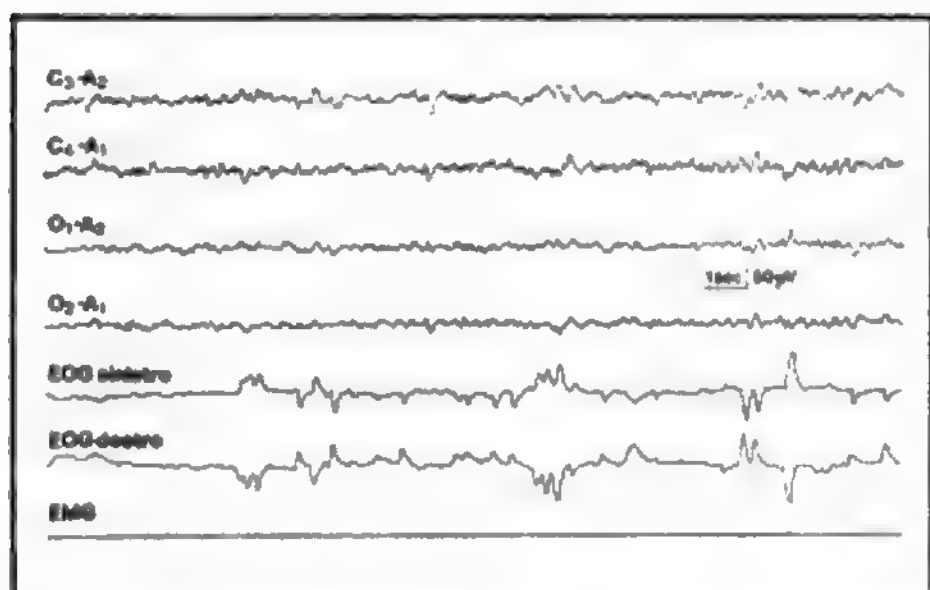



Fig. 11. Registrazione poligrafica di fase di s. REM in soggetto adulto sano. EOG) Elettro-oculogramma; EMG) elettromiogramma. (*Da Franceschi et al., 1984, modificata*).

È necessario tener presente che, a volte, il passaggio da uno stadio all'altro non è molto definito e possono comparire stadi intermedi; questi possono essere particolarmente evidenti in registrazioni poligrafiche nei bambini.

Caratteristiche e meccanismi del sonno REM

Il meccanismo di produzione e di mantenimento del s. REM e delle sue caratteristiche fisiologiche è stato studiato con metodi di lesione, stimolazione, farmacologici ed elettrofisiologici (Jouvet, 1962).

Le *esperienze di lesione* eseguite a livello del tronco encefalico hanno dimostrato che le strutture indispensabili per l'insorgenza e il mantenimento della fase di s. REM sono localizzate nel ponte e interessano la parte più caudale del *nucleus reticularis pontis oralis* e la parte più rostrale del *nucleus reticularis pontis caudalis* (Carli e Zanchetti, 1965). Esperienze di lesioni rostrali o caudali a questi nuclei possono abolire rispettivamente le manifestazioni ascendenti (desincronizzazione elettroencefalografica, onde PGO, movimenti oculari) e discendenti (atonia muscolare) delle fasi di s. REM (Jouvet, 1962).

Le *esperienze di stimolazione* dei nuclei pontini sopraddetti, quando eseguite in s. sincrono non REM, possono indurre una fase di s. desincronizzato.

Le *esperienze di deattivazione farmacologica selettiva* di aree del tronco encefalico hanno dimostrato un reciproco controllo inibitorio tra strutture caudali bulbopontine deputate al s. sincrono e strutture pontine deputate al s. desincronizzato. Infatti, la deattivazione delle regioni caudali sincronizzanti per iniezione intravertebrale di un barbiturico comporta l'immediata insorgenza del s. desincronizzato (fig. 12).

La deattivazione delle strutture del s. (sincronizzanti e desincronizzanti) produce invece invariabilmente uno stato di veglia (fig. 13). Ciò dimostra che, durante il s., le strutture bulbari e pontine tengono sotto un controllo inibitorio le strutture più rostrali responsabili della veglia (Rosina e Mancia, 1966).

Le *esperienze elettrofisiologiche* ottenute con registrazioni microelettrodiche dal tronco encefalico suggeriscono che i neuroni gigantocellulari del tegmento pontino che si attivano in maniera specifica durante il s. desincronizzato sono responsabili di questa fase del s. (fig. 14) (McCarley e Hobson, 1971).

Dati più recenti suggeriscono tuttavia che il ruolo di generatori del s. REM o paradosso (PS, *paradoxical sleep*) sia affidato a neuroni (*PS-on neurons*) situati più diffusamente nel ponte (*locus coeruleus* e *peri-locus coeruleus*) e nel bulbo (nucleo *raphe magnum* e *magnocellularis*) (Sakai, 1984). Nelle stesse aree del tronco esistono però anche neuroni inibitori del s. REM (*PS-off neurons*) (fig. 15). Secondo questo modello, il s. REM, nel suo comparire e cessare, sarebbe il risultato di un'interazione tra neuroni *PS-on* e *PS-off*. Poiché i neuroni *PS-off* sono

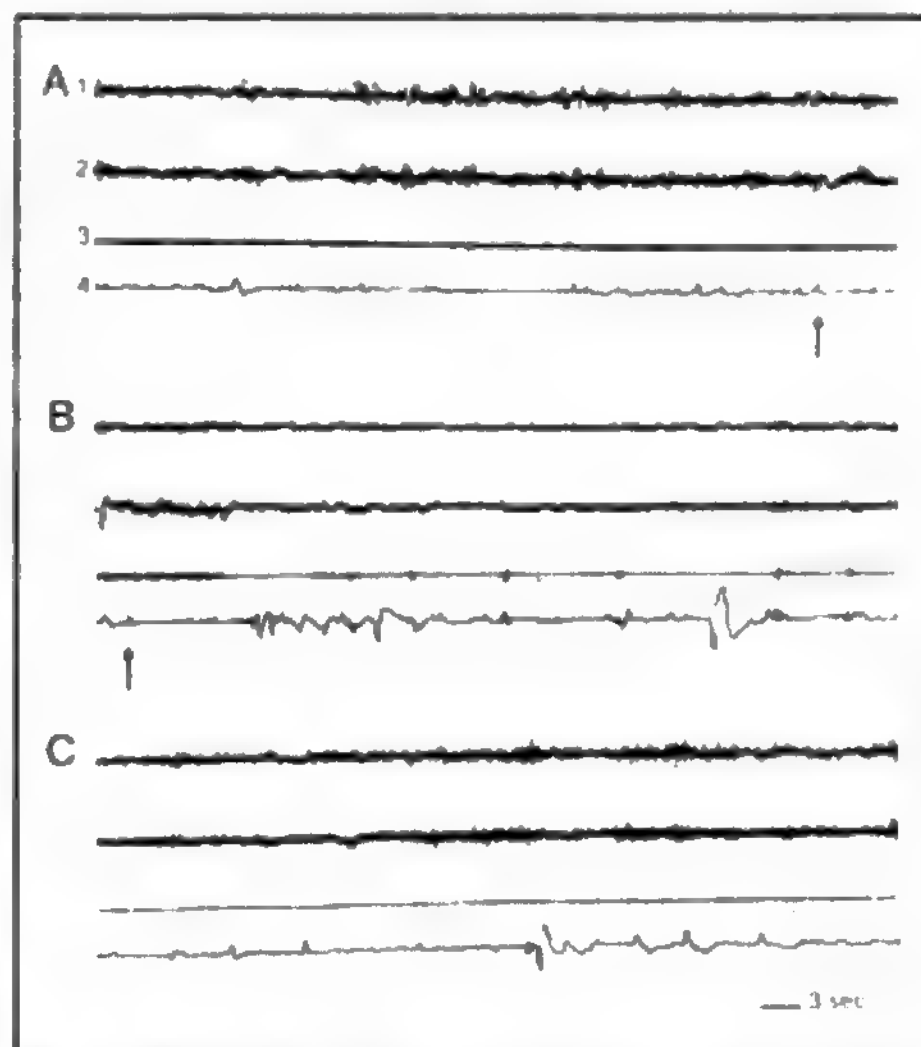



Fig. 12. Effetto della iniezione intravertebrale di tiopentale sodico (0,4 mg) in un animale da esperimento con chiusura dell'arteria basilare a livello caudopontino durante un episodio di s. sincrono. Le frecce indicano l'inizio e la fine dell'iniezione di tiopentale sodico. *A*), *B*) e *C*) Registrazioni continue. 1) EEG frontoparietale destro; 2) EEG frontoparietale sinistro; 3) EMG nucale; 4) movimenti oculari. Notare l'appiattimento dell'EMG nucale e la comparsa di movimenti oculari. Calibrazione, 100 µV. (*Da Rosina e Mancia, 1966*).

Digitized by Google

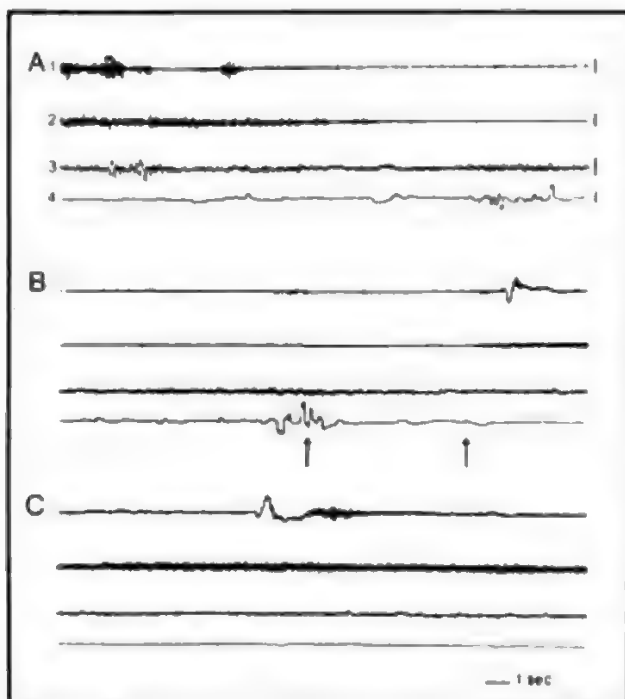



Fig. 13. Effetto della iniezione intravertebrale di tiopentale sodico (0,6 mg) in un preparato con chiusura dell'arteria basilare a livello mediopontino, durante un episodio spontaneo di s. paradosso. Le frecce indicano l'inizio e la fine dell'iniezione di tiopentale sodico. *A*), *B*) e *C*) Registrazione continua. 1) EMG quadricipite; 2) EMG nucale; 3) EEG bifrontale; 4) movimenti oculari. Notare, subito dopo l'introduzione del farmaco, l'induzione di veglia direttamente da s. desincronizzato. Calibrazione, 100 μV. (*Da Rosina e Mancia, 1966*).

Fig. 14. Attività spontanea di un neurone gigante del tegmento pontino (*PTG neuron*) durante la veglia (W), il s. sincrono (S) e il s. desincronizzato (D). Notare che il neurone è quasi silente in veglia, aumenta lievemente la sua attività in s. sincrono e si scarica tonicamente e in gruppi durante il s. desincronizzato. Calibrazione, 200 msec. (*Da McCarley e Hobson, 1971*).

essenzialmente monoaminergici, usano cioè come trasmettitori la 5-idrossitriptamina (o serotonina) e la noradrenalina (o norepinefrina), e i *PS-on* sono colinergici, la comparsa e la cessazione delle fasi di s. REM sarebbero

il risultato di un'interazione tra neuroni monoaminergici e neuroni colinergici che, inibendosi reciprocamente, produrrebbero un fenomeno oscillante.

Fenomeni ascendenti del sonno REM

Tra i fenomeni ascendenti del s. REM i più interessanti appaiono la desincronizzazione elettroencefalografica, la comparsa di onde PGO (*Ponto-Geniculo-Occipital spikes*), quella di movimenti oculari e le modificazioni funzionali di alcuni nuclei talamici.

La *desincronizzazione elettroencefalografica* segue presumibilmente le stesse vie ascendenti talamiche ed extratalamiche della desincronizzazione della veglia. È probabile, tuttavia, che i meccanismi intratalamici e intracorticali della desincronizzazione del s. REM si differenzino da quelli della veglia. È inoltre probabile che i trasmettitori implicati in questi processi siano diversi, in quanto nel s. paradosso le vie ascendenti e desincronizzanti interessate in maniera più specifica sembrano essere colinergiche.

Esperienze elettrofisiologiche hanno dimostrato che, durante la desincronizzazione del s. REM, i neuroni corticali vanno incontro a un aumento specifico di eccitabilità (Evarts, 1962; 1967) come è dimostrato da: *a*) aumento dell'attività integrata del trat-

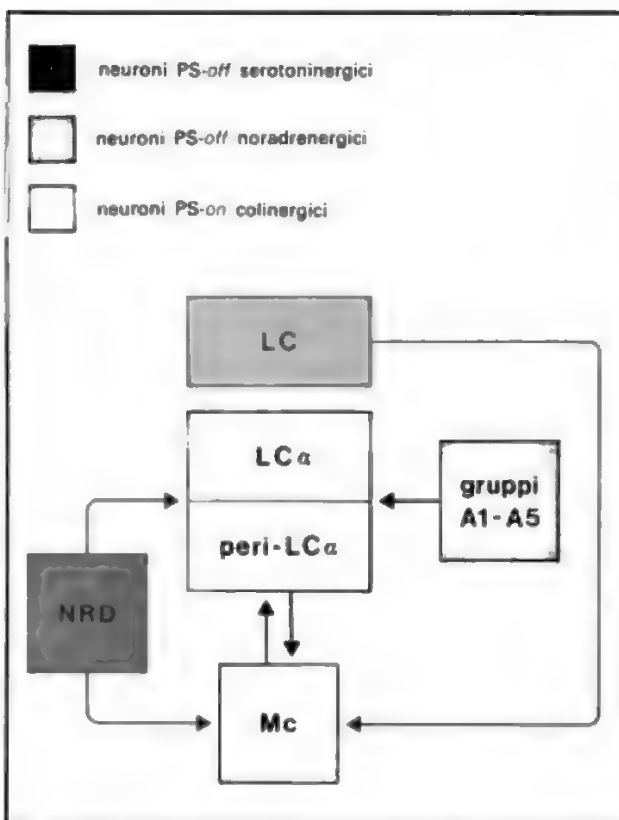



Fig. 15. Disegno schematico dei meccanismi del s. paradosso (PS). I neuroni PS-*on* di natura colinergica sono mantenuti sotto controllo inibitorio ad opera dei neuroni PS-*off* serotoninergici e noradrenergici e da neuroni del gruppo A1-A5. Il s. REM inizia quando i neuroni colinergici LCα, peri-LC e MC possono esercitare le loro funzioni ascendenti e discendenti. LC) *Locus coeruleus*; LCα) *locus coeruleus, pars alpha*; NRD) *nucleus raphe dorsalis*; Mc) *nucleus magnocellularis*; gruppi A1-A5) neuroni noradrenergici bulbopontini; peri-LCα) *peri locus coeruleus pars alpha*.

Digitized by Google

to piramidale; *b*) aumento della scarica neuronale della corteccia visiva e piramidale, aumento che compare in coincidenza con i REM; *c*) aumento della risposta unitaria corticale visiva alla stimolazione luminosa; *d*) aumento della risposta corticale visiva alla stimolazione del genicolato laterale e transcallosa.

Manca tuttavia un modello intracorticale della desincronizzazione in s. REM, comparabile con quello proposto per la desincronizzazione della veglia.

Le *onde PGO* consistono, come già accennato, in deflessioni negative (100-200 μV, 150 msec), monofasiche, che appaiono lungo il tronco, particolarmente nel ponte, nel nucleo genicolato laterale, nei nuclei intralaminari e nella corteccia occipitale (ma anche parietale e temporale). Le onde PGO compaiono prima degli altri fenomeni del s. paradosso. Esse sono prodotte dall'attività dei neuroni pontobulbari (*PGO-on neurons*) che attivano in via ascendente i neuroni talamici; questi, a loro volta, attivano i neuroni corticali. Per l'attivazione genicolocorticale che esse rappresentano, le onde PGO possono acquisire un ruolo importante nel meccanismo psicofisiologico dei fenomeni visivi connessi con l'esperienza del sogno. I neuroni *PGO-on* sono mantenuti, come i neuroni *PS-on*, sotto un controllo tonico inibitorio da parte dei neuroni *PS-off*, di natura monoaminergica. Questi neuroni possono quindi svolgere un ruolo permissivo di natura disinibitoria.

La *trasmissione dell'input sensoriale* appare profondamente modificata a livello dei neuroni di 2° e di 3° ordine durante il s. REM. L'aumento di eccitabilità delle fibre primarie afferenti ai nuclei di Goll e Burdach, al nucleo del trigemino e delle fibre ottiche afferenti al nucleo genicolato laterale, suggerisce un processo di inibizione presinaptica che compare nel s. desincronizzato in coincidenza con i REM (Bizzi, 1966). Le registrazioni dai nuclei talamici somatici (complesso VB) e visivi (nucleo genicolato laterale) hanno dimostrato una facilitazione postsinaptica dell'*output* talamocorticale (Bizzi, 1966). L'inibizione dell'*input* al talamo in queste importanti vie sensoriali e la facilitazione dell'*output* talamico possono essere considerate l'equivalente elettrofisiologico di quei fenomeni di allucinazione e autorappresentazione che compaiono nell'esperienza mentale collegata al s. REM.

I *movimenti oculari*, singoli o a gruppi, compaiono come eventi fasici durante gli episodi di s. REM (Mouret, 1964). Essi sembrano scatenati dai neuroni pontini, esecutori di questa fase di s. È stato dimostrato che i nuclei vestibolari mediali e discendenti partecipano come modulatori ai movimenti oculari stessi.

Varie osservazioni sperimentali hanno permesso di avanzare l'ipotesi che la regione pontina sia un luogo di «accoppiamento» tra il sistema generatore delle onde PGO e quello responsabile dei movimenti oculari saccadici e del nistagmo orizzontale.

Fenomeni discendenti del sonno REM

Modificazioni del tono posturale. – Tra i fenomeni discendenti del s. REM l'atonia posturale acquista una particolare importanza: è dovuta a un'azione inibitoria discendente postsinaptica sui motoneuroni α e γ (estensori e flessori) e presinaptica sulle fibre efferenti Ia dell'arco miotattico. Tale azione inibitoria è indotta dalle strutture esecutive del s. REM del ponte (parte mediale del *locus coeruleus* e *peri-locus coeruleus*) che attivano la formazione reticolare inibitoria bulbare (corrispondente al nucleo *reticularis magnocellularis*, Mc) che agisce sul midollo attraverso le vie reticolospinali (Gassel *et al.*, 1964; Baldissera *et al.*, 1964).

Modificazioni del sistema nervoso autonomo. – Queste riguardano il sistema simpatico e parasimpatico.

La *pupilla* è miotica durante il s. non REM e va incontro a dilatazioni fasiche sincrone con i gruppi di REM. Poiché queste variazioni persistono dopo sezione del simpatico, esse sono state attribuite a un'inibizione fasica del tono dei nuclei di Edinger e Westphal.

Le *modificazioni cardiocircolatorie* durante il s. REM sono state oggetto di numerosi studi sperimentali in questi anni anche per l'importanza clinica che esse rivestono. La progressiva riduzione della frequenza cardiaca dalla veglia al s. sincrono e da questo al s. desincronizzato è da attribuire sia a un aumento dell'attività parasimpatica vagale che a una diminuzione del controllo dell'ortosimpatico sul cuore. In s. REM compaiono aritmie cardiache con extrasistoli e possono anche verificarsi episodi di tachicardia parossistica sopraventricolare (Mancia G. e Zanchetti, 1980).

La *pressione arteriosa sistemica* nell'animale da esperimento subisce una caduta *tonica* durante il s. desincronizzato, con ulteriori cadute *fasiche* sincrone con i REM. L'ipotensione del s. REM sembra collegata a un'influenza inibitoria sul tono vasomotorio che interessa il letto vascolare dei visceri e degli arti posteriori. Tale influenza inibitoria sul tono vasocostrittore è tuttavia compensata dai riflessi senoaortici. Infatti, dopo deafferentazione senoaortica cronica la caduta pressoria è più evidente e dovuta a una vasodilatazione del letto sia mesenterico che iliaco. È interessante precisare che la componente chemocettiva del glomo aortico e carotideo partecipa attivamente con quella barocettiva nel contrastare gli effetti ipotensivi del s. desincronizzato (Mancia G. e Zanchetti, 1980).

La diuresi urinaria si riduce e così pure la secrezione lacrimale e gastrica. I movimenti di deglutizione si rarefanno. Sembra che tono e motilità gastrica rimangano inalterati giacché non si modificano i tempi di digestione e di svuotamento e possono comparire contrazioni da fame.

Gli *organi genitali* vanno incontro a modificazioni durante il s. REM. Si osserva frequentemente erezione nell'uomo e turgore degli organi genitali nella donna. Tali modificazioni possono essere collegate a un'aumentata attività parasimpatica durante questa fase del s. Gli aspetti emozionali collegati alla sessualità che caratterizzano l'attività onirica possono rendersi responsabili delle modificazioni della sfera genitale durante il s. REM.

Il fenomeno dell'erezione del pene durante il s. si verifica costantemente in una popolazione sana maschile e la sua espressione è funzione dell'età (prevale durante la pubertà) ed è correlata allo stadio di sviluppo psicosessuale.

L'esperienza clinica indica, inoltre, che la registrazione dell'erezione del pene durante il s. è un utile metodo per discriminare tra pazienti con impotenza biogenica da quelli con impotenza psicogenica.

In condizioni fisiologiche, specie in individui in situazioni di prolungata astinenza, si può verificare la comparsa di un orgasmo sessuale sia nell'uomo che nella donna durante il s. Tale evento si accompagna, per lo più, a sogni di natura erotica, a forte coloritura emotiva (v. POLLUZIONE).

Il *respiro*, regolare nel s. non REM, diventa, in s. REM, aritmico e superficiale. Come conseguenza di questa ipoventilazione si può avere una riduzione di PO_2 e pH e un aumento di PCO_2 ematico. Chemocettori controllano in via riflessa l'attività respiratoria esercitando

Digitized b

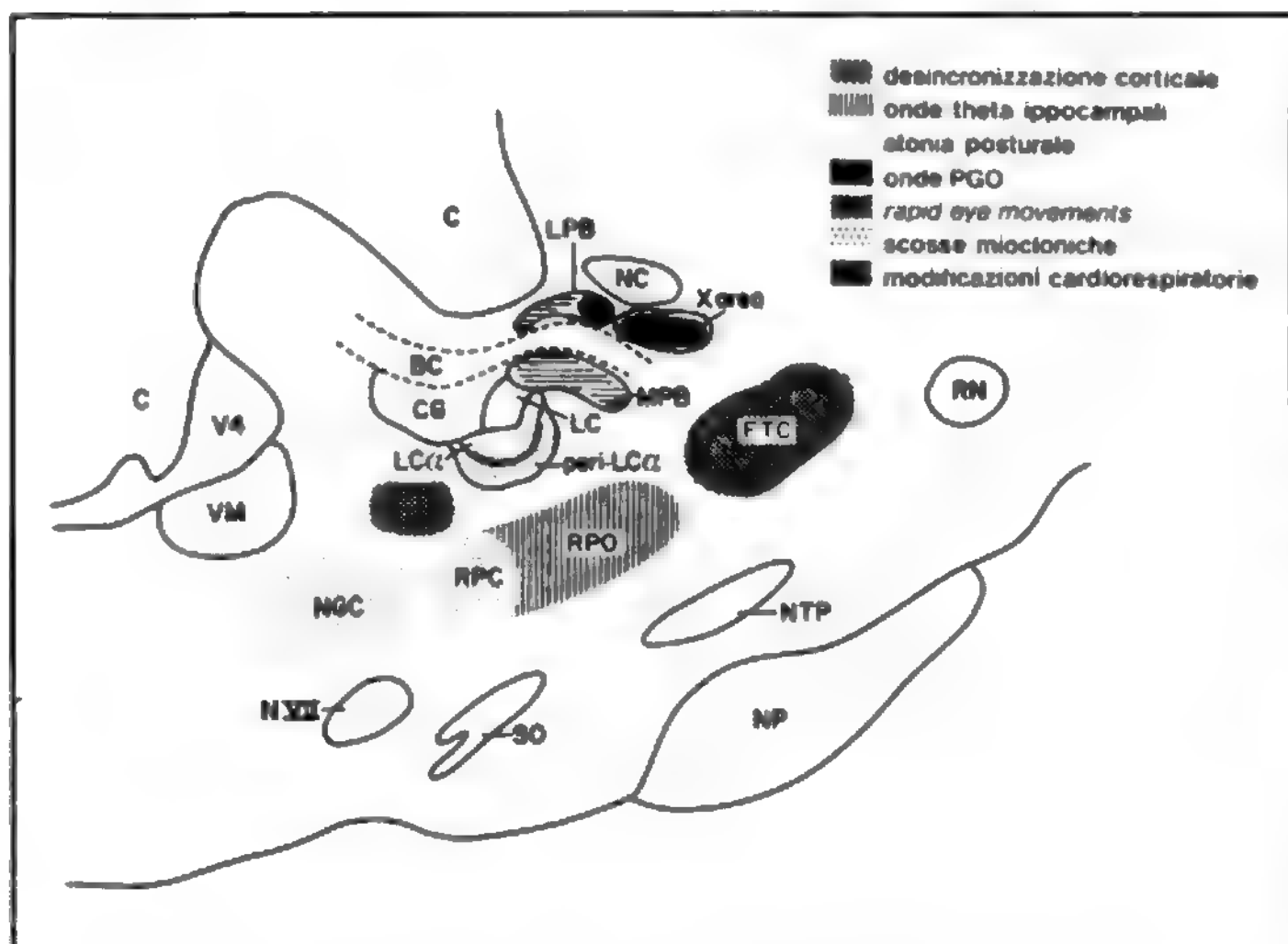



Fig. 16. Sezione sagittale attraverso il tronco con indicazione delle aree principali responsabili degli eventi del s. REM. C) *Cerebellum*; LPB) nucleo parabrachiale laterale; NC) nucleo cuneiforme; BC) *brachium conjunctivum*; CG) grigio centrale; MPB) nucleo parabrachiale mediale; LC) *locus coeruleus*; LCα) *locus coeruleus pars alpha*; FTC) tegmento centrale; RN) nucleo rosso; V4) quarto ventricolo; VM) nucleo vestibolare mediale; RPC) *nucleus reticularis pontis caudalis*; NGC) *nucleus gigantocellularis*; NTP) nucleo del tegmento pontino; N VII) nucleo del VII nervo; SO) oliva superiore; NP) nucleo del ponte; RPO) *nucleus reticularis pontis oralis*; peri-LCα) *peri locus coeruleus pars alpha*. (*Da Vertes P., 1984*).

una continua azione omeostatica durante il s. REM, analoga a quella esercitata sul sistema circolatorio.

La *termoregolazione* è discontinua durante il s. Essa è presente nel s. sincrono (non REM) e secondo i principi omeostatici di questa regolazione. Per contro, nel s. desincronizzato molte risposte termoregolatorie sono depresse o abolite in relazione alla caduta del tono simpatico che si ha in questa fase del s. (Parmeggiani, 1970); la ridotta sudorazione di questa fase è in relazione a ciò mentre nelle altre aumenterebbe la secrezione del sudore.

Considerazioni sulle strutture del tronco responsabili degli eventi del sonno REM

Recenti dati della letteratura dimostrano che le funzioni di controllo del s. REM sono esercitate da numerose strutture localizzate in differenti zone del tronco encefalico (fig. 16) (Vertes, 1984).

Le strutture responsabili della desincronizzazione elettroencefalografica sono diffusamente distribuite nella parte rostrale del tronco, particolarmente nel mesencefalo (FTC) e sembrano agire tanto nella veglia quanto nel s. REM. Il *locus coeruleus* non sembra svolgere un ruolo essenziale in questo meccanismo.

Le onde θ ippocampali originano prevalentemente da aree pontine rappresentate dal nucleo *reticularis pontis oralis* (RPO). Le regioni responsabili dell'atonia posturale sono situate nel tronco ancora più caudalmente e comprendono il nucleo *reticularis pontis caudalis* (RPC), il nucleo *gigantocellularis* (NGC) e un'area attorno al *locus coeruleus* definita come *peri-LCα*. Queste aree esercitano un effetto sul nucleo reticolare magnocellulare, tale che questo inibisce, a sua volta, i motoneuroni spinali, durante il s. REM.

Le onde PGO si generano prevalentemente nell'area X, la cui posizione dorsale è indicata nella fig. 16, nel nucleo tegmentale dorsolaterale (DLT), nell'area LCα e nel nucleo parabrachiale laterale (LPB).

Un gruppo di neuroni della formazione reticolare in prossimità del nucleo *abducens* (*peri-abducens RF*) controlla i movimenti rapidi durante il s. REM e forse anche i movimenti saccadici durante la veglia.

Le modificazioni cardiorespiratorie non sono indotte da fattori periferici, ma si originano a livello nervoso centrale, probabilmente da neuroni del nucleo parabrachiale mediale (MPB) e in parte da quello laterale. Secondo alcuni AA. questo nucleo ha delle analogie con il centro pneumotassico.

Aspetti neurochimici del sonno

La natura dell'influenza di fattori di natura endogena e di diversi neurotrasmettitori nell'esecuzione e regolazione delle diverse fasi del s. è ancora ampiamente aperta all'indagine sperimentale (Jouvet, 1984). Vecchie esperienze avevano già indicato la possibilità di indurre s. in animali mediante l'introduzione nella cisterna magna di liquor prelevato da un altro animale tenuto forzosamente sveglio. Recentemente è stata postulata la produzione durante la veglia dei seguenti fattori ipnoinducenti (Borberly e Valatx, 1984): *a*) il *fattore S*, un glicopeptide capace di produrre s. sincrono agendo sulle regioni basali preottiche e reticolari del tronco. Un fattore simile al fattore S, di natura peptidica, è stato trovato nelle urine di uomini privati di s. per 24 h. Tale fattore ha la proprietà di aumentare il s. totale (REM e non REM) quando iniettato nel liquor di ratti; *b*) una *sostanza promotrice di s. (SPS)*, simile al fattore S, estratta per dialisi dal tronco encefalico di ratti, privati di s. per 24 h; *c*) un *fattore che produce s. REM*, liberato nel liquido cerebrospinale di animali privati in maniera specifica di s. REM.

Vecchie esperienze in animali con circolazione crociata hanno anche dimostrato la possibilità di indurre nell'animale «ricevente» un aumento significativo della sincronizzazione elettroencefalografica in seguito a stimolazione del talamo mediale sincronizzante nell'animale «donatore». Sulla base di questi esperimenti sono stati isolati, durante il s., vari fattori capaci di produrre s. sincrono (Monnier, 1964).

Diversi neuropeptidi presenti in varie parti dell'encefa-

Digitized by Google

lo possono essere validi candidati quali fattori capaci di scatenare il s. Alcune prove suggeriscono che i vari fattori ipnogeni possono favorire la sintesi e la liberazione di neurotrasmettitori specifici che partecipano all'insorgenza delle varie fasi del s. e al mantenimento della veglia. I trasmettitori più interessati a queste funzioni sono la serotonina (5-HT), le catecolamine: noradrenalina (NA) e dopamina (DA) e l'acetilcolina (ACh). La fig. 17 dà un'idea della distribuzione delle diverse vie neurochimiche a partenza dai neuroni noradrenergici, serotoninergici, dopaminergici. Dal tronco encefalico (regioni pontine e mesencefaliche) si esercitano influenze ascendenti e discendenti (Jouvet, 1972).

Il *sistema serotoninergico*, i cui nuclei di origine sono localizzati nel *raphe* del tronco encefalico, sembra interessato alla produzione del s. sincrono e alla insorgenza del s. desincronizzato.

La partecipazione della serotonina al meccanismo del s. è sostenuta da varie prove. La lesione del nucleo caudale del *raphe* comporta perdita del s. sincrono, mentre quella del nucleo rostrale del *raphe* induce anche la perdita di s. REM. La stessa insonnia è indotta dall'introduzione di paraclorofenilalanina (PCPA) che inibisce la sintesi della serotonina. Attualmente si fa l'ipotesi che la 5-HT, liberata come neurotrasmettitore durante la veglia, possa agire anche come neurormone, in grado di liberare, a sua volta, un fattore ipnogeno (fattore S) al momento dell'esecuzione del s. sincrono. Neuroni serotoninergici intervengono anche nel s. desincronizzato. Varie prove suggeriscono che questi neuroni possano intervenire nel *meccanismo preparatorio* primario del s. REM.

Il *sistema catecolaminergico* è rappresentato da neuroni che producono noradrenalina (NA). I neuroni noradrenergici localizzati nei nuclei che appartengono al sistema nigrostriatale e reticolare sono implicati nel mantenimento dello stato di veglia elettrico e comportamentale e nella motricità a esso collegata.

Il *sistema colinergico* (ACh) sembra intervenire come mediatore nel meccanismo esecutivo del s. REM: innescato dal sistema serotoninergico, questo attiva, a sua volta, i neuroni catecolaminergici che portano a termine

Fig. 17. Rappresentazione schematica dell'organizzazione dei sistemi monoaminergici responsabili del ciclo sonno-veglia. Mappa sagittale del cervello di gatto in cui sono schematizzate alcune possibili connessioni dei sistemi monoaminergici. Ao) Punto O di interferenza stereotassica; RPO) regione preottica; H) ipotalamo; S) striato; MFB) fascicolo prosencefalico mediale; SN) sostanza nera; RA) sistema del rafe anteriore; RP) sistema del rafe posteriore; DA) vie dopaminergiche; NA) vie noradrenergiche; 5TH) vie serotoninergiche; A), B), C), D), E) indicano i vari gruppi di neuroni ascendenti, F), G) neuroni discendenti. Per ulteriori spiegazioni cfr. testo. (*Da Genovese e Spano, 1974*).

l'effetto. Sembra che il sistema colinergico intervenga nella produzione dei fenomeni tonici del s. REM, cioè l'attivazione elettroencefalografica e l'atonia muscolare.

Ricerche sono tuttora in corso per verificare il ruolo dei vari neurotrasmettitori nel processo di preparazione e scatenamento del s. REM e della sua cessazione. È probabile che questi trasmettitori producano neurormoni che si accumulano venendo a facilitare la sintesi di fattori specifici per il s. sincrono e desincronizzato.

Per la contraddittorietà dei risultati delle esperienze neurochimiche non è possibile trovare un accordo sul ruolo specifico di vie neurochimiche nella produzione di stati complessi e alternativi, come la veglia, il s. sincrono e desincronizzato. Per alcuni AA. i neuroni reticolari del tronco appaiono ancora i più idonei a svolgere il ruolo di «commutatore biologico» in grado di modificare, in maniera periodica, l'attività sinaptica di altri sistemi più specifici e di svolgere parallelamente il compito di integrare e modulare i meccanismi anche umorali di esecuzione e regolazione del ciclo sonno-veglia (Mancia, 1980).

Etologia del sonno

L'etologia si occupa del comportamento istintivo degli animali e dell'uomo nel loro ambiente naturale. Tinbergen (1951) definisce l'istinto come un meccanismo nervoso organizzato gerarchicamente, suscettibile di risposta a stimoli specifici di origine interna ed esterna, con un comportamento coordinato che contribuisce alla sopravvivenza dell'individuo e della specie. Il comportamento istintivo presenta una *fase preparatoria (o appetitiva)* (per es., nel comportamento alimentare questa fase rappresenta la ricerca del cibo), seguita da una *fase consumatoria*, in cui il bisogno istintuale viene esaudito (per es., il consumare il cibo).

Un'altra caratteristica del comportamento istintivo è la sua *plasticità*, cioè la possibilità del S.N.C. di adattarsi all'ambiente e ai suoi stimoli. Questi ultimi possono determinare il comportamento di un animale agendo su dei meccanismi liberatori innati (IRM: *Innate Releasing Mechanisms*) che liberano risposte innate con stimoli specifici che posseggono un carattere di *Gestalt*.

Il s. può essere considerato un particolare tipo di istinto (Mancia, 1975) in quanto: *a)* presenta un carattere di necessità per la sopravvivenza dell'individuo e della specie; *b)* ha *fasi appetitive* rappresentate dagli stadi di s. sincrono non REM e *fasi consumatorie* rappresentate dagli stadi di s. desincronizzato o REM; *c)* dipende dall'attivazione di determinate strutture o sistemi operativi centrali organizzati gerarchicamente; *d)* si accompagna a modificazioni di carattere omeostatico; *e)* è un fenomeno attivo determinato da circuiti nervosi, forse messi in moto da neurormoni (fattore S); *f)* può rappresentare un'attività di spostamento.

Sulla base di queste considerazioni eto-neurofisiologiche si può avanzare l'ipotesi che il s. rappresenti una forma particolare di istinto in cui si alternano ritmicamente fasi appetitive e consumatorie, in una successione, regolare e caratteristica per ogni individuo, che inizia all'addormentamento e termina al risveglio (Mancia, 1980).

L'ipotesi che il s. rientri nella categoria degli istinti conferisce anche all'attività mentale presente nelle diverse fasi di esso un significato particolare collegabile con la vita istintiva dell'individuo e con i suoi aspetti pulsionali.

Psicofisiologia del sonno

Le esperienze di psicologia sperimentale tese a studiare l'attività mentale durante le fasi del s. non REM e REM

hanno dimostrato che allo stadio 1° del s., che si ha all'addormentamento, corrispondono esperienze somatestesiche, visive e acustiche a carattere allucinatorio, che possono renderle simili a veri e propri sogni. Esse esprimerebbero una risposta del cervello alla deprivazione sensoriale legata alla riduzione dell'*input* e all'inibizione centrifuga delle vie sensoriali.

Le classiche esperienze di Dement e Kleitman hanno dimostrato che risvegli in s. non REM suggerivano esperienze mentali con caratteristiche concettuali senza allucinazioni e minor partecipazione emotiva rispetto ai risvegli eseguiti in s. REM. Questi ultimi erano invece caratterizzati da esperienze di tipo onirico con allucinazioni e autorappresentazioni e aspetti narrativi a forte contenuto emozionale.

Gli psicologi sperimentali, con esperienze di risveglio in fase di addormentamento, non REM e REM, hanno quindi dimostrato la presenza di diverse attività mentali con caratteristiche specifiche nelle varie fasi del s. Sulla base delle loro esperienze è possibile fare l'ipotesi che nelle fasi non REM si abbia una frammentazione della realtà e un'elaborazione di contenuti mentali, con l'organizzazione di elementi che costituiranno in seguito, con il sopraggiungere del s. REM, gli elementi del sogno. Quest'ultimo si organizza, durante il s. REM, con allucinazioni e autorappresentazioni. Il lavoro onirico compiuto nella cornice biologica rappresentata dalla fase REM consiste nel conferire alle esperienze sensoriali un contenuto narrativo e nel trasformarle attraverso i processi di simbolizzazione, spostamento e condensazione e nel conferire all'esperienza uno specifico significato. È proprio questo lavoro di trasformazione che permette al sogno di rappresentare, come in un teatro, gli aspetti emotivamente più vivi del nostro mondo interno. Per questo esso appare come un linguaggio-comunicazione interna insostituibile per studiare la vita mentale dell'uomo. Di esso si serve particolarmente la psicoanalisi intesa qui come metodo di studio dell'uomo e della sua mente. Per Freud (1900), il sogno rappresenta l'esaudimento allucinatorio di un desiderio infantile rimosso e poiché il rimosso partecipa alla formazione dell'inconscio, l'interpretazione del sogno diventa la strada per la conoscenza dell'inconscio e del mondo interno della persona, dove si stratificano, attraverso complessi processi di identificazione, desideri, affetti e sentimenti che hanno legato l'individuo fin dalla nascita alla madre e alle persone significative della sua infanzia. Il sogno viene così considerato una comunicazione a vari livelli di astrazione linguistica, che usa però un linguaggio poetico nella sua forma narrativa (Meltzer, 1984), tesa a rappresentare gli aspetti emotivi più significativi della vita relazionale dell'individuo.

Funzioni del sonno e dei sogni

Durante il s. si assiste a importanti modificazioni di funzioni neurofisiologiche e neurochimiche e parallelamente a significative operazioni di carattere mentale. È quindi presumibile che questo stato rappresenti sia una necessità di natura biologica che un'esperienza indispensabile per l'economia della nostra mente.

Varie considerazioni di ordine biologico e psicologico permettono di avanzare varie ipotesi sulle funzioni del s. e dei sogni (v. anche: SOGNO).

Dal punto di vista neurobiologico è possibile ipotizzare che il s. e il sogno abbiano: *a*) una *funzione metabolica* che consiste nell'eliminazione di metaboliti endogeni formatisi durante l'attività di veglia nel S.N.C.; *b*) una *funzione di stimolo endogeno* per la maturazione corticale e la sinaptogenesi: questa funzione sarebbe particolarmente importante nel feto e nel bambino nei primi mesi di sviluppo e appare in relazione con la fase di s. REM (fig. 18); il s. REM, inoltre, comporterebbe uno sviluppo e un affinamento del controllo oculomotorio; va anche ricordato che durante il s. sincrono si verifica un incremento della sintesi proteica e del numero di mitosi, nonché una liberazione di ormone somatotropo; *c*) una *funzione omeostatica*, che permetterebbe al cervello, per un certo periodo, un minore livello di attività, in accordo con l'osservazione che i neuroni cerebrali hanno una frequenza di scarica minore nel s. sincrono rispetto alla veglia: questo dato, secondo alcuni AA., può essere interpretato co-

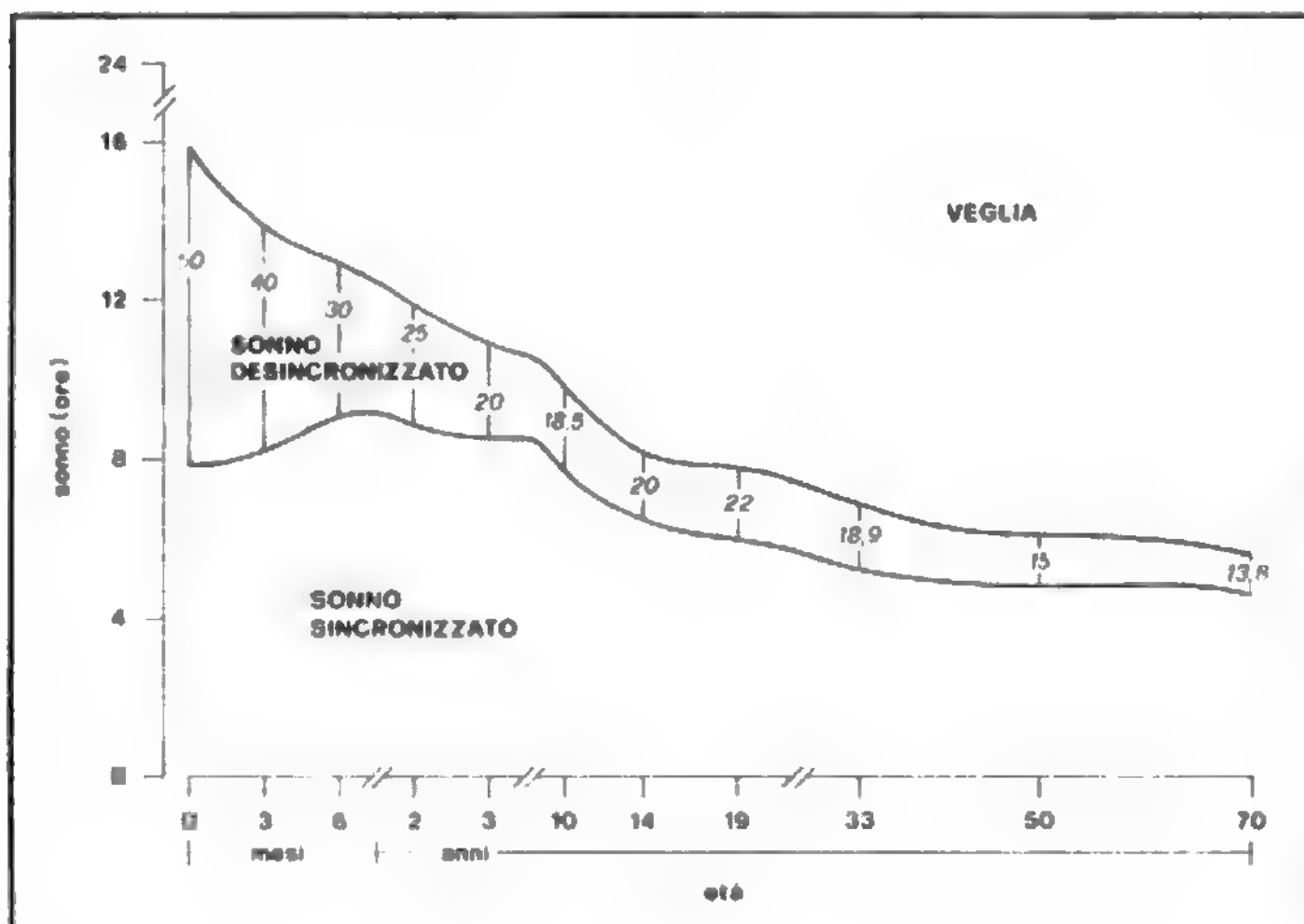



Fig. 18. Ripartizione del tempo passato nella veglia e nel s. sincronizzato e desincronizzato in varie età della vita umana. I numeri corsivi indicano la percentuale del tempo dedicato alla fase desincronizzata rispetto alla durata totale del s. Nel neonato la durata globale del s. è di circa 16 h. di cui 8 vengono trascorse nella fase desincronizzata. Nell'età adulta la percentuale di questo s. paradosso si riduce al 20% circa e la durata totale del s. è dell'ordine di 7 ore. (*Da Moruzzi, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

me un ristoro, dato che uno strenuo esercizio fisico durante la veglia aumenta la percentuale di s. sincrono. La deattivazione corticale che si verifica nel s. sincrono a seguito della caduta del «tono» reticolare può però raggiungere livelli critici e pericolosi. Gli episodi di s. REM avrebbero allora lo scopo di ripristinare un «tono» corticale, permettendo nel contempo all'animale di non svegliarsi; *d*) una funzione di *reset* del sistema di registrazione delle informazioni, tesa a cancellare le informazioni irrilevanti e a preparare il cervello per l'arrivo di nuove informazioni.

Dal punto di vista psicologico si possono riconoscere al s. e al sogno diverse funzioni. In primo luogo essi consentono un *trasferimento dei ricordi* (informazioni memorizzate) dal deposito a breve termine (MBT) al deposito a lungo termine (MLT); secondariamente permettono una *scarica generale delle pulsioni istintuali* legata alla loro soddisfazione allucinatoria; infine assolvono a una *funzione complessa di comunicazione, rappresentazione del mondo interno ed elaborazione delle emozioni* con l'uso di un linguaggio poetico nella sua forma narrativa. Tale rappresentazione è tesa a favorire l'adattamento alla vita da svegli e l'organizzazione del pensiero cosciente.

In conclusione, il s. rappresenta una funzione indispensabile per l'economia dell'organismo e della mente. Il s. REM, connesso con i sogni, costituisce una necessità di tipo istintuale che può essere soddisfatta in forma allucinatoria. Le complesse modificazioni neurofisiologiche e neurochimiche che avvengono durante il s. non REM e REM rappresentano la *base biologica aspecifica*, presente in ogni individuo e ampiamente ritrovata in natura (dai mammiferi fino agli uccelli) per l'elaborazione, almeno nell'uomo, delle emozioni *specifiche* di ciascun individuo, per il suo adattamento alla realtà e per la formazione del pensiero cosciente.

Bibliografia

Baldissera F., Mancia M., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1964, **40**, 1147.
Batini C., Magni F. *et al.*, *Arch. Ital. Biol.*, 1959, **97**, 13.
Batini C., Moruzzi G. *et al.*, *Arch. Ital. Biol.*, 1959, **97**, 1.
Belardetti E., Borgia R., Mancia M., *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1977, **42**, 213.
Bizzi E., *J. Neurophysiol.*, 1966, **29**, 1087.
Borberly A., Valatx J. L. eds., *Sleep Mechanisms*, 1984, Springer, Berlin.
Bosinelli M. ed., *Processi mentali durante il sonno*, 1981, Angeli, Milano.
Bosinelli M., Franzini C., *Psicofisiologia del sonno*, in *Problemi di psicofisiologia*, Boringhieri, Torino, in corso di stampa.
Bremer F., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1938, **13**, 271.
Bremer F., *The Neurophysiological Problems of Sleep*, in Delafresnaye L. ed., 1954, Blackwell, Oxford, p. 137.
Carli G., Zanchetti A., *Arch. Ital. Biol.*, 1965, **103**, 751.
Cordeau J. P., Mancia M., *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1959, **11**, 551.
Evarts E. V., *J. Neurophysiol.*, 1962, **25**, 812.
Evarts E. V., *Unit Activity in Sleep and Wakefulness*, in Quarton G. C., Melnechuck T., Schmitt F. O. eds., *The Neuroscience. A Study Program*, 1967, Rockfeller Press, New York.
Franceschi M., Ferini-Strambi L. *et al.*, *Atlante di elettroencefalografia clinica*, 1984, Cortina, Milano.
Freud S., *The Interpretation of Dreams (1900)*, IV-V, Hogarth, London (trad. ital.: 1952, Astrolabio, Roma; 1970, Boringhieri, Torino, vol. 4).
Gassel M. M., Marchiafava P. L., Pompeiano O., *Arch. Ital. Biol.*, 1964, **102**, 500.
Genovese E., Spano P. F., *Neurochimica del sonno*, in *Il sonno: aspetti di neurofisiologia, clinica e farmacologia*, 1974, Medicina Internazionale, Milano.
Hartmann E., *Biologia del sonno*, 1973, Boringhieri, Torino.
Hartmann E., *The Function of Sleep*, 1973, Yale Univ. Press, New Haven.
Hobson J. A., *The Cellular Basis of Sleep Cycle Control*, in Weitzman E. D. ed., *Advances in Sleep Research*, 1974, Spectrum, New York, n. 1, p. 217.
Jouvet M., *Arch. Ital. Biol.*, 1962, **100**, 125.
Jouvet M., *Physiol. Rev.*, 1967, **47**, 117.
Jouvet M., *Ergeb. Physiol.*, 1972, **64**, 166.
Jouvet M., *Rev. Neurol. (Paris)*, 1984, **140** (6-7), 389.
Jouvet M., Michel F., *C. R. Soc. Biol.*, 1959, **153**, 422.
Kleitman N., *Sleep and Wakefulness*, 1963, Univ. Chicago Press, Chicago.
Lindsley D. B., Schreiner L. H. *et al.*, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1950, **2**, 483.
Mancia M., *Arch. Psicol. Neurol. Psichiatria*, 1975, **34**, 176.
Mancia M., *Neurofisiologia e vita mentale*, 1980, Zanichelli, Bologna.
Mancia M., *Fisiologia del sistema nervoso*, 1985, II, Cortina, Milano.
Mancia M., Smirne S., *Il sonno e i suoi disturbi*, 1985, Cortina, Milano.
Mancia M., Meulders M., Santibanez H. G., *Arch. Ital. Physiol. Biochem.*, 1959, **67** (4), 661.
Mancia M., Mariotti M. *et al.*, *Brain Res.*, 1976, **107**, 487.
Mancia G., Zanchetti A., *Cardiovascular Regulation during Sleep*, in Orem J., Barnes C. D. eds., *Physiology in Sleep*, 1980, Academic Press, New York, p. 2.
McCarley R. W., Hobson J. A., *Science*, 1971, **174**, 1250.
Mikiten T., Niebyl P., Hendley C., *Fed. Proc.*, 1961, **20**, 327.
Monnier M., *Actual. Neurophysiol. (Paris)*, 1964, **5**, 203.
Moruzzi G., *Harvey Lect.*, 1972, **58**, 233.
Moruzzi G., *Ergeb. Physiol.*, 1972, **1**.
Moruzzi G., Magoun H. W., *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1949, **1**, 455.
Mouret J. R., *Les mouvements oculaires au cours du sommeil paradoxal*, 1964, Imprimerie des Beaux Arts, Lyon.
Mouret J. R., Froment J. L. *et al.*, *J. Physiol. (Paris)*, 1967, **59**, 463.
Naquet R., Denevit M. *et al.*, in Jouvet M. ed., *Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil, A Symposium*, 1965, CNRS, Paris.
Nauta W. J. H., *J. Neurophysiol.*, 1946, **9**, 285.
Osvald I., *Sonno e sogno*, 1968, De Donato, Bari.
Parmeggiani P. L., *Temperature Regulation During Sleep: a Study in Homeostasis*, in Orem J., Barnes C. D. eds., *Physiology in Sleep*, 1980, Academic Press, New York.
Pompeiano O., Sweet J. E., *Arch. Ital. Biol.*, 1962, **100**, 311.
Rosina A., Mancia M., *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1966, **21**, 157.
Sakai K., *Exp. Brain Res.*, 1984, Suppl. **8**.
Steriade M., Hobson J. A., *Neuronal Activity During the Sleep-Waking Cycle*, in Kerkut G. A., Phillis J. W. eds., *Progress in Neurobiology*, vol. 6, 1976, Pergamon, Oxford.
Sterman M. B., Clemente C. D., *Exp. Neurol.*, 1962, **6**, 103.
Sullivan C. E., *Breathing in Sleep*, in *Physiology in Sleep*, Orem J., Barnes C. D. eds., 1980, Academic Press, New York, p. 214.
Vertes R. P., *Prog. Neurobiol.*, 1984, **22**, 241.

MAURO MANCIA

PATOLOGIA

SOMMARIO

Generalità e classificazione

Una classificazione della patologia del s., basata su criteri eminentemente clinici, è stata recentemente proposta da un Comitato appositamente costituito dall'Associazione che raggruppa tutti i Centri più qualificati che si occupano dello studio del s. e dei suoi disturbi (Association of Sleep Disorders Centers, 1979). Secondo tale classificazione la patologia del s. viene suddivisa in 4 fondamentali capitoli: 1) le insonnie (o difficoltà a iniziare e mante-

zed by Google

nere il s.); 2) le ipersonnie; 3) le alterazioni del ritmo sonno-veglia; 4) le parasonnie.

È evidente che, come tutte le classificazioni, anche quella riportata è necessariamente schematica e non può tenere conto del fatto che uno stesso soggetto può presentare contemporaneamente diverse alterazioni del s. L'appartenenza all'una o all'altra delle sopraindicate categorie si basa, quindi, sulla preminenza del disturbo lamentato dal paziente.

Così il narcolettico, il cui disturbo fondamentale è costituito da attacchi di s. incoercibili durante il giorno, viene giustamente inserito nel gruppo degli ipersonnici anche se egli denuncia contemporaneamente un cattivo s. notturno. Inversamente un soggetto insonne perché affetto da «sindrome delle gambe senza riposo» avrà anche sonnolenza e diminuzione del rendimento nelle ore diurne. I disturbi del s. non sono quindi limitati alle sole ore notturne, ma coinvolgono la vita dell'individuo nelle 24 h.

Le insonnie

Definizione. Epidemiologia

L'insonnia è un disturbo eminentemente soggettivo per cui un individuo si lamenta di dormire poco e/o male. Dagli insonni vanno quindi esclusi i cosiddetti «iposonnici costituzionali», o «brevi dormitori», i quali si sentono pienamente appagati da poche ore di s.

Secondo una nostra inchiesta, in sostanziale accordo con altre svolte negli U.S.A., il 13,4% di una popolazione comprendente tutte le età lamenta insonnia abituale (16,8% donne; 9,9% uomini); se si considerano solo i soggetti oltre i 20 anni di età, tale percentuale sale al 19%. Sino a 44 anni di età la percentuale degli insonni è pressoché uguale nei due sessi; solo dopo questa età essa aumenta considerevolmente soltanto nel sesso femminile, tanto che fra i 50 e 54 anni le donne che si lamentano di dormire male sono oltre il 40% (Lugaresi *et al.*, 1983).

Aspetti clinici

Le insonnie possono essere transitorie e persistenti (o croniche).

1. *Insonnie transitorie.* – La loro durata convenzionale non supera le 3 settimane, costituiscono un'esperienza comune a tutti gli individui; sono spesso dovute a fattori contingenti, quali dolori fisici e morali, una stanza rumorosa, il russamento del coniuge, un pasto troppo abbondante, etc. Altre volte segnano l'inizio di un episodio depressivo. Tali insonnie possono essere anche *ricorrenti* se legate ad avvenimenti che tendono a ripetersi con una certa periodicità (ad es., dolori notturni degli ulcerosi, cefalea a grappolo, stati distimici, etc.).

2. *Insonnie persistenti o croniche.* – Si protraggono per più di 3 settimane; possono riconoscere diverse cause.

a) *Insonnia tensionale.* – È una forma abbastanza comune di insonnia che si manifesta in soggetti che hanno importanti manifestazioni di ansia somatizzata e che, nonostante avvertano al momento di coricarsi lo stimolo del s., quando sono nel letto hanno una sorta di «risveglio condizionato» per cui si ritrovano tesi e irrequieti senza riuscire ad addormentarsi. Questi individui, che durante il giorno accusano spesso episodi di sonnolenza, dormono meglio in ambienti inabituali (ad es., in albergo o in laboratorio). È evidente che il luogo in cui abitualmente riposano esercita in questi soggetti una sorta di condizionamento negativo nei riguardi del s., probabilmente in relazione con ricordi o situazioni spiacevoli, quali un avvenimento luttuoso, disaccordi col partner e così via.

Questo tipo di insonnia, meglio che ai farmaci ipnotici risponde a una terapia «comportamentale» atta a ristabilire un condizionamento positivo fra gli stimoli che provengono dalla stanza e il desiderio di dormire. Si consiglierà quindi al paziente di coricarsi solo se veramente sente il bisogno di dormire e alzarsi anche ripetutamente e recarsi in un'altra stanza se il s. non giunge; il paziente deve comunque utilizzare il letto solo per dormire e non per leggere, mangiare, guardare la televisione, etc. Deve inoltre alzarsi al mattino sempre alla stessa ora, sia che abbia dormito poco, sia che abbia dormito molto durante la notte; non deve concedersi mai sonnellini pomeridiani. Se esiste uno spiccato stato ansioso può essere utile associare una terapia di rilassamento (*training autogeno, biofeedback*).

b) *Insonnia da malattie psichiche.* – Molte malattie psichiche sono accompagnate da insonnia. Fra queste ricordiamo le psicosi acute, nelle quali spicca soprattutto la lunghissima latenza del s. Le più indagate sotto il profilo ipnologico sono tuttavia le psicosi distimiche e in particolare la depressione.

La depressione primaria si caratterizza, oltre che per una particolare brevità del s., per una sua lunga latenza, per i numerosi risvegli notturni e, tipicamente, per un precoce risveglio al mattino, per una precoce comparsa del sonno REM e per una spiccata abbondanza di questa fase nella prima parte della notte. Ciò ha comportato anche il tentativo, ancora discusso nella sua efficacia, di curare la depressione attuando una privazione selettiva di s. REM, risvegliando il paziente ogni volta che tale fase compare sul tracciato poligrafico. Anche nella fase maniacale della psicosi maniacodepressiva il s. è particolarmente breve ma non mostra alterazioni strutturali se non una carenza di fasi di s. più profondo, come accade d'altra parte aspecificamente in tutte le forme di insonnia.

c) *Insonnia da malattie somatiche.* – Molte malattie internistiche, quali asma, cardiopatie scompensate, ulcera peptica, ipertiroidismo, reflusso gastroesofageo, etc., si accompagnano frequentemente a insonnia, il cui trattamento è evidentemente legato alla terapia della malattia di base.

d) *La sindrome delle gambe senza riposo.* – È una causa frequente, anche se misconosciuta, di insonnia. Si tratta di un disturbo, spesso familiare, caratterizzato dalla comparsa di sensazioni disestesiche, mal definibili ma estremamente fastidiose, localizzate agli arti inferiori tra ginocchio e caviglia, che costringono chi ne è affetto ad agitare continuamente le gambe o a camminare avanti e indietro per la stanza poiché solo il movimento attenua il fastidio. Tale disturbo insorge verso sera quando il soggetto è immobile (ad es., al cinema o davanti alla televisione) e raggiunge il suo acme a letto al momento di prendere s. La sensazione fastidiosa costringe allora il paziente, anche per molte ore della notte, ad agitare le gambe o a scendere più volte dal letto. Una volta che il soggetto sia riuscito ad addormentarsi, compaiono frequentemente scosse muscolari agli arti inferiori che si ripetono ogni 20-30 sec e si protraggono per lunghi periodi del s. (mioclono notturno). Non esiste una terapia specifica per questa sindrome; qualche buon risultato è stato raggiunto col diazepam e il baclofene.

e) *Insonnia da farmaci e alcol.* – Molti farmaci e droghe, quali anfetamine e altri anoressizzanti, simpaticomimetici utilizzati, ad es., per la cura dell'asma, caffè in forti dosi, alcuni farmaci antidepressivi, possono provocare insonnia. Anche l'assunzione cronica di alcol induce, a lungo andare, un accorciamento e una frammentazione del s., con abolizione delle fasi più profonde e del s. REM. I barbiturici alterano profondamente la struttura del s. con abolizione selettiva del s. REM.

La sospensione repentina dei barbiturici (e, in assai minor misura, di ogni altro farmaco ipnotico) e dell'alcol provoca un'«insonnia rimbalzo» che, nel caso dell'alcol, può giungere alla completa agripnia del *delirium tremens*.

Trattamento

Prima di passare al trattamento farmacologico occorre procedere ad un'anamnesi accurata per accertarsi delle abitudini di vita del paziente e dell'eventuale presenza di alterazioni psicofisiche.

L'eliminazione di alcuni farmaci o droghe, la modificazione di certe condizioni ambientali (eccessivo calore o rumore) ed un trattamento antidepressivo o antipsicotico con timolettici e, rispettivamente, con neurolettici, sono sovente molto più indicati di un farmaco ipnotico. Un moderato esercizio fisico, da attuarsi in ore non serali, e altre norme igieniche, quali quelle suggerite a proposito del trattamento dell'insonnia tensionale possono essere ugualmente efficaci.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, essa si riduce praticamente all'impiego delle benzodiazepine, i soli farmaci in grado di non provocare alterazioni rilevanti della struttura del s. L'uso di questi ipnotici (v.) deve essere comunque mirato, nel senso che le loro caratteristiche cinetiche (in pratica l'emivita plasmatica e le vie metaboliche utilizzate per la loro eliminazione) ne condizionano una differente utilizzazione. I barbiturici (v.) non sono di fatto più utilizzati nel trattamento farmacologico dell'insonnia mentre gli antistaminici e il meprobamato vanno riservati a condizioni cliniche assai ben selezionate.

Le benzodiazepine a emivita lunga (ad es., diazepam [v.], flurazepam, flunitrazepam), provocano più facilmente effetti residui durante il giorno successivo, che possono essere assai imponenti nelle persone anziane (atassia, confusione, astenia muscolare, etc.). Inoltre, poiché questi farmaci hanno un metabolismo ossidativo, negli epatopazienti e negli anziani possono più facilmente indurre fenomeni di accumulo; al contrario possono essere vantaggiosamente impiegati quando si desidera sfruttare la loro azione antiansia anche durante il giorno. Essi, inoltre, hanno il vantaggio di determinare una meno intensa «insonnia rimbalzo» alla loro sospensione.

Nei pazienti anziani e negli epatopazienti è quindi preferibile utilizzare benzodiazepine a emivita intermedia-breve (lorazepam [v.], oxazepam, temazepam, etc.) o ultrabreve (triazolam [v.]) che seguono vie metaboliche diverse da quelle ossidative epatiche e meno facilmente danno accumulo; esse danno, però, una più intensa insonnia rimbalzo alla loro sospensione. Tutti i farmaci ipnotici, comunque, non dovrebbero essere assunti per un tempo troppo lungo, per evitare i fenomeni di dipendenza e dovrebbero essere sospesi con gradualità.

Ipersonnie

Definizione e classificazione

Le ipersonnie sono disturbi caratterizzati sia da un aumento del tempo trascorso nel s. nelle 24 h, sia dalla comparsa di episodi di s. incoercibile in circostanze e momenti inabituali. Si distinguono: *a*) le ipersonnie prolungate o continue; *b*) l'ipersonnia parossistica o narcocataplessia; *c*) le ipersonnie periodiche; *d*) le ipersonnie con apnee periodiche.

Ipersonnie prolungate

Hanno in comune con il s. fisiologico la somiglianza clinica, ma ne differiscono per la durata protratta nelle 24 h; si distinguono come segue.

1. *Ipersonnie psicogene*. – Possono esprimere una reazione immediata a situazioni frustranti spiacevoli, di intenso pericolo o comunque a forte contenuto emotivo, oppure possono accompagnare, seppure raramente, gli stati depressivi, maniacali, la nevrosi d'ansia, etc.

2. *Ipersonnie prolungate essenziali*. – Sono caratterizzate dalla particolare lunghezza del s. notturno e dalla spiccata sonnolenza e facilità ad addormentarsi durante il giorno. A differenza della narcolessia, gli attacchi di s. sono più prolungati, possono essere più facilmente procrastinati e sono preceduti dai segni premonitori del s. (sbadigli, pesantezza delle palpebre, etc.). Inoltre, il s. non inizia mai con una fase REM.

Una varietà di ipersonnia prolungata è la cosiddetta *ipersonnia con comportamento automatico*, caratterizzata da un s. notturno prolungato ma scarso di fasi profonde e da una sonnolenza quasi continua durante la giornata senza che compaiano veri e propri attacchi di s. I soggetti che ne sono affetti presentano, durante i periodi di sonnolenza, un comportamento automatico, nel senso che compiono azioni assurde e non desiderate senza che al momento se ne rendano conto (ad es., in automobile si ritrovano distanti o in luogo diverso da quello desiderato). Registrazioni elettroencefalografiche hanno dimostrato che questi individui presentano, nel corso della giornata, brevissimi (pochi secondi), ma numerosissimi episodi di s. (microsonni). Questo tipo di ipersonnia, potenzialmente pericolosa per il soggetto e per gli altri, è difficilmente trattabile.

3. *Ipersonnie sintomatiche*. – Nelle encefalopatie traumatiche, metaboliche, infettive può esistere una vera e propria ipersonnia che spesso non è clinicamente distinguibile dal coma. Nella diagnosi differenziale occorre tenere sempre presente che il s. è un particolare stato di coscienza, da cui l'individuo può essere immediatamente risvegliato con un banale stimolo, e caratterizzato da uno specifico tracciato elettroencefalografico. Solo queste caratteristiche lo differenziano dagli altri stati di alterata coscienza.

Stati di sonnolenza persistente possono conseguire all'uso prolungato di farmaci ad azione sedativa o ipnotica o di alcol, e anche di farmaci eccitanti quali le anfetamine; la rapida sospensione di queste ultime è sempre seguita da ipersonnia.

Ipersonnia parossistica (o narcolessia [v.]*)*

È una sindrome caratterizzata da attacchi di s. incoercibili e ricorrenti, di solito di breve durata, che possono comparire in qualsiasi momento della giornata.

Ipersonnie periodiche

Hanno la caratteristica di presentarsi a scadenze più o meno regolari intervallate da periodi del tutto asintomatici.

1. *Sindrome di Kleine-Levin*. – È una sindrome relativamente rara che colpisce gli adolescenti, solitamente maschi, caratterizzata da periodi di marcata sonnolenza durante i quali gli individui trascorrono gran parte della giornata a letto, apparentemente addormentati, anche se possono essere risvegliati in qualunque momento. Nei brevi periodi in cui sono svegli, i soggetti appaiono apatici, ma irritabili, hanno spesso un appetito vorace (*megafagia*) e perdita delle inibizioni sessuali (*ipersessualità*).

Gli episodi, che possono durare da alcuni giorni a qualche settimana, si ripetono ogni 6 mesi circa e tendono a ridursi nel tempo, sia come frequenza che come durata, sino a scomparire.

Si tratta di una sindrome non chiaramente definita nei suoi aspetti, sia clinici (estremo polimorfismo dei sintomi

psichici) che elettroencefalografici (rarità e contraddittorietà dei reperti durante gli episodi di s.), genericamente attribuita a una disfunzione da causa non conosciuta delle strutture limbiche o ipotalamiche.

La terapia degli episodi già iniziati si vale dell'impiego delle anfetamine o del metilfenidato. I sali di litio sono stati impiegati per prevenire i successivi episodi.

2. *Ipersonnia catameniale.* – Si tratta di un marcato stato di sonnolenza che compare in regolare e stretta relazione temporale coi periodi mestruali. Nei pochi casi documentati poligraficamente il s. non mostrava particolari alterazioni strutturali.

Durante i periodi di sonnolenza si possono osservare alcune anomalie del comportamento, tali da richiamare la sindrome di Kleine-Levin.

Anche per questa sindrome si sospetta una probabile origine ipotalamica.

Ipersonnie con apnee periodiche

Sotto questo termine (*sin*: *sleep-apnea syndrome* o malattia dei grandi russatori; Lugaresi *et al.*, 1978) si raggruppano diverse sindromi caratterizzate da spiccata sonnolenza diurna, comparsa di apnee ricorrenti appena il soggetto si addormenta e che persistono durante il s. e, in un secondo tempo, cianosi, policitemia secondaria e segni di scompenso cardiaco destro. La più nota fra queste sindromi è quella che si accompagna a forte obesità (*sindrome pickwickiana*) alla cui trattazione rimandiamo (v. PICKWICK, SINDROME DI).

Le alterazioni del ritmo sonno-veglia

Le alterazioni del ritmo sonno-veglia sono condizioni per cui in un individuo, sia per ragioni imposte dall'esterno che per una alterazione del proprio «orologio biologico interno», s. e veglia non appaiono più allineati col normale ritmo buio-luce a cui gli esseri umani sono adattati.

Per meglio comprendere questi disturbi del s. è opportuno ricordare che altri parametri biologici presentano un ritmo circadiano allineato col ritmo sonno-veglia. Presentano modificazioni circadiane ben conosciute: la temperatura corporea, la secrezione di molti ormoni e molti processi metabolici.

Quando, per un qualsiasi motivo, la normale successione temporale del s. e della veglia vengono modificati, si crea una alterazione nel sincronismo con altri ritmi biologici a oscillazione circadiana. Ciò può essere causa di disturbi sul piano neuro- e psicofisiologico.

Le alterazioni del ritmo sonno-veglia imposte dall'esterno

Queste possono essere determinate da un repentino cambio di fuso orario per un viaggio aereo transcontinentale (*jet lag syndrome*) o da un cambiamento delle abitudini lavorative per cui un individuo è costretto a svolgere le proprie mansioni di notte e a riposare di giorno.

Tali condizioni possono essere transitorie e causare quindi un disagio momentaneo, o persistenti (equipaggi di aerei con rotte transcontinentali, lavoratori turnisti).

I disturbi derivanti dai cambiamenti del ritmo sonno-veglia sono tanto maggiori quanto più frequentemente tali cambiamenti si succedono. Nei lavoratori a turno, il s. che si svolge durante le ore diurne è più breve e meno riposante e spesso viene «recuperato» nei week-end con «s.» supplementari. Nelle ore di veglia questi soggetti sono più affaticati, irritabili e intellettualmente meno brillanti; essi sono propensi all'abuso di ipnotici e presentano una maggiore tendenza all'ulcera peptica.

Negli individui che sopportano molto meglio i cambiamenti del turno di lavoro è stata dimostrata una maggiore facilità a riadattare il ritmo delle altre funzioni biologiche, in particolare la temperatura corporea, alle variazioni del ritmo sonno-veglia.

Le alterazioni del sonno per «asincronismo dell'orologio biologico» col ritmo luce-buio

Molti individui sono solo apparentemente insonni pur lamentandosi di addormentarsi molto tardi la notte o di svegliarsi molto presto al mattino. In realtà essi non avrebbero alcuna difficoltà ad addormentarsi e a mantenere un s. regolare se potessero addormentarsi e risvegliarsi in un periodo delle 24 h non coincidente con l'alternarsi del buio e della luce. A questo proposito si distinguono due sindromi chiaramente delineate in questi ultimi anni.

1. *Sindrome da sonno «posticipato»* (*delayed sleep phase*). – È più frequente nei soggetti giovani, facendo seguito a volte a una lunga consuetudine a coricarsi tardi nel corso della notte, per studiare o frequentare discoteche. Spesso, però, tale quadro non ha alcuna origine apparente e può essere di natura familiare. Questi individui, cosiddetti «gufi», non riescono ad addormentarsi se non alle prime ore del mattino mentre, se le consuetudini sociali lo consentissero, il s. si protrarrebbe per tutta la mattinata successiva. Dovendosi invece alzare per recarsi al lavoro, denunciano uno scarsissimo rendimento nelle loro prestazioni psicofisiche, specialmente nelle ore del mattino, mentre diventano efficienti verso sera e nelle prime ore della notte, quando la maggior parte degli uomini cessa l'attività lavorativa. Per quanti sforzi facciano, questi soggetti non riescono a dormire se si coricano presto e sono scarsamente sensibili ai farmaci ipnotici che, anzi, finiscono per deprimere ulteriormente la loro efficienza mattutina. Si è pensato quindi di ricorrere alla cosiddetta «cronoterapia» che consiste nel posticipare di 3 h ogni giorno l'orario scelto abitualmente dal paziente per coricarsi e lasciarlo quindi dormire finché lo desidera; procedendo in questo modo in progressione anterograda si riesce, nel giro di 1 settimana circa, a riallineare il ritmo biologico dell'individuo col ritmo giorno-notte imposto dalla società.

2. *La sindrome da sonno anticipato* (*advanced sleep phase*). – Interessa più frequentemente persone di media età o anziane le quali avvertono il bisogno di coricarsi assai presto alla sera mentre al mattino si svegliano alle prime luci dell'alba; sono le cosiddette «allodole» le cui prestazioni psicofisiche sono massime al mattino e vanno declinando verso sera. È evidente che questa alterazione del ritmo biologico è socialmente meno disturbante. Solo se il soggetto, per qualche ragione, è costretto a coricarsi tardi la sera, non riuscendo a procrastinare l'ora del risveglio mattutino oltre quella abituale, può accumulare una cronica privazione di s. con necessità di concedersi qualche recupero con sonnellini pomeridiani.

Le parasonnie

Con questo termine si intendono alcune manifestazioni cliniche a carattere episodico che insorgono elettivamente durante il s., ma che non coinvolgono i meccanismi responsabili del s. e della veglia.

Sono fenomeni piuttosto comuni nell'età infantile e, solo quando sono particolarmente intensi e si protraggono nell'età adulta, assumono carattere patologico. I principali di questi fenomeni sono: l'enuresi notturna, il sonnambulismo e il *pavor nocturnus* (incubo nell'adulto). I suddetti disturbi hanno alcune caratteristiche comuni: 1) insorgono prevalentemente (alcuni esclusivamente) du-

rante il s. lento profondo; 2) sono spesso familiari e possono coesistere nello stesso individuo; 3) non si accompagnano a una ripresa di contatto con l'ambiente e non lasciano alcun ricordo di sé al risveglio del mattino.

La base fisiopatogenetica delle parasonnie, probabilmente trasmessa geneticamente, consisterebbe in una difficoltà a risvegliarsi dal s. lento profondo.

Enuresi notturna

Si tratta di una minzione involontaria durante il s. in un soggetto di oltre 3 anni di età, che abbia già acquisito il controllo vescicale durante la veglia. È presente in circa il 15% dei bambini fra i 4 e i 5 anni e nel 3% degli adolescenti fra i 13 e i 14 anni (v. ENURESI).

Sonnambulismo

Consiste in una sequenza di comportamenti complessi che si verificano nella prima parte della notte, durante una fase di s. lento e profondo e che frequentemente, ma non sempre, esitano nell'abbandono del letto e in una attività deambulatoria più o meno protratta (v. SONNAMBULISMO).

Pavor nocturnus e incubo

Il *pavor nocturnus* (v.) o terrore notturno è un episodio che interviene nella prima parte della notte e in una fase di s. lento profondo, durante il quale il bambino emette un grido, si siede nel letto con gli occhi sbarrati e con espressione terrorizzata, gesticola come per allontanare un pericolo o una minaccia e non risponde alle domande e sollecitazioni dei genitori. Sono presenti importanti fenomeni vegetativi: tachicardia, polipnea, midriasi, sudorazione profusa. Al termine dell'episodio, che può protrarsi anche molti minuti, il bambino si riaddormenta e non serba ricordo dell'accaduto. Il terrore notturno, che in genere inizia fra i 4 e i 12 anni, può protrarsi o anche comparire nell'età adulta.

Nell'adulto l'episodio assume più frequentemente le caratteristiche del cosiddetto *incubo*: esso è di più breve durata ed è caratterizzato da una sensazione di angoscia e soprattutto di oppressione sul petto.

Il *pavor nocturnus* va distinto dal *sogno terrifico* che insorge nel s. REM, non si accompagna a manifestazioni motorie e vocali e a manifestazioni vegetative particolarmente importanti. Se ci si risveglia da un sogno terrifico si è in grado di riferire un episodio onirico vivido e dettagliato e ricco di contenuti emotivi spiacevoli.

Bibliografia

Association of Sleep Disorders Center, *Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders*, in *Sleep*, 1979, **2**, 1.
Coccagna G., Baruzzi A., Lugaresi E., *Disturbi ritmo sonno-veglia*, in Bonavita V., Quattrone A., *Terapia medica delle malattie del sistema nervoso*, 1985, Piccin, Padova, p. 693.
Kales A., Vela-Bueno A., Kales J. D., *Sleep Disorders: Sleep Apnea and Narcolepsy (Review)*, in *Ann. Intern. Med.*, 1987, **106**, 434.
Lugaresi E., Coccagna G., Mantovani M., *Hypersomnia with Periodic Apneas*, in *Advances in Sleep Research*, vol. IV, 1978, Spectrum, New York, p. 151.
Lugaresi E., Cirignotta F. *et al.*, *Good and Poor Sleepers: an Epidemiological Survey of the San Marino Populations*, in Guilleminault C., Lugaresi E. eds., *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology and Long Term Evolution*, 1983, Raven, New York, p. 1.
Nicholson A. N., *Hypnotics*, in *Drugs*, 1986, **31**, 164.
Pancheri P., *La terapia farmacologica dell'insonnia* (Rassegna), in *Medicina-Riv. E.M.I.*, 1986, **6**, 117-128.

ELIO LUGARESI E GIORGIO COCCAGNA

SONNO, MALATTIA DEL: v. TRIPANOSOMIASI.

SORBITOLO

Sin.: 1, 2, 3, 4, 5, 6-esanoesolo; sorbite; sorbolo; glicitolo. F. *sorbitol*. - I. *sorbitol*. - T. *Sorbitol*. - S. *sorbitol*.

Il sorbitolo è un alcol polivalente dalla formula $C_6H_{14}O_6$.

P. m.: 182,17; p. f. (anidro) + 110 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = −2,0°. Cristallizza con 1/2 o con 1 molecola di H_2O. Si presenta come polvere cristallina, molto solubile in acqua e in alcol a caldo, scarsamente solubile in alcol a freddo, insolubile in etere. È di sapore dolce.

In natura si trova diffuso nel regno vegetale, in diversi frutti e bacche commestibili e in particolare misura nelle sorbe (da cui il nome).

Il s. costituisce il prodotto intermedio nella conversione del glicoso a fruttoso: α-D-glicopiranoso ⇄ D-sorbitolo ⇆ D-fruttopiranoso. L'accoppiamento di queste due reazioni è responsabile delle alte concentrazioni di fruttoso presenti nel liquido seminale.

Industrialmente si ottiene per riduzione del glicoso, dal quale differisce per la presenza del gruppo alcolico primario al posto del gruppo aldeidico.

Il s. presenta un marcato potere idrostabilizzante dovuto a una notevole lentezza sia nell'assorbire l'umidità dell'ambiente, sia nel lasciar evaporare l'acqua assorbita. Per questa caratteristica il s. viene vantaggiosamente utilizzato nella fabbricazione di tutti quei prodotti in cui il contenuto idrico è fattore determinante per la loro plasticità o consistenza molle (creme di bellezza, paste dentifricie, creme saponificate per calzature, colle, tanto per citare qualche esempio). Inoltre il s. presenta altre proprietà non meno importanti (quali il sapore gradevole, il potere nutritivo, l'azione protettiva contro i fenomeni ossidativi, la tendenza a formare complessi solubili con ioni metallici) che hanno già trovato numerose utilizzazioni.

Il s. trova impiego negli adesivi, nelle pitture e vernici, nell'industria conciaria, nell'industria tessile, nella cosmetica, nell'industria alimentare, in dietetica, nell'industria farmaceutica. Gli esteri del s., formati per reazione di s. con acidi grassi (l'esterificazione avviene solo su determinati gruppi OH—), sono prodotti che appartengono alla classe degli emulsionanti non ionici (v.).

Essendo assorbito molto lentamente nel tubo intestinale il s. stimola attivamente la peristalsi: è stato quindi utilizzato come lassativo in dose di 20-30 g di sciroppo all'83% e di 50 g del prodotto cristallino. Una volta assorbito, in parte viene trasformato nel fegato, da una deidrogenasi specifica, nel chetoso corrispondente, cioè in levuloso, in parte viene eliminato con le urine.

Nei soggetti che utilizzano eccessive quantità di s. (anche attraverso *chewing gum* addolcito con s.) possono insorgere manifestazioni diarroiche di notevole entità che cessano con la sospensione dell'assunzione di s.

In terapia il s. viene anche impiegato in quanto aumenta la pressione osmotica del sangue e agisce pertanto come diuretico e disidratante. Come tale si usa per ridurre la tensione intraoculare, per abbassare la pressione del *liquor* e per ridurre gli edemi: per questi scopi si impiega una soluzione al 50% che si somministra lentamente, per via e. v., nella dose di 50-100 ml.

Inoltre il s. stabilizza le preparazioni farmaceutiche di Vit. B_{12} per uso orale e ne aumenta notevolmente l'assorbimento intestinale. Il s. trova anche applicazione in campo trasfusionale per la conservazione delle emazie.

Bibliografia

Benson F. R., *Alcohols, Polyhydric (Sugars)*, in *Kirk-Otmer Encyclopedia of Chemical Technology*, I, 1978, 3 ed., Wiley, New York.

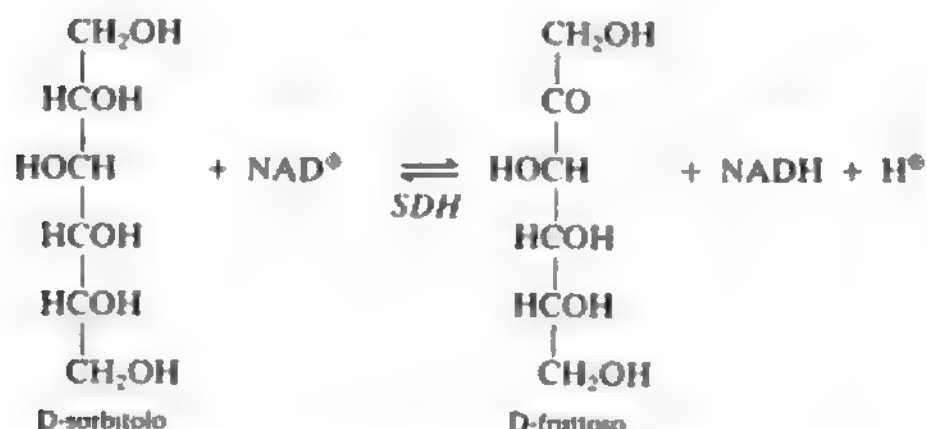
RED.

Digitized by

SORBITOLODEIDROGENASI

F. *sorbitol-déhydrogénase.* - I. *sorbitol-dehydrogenase.* - T. *Sorbit-Dehydrogenase.* - S. *sorbitol-dehidrogenasa.*

La sorbitolodeidrogenasi [SDH], E.C. 1.1.1.14, è un enzima NAD^+-dipendente: noto anche come iditolodeidrogenasi (nome raccomandato dalla IUB: *International Union of Biochemistry*), ha un p. m. di 115.000. Catalizza reversibilmente l'ossidazione del D-sorbitolo a D-fruttoso, come illustrato di seguito.

$$\begin{array}{c} CH_2OH \\ | \\ HCOH \\ | \\ HOCH \\ | \\ HCOH \\ | \\ HCOH \\ | \\ CH_2OH \\ \text{D-sorbitolo} \end{array} + NAD^{\oplus} \underset{SDH}{\rightleftharpoons} \begin{array}{c} CH_2OH \\ | \\ CO \\ | \\ HOCH \\ | \\ HCOH \\ | \\ HCOH \\ | \\ CH_2OH \\ \text{D-fruttoso} \end{array} + NADH + H^{\oplus}$$

Sebbene dimostri maggiore affinità di substrato per il sorbitolo, questo enzima catalizza anche l'ossidazione di altri alcoli polivalenti nei corrispondenti chetosi: tra questi il L-iditolo che è convertito a L-sorboso (di qui la denominazione iditolodeidrogenasi). Altri alcoli polivalenti su cui agisce la SDH sono lo xilitolo e il L-arabitolo: diversamente dalla xilitolo-NAD-ossidoreduttasi (E.C. 1.1.1.9) che è legata ai mitocondri, la SDH è un enzima solubile a localizzazione citoplasmatica.

Nell'uomo l'organo più ricco di SDH è il fegato, dove l'attività negli epatociti è 31 ± 9 U./g (μmoli di substrato trasformato per grammo di tessuto fresco a 25 °C); in minore quantità è pure presente nella prostata e nel rene.

L'utilità clinica della determinazione dell'attività della SDH è circoscritta alla diagnostica delle epatopatie: infatti, dato l'elevato contenuto nell'epatocita in confronto con altri organi o tessuti, la SDH può essere considerata un enzima epatospecifico. L'interesse diagnostico è altresì avvalorato dal fatto che, in condizioni fisiologiche, l'attività sierica di questo enzima è assai bassa (meno di 1 U./l a 25 °C) mentre nelle malattie caratterizzate da danno epatocellulare (epatite acuta e cronica in attività, necrosi, danno da farmaci, da alcol, etc.) si osserva un aumento spesso marcato dell'attività sierica, simile a quello delle transaminasi; ciò costituisce un indice sensibile e specifico di sofferenza epatocellulare, tanto più in quanto, come si è accennato, la SDH è localizzata nel citosol e quindi, come la transaminasi glutammicopiruvica, dà luogo ad aumento sierico evidente anche nel caso di danno epatocellulare di limitata estensione e gravità.

Un altro aspetto importante, che conferisce specificità alla determinazione dell'attività della SDH sierica, è che questo enzima è assente negli eritrociti, mentre, come è noto, l'attività di altri enzimi (v.) di interesse diagnostico in epatologia (lattatodeidrogenasi [v.], transaminasi [v.], γ-glutammiltransferasi [v.]) è più o meno elevata in queste cellule. Molto bassa (anche rispetto alle attività dei sopra citati enzimi) è pure l'attività della SDH nei leucociti: 11 ± 3,8 U./10^{11} cellule; infine l'attività della SDH è assente nelle piastrine (dove è invece presente soprattutto lattatodeidrogenasi). Queste caratteristiche di distribuzione cellulare garantiscono contro il rischio di interferenza da lisi cellulare nella determinazione dell'attività della SDH nel siero, evenienza che non infrequentemente è causa di errore nella determinazione di altri enzimi, ad es. la LDH.

Come si è accennato, il significato diagnostico della SDH nelle epatopatie è analogo a quello delle transaminasi: aumento sierico di particolare intensità si osserva nell'epatite acuta di qualunque etiologia, in proporzione con l'estensione e la gravità della lesione; tale aumento non si osserva, o è di grado assai modesto, nelle epatopatie da colestasi senza coinvolgimento epatocellulare.

La determinazione dell'attività enzimatica SDH è basata sulla reazione:

$$\text{fruttoso} + NADH \underset{SDH}{\rightleftharpoons} \text{sorbitolo} + NAD^{\oplus}$$

Alla miscela di reazione, costituita da NADH in soluzione tampone di trietanolamina 0,2 *M* a pH 7,4, viene aggiunto un opportuno volume del siero in esame; dopo incubazione a 25 °C per alcuni minuti, al fine di lasciare completare le reazioni aspecifiche, viene aggiunto il substrato (fruttoso). La cinetica della reazione viene seguita a 25 °C (o a 30 o a 37 °C) mediante registrazione della diminuzione di assorbanza allo spettrofotometro alla lunghezza d'onda di 340 o 366 nm. Come è noto, la cinetica delle reazioni NAD-dipendenti può essere registrata attraverso la misura della diminuzione dell'assorbanza dovuta alla trasformazione del NAD dalla forma ridotta a quella ossidata: è noto, infatti, che la forma ridotta assorbe energia luminosa a 340 o 366 nm, proprietà che invece manca alla forma ossidata del NAD. In pratica si rileva la variazione dell'assorbanza ogni minuto per 3-5 min. La variazione media dell'assorbanza/minuto (ΔA), moltiplicata per il fattore di conversione 645 (a 340 nm; cammino ottico = 1 cm), dà il risultato in U./l. Nel siero normale l'attività della SDH non supera 1 U./l.

Bibliografia

Gerlach U., *Klin. Wochenschr.*, 1959, **37**, 93.
Mattenheimer H., *Clinical Enzymology. Principles and Applications*, 1971, Ann Arbor Sci. Publ., Ann Arbor.
Wilkinson J. H., *The Principles and Practice of Diagnostic Enzymology*, 1976, Arnold, London.
Williams-Ashman H. G., Banks J., Wolfson S. K. jr., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1957, **72**, 485.

MARIO TARANTINO

SORDITÀ

F. *surdité.* - I. *deafness.* - T. *Taubheit.* - S. *sordera.*

SOMMARIO

Generalità

Qualsiasi diminuzione uditiva può essere detta «sordità». Il termine viene correntemente usato indipendentemente dall'entità del danno, dall'unilateralità o bilateralità della lesione. Nella prassi otoiatrica con il termine *s.* si indica soltanto la perdita acustica grave, mentre con il termine *ipoacusia* si denomina quella perdita nella quale la soglia uditiva, rilevata con l'audiometria tonale, è, secondo alcuni AA., compresa fra 25 e 60 dB HL (*Hearing Level*), secondo altri tra 25 e 85 dB HL.

Classificazione

La classificazione della s. può essere fatta: *a*) tenendo presente esclusivamente l'entità del danno; *b*) indicando la sede della lesione; *c*) usando un criterio fisiopatologico.

1. *Classificazione secondo l'entità del danno.* – Con questa classificazione si distingue la s. lieve, la media, la medio-grave, la grave e la gravissima. Si tiene in tal mo-

Digitized by Google

do conto del valore medio di innalzamento della soglia uditiva sulle frequenze 500-1000-2000 Hz secondo le norme ISO (*International Standard Organization*) del 1964, le quali stabiliscono che la funzione uditiva può essere considerata *normale* fino a che l'innalzamento della soglia media non superi i 25 dB HL.

La *s. lieve* si caratterizza con un innalzamento della soglia media uditiva audiometrica tonale tra 25 e 40 dB HL (ISO 1964). Il soggetto in esame, in tal caso, è in grado di udire a una distanza di 7 m la voce di conversazione e con difficoltà i fonemi sussurrati.

La *s. moderata* è quella nella quale l'innalzamento della soglia uditiva media è compresa tra 41 e 55 dB HL (ISO 1964) e la voce di conversazione viene udita a una distanza compresa fra 1 e 2 m.

Nella *s. grave* la soglia audiometrica tonale media è compresa fra 71 e 90 dB HL (ISO 1964) e la voce forte può essere udita a una distanza di circa 30 cm.

Infine nella *s. gravissima*, la soglia audiometrica tonale media è superiore agli 80-90 dB HL (ISO 1964) e la funzione uditiva non costituisce il canale primario di comunicazione.

La classificazione secondo l'entità del danno non consente alcuna correlazione né con il tipo né con la sede della lesione, non ha valore clinico ed è puramente indicativa del risultato di alcune prove audiologiche effettuate con la voce viva, secondo quanto previsto da alcune norme ancora in vigore, per la concessione di patenti di guida o per il controllo della capacità uditiva in alcuni settori lavorativi.

2. *Classificazione secondo la sede della lesione*. – Tale classificazione consente la distinzione in s.: da lesione dell'orecchio esterno e medio, da lesione dell'orecchio interno, da lesione del nervo acustico o delle vie nervose. È attualmente in pratica poco usata in quanto non v'è corrispondenza tra sede della lesione e tipo di perdita uditiva, che può essere meglio indicata sulla base del criterio fisiopatologico.

3. *Classificazione secondo il criterio fisiopatologico*. – È il criterio più comunemente impiegato e consente di distinguere 3 tipi di s.: trasmissiva, neurosensoriale, mista.

Per chiarire il significato di questa classificazione è necessario rammentare che il meccanismo della funzione acustica si attua mediante le seguenti fasi (v. UDITO).

1) Transito degli stimoli sonori attraverso l'aria contenuta nel condotto uditivo esterno.

2) Attivazione vibratoria del sistema timpano-ossiculare, il quale ripete con moto complesso le onde di rarefazione e compressione dell'aria, amplifica l'energia sonora recuperando quella dispersa nel passaggio dall'aria alla catena e da questa ai liquidi endolabirintici.

3) Trasmissione dei suoni, attraverso la finestra ovale, ai liquidi labirintici.

4) Transito delle onde sonore nel canale cocleare grazie al movimento, in opposizione di fase, della finestra ovale e rotonda.

5) Stimolazione meccanica delle cellule uditive e trasformazione dell'impulso meccanico in bioelettrico con analisi tonotopica e codificazione del messaggio.

6) Conduzione dell'impulso bioelettrico lungo le fibre nervose dell'acustico, le sinapsi del ganglio e delle stazioni nucleari, le fibre delle vie acustiche centrali.

7) Attivazione delle cellule acustiche corticali, a cui segue la decodificazione e l'intellezione del messaggio.

Alla luce delle nozioni fisiologiche citate è possibile dunque distinguere: la *s. di trasmissione*, dovuta a una qualsiasi condizione che impedisca il normale funzionamento delle strutture implicate nella trasmissione meccanica del suono (fasi da [1] a [4]); la *s. neurosensoriale*, nella quale si hanno alterazioni che agiscono, direttamente o indirettamente, sulle cellule uditive, sul nervo acustico, sulle vie e sui centri uditivi del S.N.C. (fasi da [5] a [7]). La *s. di tipo misto*, dovuta a una o più alterazioni che interferiscano contemporaneamente sia sui meccanismi di trasmissione sia sui meccanismi neurosensoriali.

Sordità di trasmissione

È dovuta ad alterazioni dell'apparato di trasmissione non complicate da lesioni delle cellule uditive o delle strutture nervose sopracocleari. Nel suo ambito si distinguono le forme seguenti.

1. *Sordità dovuta a lesioni dell'orecchio esterno*. – Ostruzione del condotto uditivo (atresia del condotto, tappo di cerume, corpi estranei, esostosi, foruncoli, tumori, etc.).

2. *Sordità dovuta a lesioni delle strutture dell'orecchio medio*. – Lesioni congenite dell'anello timpanico, della cassa, della catena ossiculare; lesioni infiammatorie acute (otite catarrale, otite purulenta, otomastoidite); lesioni infiammatorie croniche (otite catarrale cronica, *glue ear*, otite purulenta cronica, otomastoidite cronica); complicanze o esiti di flogosi acute o croniche (perforazioni timpaniche, polipi della cassa, colesteatoma, sclerosi timpanica, processi adesivi); traumatismi dell'orecchio medio (perforazioni traumatiche del timpano, frattura degli ossicini, lussazione dell'incudine, emotimpano); distrofia ossea con alterazione della motilità della catena (otosclerosi nelle prime fasi, morbo di Paget); alterazioni biochimiche e pressorie del liquido endolabirintico (proprie della malattia di Ménière nella fase di esordio); tumori (carcinoma della cassa e del condotto, glomi endotimpanici o della giugulare).

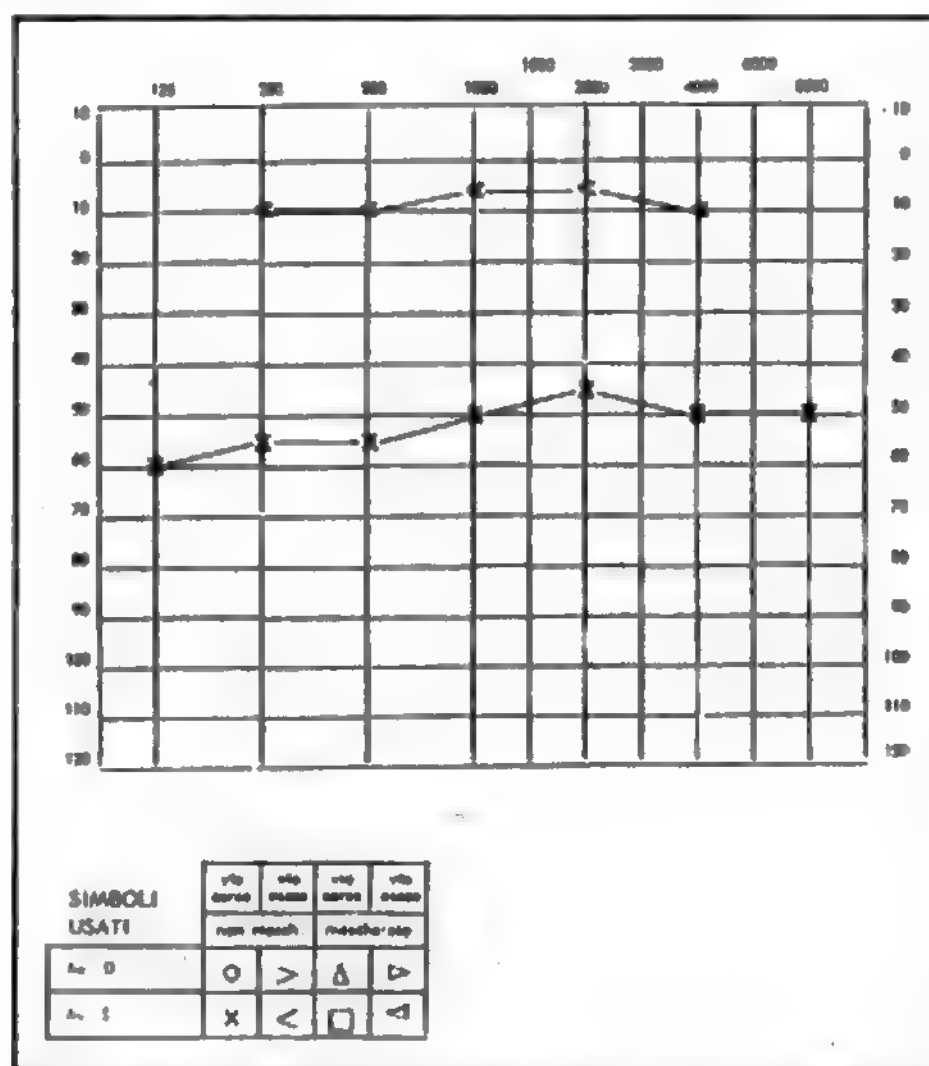
Caratteristiche cliniche

La maggior parte delle s. di trasmissione si accompagna ad alterazioni visibili del condotto uditivo o della membrana timpanica e rilevabili otoscopicamente. Specialmente nella flogosi acuta e cronica dell'orecchio medio la membrana timpanica può presentare una o più delle seguenti alterazioni: membrana congesta, retratta, biancastra, perforata, granuleggiante, etc. L'otosclerosi e la malattia di Ménière nella fase iniziale, le malformazioni della catena ossiculare, la lussazione dell'articolazione incudostapediale, si hanno senza che l'otoscopia riveli nulla di anormale.

Le sensazioni di fastidio endoaurale o di dolore o di orecchio chiuso si accompagnano alla presenza di corpi estranei o di tappo di cerume nel condotto uditivo esterno. La sensazione di orecchio chiuso è presente anche nelle flogosi catarrali lievi e nella malattia di Ménière. La sensazione di dolore è presente nelle flogosi acute catarrali o purulente e nelle lesioni traumatiche. La fuoriuscita di essudato purulento o fetido è propria delle flogosi purulente croniche. La fuoriuscita copiosa e persistente di muco è tipica nei bambini affetti da otorrea tubarica, in cui il quadro clinico si riassume con la presenza di una perforazione timpanica dei quadranti anteriori, con una flogosi catarrale persistente della cassa, con una rinite catarrale cronica, adenoidite e pervietà tubarica all'essudato catarrale.

Non infrequentemente sono presenti rumori endotici o acufeni nelle sofferenze dell'orecchio medio di tipo infiammatorio, nelle otopatie barotraumatiche, nell'otosclerosi e nella malattia di Ménière.

Caratteristiche audiometriche

All'*esame audiometrico tonale* eseguito per via aerea e per via ossea la s. di trasmissione si caratterizza con una soglia ossea contenuta entro valori normali e una soglia aerea innalzata su una o più frequenze del campo sonoro (fig. 1). La curva aerea può avere un andamento orizzontale o rettilineo per interessamento di tutte le frequenze; un andamento in ascesa in cui l'innalzamento di soglia è più evidente sulle basse frequenze; un andamento in discesa in cui l'innalzamento è più evidente sulle alte frequenze. La curva in ascesa è espressione dell'aumento di rigidità del sistema timpano-ossiculare; quella in discesa è propria dell'aumento della massa. Tale diversificazione, da un punto di vista pratico, viene considerata di poca rilevanza, in quanto i processi patologici che coinvolgono i meccanismi funzionali della cassa timpanica spesso agiscono sia sull'elasticità, sia sulla massa, e una distinzione fra i due tipi di curva è poco utile ai fini diagnostici differenziali. V'è da sottolineare che le più frequenti condizioni patologiche dell'orecchio medio, costituite dalle otiti acute e croniche, si manifestano con una curva audiometrica in ascesa, mentre le gravi distruzioni del sistema timpano-ossiculare si estrinsecano con un innalzamento pantonale della soglia aerea e uno scarto di 40-50 dB HL rispetto alla soglia per via ossea.

Con l'*esame audiometrico vocale* la curva di intellegibilità, pur mantenendo un andamento simile a quello dei soggetti normoudenti, si caratterizza per uno spostamento verso destra proporzionale all'entità dell'innalzamento della soglia tonale per via aerea (fig. 2).

Prove con il diapason. Conservano la loro validità allorché l'esaminatore non disponga di un audiometro. La prova di Rinne e quella di Weber sono significative nelle s. di trasmissione. Infatti la prima, se negativa, indica che la lesione interessa i meccanismi trasmissivi e l'ascolto del diapason è migliore per via ossea che per via aerea. La prova di Weber, che si effettua mettendo il diapason vibrante al centro della fronte, consente di diagnosticare una s. trasmissiva quando la percezione acustica è lateralizzata all'orecchio malato o più malato.

Impedenziometria e riflesso stapediale. L'esame impedenziometrico è di notevole utilità diagnostica. Si effettua in modo ottimale registrando su carta il movimento di una penna scrivente indotto dall'onda riflessa di uno stimolo sonoro. Detto stimolo, di frequenza e di intensità note, inviato sulla membrana timpanica, si riflette verso l'esterno. Dall'ampiezza dell'onda riflessa si può dedurre l'elasticità della membrana e la cedevolezza della catena ossiculare.

La curva timpanometrica è piatta quando il timpano è perforato o la catena ossiculare è rigida per fatti aderenziali o sclerotici. Lo stesso dicasi qualora nella cassa timpanica vi sia una raccolta sierosa, ematica, mucosa, purulenta.

L'appiattimento della curva o il suo spostamento verso uno dei due estremi sta a indicare un'anormale aerazione della cassa timpanica.

Il *riflesso stapediale* è l'espressione della contrazione del muscolo stapedio provocata da un impulso nervoso discendente lungo il ramo stapediale del facciale e si registra mediante un apparecchio impedenziometrico. La sua presenza sta a indicare l'avvenuta ascesa lungo la via afferente nervosa dello stimolo sonoro e la discesa lungo la via nervosa motrice a cui consegue la mobilizzazione del sistema timpano-ossiculare. L'assenza del riflesso stapediale indica un blocco della catena ossiculare o l'alterazione dell'arco riflesso.

Nell'otosclerosi la curva impedenziometrica si manifesta normalmente e il riflesso stapediale è assente.

Fig. 1. Esempio di tracciato audiometrico tonale in un caso di s. di trasmissione.

Sordità neurosensoriale

È causata da lesioni dirette o indirette delle cellule uditive, da condizioni patologiche dell'orecchio interno, del nervo acustico o delle vie acustiche nervose centrali. In passato veniva chiamata percettiva o recettiva. I processi patologici che ne sono causa possono essere di natura malformativa, traumatica, infiammatoria, vascolare, etc.

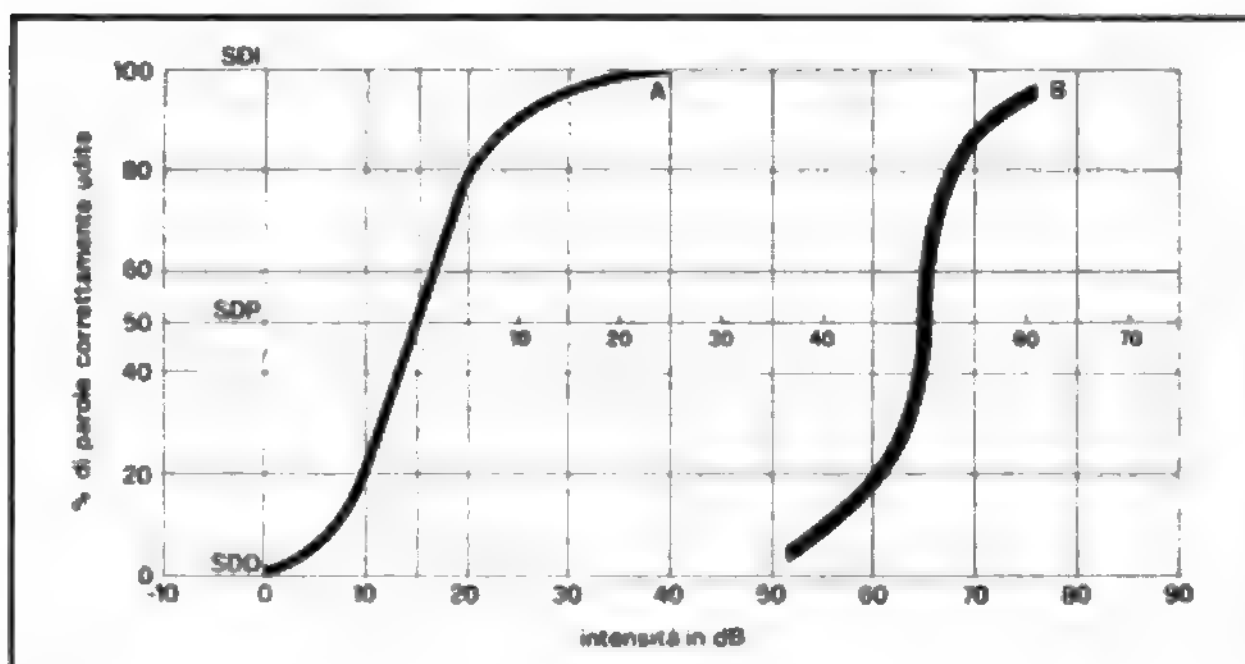



Fig. 2. Audiometria vocale in un caso di s. di trasmissione. Curve di intelligibilità: A) normale; B) s. di trasmissione (ad andamento simile al normale, ma spostata a destra). SDD) Soglia di detezione; SDP) soglia di percezione; SDI) soglia di intellezione.

Digitized by Google

1. *Sordità da malformazioni.* – Le malformazioni dell'orecchio interno genetiche e congenite, genetiche a manifestazione tardiva, congenite non genetiche, si manifestano con s. neurosensoriale. Tra le agenesie o disgenesie genetiche sono da segnalare, oltre quelle localizzate al solo orecchio interno (s. di Michel, s. di Mondini, s. di Sheibe, s. di Alexander), anche quelle che causano alterazioni dell'orecchio interno, con conseguente s. neurosensoriale, insieme a malformazioni di altri organi (malattia di Pendred, malattia di Usher, etc.). Tra le s. genetiche a manifestazione tardiva le più note sono la s. familiare progressiva neurosensoriale, la malattia di Alport, la malattia di Recklinghausen e di Cruzon.

Infine, tra le s. neurosensoriali da malformazioni congenite non genetiche dell'orecchio interno sono da segnalare quelle da sifilide, da talidomide e da incompatibilità del fattore Rh.

2. *Sordità traumatiche.* – S. neurosensoriali possono essere provocate dalle seguenti cause traumatiche: esposizione a rumori, barotrauma, esplosioni; fratture della rocca petrosa; traumi cranici.

L'esposizione a rumore istantaneo e di elevatissima intensità (superiore a 120 dB) provoca la s. neurosensoriale che viene anche detta *da trauma acustico acuto.* Il rumore di intensità superiore a 90-95 dB, agendo per lungo tempo e ripetutamente, può essere causa di s. neurosensoriale, detta anche *professionale* o *da trauma acustico cronico.* Il rumore esplica la sua azione dannosa a livello delle cellule uditive, sempre che i due parametri, intensità e durata, siano di valore tale da causare il danno.

Le esposizioni allo scoppio di ordigni o il barotrauma conseguente a immersione subacquea provocano anch'essi s. neurosensoriali attraverso lesione della finestra rotonda e danno dell'orecchio interno. Il trauma cranico può essere causa di s. neurosensoriale mediante frattura della rocca petrosa o mediante meccanismo non fratturativo. La frattura della rocca petrosa può ledere la sola coclea o il labirinto posteriore, il nervo acustico e vestibolare. I traumi non fratturativi provocano un innalzamento permanente della soglia uditiva sulle alte frequenze con un meccanismo concussivo che lede le cellule uditive, investendole con energia vibratoria di elevata intensità trasmessa per via ossea.

3. *Sordità di natura infiammatoria.* – Otiti interne da flogosi virali o batteriche provocano s. neurosensoriale. In tal caso il processo patologico è caratterizzato da una labirintite sierosa o purulenta, circoscritta o diffusa. Le labirintiti da virus sono causate da agenti patogeni che giungono nel labirinto per via ematica (parotite epidemica, rosolia, influenza); labirintiti provocate da batteri sono sostenute generalmente da germi che giungono nell'orecchio interno per continuità dalla cavità timpanica e/o mastoidea in preda a processi suppurativi.

4. *Sordità da causa tossica.* – Farmaci antibiotici (streptomicina, gentamicina, kanamicina, cloramfenicolo), sostanze farmacologiche (chinina, salicilato, furosemide, etc.), sostanze chimiche (ossido di carbonio, tintura di anilina, oro, arsenico, etc.), intossicazioni endogene (diabete, iperazotemia, etc.), possono causare s. neurosensoriali ledendo o le cellule uditive o le strutture nervose periferiche o centrali uditive.

5. *Presbiacusia.* – Si manifesta frequentemente nell'età avanzata. È caratterizzata da lesione degenerativa delle cellule uditive o nervose.

6. *Sordità da idrope labirintica.* – È denominata anche malattia di Ménière ed è causata da un aumento della pressione endolinfatica o per un aumento di produzione del liquido o per diminuzione del riassorbimento dello stesso. Le cause e i meccanismi etiologici non sono tuttora noti. Si manifesta inizialmente con una ipoacusia trasmissiva che rapidamente si trasforma in neurosensoriale.

7. *Sordità da causa vascolare.* – L'arteria uditiva e quella cerebellare posteroinferiore possono essere colpite da vasospasmo, trombosi, embolia ed emorragia. Tale evento interessa in genere pazienti ipertesi, arteriosclerotici, cardiopatici o con quadri clinici conclamati di insufficienza vertebrobasilare, nei quali si manifesta una s. neurosensoriale improvvisa con i segni di sofferenza del labirinto posteriore.

8. *Sordità da lesione del nervo acustico.* – Il nervo può essere leso da infezioni virali (*herpes zoster*, influenzale, etc.), da cause traumatiche, da tumori (neurinoma dell'VIII, tumori dell'angolo pontocerebellare), da strozzamento per processi fibroadesivi secondari a meningite tubercolare. La s. è neurosensoriale, spesso accompagnata da sintomi di sofferenza vestibolare.

9. *Sordità da lesione del S.N.C.* – Tumori endocranici, malattie degenerative e demielinizzanti, del S.N.C., siringobulbia, etc., causano s. neurosensoriale a cui spesso si accompagnano vertigini, nistagmo, deviazioni toniche, perdita d'equilibrio.

Caratteristiche cliniche

Nelle s. neurosensoriali l'otoscopia in genere non mostra alterazioni degne di nota, a meno che queste non siano presenti per coesistenti condizioni patologiche della membrana timpanica o della cassa. Assente è il dolore. Presenti sono, a volte, acufeni, sensazione di orecchio chiuso, vertigini. La flogosi dell'orecchio interno si manifesta con diminuzione uditiva, vertigine, deviazioni toniche, nistagmo. La presbiacusia si caratterizza per una diminuzione uditiva per i suoni acuti. Le nevriti dell'VIII, il tumore dell'acustico, i tumori dell'angolo pontocerebellare si manifestano con innalzamenti della soglia uditiva progressivi, ma inizialmente localizzati sulle alte frequenze. Frequente è la coesistenza dei sintomi propri della sofferenza vestibolare. Da sottolineare che nelle nevriti i segni di sofferenza uditiva e vestibolare compaiono precocemente associati, mentre nel neurinoma dell'VIII i sintomi uditivi precorrono quelli vestibolari e neurologici.

Caratteristiche audiometriche

All'esame audiometrico tonale, eseguito per via aerea e per via ossea, la s. neurosensoriale si caratterizza con innalzamento sovrapponibile delle due soglie (fig. 3). L'andamento della curva è più frequentemente di tipo discendente con un maggior innalzamento della soglia sulle frequenze alte e medie. Tipica è la curva audiometrica della s. da rumore nella quale inizialmente si rileva un'incisura sulla frequenza 4000 Hz e una soglia contenuta entro valori normali sulle soglie comprese tra 250 e 2000 Hz. Uguale andamento in discesa mostrano le curve audiometriche della presbiacusia e del trauma cranico. Nelle s. tossiche, infiammatorie, vascolari, l'innalzamento tonale interessa generalmente tutto il campo uditivo, pur se in modo più accentuato sulle alte frequenze.

L'audiometria vocale si caratterizza con delle curve che mostrano un progressivo peggioramento uditivo con l'aumentare dell'intensità vocale (fig. 4).

Prova del recruitment. – In alcune s. neurosensoriali, espressioni di sofferenza delle cellule uditive, è presente il fenomeno del *recruitment.* Tale fenomeno, identificato per primo da Fowler nel 1936, è caratterizzato dal fatto che la sensazione uditiva, mentre è pressoché nulla per stimoli sonori di intensità liminare o di lieve intensità, diviene intensa, come per i soggetti normoudenti, alla presentazione di stimoli nettamente sopraliminari. Numerose prove vengono attualmente impiegate per la ricerca del fenomeno. Esse sono: la prova di Fowler, la prova di Lüscher, il SISI test, la determinazione della soglia del fastidio.

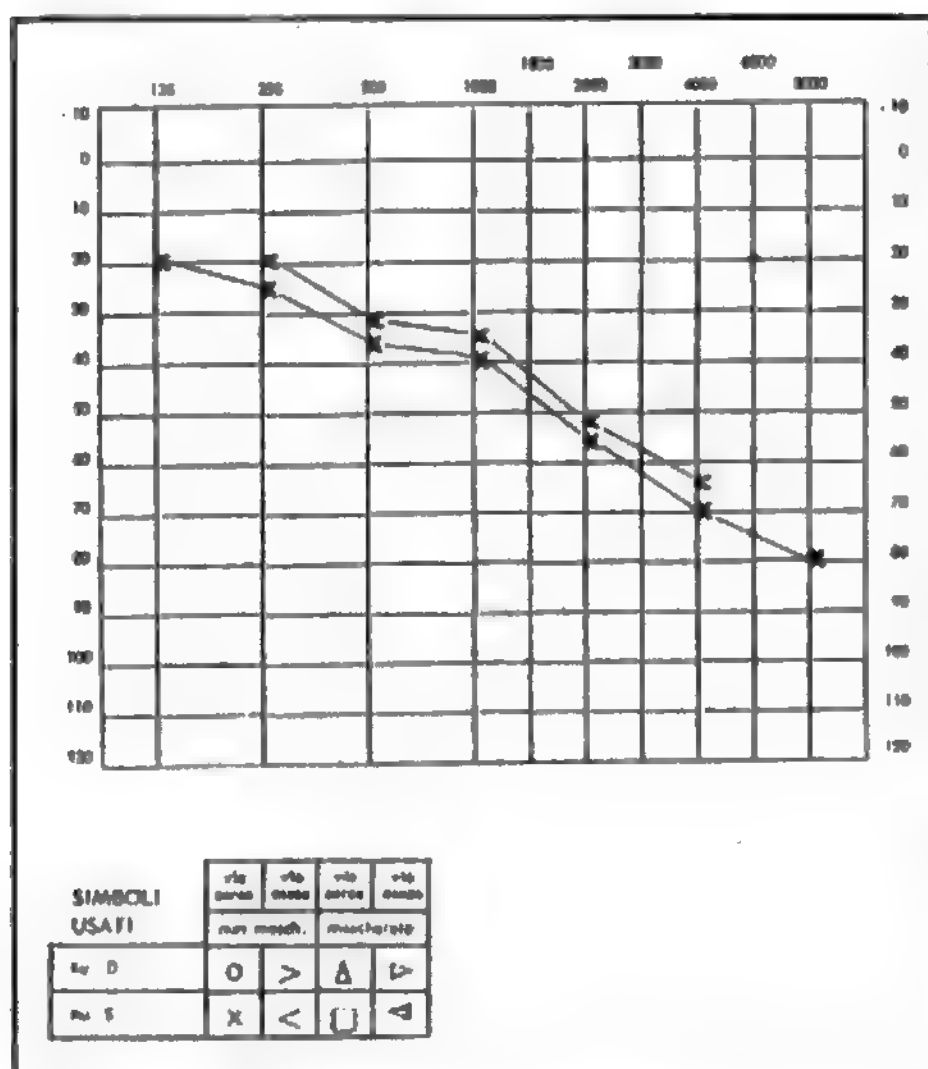



Fig. 3. Esempio di tracciato tonale audiometrico in un caso di s. neurosensoriale.

Il test di Fowler (o del bilanciamento monoaurale) può essere eseguito soltanto quando la s. è asimmetrica, con una differenza di soglia fra 30 a 50 dB. È quindi utilizzabile solo nelle s. neurosensoriali unilaterali.

Il test di Lüscher e il SISI test sono monoaurali e si fondano sulla capacità di percepire incrementi di sensazione di 0,5-1 dB che normalmente non vengono percepiti da soggetti normoudenti.

La ricerca della soglia del fastidio si esegue con stimoli sonori intensi, i quali non provocano fastidio nel soggetto normale.

Tutte queste prove, qualora siano positive, stanno a indicare con buona approssimazione che la lesione uditiva è localizzata sulle cellule acustiche.

Adattamento uditivo. – I pazienti affetti da lesioni del nervo acustico presentano un adattamento patologico alle prove audiometriche, espressione di una diminuzione della sensazione uditiva durante la presentazione di stimoli sonori prolungati. Numerosi sono i test, tra i quali si rammenta quello di Carhart. Altri test per evidenziare un adattamento patologico possono effettuarsi mediante un apparecchio impedenziometrico e mediante lo studio dell'andamento del riflesso stapediale a stimoli protratti.

Audiometria sensibilizzata. – Pazienti affetti da alterazioni patologiche del S.N.C. presentano s. neurosensoriali la cui entità è spesso di scarsa rilevanza, pure in presenza di gravi alterazioni a livello dell'area corticale e dei centri uditivi. La discrepanza tra la lieve entità della lesione acustica e la gravità della lesione nervosa è da attribuirsi al fatto che ciascun orecchio invia informazioni alle aree temporali dei due lati. I pazienti con lesioni del S.N.C. sono generalmente in grado di identificare ed elaborare messaggi vocali ridondanti, ma non sono in grado di comprendere messaggi poveri di elementi di informazione (Bocca, Calearo, Antonelli). Di qui l'impiego di test vocali particolarmente elaborati (parole e frasi filtrate o distorte, accelerate o compresse). L'impiego di questi test, in pazienti con gravi lesioni della corteccia uditiva temporale di un lato, consente di evidenziare un'asimmetrica discriminazione alle prove vocali povere di elementi di informazione mentre l'audiometria tonale evidenzia lievi innalzamenti di soglia.

Tecniche audiometriche per la registrazione di potenziali elettrici. – Apparecchi che consentono di presentare stimoli uditivi elementari e di registrare simultaneamente potenziali elettrici cocleari, del tronco e della corteccia, forniscono elementi utili all'identificazione della sede della lesione che è causa di s. neurosensoriale. I dati ottenibili con tali metodiche vanno tuttavia integrati con i risultati di indagini cliniche, audiometriche e radiologiche.

Sordità di tipo misto

Sono s. causate da processi patologici che ledono contemporaneamente sia le strutture dell'orecchio deputate alla trasmissione degli stimoli sonori sia le strutture neurosensoriali.

Le s. trasmissive, dovute a lesioni non reversibili o progressive dell'orecchio medio, evolvono trasformandosi in s. neurosensoriali. Al contrario, le s. neurosensoriali non inducono alterazioni dell'apparato di trasmissione, e l'eventuale coesistenza di una componente trasmissiva del danno acustico è da attribuirsi a un diverso processo patologico che interessa l'orecchio medio o esterno.

Tra le s. che tipicamente esordiscono con i caratteri della forma trasmissiva, evolvono con i caratteri della s. mista e divengono, infine, neurosensoriali, rammentiamo: l'otosclerosi e le flogosi croniche dell'orecchio medio.

L'*otosclerosi* (v.) si instaura con i caratteri di una s. trasmissiva per la localizzazione iniziale del processo otosclerotico all'articolazione stapedio-ovalare, ma evolve lentamente, passando attraverso una fase di s. di tipo

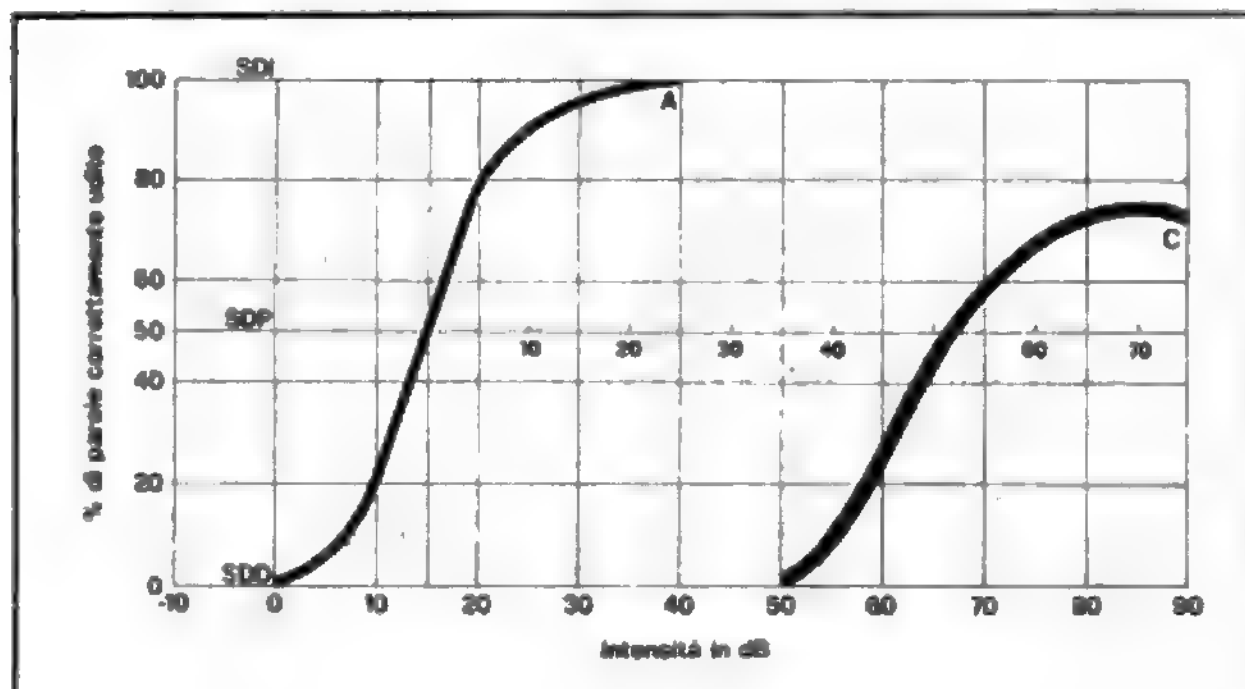



Fig. 4. Audiometria vocale in una s. neurosensoriale (labirintosi). Curve di intelligibilità: A) normale; C) s. neurosensoriale.

Digitized by Google

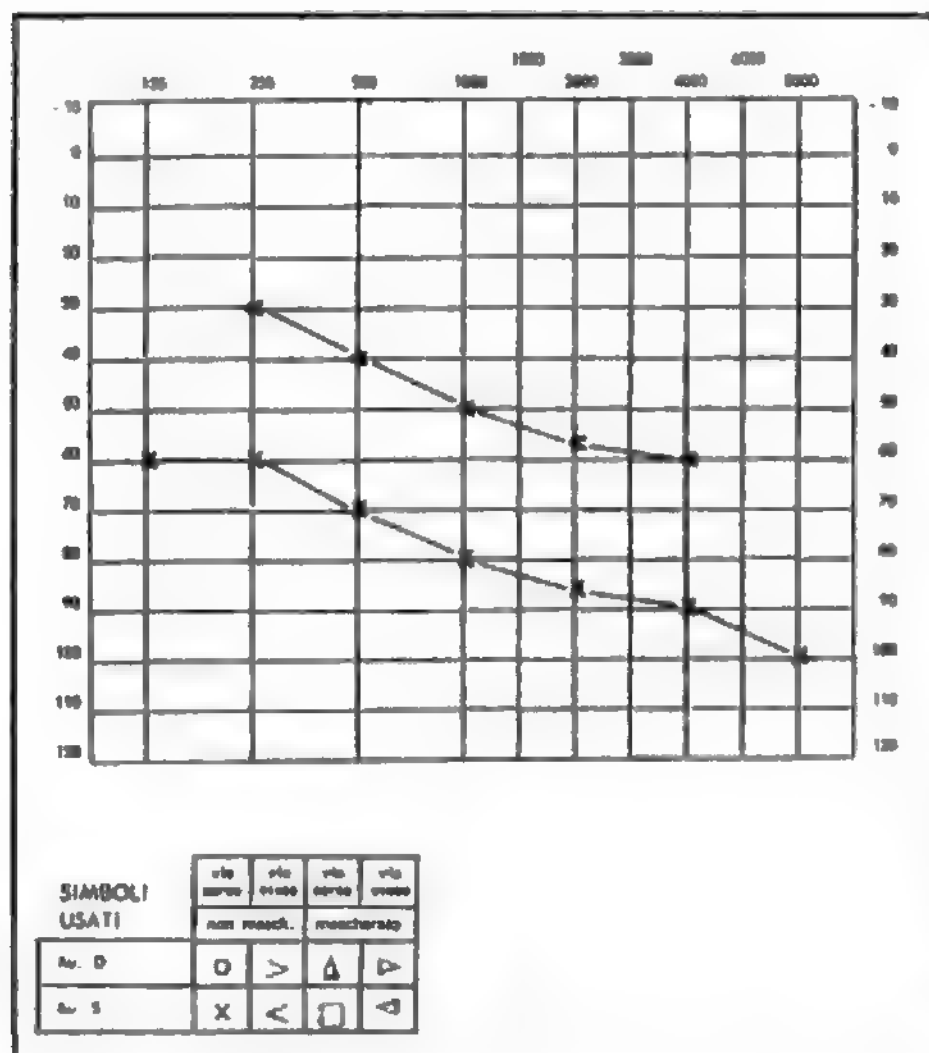



Fig. 5. Esempio di tracciato audiometrico tonale in un caso di s. di tipo misto.

misto, verso la s. neurosensoriale, per il coinvolgimento progressivo della finestra rotonda e della capsula labirintica nel processo otosclerotico.

Anche nelle flogosi croniche dell'orecchio medio la s. iniziale trasmissiva può evolvere, trasformandosi in s. mista prima e neurosensoriale poi.

Il meccanismo di tale evoluzione è da attribuirsi all'esito della flogosi per l'instaurarsi di processi sclerotici e adesivi, i quali provocano l'immobilità della finestra rotonda, a cui segue la regressione anatomica e funzionale delle strutture neurosensoriali dell'orecchio interno.

La *caratteristica audiometrica* della s. di tipo misto è rappresentata da una curva audiometrica tonale nella quale la via aerea e la via ossea risultano innalzate (fig. 5). La separazione tra le due vie può essere identica su tutte le frequenze o diversa da frequenza a frequenza. Per quanto concerne i sintomi soggettivi, l'obiettività e i dati delle prove strumentali, essi possono avere i caratteri sia della s. trasmissiva sia di quella neurosensoriale, con prevalenza, a volte, di quelli dell'una sull'altra.

Terapia

Alcune s. regrediscono parzialmente o totalmente grazie a un'adeguata terapia medica o chirurgica; altre possono essere opportunamente prevenute con l'uso di farmaci o con interventi chirurgici; altre, infine, possono soltanto essere corrette, grazie all'impiego di speciali apparecchi di protesizzazione.

Traggono vantaggio dal trattamento farmacologico le s. di trasmissione causate da infiammazioni catarrali o purulente, acute e croniche, dell'orecchio medio o secondarie a processi infiammatori e stenosanti del condotto uditivo esterno (foruncolo del condotto). Il trattamento per via parenterale, *per os*, o locale va effettuato in modo razionale e mirato, accertando preventivamente, quando possibile, il tipo di germe e la sensibilità dello stesso agli antibiotici, ed evitando la selezione di ceppi microbici antibioticoresistenti. Da segnalare che alcuni antibiotici possono svolgere azione tossica su organi sensibili (rene, fegato, midollo) e sullo stesso orecchio interno. In particolare, alcuni antibiotici, definiti ototossici (streptomicina, neomicina, etc.), possono ledere le cellule uditive sia dopo somministrazione per via generale, sia dopo applicazioni endoaurali con membrana timpanica perforata.

Nei processi flogistici acuti e cronici dell'orecchio medio, utile si rivela spesso l'impiego di tutte quelle sostanze farmacologiche atte a decongestionare la mucosa nasale, faringea e tubarica e a favorire la normale aerazione della cassa timpanica (efedrina e derivati, cortisonici, sostanze mucolitiche e fluidificanti).

La terapia farmacologica di quasi tutte le s. neurosensoriali (da malformazioni, da traumi, da sostanze tossiche, da cause vascolari, etc.) è spesso inefficace al fine del recupero della funzione uditiva, ma è utile nell'attenuare sintomi quali gli acufeni e le vertigini, che spesso coesistono con il deficit uditivo. I farmaci impiegati agiscono con meccanismo di sedazione sul S.N.C., con azione antistaminica, anticolinergica o regolatrice della circolazione ematica nel labirinto anteriore e posteriore (cinarizina, flunarizina, etc.).

La terapia chirurgica della s. (v. ORECCHIO) ha avuto negli ultimi anni una notevole diffusione grazie all'affinamento delle tecniche e all'uso del microscopio operatorio. Tra le s. di trasmissione che possono trarre un notevole vantaggio dal trattamento chirurgico rammentiamo le malformazioni dell'orecchio esterno e medio, le perforazioni timpaniche, le otiti catarrali dell'infanzia, le otiti croniche colesteatomatose. I migliori risultati vengono segnalati nell'otosclerosi (v. OTOSCLEROSI), nella quale il recupero della funzione uditiva si ottiene nel 90% dei casi trattati. La terapia chirurgica della s. da otite media catarrale ricorrente, nell'infanzia, si esegue mediante l'applicazione transtimpanica di tubicini di ventilazione, i quali consentono il drenaggio del contenuto della cassa, l'aerazione della stessa, il recupero della funzione acustica. Gli interventi chirurgici detti di «timpanoplastica» sono in grado, da un lato, di bonificare l'orecchio medio dalla flogosi cronica; dall'altro di migliorare la funzione acustica. La terapia chirurgica può essere risolutiva nelle s. neurosensoriali causate da neurinoma del nervo acustico pur se non consente un recupero funzionale, e parzialmente efficace nella sindrome di Ménière (sacculotomia, interventi sul sacco endolinfatico, etc.).

Per quanto riguarda la prevenzione di alcune s., è opportuno segnalare che, nelle otiti catarrali recidivanti, l'asportazione delle vegetazioni adenoidi è oltremodo utile. Nella prevenzione delle s. neurosensoriali causate da infezioni virali (quali la parotite epidemica, la rosolia e l'influenza) sono utilizzabili idonei vaccini.

Come si è detto all'inizio, alcune s., siano esse trasmissive, miste o neurosensoriali, non sono suscettibili di alcun miglioramento terapeutico medico o chirurgico. In questi casi solo la protesizzazione (v. PROTESI ACUSTICA) e la riabilitazione possono consentire una vita socialmente valida, grazie all'integrazione delle informazioni uditive. La triade riabilitativa è costituita non solo dall'uso di protesi acustiche, ma anche dall'esercizio della labiolettura e dalla rieducazione presso scuole speciali. Da segnalare, infine, che per le forme di gravissima s., in cui le protesi attualmente in uso sono inefficaci, sono in corso ricerche miranti a inviare al paziente segnali acustici particolarmente elaborati mediante impianti di elettrodi infissi direttamente nella coclea (v. anche: PROTESI ACUSTICA).

igitized by Google

Bibliografia
De Weese D. D., Saunders W. H., *Manuale di Otorinolaringoiatria*, 1985, Piccin, Padova.
Katz J., *Clinical Audiology*, 1972, Williams e Wilkins, Baltimore.
Paparella M. M., Shumrick D. A., *Otolaryngology*, II, *Ear*, 1973, Saunders, Philadelphia.

ROCCO CAPORALE

SORDITÀ VERBALE

F. *surdité verbale*. - I. *word deafness*. - T. *Worttaubheit*. - S. *sordera verbal*.

La sordità verbale pura è una rara sindrome, conseguente a lesione cerebrale, caratterizzata dall'incapacità del paziente a comprendere e ripetere ciò che gli viene detto; si distingue dall'afasia (ad es. un'afasia di Wernicke) in quanto la lettura, la scrittura e l'eloquio sono normali, o solo minimamente alterati.

Di fronte a questo particolare quadro clinico, va prima di tutto esclusa la presenza di rilevante ipoacusia mediante un esame audiometrico: l'audiometria tonale convenzionale deve essere nei limiti di norma. Va inoltre valutata la capacità del paziente di riconoscere suoni significativi di natura non verbale (come il tintinnio di un mazzo di chiavi, il rumore prodotto dall'accartocciare un foglio, etc.): spesso la s. v. pura si accompagna a incapacità di riconoscere i suoni (agnosia uditiva), anche se l'associazione tra i due disturbi non è obbligatoria e sono stati descritti casi isolati dell'uno o dell'altro deficit. Un esame completo deve inoltre comprendere l'identificazione e il riconoscimento di melodie, in quanto la cosiddetta «amusia sensoriale» costituisce un altro disturbo percettivo frequentemente associato. Per quel che riguarda l'esame completo del linguaggio, esso va eseguito secondo le usuali modalità e dimostrerà, accanto al deficit della comprensione uditiva, una grave compromissione di dettato e ripetizione.

La s. v. pura consegue, in genere, a lesioni di tipo cerebrovascolare (infarti), anche se sono stati descritti rari casi secondari a trauma o tumore. La lesione è eccezionalmente singola, e in questo caso è sita nella profondità del lobo temporale di sinistra; nella maggior parte dei casi riportati in letteratura, tuttavia è temporale bilaterale. Secondo l'interpretazione tradizionale della fisiopatologia del disturbo, in entrambi i casi il meccanismo che lo sottende è il medesimo: l'area di Wernicke, cruciale per la comprensione uditiva del linguaggio, viene a essere «isolata» dall'*input* uditivo in seguito alla lesione della via genicolocorticale sinistra e delle vie di connessione callose provenienti dalle aree acustiche di destra (lesione unilaterale), o alla prima lesione associata a distruzione diretta delle aree acustiche di destra (lesione bilaterale).

Gli studi effettuati negli ultimi anni hanno cercato di meglio precisare, al di là delle interpretazioni anatomiche, i meccanismi responsabili della compromissione della percezione uditiva o di suoi aspetti settoriali (linguaggio, suoni non verbali). Per quel che riguarda gli aspetti audiologici, esami più approfonditi hanno consentito di rilevare deficit sottili, ad es. nella percezione della localizzazione del suono; particolare interesse ha lo studio dei potenziali evocati, che ha dimostrato l'abituale scomparsa dei potenziali tardivi (corticali); i test dicotici dimostrano spesso, ma non costantemente, un'inversione dell'abituale vantaggio dell'orecchio destro.

Gli studi psicoacustici hanno riscontrato, in casi di s. v. pura, una selettiva difficoltà in alcuni aspetti dell'analisi fonologica: particolare difficoltà riveste l'analisi di fonemi consonantici che contrastano per luogo di articolazione (ad es. *p* e *t*), mentre il contrasto sonorità/sordità (ad es. *p* e *b*) appare molto meno compromesso.

Questo deficit «prefonemico» potrebbe costituire la componente discriminativa, preliminare all'identificazione semantica, compromessa nella s. v. pura.

V. anche: AFASIA (I, 862).

Bibliografia
Auerbach S. H., Allard T. *et al.*, *Brain*, 1982, **105**, 271.
Branch Coslett H., Brashear H. R., Heilman K. M., *Neurology*, 1984, **34**, 347.
Lechevalier B., Rossa Y. *et al.*, *Rév. Neurol.*, 1984, **140**, 190.
Miceli G., *Neuropsychologia*, 1982, **20**, 5.

STEFANO F. CAPPA

SORDOMUTISMO

F. *surdi-mutité*. - I. *deaf-mutism*. - T. *Taubstummheit*. - S. *sordomudez*.

SOMMARIO

Definizione

Per *sordomutismo* si intende una gravissima limitazione dello sviluppo del linguaggio verbale, o la sua completa assenza, a causa, *prevalentemente*, di una perdita grave o gravissima, congenita o perinatale, della percezione uditiva.

Questa definizione permette di circoscrivere una popolazione clinica abbastanza riconoscibile, ma disomogenea, in quanto il nesso patogenetico assenza di linguaggio verbale → deficienza di percezione uditiva è un nesso patogenetico relativo. I rapporti clinici fra *mutismo* e *sordità* (v.) possono infatti configurarsi in 2 principali situazioni: *a*) mancanza di linguaggio verbale orale e *mancanza di residui utilizzabili* nella percezione uditiva; *b*) mancanza di linguaggio verbale e *presenza di residui non utilizzati* nella percezione uditiva.

La prima situazione riguarda i casi di s. in senso stretto (s. primario); il *mutismo* dipende soltanto dalla *sordità* e compromette selettivamente lo sviluppo del linguaggio orale, con piena possibilità di sviluppo per la comunicazione non verbalorale (linguaggio gestuale). Anche in questi casi va tenuto presente che gravità della perdita uditiva e gravità della limitazione linguisticoverbale non sono sempre proporzionali; a parità di condizioni, esistono soggetti che con una perdita uditiva superiore agli 85-90 dB sviluppano un linguaggio verbale minimo perché riescono a integrare i residui percettivi uditivi con la lettura visiva labiale.

La seconda situazione riguarda i casi in cui la perdita uditiva, grave ma non gravissima (di solito fra i 50 e gli 80 dB), è complicata da altri fattori patogenetici: *a*) ritardo mentale di grado medio o grave; *b*) anartria o disartria grave; *c*) agnosia uditiva primaria o secondaria (funzionale); *d*) psicosi infantile precoce; *e*) ipostimolazione linguistica grave, ambientale o iatrogena. In tutti questi casi, in cui il termine *s.* è usato in senso lato (s. secondario), la perdita uditiva è meno grave dell'incapacità del bambino a utilizzare e a integrare i residui percettivi, scarsi e distorti. Questa seconda disabilità, dovuta a fattori interagenti multipli (cognitivi, neurologici, neuropsicologici, psicologici e sociali) limita anche lo sviluppo del linguaggio visivolabiale e quello della comunicazione non verbalorale (linguaggio gestuale).

Digitized by Google

Cenno epidemiologico

Circa 8 bambini su 10.000 presentano s. Fra questi, 1 presenta s. dovuto soltanto a sordità, 2 presentano s. e ritardo mentale; 1 presenta s. e anartria o disartria grave; 2 presentano s. con sordità e con agnosia uditiva; 1 presenta s. e psicosi infantile precoce (o sindrome psicotica). Per quanto i bambini con grave ipostimolazione linguistica siano circa 2 su 100, non esistono stime accertate su quanti fra essi presentino anche sordità e sviluppino una situazione tipo s. (la stima attesa per la prevalenza delle due patologie convergenti è di circa 1 su 50.000).

Etiologia

Il s. in senso stretto è collegato con l'etiologia della sordità grave: nella metà dei casi circa si tratta di sordità familiare su base genetica; queste forme sono dovute sia a un gene dominante (a quanto sembra non legato al sesso), sia a geni recessivi a diversa espressività (per cui, a titolo di prevenzione, andrebbe tenuto presente il fenomeno delle unioni, piuttosto frequenti, fra sordomuti). Quanto alle altre forme di sordità, si ricordano quelle dovute a infezioni virali prenatali, prevalentemente rubeoliche (che causano spesso anche patologie neurologiche e oculari); quelle dovute a otiti medie ricorrenti misconosciute o non ben seguite, o da esse aggravate. Quanto a s. da fattori etiopatogenetici plurimi, ricordiamo: i ritardi mentali su base disembriopatica e dismetabolica; le paralisi cerebrali infantili su base traumaticovascolare e anossica (da parto) e quelle su base infettiva; le sindromi di minimo danno neurologico; i ritardi psicomotori con disartria; le patologie psichiatriche e sociopsichiatriche parentali (il genitore non *competente* ad affrontare un particolare handicap del figlio).

Clinica e diagnosi

I bambini con s. in senso stretto non sentono (o non utilizzano a pieno le informazioni uditive che ricevono in quantità ridottissima e con percezione distorta) e non parlano, o parlano pochissimo, tardi e male. I bambini con s. in senso lato sentono poco e male e, per altri problemi neurocognitivi, utilizzano poco e male le modalità di comunicazione e di pensiero non verbale.

Da questa definizione clinica del problema risulta evidente che la diagnosi di s. è una diagnosi a più tempi e riguardante popolazioni che sono già in osservazione per un sospetto diagnostico a monte (sordità; disturbo grave di sviluppo del linguaggio).

I quesiti diagnostici che, in successione, vengono posti sono i seguenti.

1) Il bambino riceve o non riceve le informazioni uditive?

2) Il bambino utilizza le informazioni uditive percettive, dando loro significato e integrandole nello sviluppo del linguaggio?

3) Il bambino ha una comprensione verbale e una produzione verbale compatibili con la sua età cronologica e con il suo sviluppo mentale e psicologico?

4) Il bambino ha modalità di comunicazione non verbale compatibili con la sua età cronologica e con il suo sviluppo mentale e psicologico?

Considerando che *tutti* i bambini con s. hanno un disturbo uditivo più o meno grave è conveniente partire da questo dato e dal primo sospetto che i genitori del bambino si pongono.

a) Nella quasi totalità dei casi di sordità mediograve e grave senza altre patologie, i genitori si rendono conto che il bambino non reagisce ai suoni e alla voce in un periodo precedente agli 8-10 mesi di vita. Se non esistono altre patologie, si può confermare che il sospetto è fondato al più tardi entro i 14-15 mesi di vita del bambino; il bambino ha raggiunto la stazione seduta ai 6-7 mesi, ha iniziato a camminare fra i 10 e i 14 mesi, ha cominciato a prendere degli oggetti in mano ai 6-7 mesi e a usare degli strumenti (cucchiaino, palline da infilare in un contenitore) fra i 10 e i 12 mesi. Fra gli 8 e i 10 mesi il bambino si rende conto di un oggetto che gli viene fatto scomparire e nascosto sotto i suoi occhi e lo cerca con lo sguardo. Nello stesso periodo un bambino cerca un oggetto sonoro interessante che viene nascosto *mentre continua a far rumore* o cerca lo stesso oggetto che, non essendo visibile, comincia a far rumore. La presenza di uno sviluppo neurologico, cognitivo e psicologico normale e la mancanza di ricerca attiva degli oggetti sonori è fortemente indicativa, se non patognomonica.

Quanto ai bambini che hanno una sordità media o grave le possibilità di errore sono basse: dal primo sospetto e dopo la prima conferma clinica non si tratta di dire *se* esiste un deficit uditivo ma soltanto di quantificare questo deficit.

b) Nella maggior parte dei casi di sordità media, con altre patologie convergenti, i genitori (e spesso i tecnici) rimangono a lungo con il dubbio che il bambino abbia una percezione uditiva discontinua e deficitaria. In pratica, il bambino sembra rispondere agli stessi suoni in maniera disomogenea e con grandi differenze rispetto a suoni-rumori diversi per qualità acustica (frequenza, intensità, composizione armonica).

In questi casi è essenziale individuare 2 diversi dati: 1) quali sono le aree dello spettro uditivo alle quali sicuramente il bambino non reagisce; 2) quali sono le differenziazioni percettive che il bambino è in grado di fare nelle aree residue dello spettro uditivo.

Vale a dire: in questi casi, il bambino spesso non è capace di compiere delle operazioni di opposizione/categorizzazione percettiva fra i suoni che, in qualche modo, recepisce (fra due o più rumori di diversa intensità, frequenza, composizione, durata).

In questa situazione il deficit uditivo di grado medio evolve in un deficit uditivo di grado grave a causa di una componente agnosica uditiva secondaria (reale, funzionale o iatrogena). Su questa frangia agnosico-uditiva si impianta l'agnosia verbale, che determina molte situazioni di s. in senso improprio.

La prognosi (e la riabilitazione) dipendono da una risposta rapida al quesito: quanto e come usa il bambino l'area uditiva residua?

c) Quando la protesizzazione o la logoterapia sono tardive, inadeguate o non coordinate, si crea spesso un nuovo quesito clinico: il bambino sordo usa le gnosie uditive per integrare una minima comprensione verbale valida? I punti da chiarire sono 3: 1) sentire dei suoni verbali per riprodurli come articolazione non è sinonimo di usare gli stessi suoni per comprendere dei significati; 2) il bambino sordo grave, anche quando ben protesizzato, ha una percezione uditiva deficitaria e distorta e tende, di conseguenza, a fare delle categorizzazioni fonologiche e linguistiche semplificate; 3) è più facile ripetere delle parole senza capirle che collegare delle parole con dei significati; in caso di ambiguità percettiva questa tendenza è molto rinforzata.

Questa situazione di «rischio linguistico secondario» va considerata con attenzione: più grave è la sordità e maggior lavoro deve essere fatto perché il bambino sordo impari a comprendere (come integrazioni semantico-cognitive) *tutte* le informazioni uditive che riceve.

In termini pratici: il bambino sordo grave deve essere educato prima, e prevalentemente, sul versante della comprensione verbale.

Il mancato rispetto di questa regola trasforma molti bambini sordi in bambini con s. (o in bambini ecolalici).

La diagnosi di s. è una diagnosi di rischio da fare in

bambini sordi che (oltre alla sordità) non differenziano i pochi suoni che ricevono e non legano i pochi suoni differenziati con dei significati (prelinguistici e linguistici).

Problemi terapeutici. Linguaggio verbale e linguaggio non verbale nel sordomutismo

Il problema del rapporto fra comunicazione verbale e comunicazione non verbale è, da sempre, un problema cruciale nella riabilitazione del bambino con s.

Fino a 10-15 anni fa il problema veniva presentato come una semplice opposizione: *o* linguaggio verbale *o* linguaggio non verbale. Negli ultimi anni ha prevalso la linea di integrazione: linguaggio gestuale + linguaggio verbale (in rapporti funzionali da definire caso per caso).

In realtà la scelta rimane molto più complessa.

a) Il bambino con s. ha una comprensione del linguaggio orale in base alle sole informazioni uditive *o* ha una comprensione del linguaggio orale in base a informazioni uditive insieme a informazioni visive (lettura labiale?).

b) In caso il bambino utilizzi spontaneamente o per induzione terapeutica la lettura labiale, qual è il codice dominante? (cioè: la lettura labiale è la matrice informativa base su cui le informazioni uditive si inseriscono come supporto? oppure, al contrario, le percezioni uditive consentono al bambino di costruire una griglia fonologica, cui la lettura labiale aggiunge un supporto facilitante?).

c) La comprensione verbale (su base uditivovisiva) consente l'attivazione di sufficienti *feedbacks* per la programmazione fonoarticolatoria? Molto spesso le informazioni uditive consentirebbero di costruire un sistema fonologico in recezione ma non di controllare un sistema fonologico di produzione.

d) Se lo sviluppo della comunicazione verbale risulta, in previsione, inadeguato qual è il ruolo che viene attribuito al linguaggio gestuale, e cioè: il gesto integrerà *o* sostituirà la parola?

e) Di nuovo, se il linguaggio gestuale deve integrare il linguaggio verbale qual è nel singolo caso clinico, il codice base e quale il codice di supporto?

Sia per la lettura labiale sia per il linguaggio gestuale, la situazione clinica è diversa tra s. in senso stretto e s. in senso lato. I bambini con s. primario *non* hanno difficoltà specifiche nello sviluppo della lettura labiale e del linguaggio gestuale e tendono a usare come supporti utili queste facilitazioni; i bambini con s. secondario *hanno quasi sempre* delle difficoltà specifiche anche nell'integrare la lettura labiale e/o il linguaggio gestuale, sicché una scelta multipla deve essere valutata, passo per passo, per prevenire confusioni e competizioni.

È inoltre bene tener presente che per *linguaggio gestuale* si possono intendere 2 situazioni molto diverse: *a*) i gesti indicativi mimici e descrittivi che i bambini con s. tendono a usare in maniera idiosincrasica per farsi comprendere prima o al di fuori di una comunicazione codificata; *b*) i linguaggi di segni, strutturati e codificati per le diverse comunità linguistiche.

È evidente che i due linguaggi gestuali hanno significati diversi e, dal punto di vista riabilitativo, indicazioni differenti.

In sintesi: il concetto di s. è un concetto storicamente datato. Le attuali conoscenze cliniche ci permettono di riconoscere nella definizione generica del s. due situazioni: un sordo gravissimo che non è stato possibile rieducare sul piano del linguaggio verbale orale; un sordo mediograve che, per altri problemi neurocognitivi (di tipo disfasico-sensoriale) non è riuscito a utilizzare le poche informazioni uditive residue in un linguaggio verbale e, spesso, in un sistema di comunicazione e pensiero.

Bibliografia

Alan G. *et al.*, *J. Speech Hear. Disord.*, 1985, **50**, 207.
Bristow D., Macalyne Fristoe, *J. Speech Hear. Disord.*, 1983, **49**, 145.
Donna H., Barone T. & P., *J. Speech Hear. Disord.*, 1983, **48**, 18.
Furth H., *Deafness and Learning*, 1973, Wadsworth, Balmont.
Gluncock M. E. ed., *Sensorial Hearing Loss in Children*, 1975, Saunders, Philadelphia.
Levi G., *Valsalva Boll. Ital. Audiol. Foniatr.*, 1972, 1, n. 2.
Levi G., Fabrizi A., Passali D., *Valsalva Boll. Ital. Audiol. Foniatr.*, 1980, **3**, n. 1.
Montanini M. M. *et al.*, *Dal gesto al gesto*, 1979, Cappelli, Bologna.
Petric I., *Br. J. Communic.*, 1975, **10**, 123.
Schlesinger J., Numil L. eds., *Sign Language of the Deaf*, 1978, Academic Press, New York.
Sims D., Walter G., Whitehead R. eds., *Deafness and Communication*, 1982, Williams & Wilkins, Baltimore.
Van Uden A., *A World of Language for Deaf Children*, 1970, University Press, Rotterdam.
Wally S. M., Caterney E., *Br. J. Communic.*, 1978, **13**, 3.
Worster Drought L., *The Teacher of the Deaf*, 1965, **63**, 3.

GABRIEL LEVI

SOSPENSIONI

F. *suspensions*. - I. *suspensions*. - T. *Suspensionen*. - S. *suspensiones*.

Per *sospensione* s'intende un sistema bifasico costituito da una fase liquida continua (*mezzo disperdente*) e una fase solida discontinua (*sostanza dispersa*), nel quale le particelle solide disperse hanno dimensioni maggiori di quelle delle particelle colloidali e inferiori a quelle dei miscugli grossolani: quindi diametri compresi fra 0,2 e 10 μm.

Le s. hanno molte proprietà in comune con le emulsioni (v.), dalle quali tuttavia si distinguono per lo stato fisico della fase dispersa.

Sono sistemi instabili e quando, come si verifica generalmente, le particelle disperse hanno densità maggiore rispetto al mezzo disperdente, le due fasi si separano e il solido si depone al fondo del recipiente.

La velocità di sedimentazione dipende dalla densità e grandezza delle particelle e dalla viscosità del mezzo disperdente.

Sulla sedimentazione incidono diversi fattori, quali, ad es., elettroliti, tensioattivi, colloidi idrofili che favoriscono l'agglomerarsi delle particelle (flocculazione) e la conseguente rapida formazione di un sedimento voluminoso (non compatto), inglobando nei flocculi anche tutte le altre particelle più piccole. È sufficiente l'agitazione per ottenere di nuovo una s. omogenea, ciò che, invece, è difficile ottenere da un sedimento compatto.

La separazione dei costituenti di una s. si può fare per semplice decantazione (deposizione per gravità e separazione per travaso), per filtrazione o ultrafiltrazione e per centrifugazione.

Nella tecnica farmaceutica ha grande importanza la preparazione di s. stabili, uniformi, nelle quali si possa facilmente ripristinare la dispersione originale dopo sedimentazione. A tal uopo si impiegano sostanze che aumentano la viscosità del mezzo disperdente e/o favoriscono la formazione di *s. flocculate*, quali piccole quantità di elettroliti, tensioattivi ionici o non ionici, le gomme naturali o sintetiche (gomma arabica, gomma adragante, pectine, alginati, metilcellulosa, carbossimetilcellulosa, etc.).

Bibliografia

Amorosa M., *Principi di tecnica farmaceutica*, 1983, Libreria Universitaria Tinarelli, Bologna.

RED.

Digitized by Google

SOTTOCCIPITALE PUNTURA

F. *ponction sous-occipitale* (*cisternale*). - I. *suboccipital puncture*. - T. *Suboccipitalpunktion; Cisternenpunktion*. - S. *punción suboccipital*.

Definizione

Per *puntura sottoccipitale* s'intende l'agopuntura percutanea della cisterna cerebellomidollare (fig. 1). Questa procedura fu eseguita per la prima volta sul vivente da Obregia nel 1908, ma ebbe diffusione solo negli anni successivi soprattutto per merito di Ayer (1920), Eskuchen (1921) e Castex e Ontaneda (1926-1934).

Indicazioni

Le indicazioni della p. s. hanno subito, nel tempo, una progressiva limitazione. Impiegata inizialmente solo per il prelievo del liquor, l'introduzione di farmaci e, successivamente, per l'iniezione di aria per l'encefalografia gassosa e di mezzo di contrasto radiopaco per la mielografia, attualmente tale metodica è attuata quasi esclusivamente per eseguire la mielografia discendente.

Al contrario, il prelievo del liquor, o l'iniezione diretta intratecale di medicamenti che non superano la barriera ematoencefalica, nonché di aria per encefalografia gassosa frazionata (oggi pressoché abbandonata), vengono praticati attraverso p. s. esclusivamente nei casi di reale impedimento alla rachipuntura lombare, provocato, ad es., da psoriasi, estese flogosi dei tegumenti lombari, deformazioni scoliotiche o artrosiche con obliterazione degli spazi interlaminari e interspinosi della colonna lombare, esiti di traumi vertebrali oppure, infine, da pregresse laminectomie lombari.

Controindicazioni

Sono controindicazioni generiche: l'età avanzata (oltre 70 anni), l'ipotensione arteriosa, la labilità psichica, le flogosi in atto o i loro esiti nella regione posteriore del collo. Inoltre, la p. s. è rigorosamente proscritta nelle ipertensioni endocraniche, nelle malformazioni osteolegamentose della giunzione occipitocervicale, nella malattia di Arnold-Chiari e nelle siringomielie e siringobulbie, nelle malformazioni vascolari e, infine, nelle neoplasie della fossa cranica posteriore e craniospinali. Alcune di queste condizioni, ad es. le malformazioni della cerniera occipitocervicale, alterano le condizioni anatomiche e i relativi punti di repere semeiotici e radiologici, indispensabili alla corretta esecuzione della metodica.

Tecnica

Il paziente viene posto in posizione seduta o anche, ad es. nei bambini, in posizione laterale orizzontale, con la testa posta su di un cuscino. Il collo è mantenuto in anteflessione rigorosamente assiale (non ruotato) da un assistente che manterrà il capo nella posizione richiesta, sostenendolo con la mano sinistra sotto la regione mentoniera e con la destra sulla regione parieto-occipitale; se ne assicura in tal modo un'immobilità pressoché assoluta, *conditio sine qua non* per la riuscita della manovra e per ovviare all'insorgenza di pericolose complicanze. Attuata opportuna rasatura *in loco* dei capelli, la cute della regione nucale viene ripetutamente disinfettata. Riconosciuta, bilateralmente, la salienza delle apofisi mastoidee, il dito dell'operatore (che calza guanti sterili) palpa sulla linea mediana l'apofisi spinosa della II vertebra cervicale, abitualmente apprezzabile anche nei soggetti obesi. Ove esistano difficoltà a riconoscere i rilievi ossei, il ricorso a un controllo radioscopico (con i moderni apparecchi di amplificatore di brillanza, durante tutta la manovra) o almeno una radiografia in proiezione laterale a capo flesso, forniscono utili ragguagli. Tracciata idealmente una linea bimastoidea, si procede all'anestesia locale (con iniezione ipodermica di procaina all'1-2% o, meglio, per per-

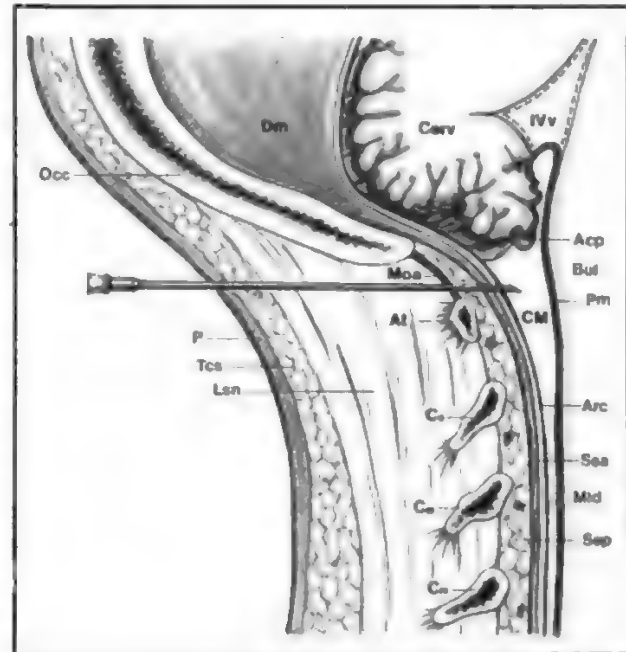



Fig. 1. Direzione e percorso dell'ago nella p. s. P) Pelle; Tcs) tessuto cellulare sottocutaneo; Lsn) legamento sospensore della nuca; Occ) osso occipitale; Al) atlante; CII, CIII e CIV) II, III e IV vertebra cervicale; Moa) membrana occipito-atlantoidea; Dm) dura madre; Cerv) cervelletto; IVv) IV ventricolo; Acp) arteria cerebellare posteriore inferiore; CM) *cisterna magna*; Bul) bulbo; Ssa) spazio subaracnoideo; Pm) pia madre; Arc) aracnoide; Mid) midollo spinale; Sep) spazio epidurale. (*Da Castex e Ontaneda, modificata e ridisegnata*).

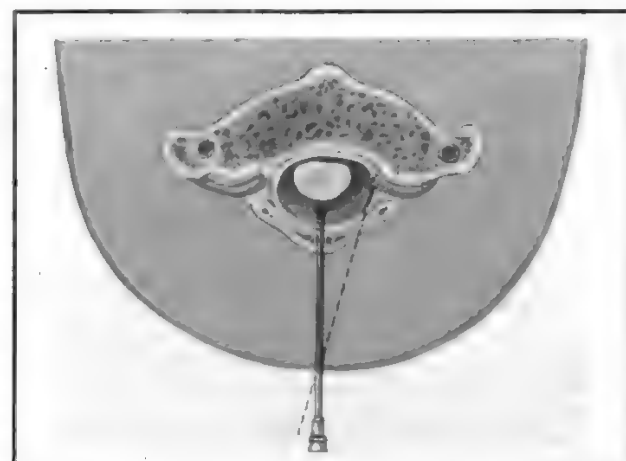



Fig. 2. Sezione orizzontale passante per la membrana occipito-atlantoidea e per la *cisterna magna* nella sua parte più larga. Le due arterie vertebrali circondano le masse laterali dell'atlante e la destra penetra attraverso la dura madre. Notare la posizione corretta dell'ago e quella erronea (*linea tratteggiata*) con cui si rischia di ledere l'arteria vertebrale. (*Da Castex e Ontaneda, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

frigerazione con cloruro di etile) di un'area (2 cm^2) corrispondente al punto di incrocio di detta linea con quella mediana, a circa $1^1/_2$ cm al di sopra dell'apofisi spinosa della II vertebra cervicale. Si utilizzerà un ago della lunghezza di almeno 10 cm e del calibro di 1 mm, con punta a becco di flauto tozza (v. RACHIPUNTURA E RACHICENTESI).

L'ago viene infisso decisamente sul punto prescelto sulla linea mediana e spinto progressivamente in avanti, con lieve angolazione verso l'alto (10-15°), attraversando gradualmente le parti molli. Alla profondità di 4-6 cm nell'adulto o di 3-4 cm nel bambino, si avverte una resistenza all'avanzamento dell'ago. Ciò indica che la punta di esso ha raggiunto il legamento occipitoatlantoideo, mantenuto in tensione dall'anteflessione del capo. A questo punto l'operatore, tenendo saldamente il padiglione dell'ago con le pinze digitali indice-pollice di entrambe le mani i cui margini ulnari vengono appoggiati, a mo' di freno, sulla nuca del paziente, spinge l'ago in avanti per circa 1 cm, superando la resistenza della membrana occipito-atlantoidea e della dura madre e raggiungendo il lume della cisterna cerebellomidollare.

Le figg. 1 e 2 indicano il percorso e la direzione dell'ago, tra il contorno posteriore del forame occipitale e l'arco posteriore dell'atlante; osservandole si possono intuire i rischi della p. s., e cioè eventuali lesioni del bulbo, del midollo spinale alto e anche dell'ansa dell'arteria cerebellare posteriore-inferiore in caso di scorretta posizione dell'ago stesso, rispettivamente verso l'alto, verso il basso o lateralmente. Un eventuale ostacolo osseo alla progressione dell'ago incontrato in profondità (ad es. il contorno posteriore del forame occipitale o l'arco posteriore dell'atlante) può essere superato estraendo parzialmente l'ago e correggendo opportunamente la sua direzione; determinante, in proposito, può essere l'impiego dell'amplificatore di brillanza, cui si è precedentemente accennato. Raggiunta la cisterna, si sfila delicatamente il mandrino e si procede nel programma predisposto (raccolta del liquor, introduzione di farmaci o di mezzi di contrasto, manometria liquorale). Il liquor, spesso ipoteso, in assenza di flogosi è di aspetto normale e solo eccezionalmente rosato. La puntura di venule epidurali è rarissima, a causa dello scarso spessore del grasso epidurale *in situ*, diversamente da quanto avviene negli spazi interlaminari e interspinosi lombari. Ultimata la manovra, si estrae l'ago.

Rischi

Quando si siano scrupolosamente attuati gli accorgimenti descritti, non esistono inconvenienti di rilievo o pericoli legati alla p. s., come attestato da ampie casistiche e dall'esperienza personale di parecchie centinaia di p. s.: l'ago trova ampia ospitalità nella *cisterna magna*, il cui diametro anteroposteriore è, sulla linea mediana, di $1^1/_2$ cm e non può causare danni purché il capo del paziente venga mantenuto rigorosamente immobile. A tal fine, in soggetti paurosi e nei bambini, è prudente avvalersi della posizione laterale, oltreché della somministrazione preventiva di sedativi e della preparazione psicologica. Una cefalea, legata a ipotensione liquorale (da stillicidio di liquor attraverso la perforazione meningea) viene risolta dal riposo in decubito laterale orizzontale per qualche ora.

Bibliografia

Castex M., Ontaneda L. E., *La ponction cisternale (ponction sous-occipitale)*, 1934, Doin, Paris.
Eskuchen W., *Neue Dtsch. Klin.*, 1930, **6**.
Goldman T., Bower A. G., *Am. J. Med. Sci.*, 1931, **181**, 414.
Kehrer H. E., *Dtsch. Z. Nervenh.*, 1949, **161**, 98.
Luethy F., *Liquor Cerebrospinalis*, in Bergmann G., *Neurologie*, I, 1953, Springer, Berlin.
Memmescheimer A. M., *Die Technik und Anwendung der Subboccipital-oder Cisternenpunction*, 1929, Montana, Stuttgart.
Mitchell A. B., Reilly J. J., *Am. J. Med. Sci*, 1922, **164**, 66.
Russell Brain W., *Diseases of the Nervous System*, 1951, Oxford Univ. Press, London.

ANGELO PATRICOLO

SOTTODURALE ED EPIDURALE ASCESSI: v. PACHIMENINGITI (XI, 578-581).

SOTTOLINGUALE GHIANDOLA: v. SALIVARI GHIANDOLE (XIII, 1728).

SOTTOMASCELLARE GHIANDOLA: v. SALIVARI GHIANDOLE (XIII, 1728).

SOVRAPUBICA PUNTURA

F. *ponction sus-pubienne*. - I. *suprapubic puncture*. - T. *suprapubische Punktion*. - S. *punción suprapúbica*.

Definizione

Per *puntura sovrapubica* si intende la puntura percutanea della vescica a scopo derivativo, da praticarsi in tutte le situazioni in cui, sia il cateterismo vescicale transuretrale, sia la cistotomia siano sconsigliabili o impraticabili.

Indicazioni

1) *Ritenzione urinaria completa o incompleta* da ostruzione cervicoprostatica o uretrale, come per stenosi serrata dell'uretra, cancro e adenoma della prostata; queste affezioni talvolta non consentono il drenaggio delle urine vescicali con catetere, perché l'uretra è insondabile e tentativi ripetuti di cateterismo vescicale espongono al rischio di «false strade» uretrali e/o di uretrorragie difficilmente dominabili.

Inoltre, in presenza di epididimite o prostatite la p. s. consente di evitare il cateterismo e facilita la guarigione del processo infiammatorio.

2) Nei *traumi, fistole, tumori dell'uretra* o negli *interventi di uretroplastica*, è indicata la derivazione temporanea delle urine vescicali, al fine di proteggere l'uretra e il perineo ed evitare stravasi urinari periuretrali, infezioni e deiscenza di suture.

3) *Aspirazione continua del liquido di lavaggio in corso di resezione endoscopica transuretrale* (TUR): in tale evenienza l'introduzione in vescica per p. s. di un *trocar* consente un'irrigazione a bassa pressione della vescica e della fossa prostatica con ridotta incidenza della sindrome da TUR, emostasi più accurata, migliore detersione del campo operatorio e accorciamento dei tempi di intervento.

4) *Prelievo sterile di urine vescicali* in bambini affetti da infezione urinaria, nei quali la p. s. della vescica con ago sottile è preferibile al cateterismo vescicale (fig. 1).

Strumentario

Lo strumentario per il semplice prelievo delle urine vescicali consiste in un ago sottile provvisto di mandrino, sufficientemente lungo e in una siringa. Se, invece, la puntura è praticata a scopo derivativo, si utilizza una serie comprendente: cannula di introduzione con mandrino, catetere in poliuretano plurifenestrato in modo da consentire un drenaggio sicuro e completo, sacchetto di raccolta delle urine. Un *trocar* di calibro adeguato (12-16 Fr) viene infine impiegato in corso di TUR.

Digitized by Google

A

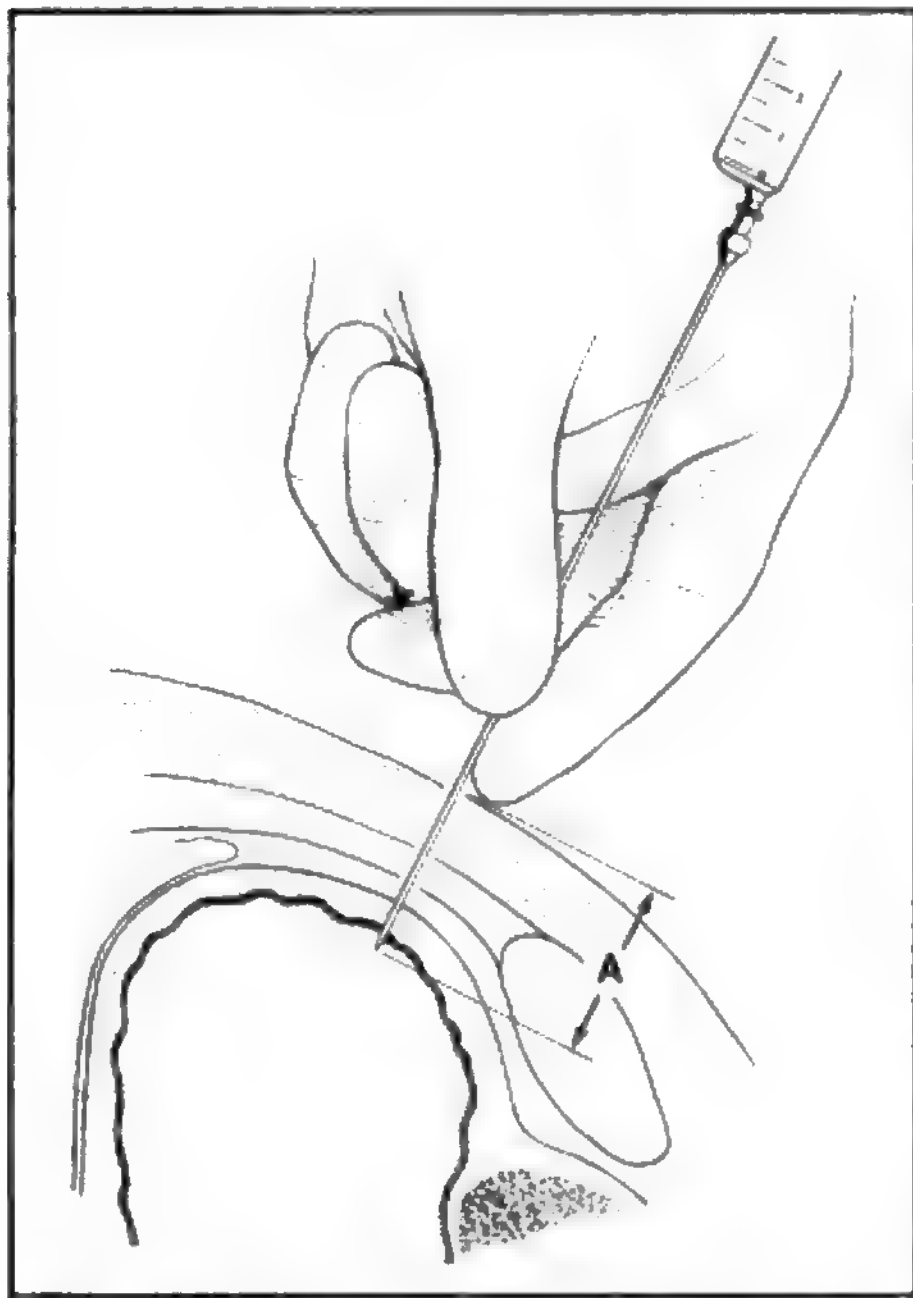



Fig. 1. Prelievo sterile di urine vescicali. A: distanza fra cute e cavità vescicale.

Tecnica

Posto il paziente in decubito supino e verificato lo stato di distensione vescicale, si eseguono successivamente la tricotomia della regione ipogastrica dall'ombelico al pube, la disinfezione della cute e un'infiltrazione anestetica locale della cute, del sottocutaneo e del piano muscolo-aponeurotico. Si esegue quindi la puntura 1-2 cm al di sopra del margine superiore della sinfisi pubica sulla linea mediana, impugnando l'ago, la cannula o il *trocar* in maniera tale che la mano destra eserciti la forza necessaria all'attraversamento perpendicolare della parete e le dita della mano sinistra frenino la corsa dello strumento quando è raggiunta la vescica. Si sfila il mandrino e, accertato che lo strumento sia in cavità perché fuoriesce urina, si aspirano con una siringa sterile le urine, se si deve eseguire un semplice prelievo, o si introduce il catetere in poliuretano nelle altre indicazioni derivative. In quest'ultimo caso si sfila quindi la cannula lasciando in sede il catetere, che viene fissato alla cute con un punto di sutura. Si pratica infine una medicazione sterile. Il catetere può essere lasciato in sede per circa 15 giorni senza pericolo di sua incrostazione o di reazioni tessutali.

Complicanze

1) Perforazione della sierosa peritoneale, lesione di anse intestinali e conseguente peritonite. Questa grave evenienza è fortunatamente eccezionale: infatti l'accurata localizzazione della sede della puntura in presenza di un globo vescicale raramente espone al rischio di lesione peritoneale, che, tuttavia, può verificarsi in caso di dislocazione anomala dello sfondato peritoneovescicale a ridosso del pube, specie in pazienti che abbiano subito interventi di chirurgia pelvica o per fenomeni di pericistite cronica.

2) Raccolta urinosa, ematica o purulenta, nello spazio del Retzius. Anche tali complicanze sono infrequenti se la tecnica è eseguita con strumentario adeguato e in condizioni di asepsi.

Bibliografia

Campbell M., *Clinical Pediatric Urology*, 1951, Saunders, Philadelphia.

Couvelaire R., Cukier J., *Nouveau traité de technique chirurgicale*, Tome XV, 1978, Masson, Paris.

Leguevaque F., Pontonnier F., in *Techniques chirurgicales: urologie*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1985, Ed. Techniques, Paris.

Morehouse D. D., *Urgenze in urologia*, 1983, Pensiero Scientifico, Roma.

Reuter H. J., *Atlas der urologischen Endoskopie*, 1980, Thieme, Stuttgart.

Reuter H. J., Jacobellis U., *Atti Soc. Ital. Urol.*, vol 2, 1974, Roma.

Schwartz B. A., Wise H. A., *Tecniche endourologiche per la vescica e l'uretra*, in *Endourologia*, 1983, Pensiero Scientifico, Roma.

COSIMO SALVATORE

SPALLA

F. *épaule*. - I. *shoulder*. - T. *Schulter*. - S. *hombro*.

SOMMARIO

Anatomia

A costituire l'articolazione della spalla concorrono: da un lato la scapola e la clavicola, dall'altro l'estremo superiore dell'omero (v. SCAPOLARE CINTURA; BRACCIO; v. anche: ARTO, *arto superiore*).

Cenni di sviluppo

Nell'embrione non esistono tracce dell'estremità superiore fino alla IV settimana dal concepimento; tra la IV e la V settimana compare l'abbozzo di tessuto mesenchimale dell'arto, in cui, verso la fine della VI settimana si differenzia il nucleo centrale scheletrico in avanzata condrificazione. In questo periodo compare il primo segno dell'articolazione della s.

Alla fine della VII settimana la testa dell'omero appare tondeggiante, la scapola, la coracoide e l'acromion appaiono ben delineati. La clavicola, il cui abbozzo mesenchimale compare assai precocemente, già dalla V settimana inizierebbe la sua ossificazione, che procede assai rapidamente, senza una sua precedente trasformazione in cartilagine. Verso la V settimana si osserva anche la differenziazione dei muscoli e quindi dei tendini.

Durante la VI-VII settimana si manifesta una cavitazione nel tessuto mesenchimale che circonda le formazioni articolari; si è così formata una completa cavità articolare delimitata da una sottile membrana: la membrana sinoviale. In questo periodo possono comparire la borsa del sottospinoso e quella coracobrachiale.

Alla fine dell'VIII settimana si possono riconoscere tutti i mu-

Digitized by Google

scoli; i tendini e i legamenti della s. sono ben sviluppati; l'articolazione della s. ha già la configurazione di una s. adulta.

Alla nascita la scapola appare ossificata a eccezione dell'estremo dell'apofisi acromiale; dell'omero risulta ossificata solo la diafisi.

Nello sviluppo postnatale dell'articolazione, si osserva la comparsa dei nuclei secondari di ossificazione e la fusione di questi con la parte già ossificata. Il nucleo di ossificazione secondario dell'acromion compare solitamente fra i 16 e i 18 anni per saldarsi al resto dell'osso verso i 20 anni. Il nucleo di ossificazione della testa dell'omero può comparire fin dal 2° mese di vita, ma è costante solo alla fine del 1° anno. Fra il 3° e il 4° anno di vita compaiono i nuclei delle 2 tuberosità (grande e piccola). La saldatura di questi 3 nuclei epifisari fra di loro si attua solitamente verso il 7° anno; mentre la saldatura con la diafisi si osserva spesso tra i 16 e i 18 anni ma è costante solo dopo i 20 anni per entrambi i sessi.

Articolazioni della spalla

È un sistema complesso che dal punto di vista funzionale comprende 5 articolazioni distinte: scapolomerale, acromionclavicolare, sternoclavicolare, scapolotoracica e sottodeltoidea. Queste ultime due, pur non essendo vere articolazioni dal punto di vista strettamente anatomico, devono essere considerate tali dal punto di vista funzionale (sinartrosi).

Articolazione scapolomerale. – È un'enartrosi che permette ai segmenti articolari i movimenti più ampi.

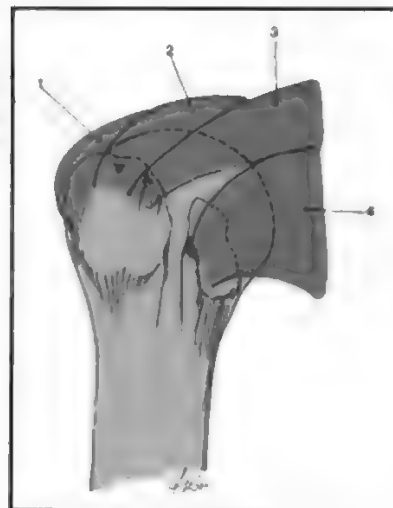
La superficie articolare dell'omero è rappresentata dalla testa, emisferica (1/3 di sfera), orientata verso l'alto, medialmente e dorsalmente, formando con l'asse diafisario un angolo di circa 140°.

La superficie articolare della scapola è rappresentata dalla cavità glenoidea, di forma ovalare, un po' più ampia in basso, un po' obliqua lateralmente, in alto e in avanti. Essa è leggermente concava, con un raggio di curvatura superiore a quello della testa omerale, così che le due superfici articolari non sono congruenti. Una struttura fibrocartilaginea, a sezione prismatica triangolare, il cercine o labbro glenoideo, circonda la periferia della cavità glenoidea e ne aumenta la profondità e, riducendo il raggio di curvatura, aumenta la congruenza articolare, anche se solo una piccola porzione della testa omerale viene a contatto con la cavità glenoidea. La porzione più considerevole dell'omero è invece a diretto rapporto con la capsula articolare che vi si adatta come se si trattasse della superficie articolare di affrontamento.

La capsula articolare si inserisce sulla scapola lungo una linea che segue la base del processo coracoideo, si estende al davanti dell'incisura glenoidea aderendo al periostio; in basso si confonde con la zona di inserzione del tendine del tricipite e risale posteriormente aderendo al labbro glenoideo. La linea d'inserzione omerale segue superiormente, per lo più, il collo anatomico, mentre inferiormente si inserisce in prossimità del collo chirurgico a una certa distanza dal margine articolare della testa omerale.

La capsula articolare della s. è relativamente sottile e discretamente lassa e ridondante soprattutto nelle regioni anteriore e inferiore, dove si osservano dei recessi sinoviali, e pertanto non sarebbe un valido mezzo di connessione fra omero e scapola; essa è però rinforzata da legamenti e da tendini. I tendini che, inserendosi all'omero, contribuiscono a rinforzare la capsula, contraendo intima connessione con le sue fibre, sono quelli dei muscoli sopraspinato o sopraspinoso, sottospinato o sottospinoso, sottoscapolare e piccolo rotondo; si comportano come legamenti «attivi». Essi formano la «cuffia dei rotatori» (fig. 1).

Alcuni legamenti altro non sono che dei grossi fasci

Fig. 1. Cuffia dei rotatori: 1) muscolo piccolo rotondo; 2) muscolo sottospinoso; 3) muscolo sopraspinoso; 4) muscolo sottoscapolare.

fibrosi della capsula e sono ben visibili solo quando vengono messi in tensione; questi sono i legamenti glenomerali. Il legamento glenomerale superiore è teso dalla parte superiore del labbro glenoideo alla piccola tuberosità dell'omero; il legamento glenomerale medio è più largo, ma meno distinto del precedente e si espande a ventaglio al davanti alla piccola tuberosità confondendosi con l'inserzione del tendine del muscolo sottoscapolare; il legamento glenomerale inferiore, largo e rettangolare, dalla parte inferiore del labbro glenoideo si porta alla parte più bassa e mediale del collo chirurgico fra le inserzioni dei muscoli sottoscapolare e piccolo rotondo.

Il legamento coracomerale, largo, grosso e robusto, origina dalla base e dal margine laterale del processo coracoideo e raggiunge la grande tuberosità dell'omero.

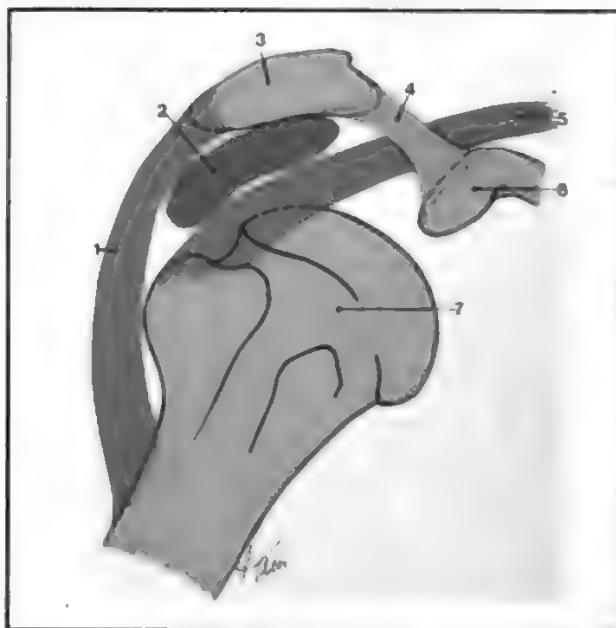



Fig. 2. La cosiddetta *articolazione sottodeltoidea*: 1) deltoide; 2) borsa sottoacromiale; 3) acromion; 4) legamento coracoacromiale; 5) cuffia dei rotatori; 6) processo coracoideo; 7) testa dell'omero.

Digitized by Google

La sinoviale, che tappezza internamente la capsula, forma alcuni recessi o borse: la borsa o recesso del muscolo sottoscapolare si trova in una fessura capsulare tra il legamento glenomerale superiore e quello medio, detta anche «foro ovale» o del Weitbrecht; la borsa bicipitale che segue il tendine del capo lungo del bicipite nel solco bicipitale; la borsa sottocoracoidea; la borsa sottoacromiale; e altre non sempre costanti.

Il tendine del capo lungo del bicipite, staccandosi da una piccola tuberosità situata nella regione superiore del contorno glenoideo, attraversa la capsula fibrosa, ma non la sinoviale, che invece lo ricopre.

L'arco coracoacromiale, formato dal processo coracoideo dell'acromion e dal legamento coracoacromiale, costituisce il tetto della cosiddetta *articolazione sottodeltoidea* (fig. 2) che comprende anche la cuffia muscolotendinea dei muscoli rotatori che si inseriscono sulla grande tuberosità (sopraspinato, sottospinato, piccolo rotondo) e sulla piccola tuberosità (sottoscapolare).

Articolazione acromionclavicolare. – È una artrodia: le due faccette articolari sono piane ed ellittiche, sono orientate in senso lateromediale e posteriore. La cavità articolare è spesso provvista di un disco intrarticolare, per lo più incompleto. La capsula articolare è resistente e spessa in alto dove i suoi fasci formano il legamento acromionclavicolare. I legamenti che uniscono l'estremità acromiale della clavicola al processo coracoideo non fanno parte dell'articolazione ora descritta.

Articolazione sternoclavicolare. – È un'enartrosi incompleta e irregolare perché la convessità e la corrispettiva concavità sono assai poco accentuate e la congruenza fra le superfici articolari è assicurata da un disco intrarticolare, a volte incompleto, di spessore maggiore più verso l'alto che in basso. L'estremità mediale della clavicola si articola, oltre che con il manubrio dello sterno, anche con una piccola faccetta del margine superiore della cartilagine della I costola.

La capsula articolare si inserisce, da una parte, all'estremo mediale della clavicola, dall'altra al contorno dell'incisura clavicolare dello sterno e della cartilagine della I costola. È rinforzata anteriormente dal legamento sternoclavicolare e in alto dal legamento interclavicolare che unisce i bordi superiori delle estremità sternali delle due clavicole. È inoltre presente, di lato, il legamento costoclavicolare che unisce la tuberosità costale della clavicola al margine superiore della I costola.

V. anche: ARTO, *articolazioni delle ossa della spalla* (II, 1131-1132).

Muscoli della spalla

Vengono definiti *muscoli intrinseci della s.* 6 muscoli che hanno entrambi i capi di inserzione sul suo scheletro. Ricoprono diffusamente l'articolazione scapolomerale e sono disposti in 2 strati: l'uno superficiale, formato dal muscolo deltoide, l'altro profondo, formato dai muscoli sopraspinoso, sottospinoso, piccolo rotondo, grande rotondo, sottoscapolare (fig. 3).

Il deltoide è una robusta e voluminosa lamina muscolare triangolare ad apice distale; origina ininterrottamente dal terzo laterale anteriore della clavicola, da un ispessimento della capsula articolare acromionclavicolare, dall'apice e dal margine laterale dell'acromion e dal labbro inferiore della spina della scapola. Tutti i vari fascetti carnosi convergono in un robusto tendine che si inserisce alla tuberosità deltoidea dell'omero. È rivestito dalla fascia comune ed è separato dal tubercolo maggiore dell'omero per mezzo della borsa mucosa sottodeltoidea; è vascolarizzato dall'arteria circonflessa posteriore; è innervato dal nervo ascellare. Contraendosi in totalità è abduttore del braccio; prendendo punto fisso sull'omero solleva il tronco (arrampicamento).

Il sopraspinoso, di forma triangolare, è accolto nella fossa sopraspinata della scapola, donde prende origine, si dirige lateralmente passando al disotto dell'estremità distale della clavicola, dell'acromion e del legamento coracoacromiale, abbraccia posteriormente la capsula della scapolomerale, aderendovi, e si inserisce al tubercolo maggiore dell'omero. È irrorato dall'arteria trasversa della scapola (ramo dell'arteria succlavia). È innervato dal

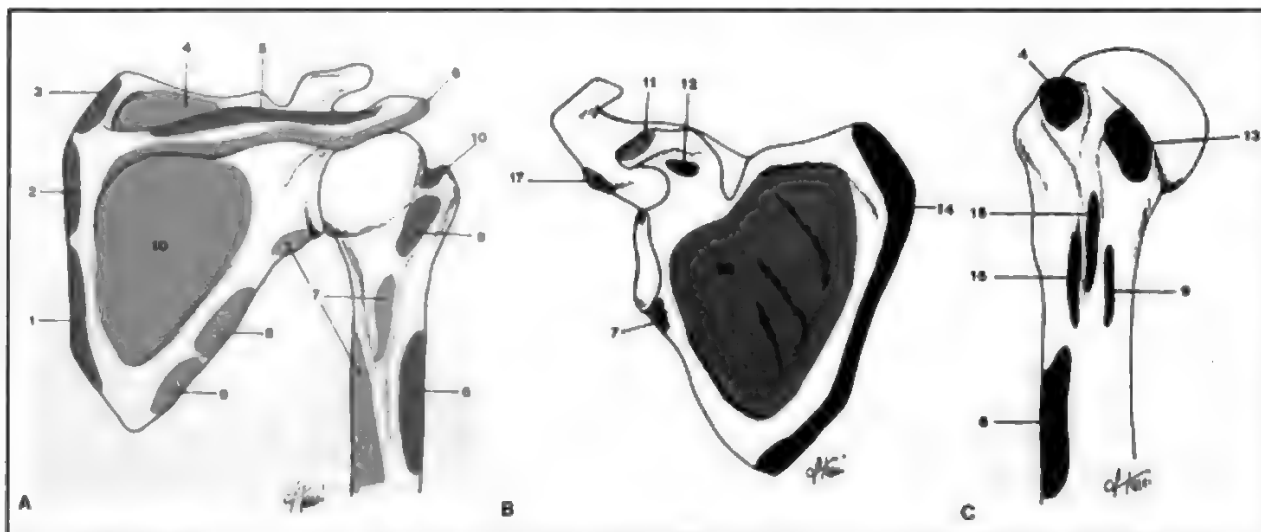



Fig. 3. Origine (*in azzurro*) e inserzione (*in verde*) dei muscoli della s.: *A*) articolazione scapolomerale vista posteriormente; *B*) scapola vista anteriormente; *C*) omero, 3° prossimale, visto anteriormente. 1) Grande romboide; 2) piccolo romboide; 3) elevatore della scapola; 4) sopraspinoso; 5) trapezio; 6) deltoide; 7) tricipite; 8) piccolo rotondo; 9) grande rotondo; 10) sottospinoso; 11) capo breve del bicipite; 12) piccolo pettorale; 13) sottoscapolare; 14) grande dentato; 15) grande dorsale; 16) grande pettorale; 17) capo lungo del bicipite.

Digitized by Google

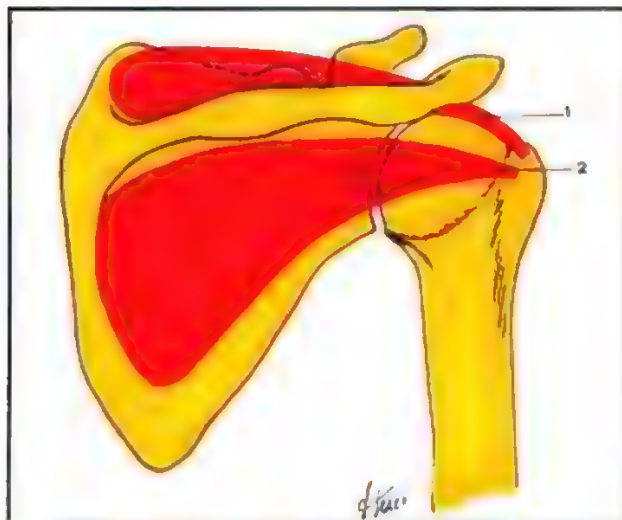



Fig. 4. Muscoli sopraspinoso (1) e sottospinoso (2): la contrazione simultanea di questi due muscoli fissa la testa dell'omero contro la cavità glenoidea verso il basso.

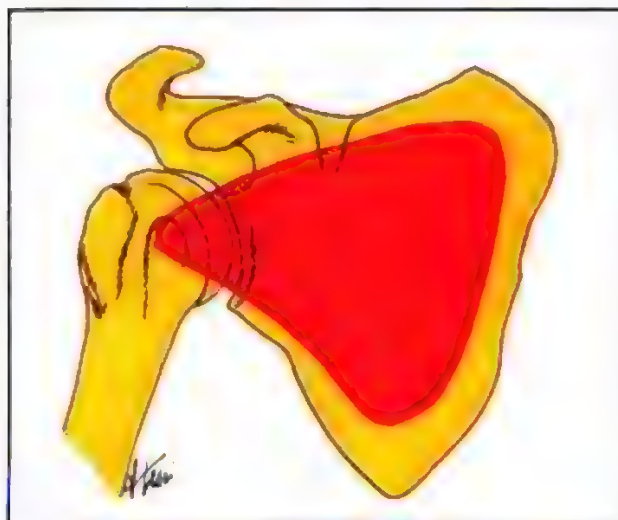



Fig. 5. Muscolo sottoscapolare. Questo muscolo adduce e intraruota l'omero, fissa la testa dell'omero contro la cavità glenoidea in sinergismo con i muscoli sopraspinoso e sottospinoso.

nervo sottoscapolare. Abduce e ruota esternamente l'omero e contribuisce a fissarne la testa nella cavità glenoidea (fig. 4).

Il sottospinoso, di forma appiattita e triangolare, è accolto nella fossa sottospinata della scapola, da cui prende origine; le fibre convergono in un robusto tendine, che, dopo essere passato sotto l'acromion e aver aderito alla capsula scapolomerale, si inserisce al tubercolo maggiore dell'omero. È vascolarizzato sia dall'arteria trasversa della scapola, sia da rami dell'arteria ascellare. È innervato dal nervo sottoscapolare. Ruota esternamente l'omero fissandone la testa contro la cavità glenoidea (fig. 4).

Il piccolo rotondo, di forma cilindrica, sorge dalla fossa sottospinata in prossimità del margine ascellare della scapola, costeggia il margine laterale del muscolo sottospinato, dirigendosi in alto e lateralmente, aderisce alla capsula articolare e con un breve tendine si inserisce al tubercolo maggiore dell'omero e alla parte sottostante del collo chirurgico; è irrorato dall'arteria circonflessa della scapola; è innervato da un ramo del nervo ascellare. Ruota esternamente e adduce l'omero.

Il grande rotondo nasce dalla faccia dorsale dell'angolo inferiore della scapola, si dirige in alto, lateralmente e un po' in avanti, per inserirsi, con un tendine robusto e appiattito, al solco intertubercolare dell'omero. È vascolarizzato dall'arteria scapolare inferiore e dalle circonflesse. È innervato dal nervo del muscolo grande rotondo. Se prende punto fisso sulla scapola adduce e intraruota il braccio; se agisce sulla scapola, a omero fisso, è elevatore della s.

Il sottoscapolare, piatto, triangolare, è accolto nella fossa omonima da cui origina. I fasci convergono in alto e lateralmente in un robusto tendine, che, passando sotto il processo coracoideo al davanti dell'articolazione scapolo-omerale, a cui aderisce, si inserisce sul tubercolo minore dell'omero. È irrorato dal ramo anteriore dell'arteria sottoscapolare; è innervato dai nervi superiore sottoscapolare e inferiore sottoscapolare. Adduce e intraruota l'omero, fissandone la testa contro la cavità glenoidea (fig. 5).

Muscoli estrinseci, che presentano solo uno dei capi di inserzione sullo scheletro della s., sono i seguenti.

Il bicipite, il cui capo lungo origina dalla tuberosità sovraglenoidea della scapola e il capo breve dal processo coracoideo e che si inserisce distalmente sulla tuberosità del radio (fig. 6).

Il coracobrachiale, che origina dal processo coracoideo e si fissa all'omero, al terzo medio.

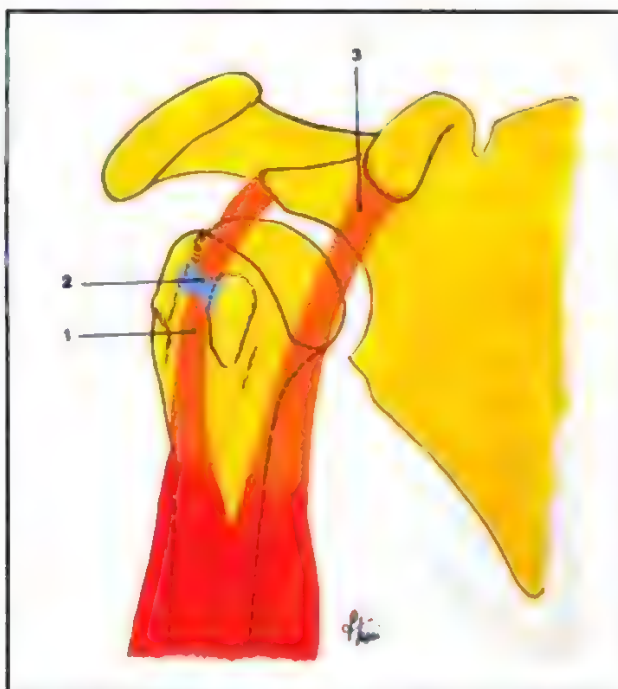



Fig. 6. Il muscolo bicipite è un muscolo estrinseco in quanto il suo tendine distale si inserisce sulla tuberosità del radio. Il tendine del capo lungo del bicipite attraversa la cavità articolare, avvolto in una invaginazione della sinoviale, e quindi passa nel solco bicipitale al di sotto del legamento omerale trasverso. 1) Capo lungo del bicipite; 2) legamento omerale trasverso di G. Brodie; 3) capo breve del bicipite.

Digitized by Google

Il tricipite col capo lungo origina dalla tuberosità sottoglenoidea della scapola, mentre i capi laterale e mediale originano dalla diafisi omerale per inserirsi sul processo olecranico.

V. anche: ARTO (II, 1136; 1149-1152); per le aponeurosi della s., v. ARTO (II, 1137).

Irrorazione della spalla

Il territorio della s. riceve il sangue arterioso da numerosi rami che pervengono direttamente e indirettamente dall'arteria ascellare (v. ARTERIE, II, 734; 739; ARTO, II, 1138-1149; 1150; 1151), mentre il sangue refluo viene raccolto dal sistema venoso profondo con le tributarie delle vene ascellare e succlavia e dal sistema superficiale tributario della vena cefalica (v. ARTO, II, 1143; VENE).

Per quanto concerne i linfatici e i linfonodi, si rinvia alla voce ARTO (II, 1144-1145).

Innervazione della spalla

Le strutture nervose della regione della s. possono essere divise in nervi che transitano solamente per questo distretto e in nervi che innervano direttamente le strutture anatomiche locali. Si tratta comunque di rami collaterali e terminali del plesso brachiale (v. BRACHIALE PLESSO, III, 161; ARTO, II, 1143-1147).

Fisiologia e biomeccanica

La s. è un'articolazione funzionalmente piuttosto complessa, tale da assicurare un'ampia mobilità dell'arto superiore nei tre piani dello spazio.

Attorno a un asse trasversale, situato nel piano frontale, si effettuano i movimenti di flessione (anteposizione) ed estensione (retroposizione) eseguiti su di un piano sagittale. Lungo un asse anteroposteriore, situato sul piano sagittale, si svolgono i movimenti di abduzione-adduzione, effettuati sul piano frontale. Inoltre l'arto superiore compie movimenti di rotazione, interna o esterna, intorno all'asse longitudinale dell'omero. L'armonica associazione di questi singoli movimenti permette lo svolgimento di movimenti di circonduzione. Gli spostamenti angolari, nei movimenti singoli e in quelli combinati sono molto ampi. Per circa 2/3 i movimenti sono legati all'articolazione scapolotoracica e solo 1/3 è riservato alle altre articolazioni.

Tutti i movimenti della s. comportano una grande complessità di azioni muscolari e l'impegno coordinato delle varie articolazioni, vere o false, comprese nel complesso articolare.

L'azione dei muscoli nei diversi movimenti può essere sintetizzata con lo schema seguente.

Abduzione: deltoide, sopraspinoso, sottospinoso, coadiuvati dal capo lungo del bicipite.

Adduzione: gran pettorale, gran dorsale, gran rotondo, coadiuvati dal sottospinoso e dal sottoscapolare.

Anteposizione: porzione anteriore del deltoide, bicipite, coracobrachiale, fascio clavicolare del gran pettorale.

Retroposizione: porzione posteriore del deltoide, gran rotondo, gran dorsale, sottoscapolare.

Rotazione interna: sottoscapolare, gran pettorale, gran dorsale, grande rotondo, porzione anteriore del deltoide.

Rotazione esterna: sottospinoso e piccolo rotondo.

Il movimento glenomerale di abduzione è intrapreso dal deltoide, che agisce con i suoi fasci intermedi sull'omero, rilasciato lungo il tronco, innalzandolo secondo l'asse diafisario e, quindi, sospingendone la testa contro il legamento coracoacromiale. A questo punto, la cuffia dei rotatori determina un movimento di abbassamento e rotazione della testa omerale, grazie al quale il deltoide può applicare la sua componente abduttoria, elevando il braccio fino a 90-100° senza che il tubercolo maggiore urti contro la volta coracoacromiale. L'ulteriore abduzione del braccio è resa possibile dall'intervento del cingolo scapolare, che, orientando la cavità glenoidea lateralmente e in alto, permette di sollevare l'arto fino a 150°; l'epifisi laterale della clavicola si innalza e si retropone avvicinando la scapola alla colonna vertebrale; la scapola bascula, scivolando sulla parete toracica ed elevando la cavità glenoide, mentre il suo angolo inferiore si allontana dalla colonna vertebrale portandosi in fuori (normalmente il basculamento della scapola inizia intorno ai 60° di abduzione). I fasci superiori e inferiori del trapezio sollecitano rispettivamente la parte laterale della spina scapolare verso l'alto e la parte mediale verso il basso. Il grande dentato sollecita a sua volta la scapola lateralmente e in avanti. L'azione sinergica di questi muscoli determina il basculamento all'esterno della scapola attorno al fulcro acromionclavicolare. Agiscono basculando la scapola all'interno, l'elevatore della scapola, il grande e il piccolo romboide.

I due fasci del legamento coracoclavicolare (trapezoide e conoide) uniscono saldamente la clavicola alla scapola e agiscono, sia frenando elasticamente la rotazione della scapola sul fulcro acromionclavicolare, sia mantenendo costante il rapporto fra scapola e clavicola mentre la scapola bascula, costringendo così la clavicola a ruotare su se stessa, grazie alla sua forma a «manovella», solo sulla sua estremità laterale. L'articolazione sternoclavicolare, che connette l'estremità mediale della clavicola con lo sterno e con la cartilagine della I costa, si comporta infatti, grazie al suo disco fibroelastico, quasi alla stregua di un'enartrosi, rappresentando il fulcro di ogni leva clavicolare.

Diagnostica strumentale

Artrografia

La visualizzazione dei contorni della cavità articolare mediante introduzione di sostanze gassose o di liquidi radiopachi permette la visualizzazione di alterazioni anatomopatologiche, sia della capsula, sia dei capi articolari (fig. 7).

Posto il paziente supino sul tavolo radiografico, previa anestesia locale, si introduce nell'articolazione, sotto controllo radioscopico, un sottile ago attraverso il quale si inietta il contrasto. Noi preferiamo la tecnica del contrasto misto: 10 ml di aria e 5-8 ml di mezzo di contrasto iodato idrosolubile. Fatti eseguire al paziente alcuni movimenti, attivi o passivi, si esegue una serie di radiogrammi in varie proiezioni, che possono variare a seconda della patologia e della parte di articolazione che si vorrebbe esplorare.

Artroscopia

L'esplorazione artroscopica della s. presenta notevoli difficoltà, per cui non ha ancora avuto un costante e frequente impiego nella diagnostica di questa articolazione.

Anche se è possibile effettuarla in anestesia locale, è preferibile l'anestesia generale, in quanto il maggior rilasciamento muscolare facilita le manovre. Normalmente l'artroscopio viene inserito per una via di accesso posteriore (1 cm posteriormente e 1 cm più in basso del bordo laterale dell'acromion), anche se è possibile introdurlo, con maggiori difficoltà, anteriormente. La cavità articolare deve essere dilatata mediante l'introduzione di soluzione fisiologica per facilitare l'introduzione dello strumento evitando di ledere le formazioni endoarticolari. L'artroscopia trova indicazione nella diagnosi delle lesioni capsulari, acute o croniche, nelle lesioni della cuffia dei rotatori, specialmente se

Digitized by Google

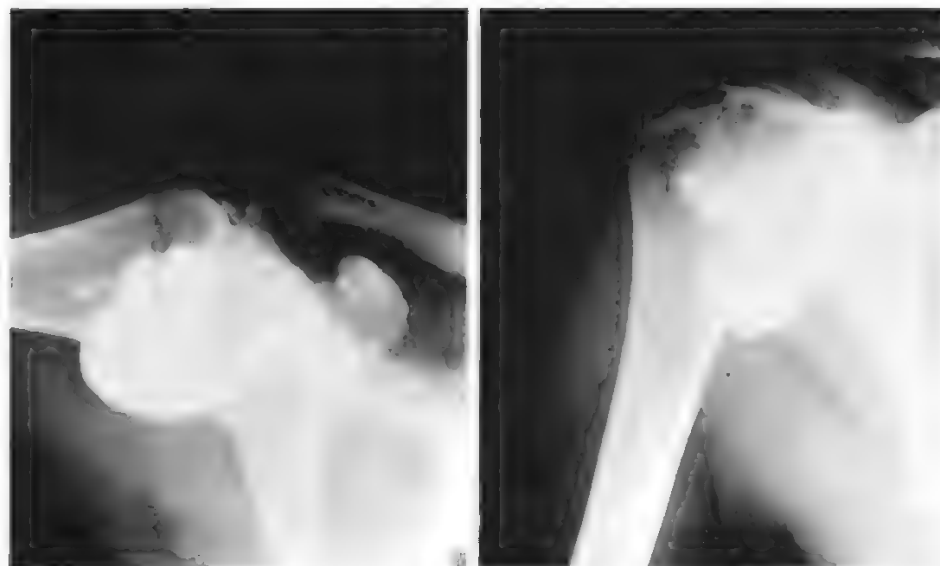



Fig. 7. Artrografia della s. Il mezzo di contrasto, introdotto all'interno della capsula articolare, evidenzia con maggiore chiarezza i contorni anatomici dell'articolazione.

parziali, nella sospetta presenza di corpi mobili endoarticolari, e nella diagnosi (con possibilità di biopsia mirata) delle sindromi sinoviali.

Lesioni traumatiche

Lussazioni

Quelle della s. sono tra le lussazioni più frequenti. A seconda delle statistiche la loro percentuale oscilla tra il 45 e il 60% di tutte le lussazioni. Sono più frequenti nel sesso maschile e si osservano soprattutto nell'età adulta. Avvengono per lo più per causa indiretta, per caduta sul palmo della mano o sul gomito, meno frequentemente per causa diretta, per urto sul moncone della s.

La varietà più frequente è quella *sottocoracoidea* (figg. 8 e 9), in cui la testa omerale, lacerata la capsula e abbandonata la cavità articolare, si dispone sotto la coracoide, contro la quale si uncina il collo anatomico. Spesso si associano lesioni del muscolo sottoscapolare. Varietà assai meno frequenti sono quella extracoracoidea e quella intracoracoidea. La prima può essere considerata una sublussazione: la testa poggia sul margine anteriore della glenoide e spesso non si ha neppure lacerazione della capsula; nella seconda, la testa viene a trovarsi all'interno della coracoide e poggia sulle costole. Le lacerazioni capsulolegamentose e muscolari in questa varietà sono molto più estese e gravi e sono appunto esse quelle che pemettono questa maggior dislocazione. Varietà rare sono le lussazioni posteriori e quelle inferiori o sottoglenoidee: in quest'ultimo tipo si distingue la lussazione eretta, nella quale il collo anatomico rimane uncinato al margine glenoideo inferiore e l'arto resta così bloccato in forte abduzione: essa non rappresenta che il primo tempo di una lussazione in basso.

1. *Sintomatologia.* – Il braccio è mantenuto in abduzione più o meno pronunciata: fanno eccezione le lussazioni extracoracoidee. L'arto, inoltre, si presenta in rotazione esterna nelle lussazioni anteriori, in rotazione interna in quelle posteriori, che sono, come abbiamo detto, rarissime. Il moncone della s. è deformato a «spallina militare».

Fig. 8. Lussazione sottocoracoidea sinistra. (*Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*).

Fig. 9. Quadro radiologico di lussazione sottocoracoidea. (*Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*).

Digitized by Google

Alla palpazione, sotto l'acromion non si riscontra la normale resistenza della testa e il dito si infossa nel deltoide, mentre la testa può essere repertata ricercandola o sotto l'ascella o sotto la coracoide. Più facilmente la si riconosce imprimendo leggeri movimenti di rotazione al braccio. Si hanno la perdita pressoché completa di ogni movimento attivo e una riduzione considerevole di quelli passivi. Segno assai importante è la fissità articolare, che risulta elastica: infatti la pressione per avvicinare il braccio al tronco non raggiunge lo scopo o lo raggiunge solo in minima parte e appena la pressione cessa si avverte il ritorno del braccio in fuori.

Dolore, tumefazione, ecchimosi accompagnano costantemente queste lussazioni.

2. *Complicazioni.* – Fortunatamente sono rare, particolarmente le lesioni dell'arteria e della vena omerale e quelle dei nervi radiale, mediano e ulnare; meno infrequente la lesione del nervo circonflesso. Quando coesistono, sono sempre di prognosi severa.

Una complicazione tardiva non rara è data dall'instaurarsi di una lussazione recidivante che può diventare abituale. Nei vecchi, particolarmente, si possono anche osservare lussazioni aggravate da fratture del collo anatomico o chirurgico dell'omero, che richiedono quasi sempre una riduzione cruenta.

3. *Prognosi.* – È di solito favorevole. Però, non raramente, soprattutto nei vecchi, può residuare rigidità della s. più o meno notevole.

4. *Terapia.* – La riduzione deve essere la più precoce possibile. In anestesia generale, con completo rilasciamento muscolare, la riduzione generalmente è facile: mentre un assistente traziona il braccio in abduzione, l'operatore spinge la testa omerale al suo posto: la riduzione avviene con uno scatto e uno schiocco caratteristici. Sono state proposte numerose manovre riduttive (Ippocrate, Kocher, Mothe, etc.), tutte ugualmente valide purché effettuate con cautela per evitare lesioni vascolonervose o fratture. In qualche caso, e nelle lussazioni inveterate, è possibile tentare una riduzione senza anestesia, ma è assolutamente sconsigliabile insistere nelle manovre se non si ottiene rapidamente e senza sforzo la riduzione. Raramente si incontra la necessità di una riduzione cruenta, che trova indicazione nelle lussazioni irriducibili, le quali, di solito, sono appannaggio delle lussazioni trascurate che giungono molto in ritardo all'osservazione del medico.

Dopo la riduzione si applica un bendaggio alla Desault per alcuni giorni e quindi si deve confezionare un apparecchio gessato toracobrachiale, per 3 settimane, per consentire la cicatrizzazione delle lesioni capsulolegamentose ed evitare la comparsa successiva di una lussazione recidivante; segue un'intensa cinesiterapia.

Fratture

Dobbiamo considerare da una parte le fratture della glenoide, che sono assai rare, e dall'altra le fratture dell'estremo superiore dell'omero, assai frequenti, particolarmente nell'adolescenza e nei vecchi. Le prime sono per lo più prodotte da causa diretta per caduta sul moncone della s. A volte si tratta di semplici fessure, a volte dividono la cavità glenoide in due o più frammenti; se interessano il collo chirurgico della scapola, la rima di frattura è per lo più obliqua e comprende l'apofisi coracoide.

Le fatture dell'estremo superiore dell'omero si distinguono in fratture della testa omerale, del collo anatomico, del collo chirurgico e della grande tuberosità. Esse possono prodursi per causa diretta (urto o caduta sul moncone della s.) e più spesso per causa indiretta (caduta sul gomito o sul palmo della mano). Le fratture della testa omerale possono essere incomplete: semplici fessure più o meno profonde, a varia direzione. Possono essere anche parcellari o comminute, a scoppio, con scompaginamento dell'epifisi in più frammenti. Le fratture della testa dell'omero (fig. 10), quando sono complete, non sempre si differenziano da quelle del collo anatomico. In queste la rima di frattura è per lo più a decorso obliquo, ma può essere anche a V o a Y con interessamento della grande tuberosità. Si ha, per lo più, incuneamento del frammento cefalico.

Le fratture del collo chirurgico, che sono le più frequenti, possono avere decorso trasversale od obliquo: spesso vi è spostamento e il moncone prossimale, per azione dei muscoli della cuffia, si porta in abduzione e in rotazione esterna, mentre il moncone distale è trascinato in alto dal bicipite e dal coracobrachiale e all'interno dal grande pettorale.

Le fratture del tubercolo minore isolate sono eccezionali, mentre le fratture del tubercolo maggiore, soprattutto se associate a lussazione della testa omerale, non sono infrequenti. Quelle isolate possono avvenire per causa diretta o per strappamento, specialmente negli anziani, per brusca contrazione dei muscoli rotatori che si inseriscono ai tubercoli. Il frammento staccato può avere dimensioni diverse; spesso la rima di frattura interessa la base di impianto; in alcuni casi il tubercolo maggiore appare ruotato e sollevato in alto dal tendine del sopraspinoso. Diastasi notevoli si osservano nelle lussazioni, ma spesso riducendo la lussazione si constata la perfetta riduzione del frammento.

1. *Sintomatologia.* – Nelle fratture della testa, del collo anatomico e della grande tuberosità, i sintomi sono quelli di una grave contusione articolare con dolori intensi, tumefazione della regione, crepitio osseo, impotenza funzionale assoluta, ecchimosi, assenza di deformità. Nelle fratture del collo chirurgico senza spostamento la sintomatologia è pressoché simile alla precedente. Quando vi è spostamento si rivela una deformazione della regione più o meno pronunciata in diretto rapporto allo spostamento stesso, con avvallamento a colpo d'ascia all'altezza della frattura sulla faccia esterna, mentre anteriormente si osserva una sporgenza data dal moncone diafisario risa-

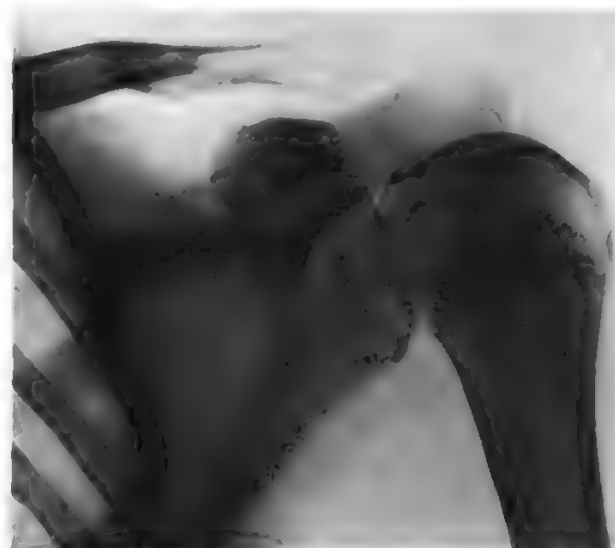



Fig. 10. Frattura della testa dell'omero (parte interna). (*Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*).

Digitized by Google

lito. Si constata viva dolorabilità alla pressione e nei tentativi di movimento. La motilità è abnorme e si hanno scroscio e impotenza funzionale totale.

2. *Diagnosi*. – Di solito non è difficile. Va confermata sistematicamente con l'indagine radiologica, nelle due proiezioni ortogonali. La *prognosi* è di solito favorevole. Rare le pseudartrosi; facili, invece, le rigidità articolari.

3. *Terapia*. – Nelle fratture senza spostamento è sufficiente un'immobilizzazione in apparecchio gessato per 30 giorni circa cui farà seguito un ciclo di fisioterapia e di rieducazione funzionale per combattere la rigidità articolare. Nelle fratture con spostamento modesto è consigliabile procedere alla riduzione immediata, in anestesia locale o in narcosi; se invece lo spostamento è notevole, si applichi la trazione scheletrica e una volta ottenuto l'affrontamento dei frammenti, si proceda all'esecuzione dell'apparecchio gessato. Solo nei casi di insuccesso della riduzione incruenta si deve procedere alla riduzione cruenta e, qualora sia necessario, all'osteosintesi dei monconi di frattura. Nelle fratture comminute della testa omerale è consigliabile la resezione dell'epifisi.

Distacco epifisario

Può osservarsi nei neonati in conseguenza di manovre ostetriche, soprattutto negli ormai rarissimi casi di rivolgimento per presentazione podalica, ma più spesso si osserva nella seconda infanzia. Il distacco avviene nella linea della cartilagine di coniugazione, che per lo più rimane aderente al moncone epifisario. Lo spostamento dei frammenti spesso manca o è assai limitato. Solo l'esame radiografico può consentirci una diagnosi sicura (fig. 11). La sintomatologia e la terapia sono identiche a quelle delle fratture del collo omerale. La prognosi è più severa in quanto, se pur vi sono minori pericoli di rigidità dell'articolazione, incombe quello dell'arresto di accrescimento in lunghezza dell'omero.

Fig. 11. Distacco epifisario misto della testa dell'omero destro. (*Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*).

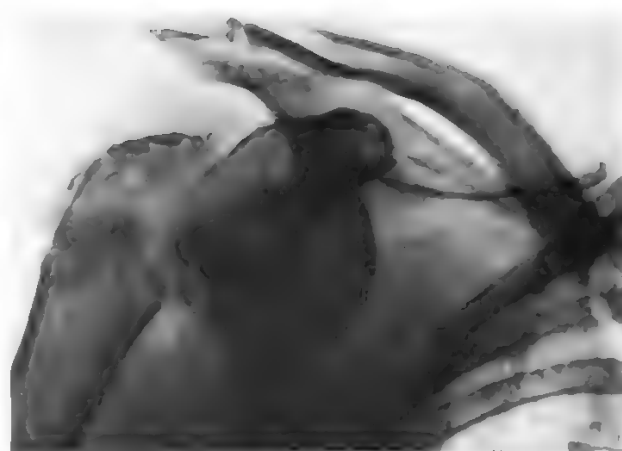



Fig. 12. Lussazione-frattura di s.; la testa dell'omero è in posizione sottocoracoidea. (*Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*).

Lussazione-frattura

È una frequente evenienza di questa articolazione e la si osserva in occasione di traumi di notevole entità. Si ha la lussazione della testa omerale, per lo più in posizione sottocoracoidea (fig. 12) aggravata da una frattura del collo chirurgico. La rima di frattura può essere trasversa od obliqua e si può avere un più o meno cospicuo spostamento. Come terapia va tentata la riduzione incruenta che, se fatta nelle prime ore dopo il trauma, ha molte probabilità di riuscita. Se questa fallisce, o il malato giunge tardivamente al medico, è alla riduzione cruenta che si deve ricorrere. In taluni casi, o per l'età del malato o per le condizioni dell'epifisi, ci si potrà limitare alla semplice ablazione della testa lussata, seguita da mobilizzazione precoce.

Rottura della cuffia dei rotatori

La rottura della cuffia muscolotendinea dei rotatori può presentarsi come lesione completa o come una lacerazione parziale che interessa principalmente la sinoviale e solo una limitata porzione delle fibre di inserzione sulla testa dell'omero.

Nella patogenesi si riconosce, oltre a eventi traumatici, l'indiscussa compartecipazione di alterazioni degenerative legate alla senescenza e all'attrito (si osserva solitamente dopo i 40 anni con massima incidenza verso i 60 anni). La lesione completa interessa prevalentemente la regione del sopraspinoso. Clinicamente il paziente accusa dolore ingravescente dopo l'evento traumatico (di solito un brusco sforzo o una lesione violenta del tipo distorsivo), che però può attenuarsi dopo qualche giorno, ma può anche perdurare per molti mesi e spesso si aggrava durante la notte; spesso il paziente accusa sensazione di scroscio o di lacerazione. Si osserva impotenza funzionale all'abduzione del braccio per la mancata azione di fissazione, da parte del sopraspinoso, della testa omerale nella glenoide, che pertanto non può fare da fulcro al movimento. Palpatoriamente si provoca dolore in corrispondenza della sommità del tubercolo maggiore e al disotto del processo acromiale, ove si avverte una minor resistenza dei tessuti e si riesce a palpare il solco tra acromion e la zona di inserzione del tendine e, nei movimenti

Digitized by Google

passivi di abduzione e di rotazione del braccio, si può avvertire un lieve crepitio. Nelle forme inveterate si osserva costantemente atrofia del sopraspinoso e del sottospinoso.

La diagnosi può essere confermata con un esame artrografico o con un'artroscopia.

La terapia delle lesioni complete deve essere chirurgica, mentre nelle lesioni parziali è consigliabile l'uso di un apparecchio ortopedico in abduzione di circa 60° per circa 3 settimane, iniziando precocemente una rieducazione isometrica del deltoide onde evitare l'atrofia muscolare; la rieducazione funzionale dovrà proseguire poi fino alla completa ripresa funzionale dell'articolazione.

Lesioni ostetriche

Per le lesioni ostetriche si rimanda alla voce NEONATO (X, 437; 442).

Lesioni infiammatorie

Tralasciando il capitolo delle artriti acute e croniche (v. ARTRITI, II, 1268), e quello relativo alla osteomielite (v. OSTEOMIELITI, XI, 256) riteniamo utile fare un cenno alla tbc della s.

Tubercolosi della spalla

La tbc della s. è di raro riscontro; si osserva più spesso nell'adolescenza e si può presentare sotto due forme: la fungosa e la carie secca, con pari evenienza.

La lesione ha un decorso non grave, specie nell'infanzia. In questa età, però, venendo assai spesso interessata dal processo la cartilagine di coniugazione, si hanno gravi accorciamenti dell'omero. Il focolaio primitivo è per lo più osseo e nella maggioranza dei casi è localizzato all'epifisi omerale. Le lesioni distruttive più gravi si hanno quasi sempre nell'epifisi omerale.

1. *Sintomatologia.* – Uno dei primi sintomi è il dolore spontaneo e provocato. A esso fa seguito l'atrofia del deltoide, che, nei casi gravi e inveterati, può essere così pronunciata da dare alla s. quella caratteristica forma detta a «spallina militare», tipica della carie secca. Subentra limitazione funzionale: nella fase iniziale sono limitate soprattutto l'abduzione e la rotazione esterna. Si faccia attenzione al comportamento della scapola: questa segue il movimento del braccio nei casi di rigidità, mentre, in condizioni normali, si sposta soltanto quando il braccio oltrepassa l'orizzontale. Nella forma fungosa la s. è tumida, rotondeggiante con cute calda, lucida, tesa, solcata da marezzature venose. Alla palpazione si può sentire una pseudofluttuazione, causata dalla sinoviale e dai tessuti periarticolari invasi dal processo specifico; in fasi più avanzate, una vera fluttuazione per la presenza di raccolte ascessuali.

Fig. 13. Tbc della s. con focolai osteitici nell'epifisi omerale. (*Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*).

2. *Esame radiografico.* – Negli stadi iniziali si hanno decalcificazione diffusa, restringimento o scomparsa della rima articolare, talvolta focolai osteitici nell'epifisi omerale (fig. 13). Negli stadi successivi si osserva erosione dei profili dei capi articolari, indi distruzione progressiva dell'epifisi omerale, che, nei casi gravi, può arrivare alla totale scomparsa; nelle forme fungose si osservano frequentemente sequestri epifisari.

3. *Diagnosi.* – Se nei bambini la diagnosi è di solito facile, non altrettanto lo è negli adulti e le difficoltà di differenziarla dalle periartriti e dalle artriti postraumatiche a volte sono assai notevoli.

4. *Terapia.* – Gli antibiotici hanno modificato l'evoluzione della tbc: le colliquazioni caseose sono diventate infinitamente meno frequenti e meno gravi. Le fistole, che una volta potevano durare anni e anni, oggi sono rapidamente dominate da una razionale somministrazione di rifampicina e di isoniazide.

Se si inizia precocemente il trattamento, si può sperare in una guarigione con *restitutio ad integrum* articolare. A processo conclamato dobbiamo aggiungere un'immobilizzazione in apparecchio gessato e se possibile far usufruire il malato dei grandi vantaggi di una cura climatica.

Nei bambini le indicazioni chirurgiche sono un'eccezione, mentre negli adulti, nella fase riparativa di gravi processi distruttivi dell'articolazione e negli esiti con guarigioni incomplete, rigidità dolorose, etc., abbiamo nella resezione il metodo di cura di elezione. Questa è in grado di guarire definitivamente il processo in 4-6 mesi.

La resezione, con incisione cutanea a spallina, va fatta al collo anatomico asportando i focolai che eventualmente si presentino alla superficie di sezione. Per assicurare una solida anchilosi, dato che il movimento scapolovertebrale consente una ripresa funzionale più che sufficiente, è consigliabile aggiungere un'artrodesi, abbassando, per biforcazione, la lamina corticale inferiore dell'acromion, che viene infissa in una fessura dell'estremo omerale.

Artropatie degenerative

Per le artropatie *primarie*, quali si possono avere nella poliartrite cronica primaria, rimandiamo alla voce ARTRITE REUMATOIDE (II, 1237); per le malattie degenerative della articolazione (osteoartrosi), rinviamo alla voce ARTROSI (II, 1288).

Nelle *artropatie secondarie* vanno ricordate quelle di origine nervosa, e cioè le *siringomieliche*, perché la s. è una delle sedi più frequentemente interessate insieme al gomito. Le gravi lesioni distruttive e produttive dei capi articolari, l'assenza dei dolori, la caratteristica dissociazione della sensibilità ne fanno un'entità ben distinta e facilmente riconoscibile (fig. 14).

Periartrite della spalla. – Per un'ampia trattazione dell'argomento si rimanda alla voce PERIARTRITI (XI, 1546-1555).

La spalla paralitica

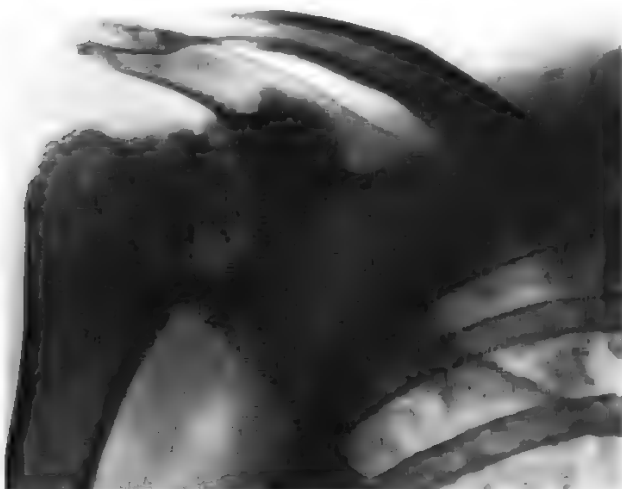
Numerose sono le cause che possono provocare la paralisi dei muscoli della s.: essa può dipendere da lesioni del S.N.C. o da lesioni del midollo cervicale (tumori, siringo-

Digitized by Google

Fig. 14. Artropatia siringomielica della s. (*Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*).

mielia, atrofie muscolari progressive, poliomielite) o del rachide cervicale (ernie discali, morbo di Pott, etc.), da lesioni del plesso brachiale (traumi, manovre ostetriche) e infine da lesioni dei nervi periferici, in particolare per lesione del nervo circonflesso o del nervo toracico lungo.

1. *Sintomatologia.* – Varia a seconda del grado e dell'estensione dei fatti paralitici. Se è leso il solo deltoide si osserverà l'abolizione del movimento attivo di abduzione: il malato non sarà in grado di portare il cibo alla bocca o pettinarsi da solo, etc. Qualora si osservi paralisi totale degli altri muscoli della s. o del bicipite e tricipite, si avrà altresì un rilassamento notevole della capsula articolare e saranno possibili movimenti abnormi per sublussazione

Fig. 15. S. paralitica: esempio di ripresa funzionale dopo artrodesi scapolomerale destra. (*Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*).

della testa omerale. Nella paralisi totale del trapezio si notano la caduta del moncone della s. e la rotazione della scapola. Ma questa paralisi è rara, per la triplice innervazione del muscolo, e l'impotenza funzionale è relativa: per lo più si constatano soltanto una certa incoordinazione del movimento di sollevamento del moncone della s. e una diminuzione della forza attiva.

Nella paralisi del grande dentato si hanno l'atteggiamento caratteristico della scapola alata e la riduzione dell'elevazione attiva del braccio.

L'esame elettrico e l'elettromiografia sono indispensabili per una precoce diagnosi e per avere un orientamento prognostico. Sono utili per differenziare le lesioni del neurone periferico dalle lesioni centrali.

2. *Terapia.* – Nelle paralisi recenti si deve ricorrere alla fisioterapia (termoterapia, elettroterapia, massaggio, ginnastica), non trascurando la profilassi ortopedica con apparecchi amovibili allo scopo di impedire la distensione muscolare provocata dal peso dell'arto. Nelle forme stabilizzate, invece, abbiamo un'ottima risorsa chirurgica nell'artrodesi scapolomerale (fig. 15) per le paralisi della s. da lesione del deltoide, e nella scapolodesi per le paralisi del cingolo scapolare, soprattutto da lesioni associate del trapezio e del grande dentato. I trapianti muscolari hanno indicazione limitata per i loro modesti e incostanti risultati e possono essere utilizzati con vantaggio solamente nelle paralisi isolate o meglio ancora nelle paralisi parziali.

Tumori

Ogni varietà di tumore primitivo, benigno e maligno, o metastatico, può svilupparsi nella s. (fig. 16). In questa sede, con particolare frequenza si osservano i tumori a cellule giganti e il condroblastoma epifisario. Le cisti ossee e le esostosi, sia dell'omero sia della scapola, possono determinare disturbi funzionali della s. Il condrosarcoma, centrale e periferico, l'osteosarcoma e il fibrosarcoma, pur non rappresentando le ossa della s. una sede di elezione, sono di riscontro non infrequente.

V. osso (XI, 139).

Chirurgia

Vie di accesso

Le vie di accesso si distinguono in: anteriori, superiori e posteriori. Le vie laterali interdeltoidee sono poco seguite per il pericolo di ledere il nervo circonflesso.

La via di accesso anteriore più comunemente usata è quella di Larghi, nel solco deltoideopettorale, che espone ampiamente la regione anteriore articolare; quando occorra una migliore luce del campo operatorio si può prolungare a «L» l'incisione procedendo altresì al distacco temporaneo della coracoide secondo Bazy.

La via posteriore di Kocher, indicata per l'accesso alla regione posteriore dell'articolazione, nella quale l'incisione curvilinea si estende dall'articolazione acromionclavicolare, seguendo la spina della scapola e il margine posteriore del muscolo deltoide, fino alla regione posteriore dell'ascella, è un'ottima via che permette un'eccellente esposizione anatomica anche se richiede il rispetto del fascio vascolonervoso del deltoide.

La via superiore di Mc Laughlin, o transacromiale, consiste in un'incisione a spallina: è un accesso chirurgico che consente una completa visualizzazione del cavo articolare, ma facilmente può ledere gravemente il deltoide e quindi è solitamente riservato agli interventi sulla s. che mirano all'anchilosi.

La via inferiore ascellare viene utilizzata solo per interventi sul fascio vascolonervoso dell'ascella o sui gangli linfatici.

Disarticolazione di spalla

Incisione a racchetta anteriore. L'incisione parte dalla coracoide, scende nel solco deltoideopettorale, indi incide circolarmente

Digitized by Google

Fig. 16. *In alto*: osteosarcoma osteogenico. *Al centro*: osteosarcoma osteolitico. *In basso*: sarcoma a mieloplassi.

tutto il braccio alla radice. Legata la vena cefalica, si seziona il grande pettorale, indi si prepara il fascio vascolonervoso e si allacciano l'arteria e le due vene omerali fra due legature e quindi si recidono i tre tronchi nervosi. Si passa poi al taglio circolare dei muscoli al braccio, portando la sezione sino all'osso. Divaricata ampiamente la ferita con due divaricatori, mediante movimenti di rotazione prima esterna e poi interna impressi al braccio, si incide tutta la capsula recidendo altresì tutti i muscoli, dopo aver lussato la testa omerale, man mano che si presentano al taglio. Emostasi accurata. Ricostruzione delle parti molli; drenaggio per 48 h.

Resezione-artrodesi

Incisione a spallina lunga 10-15 cm. Sezione a tutto spessore del deltoide. Divaricata la ferita, spostando in basso coi divaricatori il piano muscolare, si esteriorizza, mediante un progressivo movimento in adduzione e rotazione esterna, l'estremo omerale, mentre il bisturi seziona tutte le eventuali aderenze glenomerali e capsulomerali. I due capi articolari vengono quindi decorticati dalla cartilagine fino a giungere all'osso spongioso oppure, con un colpo di scalpello, si fa saltare la testa omerale al collo anatomico; indi, con una sgorbia si asporta la cartilagine della glenoide e si completa la pulizia con un grosso cucchiaio di Volkmann. Con le forbici si passa poi alla sinoviectomia radicale. Si pratica l'emostasi. Si spinge l'epifisi omerale a contatto della cavità glenoide e la si mantiene o con una grossa vite metallica o, meglio, con un'artrodesi mediante biforcazione dell'acromion. Per creare questo ponte si pratica con un sottile scalpello la fissurazione dell'acromion in due lamine e si abbassa quella inferiore che si incastra in una tacca praticata nell'epifisi omerale (R. Zanoli).

La testa dell'omero va fissata nella glenoide in modo che l'asse dell'omero formi, con il margine vertebrale della scapola, un angolo di circa 45-50° con una lieve anteposizione di 15° e una modica extrarotazione di circa 20-25°.

Oltre alla tecnica sopra descritta va ricordata la *tecnica di Putti*, che utilizza un trapianto osseo prelevato dalla spina della scapola, che si fa scivolare a ponte sull'articolazione incastrandolo in un opercolo della metafisi omerale. La *tecnica di Delitala* aggiunge alla decorticazione delle cartilagini articolari la fissazione con una o due viti metalliche (fig. 17). Dega ricorre a un trapianto osseo dal margine ascellare della scapola, che viene incastrato fra il collo dell'omero e la scapola.

Per la stabilizzazione dei capi articolari può essere vantaggiosamente utilizzata la tecnica di compressione suggerita da De Palma mediante un compattatore esterno tipo Charnley, infiggendo i chiodi di Steinmann, uno nella clavicola e nella spina della scapola, parallelo all'articolazione acromionclavicolare, e l'altro nell'omero subito al disotto del collo chirurgico.

Interventi per la lussazione abituale di spalla

Tecnica di Delitala: incisione deltoideopettorale; si isola la coracoide che si distacca con scalpello alla base e si sposta medialmente assieme ai muscoli su essa inseriti. Si incide la capsula unitamente al sottoscapolare. Si esplora la cavità per mettere bene in evidenza il distacco del cercine glenoideo dalla sua base ossea. Con uno o due chiodi di 3 cm di lunghezza si reinserisce alla glenoide il tratto disinserito, avendo l'avvertenza che i chiodi fissino solamente la capsula, che per ciò deve essere in precedenza isolata dal piano del sottoscapolare.

Tecnica di Nicola: incisione interdeltoidea; artrotomia: si isola il capo lungo del bicipite che viene sezionato fra due legature in corrispondenza del solco bicipitale. Perforata la testa omerale, il capo prossimale del tendine viene fatto passare in questo tunnel e suturato al suo capo distale e al legamento omerale trasverso.

Tecnica di Trillat: consiste in un'osteotomia dell'apofisi coracoide che quindi viene ruotata in basso e fissata al collo della scapola mediante un chiodo di Camera di 50-55 mm al disotto del sottoscapolare in modo da impedire meccanicamente la fuoriuscita della testa dell'omero.

Resezione-artroplastica

Talora, nelle gravi fratture pluriframmentarie della testa dell'omero, trova indicazione la resezione-artroplastica dell'epifisi omerale. Raggiunta l'articolazione per via deltoideopettorale si

Digitized by Google

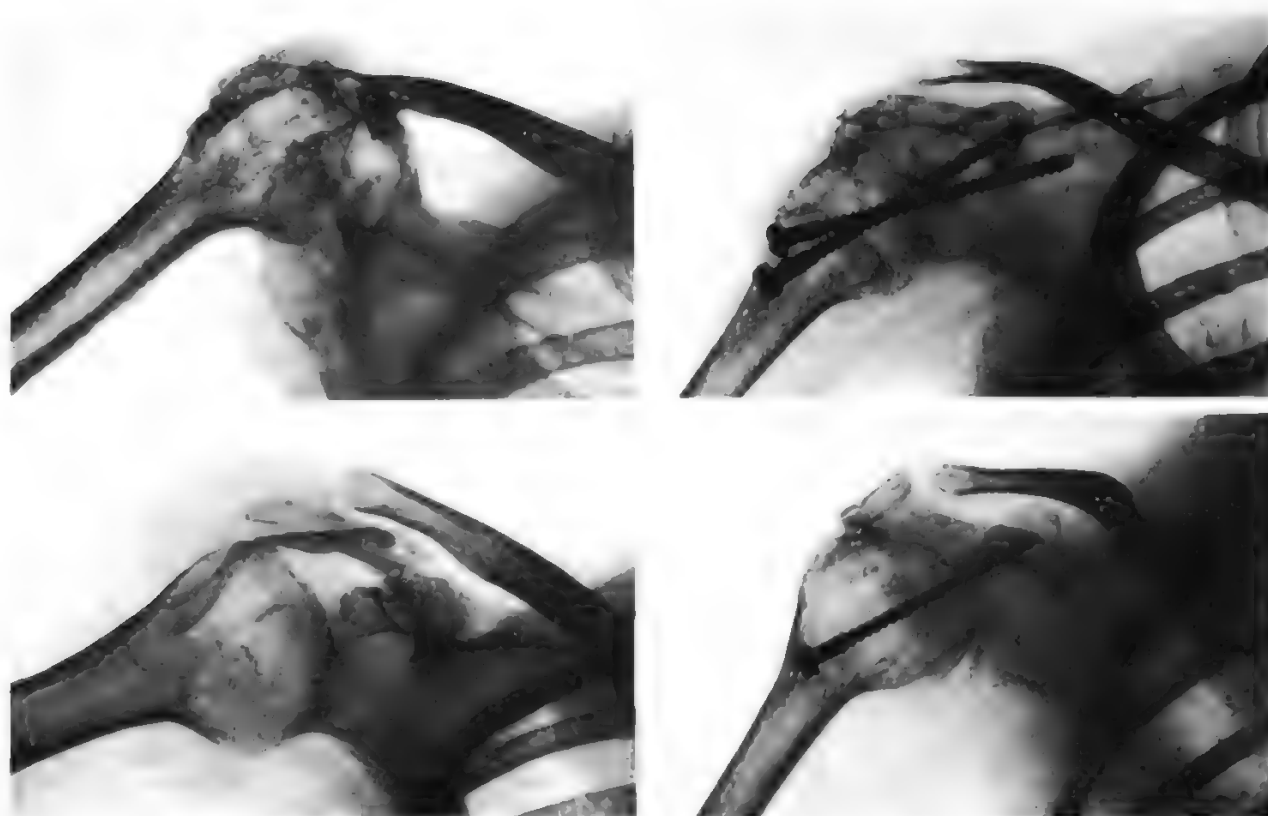



Fig. 17. *In alto, a sinistra*: resezione con biforcazione dell'acromion. *In alto, a destra*: artrodesi con la tecnica di Zanoli. *In basso, a sinistra*: artrodesi con la tecnica di Putti. *In basso, a destra*: artrodesi con la tecnica di Delitala. (*Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*).

reseca l'epifisi asportando tutti i frammenti ossei endoarticolari, regolarizzando accuratamente il moncone metafisario (artroplastica). Si pratica quindi un'accurata sutura capsulare del sottocute e della cute. Un apparecchio gessato toracobrachiale, in abduzione di circa 80°, anteposizione di 45° e rotazione intermedia, viene mantenuto per 3 settimane, iniziando quindi un'accurata e prolungata riabilitazione rivolta soprattutto al recupero del tono-trofismo del muscolo deltoide. Non infrequentemente permangono una più o meno lieve instabilità della s. e una limitazione dell'abduzione.

Artroplastica e artroprotesi della spalla

La sostituzione protesica della s. trova indicazione prevalentemente nelle gravi fratture pluriframmentarie della testa omerale, recenti o inveterate, nelle necrosi asettiche della testa dell'omero, nelle gravi degenerazioni articolari causate dall'artrite reumatoide o dall'artrosi e in tutte quelle occasioni in cui un'artrodesi o una resezione-artroplastica non sia accettabile. Può essere attuata una semplice sostituzione della testa omerale (endoprotesi omerale) oppure la sostituzione delle due superfici articolari scapolomerali (artroprotesi totale).

Attraverso un'incisione deltoideopettorale, con procedimento analogo alla tecnica di Delitala per la plastica capsulare, si pratica un'artrotomia e, distaccata superoanteriormente la capsula, si lussa l'epifisi omerale; quindi, resecata la testa a livello del collo anatomico, con opportune frese e raspe si prepara il canale diafisario dell'omero e si infigge la protesi metallica omerale, fissandola con cemento acrilico da osso. Quando sia necessario sostituire anche la cavità glenoidea, essa deve essere accuratamente fresata, per asportare la superficie articolare fino a giungere all'osso spongioso sottocondrale, in modo da fornire un valido ancoraggio al cemento acrilico con cui verrà fissata la protesi scapolare, solitamente realizzata in polietilene ad altissimo peso molecolare. Ridotti i due componenti articolari, si sutura accuratamente la capsula e il muscolo sottoscapolare, si reinserisce la coracoide e si procede alla sutura della cute.

Bibliografia

Bacarini L., Martinelli B., *Atlante di artrografia della spalla*, 1984, Geigy, Milano.
Eriksson E., Denti M., *Ital. J. Sports Traumatol.*, 1985, **165**.
Graham Apley A., *A System of Orthopaedics and Fractures*, 1968, Butterworths, London.
Merle D'Aubigné R., Mazas F., *Nouveau traité de technique chirurgicale*, 1974, Masson, Paris.
Pipino F., *Le paralisi ostetriche*, 1983, Gaggi, Bologna.
Testut L., Latarjet A., *Trattato di anatomia umana*, 1971, UTET, Torino.
Trillat A., Leclerc-Chalvet F., *Luxation recidivante de l'épaule*, 1973, Masson, Paris.
Wells K. F., Luttgens K., *Kinesiologie*, 1981, Verduci, Roma.
Zanoli R., *Chir. Organi Mov.*, 1951, **39**, 338.

RAFFAELE ZANOLI, SILVIO ZANOLI E PIERO RAFFAELLI

SPALLA-MANO SINDROME

F. *syndrome épaule-main*. - I. *shoulder-hand syndrome*. - T. *Schulter-Hand Syndrom*. - S. *sindrome hombro-mano*.

Generalità

Dopo la prima segnalazione da parte di Mitchell, nel 1864, di una tumefazione dolorosa articolare associata a

Digitized by Google

turbe vasomotorie in soldati traumatizzati nel corso della guerra civile americana, numerosi AA. hanno richiamato l'attenzione sul complesso sindromico della *distrofia dolorosa riflessa* o *distrofia simpatica riflessa* attribuendole una dignità nosografica, malgrado la notevole variabilità dell'espressione sintomatologica e dei diversi fattori predisponenti (v. REUMATISMO ALGODISTROFICO).

Di questo gruppo di affezioni, la localizzazione alla spalla e alla mano, e cioè la *sindrome spalla-mano*, costituisce la forma clinica di più frequente riscontro rappresentando una condizione relativamente comune in medicina (Bayles *et al.*, De Palma).

La s. s.-m. è caratterizzata, fondamentalmente, da dolore, instabilità vasomotoria, edema, alterazioni del trofismo cutaneo e osteoporosi a carico della mano e/o della spalla; tali manifestazioni sarebbero secondarie a un'attivazione simpatica riflessa persistente, scatenata da condizioni morbose sottostanti differenti e non sempre evidenziabili, per lo più traumi, cervicoartrosi; emiplegia, infarto miocardico.

Etiopatogenesi

Sebbene l'etiopatogenesi della s. s.-m. rimanga ancora oscura, in oltre il 65% dei casi è possibile individuare una condizione morbosa sottostante. Va però rilevato che, se per alcune di tali condizioni il collegamento causa-effetto risulta assai probabile, per altre ci si deve limitare solo al rilevamento dell'associazione o della semplice successione temporale. In circa 1/5 dei casi non si riesce a identificare con certezza alcuna condizione morbosa sottostante e si parla allora di forma idiopatica.

La s. s.-m. colpisce in misura pressoché uguale i due sessi, a eccezione della forma postinfartuale (v. sotto) che risulta più frequente nei soggetti di sesso maschile; oltre il 90% dei pazienti affetti ha poi superato i 50 anni.

I fattori ritenuti etiologici, sia pure nel senso su riferito, e segnalati in letteratura sono i seguenti:

traumi all'arto superiore compresi microtraumi, piaghe o ustioni;

malattie del S.N.C. o periferico: traumi, accidenti cerebrovascolari con emiplegie, sindrome talamica, morbo di Parkinson, sclerosi laterale amiotrofica, siringomielia, nevralgie radicolari, poliradicoloneuriti, *herpes zoster* del plesso brachiale;

malattie cardiopolmonari: infarto del miocardio e *angina pectoris*, impianto di *pacemaker*, infarto polmonare, pleuriti e tbc polmonare, neoplasie pleuriche e polmonari;

diabete e ipertiroidismo;

farmaci: in particolare farmaci antitubercolari, quali isoniazide ed etionamide, e barbiturici.

Per quanto riguarda i barbiturici, la loro associazione alla s. s.-m., segnalata fin dal 1925 da Maillard, il quale introdusse il termine di *reumatismo gardenalico*, è stata anche confermata da indagini statistiche ben controllate.

Va infine segnalato che, in genere, la s. s.-m. si manifesta omolateralmente alla lesione associata, e che, nel caso dell'infarto miocardico, è colpito il lato sinistro, mentre le forme da farmaci o da diabete sono in genere bilaterali.

Non va infine trascurata l'importanza di fattori psicosomatici nel determinismo della sindrome, non solo nei casi idiopatici. Molti soggetti affetti da tale forma morbosa, infatti, sono ansiosi e l'entità della loro sintomatologia risulta assai influenzata o esagerata dallo stato emotivo e da una peculiare ipersensibilità al dolore.

Per quanto riguarda la genesi delle manifestazioni, la teoria più largamente seguita, è quella dell'*arco simpatico riflesso*. Secondo tale ipotesi un flusso di impulsi nocicettivi, per lo più dolorosi, arriva alle corna posteriori del midollo spinale attraverso le fibre dei nervi somatici misti e le piccole fibre amieliniche. In questa sede gli stimoli si propagherebbero attraverso i neuroni internunciali alle corna laterali a diversa altezza, e di qui, poi, ai gangli simpatici e nuovamente alla periferia. Si verrebbe così a stabilire un circolo vizioso in grado di automantenersi a seguito anche delle turbe vasomotorie e ossee che ne conseguono. Là dove manca l'evidenza di uno stimolo periferico, si è ipotizzato che questo possa provenire dal S.N.C., probabilmente a livello ipotalamico o corticale, per lesioni organiche o funzionali (psichiche?).

Alternativamente, come già ipotizzato fin dal 1944 da Doupè, Cullen e Chance, è possibile che fibre amieliniche presenti in un nervo misto «leso» possano attivare direttamente per contiguità le fibre efferenti creandosi una vera e propria «sinapsi artificiale» in cui la trasmissione dell'impulso, come dimostrato sperimentalmente nei mammiferi, verrebbe marcatamente facilitata (Pasero e Ciompi).

Le turbe trofiche periferiche secondarie all'attivazione simpatica riconoscerebbero come momento patogenetico fondamentale una vasodilatazione distrettuale prolungata, tra l'altro rilevabile clinicamente e con indagini strumentali. Anche la decalcificazione ossea sarebbe secondaria all'iperemia locale, che aumenterebbe la sensibilità del tessuto osseo al paratormone riducendone quella alla calcitonina, oppure a turbe trofiche dirette mediate dal sistema nervoso, almeno per quelle forme che persistono anche dopo la scomparsa dell'iperemia (Ravault e Bouvier).

Aspetti clinici

La condizione morbosa è caratterizzata fondamentalmente da dolore spontaneo e/o ai movimenti della mano e della spalla colpita. Tale dolore, talvolta intenso, è più spesso variabile, terebrante, vivamente riacutizzato dalla mobilizzazione attiva e passiva, meno frequentemente dalla pressione.

Tipicamente, e per lo più nelle prime settimane di malattia, la mano presenta una tumefazione molle più frequentemente a carico del dorso, con dita in flessione anch'esse tumefatte, a salsicciotto, con scomparsa delle plicature interfalangee. La cute appare calda, di colorito arrossato o cianotico, lucente, con significativa iperidrosi.

La sintomatologia a carico della spalla è invece meno evidente, caratterizzata, il più delle volte, solamente da dolore con limitazione ai movimenti.

Talvolta l'impegno può esser solo monoarticolare (forme incomplete): il gomito è sempre risparmiato. Col passar del tempo, le turbe vasomotorie tendono a regredire; la cute della mano diviene liscia, fredda, sottile, secca; può comparire ipotrofia dell'eminenza tenar e ipotenar e possono apprezzarsi, talora, piccoli noduli sottocutanei oppure un indurimento di tutta l'aponeurosi palmare. Le dita sono in flessione e impossibile ne risulta l'estensione. La sintomatologia a carico della spalla risulta caratterizzata fondamentalmente da dolore e da un'evidente riduzione funzionale. Sono assenti febbre o altri segni sistemici.

Va rilevato che la s. s.-m., spesso a insorgenza insidiosa, se lasciata al suo decorso naturale può dar luogo, sia pure non frequentemente, in un arco variabile di tempo, a severa incapacità funzionale, con retrazione fibrosa dei tessuti molli e deformità permanente della mano (per quanto riguarda la spalla, fino ad anchilosi fibrosa della medesima), prevenibile quanto più precocemente si interviene.

In genere non esiste alcun rapporto tra entità della condizione morbosa scatenante, severità dei sintomi e prognosi della sindrome, fatta eccezione per la forma postemiplegica.

Ai fini diagnostici non esistono esami di laboratorio

che possano indirizzare verso la diagnosi di s. s.-m.; gli indici aspecifici di flogosi sono abitualmente normali (salvo forse un modesto aumento della VES nei casi iperacuti), cosicché l'anamnesi e un esame clinico accurato rimangono i cardini sui quali poggia l'orientamento diagnostico. Anche gli aspetti radiologici, e cioè le osteoporosi diffuse o quella più caratteristica «a chiazze» o «a fondo di bottiglia», considerati peculiari della sindrome (Genant *et al.*, Kozin *et al.*, Steinbrocker e Argyros), risultano, oltre che tardivi, non specifici, potendosi riscontrare anche in altre condizioni (ad es., nella cosiddetta osteopenia da disuso: Genant *et al.*; Masi e Measger). Recentemente, però, è stato segnalato l'impiego della scintigrafia ossea con tecnezio-99m metildifosfonato che segnalerebbe un aumento delle attività nella sede di lesione, con maggior frequenza, precocità e specificità rispetto all'esame radiologico convenzionale e che risulterebbe anche potenzialmente utile ai fini della valutazione della risposta terapeutica (Kozin *et al.*).

La diagnosi differenziale si può porre nei confronti dell'artrite reumatoide, di un'artrite acuta settica o gottosa, di una periartrite scapolomerale e, più raramente, nei confronti della sclerodattilia e della malattia di Dupuytren. La negatività dei dati bioumorali e, in particolare, dei test per il fattore reumatoide, la presenza di una condizione morbosa sottostante, l'impegno contemporaneo della mano e della spalla, in genere consentono di dirimere rapidamente i dubbi diagnostici. Va sottolineato che un quadro tipico di s. s.-m. è difficilmente confondibile con altre affezioni. Per quanto riguarda la periartrite scapolomerale (v. PERIARTRITI), va rilevato che l'interessamento clinico della spalla nella s. s.-m. è indistinguibile dalla periartrite propriamente detta e che quest'ultima può spontaneamente evolvere in una s. s.-m. tanto che è discutibile se una periartrite scapolomerale con evidente osteoporosi dei corpi ossei in assenza di calcificazioni dei tessuti periarticolari non debba esser considerata una algodistrofia riflessa monoarticolare (Pasero e Ciompi).

Terapia

Premesso che non esiste a tutt'oggi un agente terapeutico specifico e del tutto soddisfacente per tutte le forme di s. s.-m., meritano di esser esaminate alcune modalità di trattamento, che in ogni caso, come già sopra segnalato, risultano ragionevolmente utili quanto più precocemente vengono poste in atto (Chu *et al.*).

Il mezzo terapeutico cardine risulta costituito dalla *terapia fisica*, in particolare la cinesiterapia sotto forma di mobilizzazione passiva e poi attiva delle articolazioni impegnate e di massaggi alla mano. In fase acuta, soprattutto nelle forme postraumatiche, lo scopo è di prevenire e ridurre l'entità della compromissione funzionale e, in fase distrofica, di recuperare escursioni articolari soddisfacenti. Va comunque segnalato che in fase acuta, nelle forme postemiplegiche Perrigot *et al.* hanno rilevato un 64% di casi di aggravamento e solo nel 36% un discreto giovamento.

Alcuni AA. hanno poi consigliato l'impiego degli ultrasuoni sui plessi simpatici cervicali vantandone l'utilità terapeutica in quanto capaci di interrompere l'arco riflesso persistente cui si è accennato sopra (Glaser e Richter).

L'*infiltrazione del ganglio stellato* (3-4 infiltrazioni in successione) può dimostrarsi utile allo stesso scopo, tanto più che non presenta particolari controindicazioni salvo l'ipersensibilità all'anestetico locale. Tuttavia, numerosi AA. non hanno confermato i risultati brillanti segnalati inizialmente (Kozin *et al.*, Rosen e Graham, Steinbrocker *et al.*, Evans *et al.*, Drucker *et al.*, Patman *et al.*).

L'impiego dei *β-bloccanti* (ad es., 20 mg di propranololo da aumentare ogni 3 giorni fino a risposta terapeutica o comparsa di bradicardia) al posto dell'infiltrazione del ganglio stellato o addirittura della simpaticectomia, viene ritenuto utile nella maggior parte delle forme di s. s.-m. specie quando associato alla *calcitonina* (100 U. MRC/*die* per 15-30 giorni, poi a ritmo più rallentato, anche in rapporto alla risposta terapeutica) fatta eccezione, secondo Ficat *et al.*, per la forma postemiplegica.

La *terapia cortisonica* infine, consigliata fin dall'anno '53 da Russek *et al.*, può esser impiegata per via locale, oppure, più efficacemente, per via sistemica, a dosi per lo più modeste (equivalenti a 10-15 mg di prednisone) oppure per alcuni mesi (a dosi più elevate con cicli di 3-4 settimane) tenendo ovviamente conto delle diverse controindicazioni, particolarmente frequenti nella forma postemiplegica.

Si è visto che tale trattamento, specie se associato a esercizi di riabilitazione, è in grado di ridurre in misura assai marcata il dolore e l'edema nello spazio di 1 settimana.

Recentemente, infine, Perrigot *et al.* hanno consigliato l'impiego della *clorimipramina* alla dose di 75 mg 3 volte al giorno vantandone l'efficacia nel 60% dei casi. Infine, in presenza di contratture irreversibili (trattandosi per lo più di anchilosi fibrose), può porsi l'indicazione a un intervento chirurgico correttivo se lo stato dei capi ossei è ancora soddisfacente.

Bibliografia

Bayles T. B., Judson W. E., Potter T. A., *J.A.M.A.*, 1950, **144**, 537.
Chu D. S., Petrillo C. *et al.*, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1981, **29**, 58.
De Palma A. F., *Ann. Surg.*, 1952, **35**, 193.
Doupé J., Cullen C. H., Chance G. R., *Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1944, **7**, 33.
Drucker W. R., Hubay C. A., Holden W. D., *Am. J. Surg.*, 1959, **97**, 454.
Evans J. A., *Ann. Intern. Med.*, 1947, **26**, 417.
Ficat P., Arlet J. *et al.*, *Rev. Clin. Orthop.*, 1973, **59**, 401.
Genant H. K., Kozin F. *et al.*, *Radiology*, 1975, **117**, 21.
Glaser F. H., Richter E., *Beitr. Orthop.*, 1969, **16**, 182.
Kozin F., in McCarty D. J. ed., *Arthritis and Allied Conditions*, 1979, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia, p. 1111.
Kozin F., Genant H. K. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1976, **60**, 332.
Kozin F., Ryan L. R. *et al.*, *Am. J. Med.*, 1981, **70**, 23.
Maillard G., Renard G., *Presse Méd.*, 1925, **33**, 315.
Masi A. T., Measger T. A., *Epidemiology of the Rheumatic Diseases*, in McCarty D. J. ed., *Arthritis and Allied Conditions*, 1979, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Mitchell S. V. *et al.*, *Gunshot and Other Injuries of Nerves*, 1864, Lippincott, Philadelphia.
Pasero G. P., Ciompi M. L., *Patologia reumatica meno nota*, 1983, Documenta Geigy, Basilea.
Patman R. D., Thompson J. E., Persson A. V., *Ann. Surg.*, 1973, **177**, 780.
Perrigot M., Berge C. *et al.*, *Ann. Méd. Interne*, 1982, **133**, 841.
Perrigot M., Veaux V., *Rev. Méd.*, 1978, **19**, 2459.
Ravault P. P., Bouvier M., *Rev. Prat.*, 1968, **16**, 2529.
Rosen P. S., Graham W., *Can. Med. Assoc. J.*, 1958, **77**, 86.
Russek H. I., Russek A. S. *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 1953, **91**, 487.
Steinbrocker O., *Am. J. Med.*, 1947, **3**, 402.
Steinbrocker O., Argyros T. G., *Med. Clin. North Am.*, 1980, **42**, 1553.
Steinbrocker O., Neustadt D. H., Lapin L., *J.A.M.A.*, 1953, **153**, 788.

ADRIANO ZAFFIRO, ROBERTO MAGNANIMI ED ENRICO SCARANTINO

SPARGANOSI

F. *sparganose*. - I. *sparganosis*. - T. *Sparganose*. - S. *esparganosis*.

La sparganosi è un'affezione parassitaria causata da larve plerocercoidi di Cestodi pseudofillidei (*phylum Plathel-*

Digitized

mintha), appartenenti ai generi *Spirometra* e *Diphyllobothrium* (v. CESTODI). La malattia deriva questa sua denominazione da *Sparganum*, nome collettivo creato da Diesing nel 1854 per identificare tutte le larve plerocercoidi il cui adulto era sconosciuto.

Gli spargani sono ospiti non infrequenti del connettivo sottocutaneo e dei muscoli di anfibi, rettili, uccelli e mammiferi e accidentalmente anche dell'uomo. Derivano da larve procercoidi presenti in crostacei del genere *Cyclops* e danno origine a vermi adulti se ingerite da un carnivoro idoneo come ospite definitivo (cane, gatto e altri animali selvatici). Se ingeriti da un ospite non idoneo (ospite di parcheggio), le larve attraversano la parete dello stomaco, più di rado dell'intestino e si reincapsulano dopo aver raggiunto la localizzazione d'elezione. Possono moltiplicarsi per scissione. Nell'uomo sono risultati molto longevi, riuscendo a vivere almeno per 9 anni (Houdemer, Cornet e Dodere).

Gli spargani sono elementi nastriformi, insegmentati, di colore bianco-avorio. Le dimensioni sono molto variabili oscillando da pochi millimetri a parecchi centimetri di lunghezza per una larghezza massima, nelle forme più grandi, di pochi millimetri; il computo delle dimensioni è del resto molto difficile, in quanto gli spargani presentano *in vivo*, in modo assai accentuato, i caratteristici movimenti di allungamento e contrazione tipici dei Cestodi e possono inoltre contrarsi fortemente dopo la fissazione. L'estremità anteriore presenta una pseudoventosa ed è priva di scolice. All'interno non vi è traccia di organi, salvo, nei più avanzati stadi di maturazione, un nervo longitudinale e un canale escretore longitudinale da ciascun lato. Data tale struttura assai elementare, tutti gli spargani si presentano molto simili tra loro: una distinzione specifica su basi morfologiche è quindi praticamente impossibile e il riconoscimento della specie può essere fatto solo in base allo studio delle forme adulte che si sviluppano negli animali da esperimento (per lo più cani e gatti) dopo ingestione degli spargani stessi.

I casi di s. umana finora riportati in letteratura medica non sono molto numerosi. La maggior parte di essi sono stati rilevati in Asia orientale (Cina, Corea, Vietnam, Laos, Cambogia, Giappone, Formosa, Filippine, Giava e Sumatra); 32 sono stati segnalati in Africa (Uganda, Kenia, Tanzania, Ruanda, Mozambico, Zaire, Gabon, Congo e Liberia), almeno 20 in America (U.S.A., Colombia, Guiana e Venezuela) e solo alcuni in Europa (Olanda e Italia).

La denominazione dei vari spargani repertati nell'uomo non è ancora oggi ben definita a causa di problemi di natura sistematica ancora non risolti: secondo Brumpt (1949) si tratterebbe per lo più di larve appartenenti a 3 distinte specie del genere *Diphyllobothrium* (*D. mansoni*, *D. erinacei*, *D. mansonoides*), mentre, in genere, AA. più recenti considerano tali larve appartenenti al genere *Spirometra*. Menzione a parte va fatta poi per la forma *Sparganum prolificum*, ritenuto dai più una forma anomala, della quale non si è mai riusciti a ottenere il verme adulto.

L'uomo può contrarre la s.: 1) per ingestione di *Cyclops* contenenti larve procercoidi, nel qual caso si comporta come un qualunque secondo ospite intermedio di botriocefalo: il procercoide attraverserà la parete intestinale e migrerà, di preferenza, nei tessuti sottocutanei sviluppandosi poi in un tipico spargano; 2) per migrazione di spargani dalle carni di un vertebrato infestato, quando queste siano applicate sulla pelle o sulla congiuntiva o sulla vagina: questo è il caso, ad es., di molte s. dell'Estremo Oriente, ove l'applicazione sul corpo delle carni di certi animali viene fatta con intenti terapeutici; 3) per ingestione di carni crude di rana, di serpente, come pure di maiale (Corkum, 1966), infestate con spargani; 4) nel caso, in particolare, della s. da *Diphyllobothrium ranarum*, secondo Jan (1949), per la costumanza, frequente in certe popolazioni estremorientali, di mangiare girini vivi con il conseguente reincapsulamento dei giovani spargani che essi eventualmente contengono.

Nell'uomo la s. può avere varie localizzazioni, la più importante delle quali, per i suoi risvolti clinici, è quella nella regione oculare. Sul corpo la più frequente è quella sottocutanea, ma spargani sono stati riscontrati anche nel rene, nella pelvi, nel circolo sanguigno, in quello linfatico, etc.; quasi sempre, in questi casi, la s. è un reperto autoptico od occasionale a seguito di interventi chirurgici.

La prima fase della migrazione degli spargani nell'organismo è in genere asintomatica; in seguito all'invasione, i tessuti frequentemente diventano edematosi e molto dolenti alla palpazione. Spesso si formano noduli di dimensioni variabili, per lo più concamerati e con pareti fibrose, all'interno dei quali si possono individuare sia spargani mobili, immersi in una matrice rilucente di natura chilosa, sia forme degenerate in una massa caseosa. La morte del parassita produce, in genere, un'intensa infiammazione locale con elevata infiltrazione di eosinofili. Nella forma sottocutanea possono aversi pustole acneiformi molto pruriginose e in genere la presenza di noduli senza modificazione della pelle sovrastante. Nella s. oculare si può avere diversa sintomatologia obiettiva a seconda della localizzazione del parassita (palpebrale, sottocongiuntivale, orbitaria). In genere si osserva un notevole rigonfiamento edematoso delle palpebre, accompagnato da processi infiammatori più o meno estesi; il paziente avverte intenso dolore ed è soggetto a intensa lacrimazione e ptosi. Nei casi in cui sono interessati gli strati sottocongiuntivali si può avere anche ulcera corneale.

Come accennato, una forma particolare di s. è determinata da *S. prolificum*, larva proliferante da cui deriva il nome. Presenta una polarità anteroposteriore con numerosi processi ramificati laterali che possono separarsi e dare origine a nuovi organismi di 3-12 mm di lunghezza, in grado di ripetere il processo di moltiplicazione agamica. Viene considerata una forma «anomala» di spargano, secondo alcuni condizionato nella sua incontrollata moltiplicazione dalla presenza di un virus. Per questo motivo nei rari pazienti risultati infestati (in letteratura sono riportati solo 9 casi: 5 in Giappone, 2 in U.S.A., 1 a Taiwan e 1 in Paraguay) sono stati ritrovati migliaia di spargani diffusi in ogni tessuto del corpo a eccezione, almeno apparentemente, di quello osseo. L'interessamento dei vasi e delle ghiandole linfatiche può causare elefantiasi. I tessuti interessati sono edematosi, dolenti alla palpazione, e alla fine divengono nodulari e alveolarizzati come un favo d'api.

La diagnosi di s., salvo nelle zone endemiche, è di norma impossibile prima del ritrovamento del parassita a seguito di intevento chirurgico.

La terapia può essere locale o generale; la prima si basa sull'iniezione nella regione colpita di sostanze capaci di uccidere il verme *in situ*: Cornet consiglia iniezioni di 2-4 ml di alcol etilico al 40% con novocaina, senza adrenalina; per la seconda, buoni risultati sono stati ottenuti (Keller) con iniezioni e. v. ripetute di novarsenobenzolo alla dose di 7-15 cg per i bambini e 30-40 cg per gli adulti. Nella s. a tipo proliferante la terapia viene considerata impraticabile dato il profondo interessamento dei tessuti.

La profilassi, nelle zone endemiche, viste le possibili modalità d'infestazione, consiste: nel non bere acque che possano contenere *Cyclops* infetti senza previa bollitura

o filtrazione; nel non ingerire girini e carni crude o malcotte di rane, serpenti, maiali, etc.; nell'evitare l'applicazione sulla pelle e sulle mucose di carni che possano contenere spargani.

Bibliografia

Beaver P. C., Jung R. C., Cupp E. W., *Clinical Parasitology*, 1984, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Beaver P. C., Rolon F. A., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1981, **30**, 625.

GIANFRANCO BORTOLETTI

SPARTEINA

F. *spartéine*. - I. *spartein*. - T. *Spartein*. - S. *esparteína*.

La sparteina è un alcaloide presente nella ginestra dei carbonai (*Cytisus scoparius*) pianta comune in Italia come in quasi tutta Europa nei boschi di collina e di bassa montagna.

Si presenta come liquido oleoso, incolore, di sapore amaro e il suo odore ricorda quello dell'anilina; è solubile in alcol. La formula bruta è la seguente: $C_{15} H_{26} N_2$; il p. m. è 234.

Tra i sali di s., il più usato è il solfato, in cui sono presenti 5 molecole di acqua.

Nell'animale di laboratorio è stata dimostrata, a forti dosi, un'azione ganglioplegica e curarosimile. Sul cuore ha un'azione batmotropa, inotropa, cronotropa e dromotropa negativa. Sull'utero *in situ* e isolato ha un'azione contratturante.

L'uso clinico della s. come cardiocinetico e cardiotonico è stato oggi del tutto abbandonato. Anche in ostetricia, nella quale il farmaco era utilizzato per stimolare le contrazioni uterine, il suo impiego è saltuario a causa della sua azione incostante e delle contrazioni tetaniche che possono insorgere.

Bibliografia

Martindale - The Extra Pharmacopoeia, 1982, 28 ed., Lippincott, London.

FLAVIA LONGO

SPASMI

F. *spasmes*. - I. *spasms*. - T. *Spasmi*. - S. *espasmos*.

SOMMARIO

Definizione

Lo spasmo è una contrazione muscolare abnorme, incoercibile, amorfa e reversibile di uno o più muscoli, che si inserisce sul tono di base o su eventuali contrazioni fisiologiche e che si ripete irregolarmente nel tempo, mantenendo di regola gli stessi caratteri di tipo, sede ed estensione.

Gli s. possono interessare la muscolatura *liscia* o quella *striata* e, in questo secondo caso, in rapporto alla durata della singola contrazione, possono essere distinti in *s. tonici* se la contrazione visibile permane per un certo tempo e *s. clonici* se essa ha inizio rapido e breve durata, e tende a ripetersi con frequenza ravvicinata in modo aritmico.

Gli s. dei muscoli lisci, invece, sono sempre tonici e si accompagnano, di solito, a dolore.

Semeiologia

Nello s. dei muscoli striati l'indagine anamnestica e l'esame obiettivo, cioè l'ispezione, consentono di valutare gli elementi di rilievo semeiologico, in particolare la sede, l'estensione e l'intensità delle contrazioni e dei movimenti, la durata e la frequenza degli episodi, il decorso e l'influenza di elementi estrinseci, e inoltre per quanto riguarda gli s. clonici, anche l'ampiezza, il ritmo e la frequenza delle scosse. Lo s. tonico deve essere distinto dal *crampo*, caratteristicamente doloroso (v. CRAMPO), dalla distonia, che è lentissima e dalla *contrattura*, che è persistente (v. CONTRATTURE); quello clonico, invece, non va confuso con le clonie convulsive, più rapide, ritmiche e uniformi, con le ipercinesie coreiche e atetosiche, che sono politipiche essendo nel ripetersi sempre diverse, e con i *tic* (v.) che hanno carattere gestuale, riproducibile intenzionalmente.

Negli s. dei muscoli lisci l'anamnesi riveste grande importanza e deve approfondire gli elementi semeiologici, di massima, in gran parte, attraverso l'analisi del dolore o di altri elementi esprimenti, direttamente o indirettamente, lo stato di contrazione spasmodica e variabili in relazione alla sede dello s. Questo può interessare l'apparato digerente (s. del cardias e pilorospasmo), quello respiratorio (broncospasmi), quello urinario (s. di sfinteri, uretere, vescica, uretra), la colecisti o i dotti biliari, e, infine, la tunica muscolare delle arterie (s. arteriosi). L'esame obiettivo si effettua, a seconda dei casi, con manovre palpatorie o con l'ispezione. Sono utilizzate anche indagini complementari, in specie radiologiche.

Generalità di etiopatogenesi e fisiopatologia

Lo s. può riconoscere diverse origini: può risultare da un meccanismo riflesso, da un'irritazione a un qualsiasi livello lungo i sistemi di moto, sia piramidale che neuroperiferico che extrapiramidale, oppure può essere legato a irritazione della giunzione neuromuscolare o dello stesso muscolo, o ancora, può essere di natura psicogena.

Spasmi di origine riflessa

Lo s. può risultare da un meccanismo riflesso per stimoli patologici agenti a livello di recettori o di vie sensitive, come risposta a scopo protettivo o antalgico, oppure afinalistica. In questi casi la reazione spasmodica si attua mediante strutture normali e con meccanismo fisiologico, pur essendo la reazione sempre patologica, data la causa abnorme che ne è alla base. Lo s. può essere la risposta a un'irritazione agente nell'ambito del metamero di pertinenza del muscolo attivato, o in metameri prossimiori, o anche a distanza, in tessuti superficiali o profondi della sede o dell'organo interessato, che può essere lo stesso muscolo o la cute o la mucosa cavitaria o le meningi.

Sono esempi di s. riflesso striato il blefarospasmo nelle congiuntiviti, il tic doloroso della faccia nella nevralgia trigeminale, quello delle pareti addominali in caso di peritonite, quelli paraarticolari in caso di affezioni dolorose osteoarticolari. In alcuni di

Digitized by Google

questi casi la contrazione riflessa, tonica, è piuttosto persistente, per cui si preferisce comunemente usare piuttosto il termine di *contrattura*, per definizione riservato alle contrazioni anomale molto durature o permanenti. Anche nel caso dell'ipertonia delle meningiti e dell'emorragia subaracnoidea, data la persistenza del sintomo, il termine s. non è appropriato e il quadro è indicato preferenzialmente con la dizione di *rigidità* o *ipertonia meningea*.

Nello *spasmus nutans* (v. sotto) si tratterebbe di un meccanismo riflesso compensatorio di origine oculare in concomitanza concausale con una carenza di Vit. A.

Anche nel caso di s. riflessi della muscolatura liscia si hanno diverse possibilità causali e di meccanismo di azione. La risposta può essere legata a un'affezione irritativa dello stesso organo spasmodico, come in caso di s. della faringe o laringe in reazione riflessa a faringiti o a laringiti; dell'esofago in risposta a esofagiti, diverticoli, tumori; dello stomaco in reazione riflessa a ulcere, gastriti, neoformazioni; del piloro in affezioni prossimiori gastriche o duodenali; del duodeno in caso di ulcere, diverticoli, duodeniti; dell'intestino tenue nell'elmintiasi o nelle enterocoliti; dell'appendice per appendiciti; del crasso per coliti; della colecisti per colecistite o per calcolosi; degli ureteri per calcolosi; della vescica per cistiti o calcolosi o tumori; degli sfinteri vescicale o anale per affezioni irritative. Oppure la risposta riflessa può manifestarsi a distanza, come nel caso di spasmi esofagei che possono verificarsi per meccanismo reattivo nel corso di malattie organiche dello stomaco, del duodeno, della colecisti o dell'apparato genitale, o anche di ernie o di malattie dei grossi vasi o della colonna vertebrale; oppure nel caso di s. del piloro che può manifestarsi in affezioni irritative gastriche, duodenali, del tenue, appendicolari, colecistiche, mesenteriche o peritoneali.

Episodi spasmodici viscerali possono anche accompagnare le crisi dolorose tabetiche per irritazione riflessa dalle radici posteriori.

Spasmi di origine motoria corticale

Si tratta delle manifestazioni motorie legate a irritazione corticale, che a volte sono indicate come s., ma del tutto impropriamente, dovendosi invece considerare come espressioni motorie epilettiche. Anche la sindrome di West, cosiddetto *s. in flessione*, è inequivocabilmente manifestazione epilettica (v. CONVULSIONI [IV, 1047]). Solo in alcuni casi particolari, quando la sintomatologia sembra discostarsi dalla tipicità delle crisi toniche o cloniche convulsive, si può ancora parlare di s., come accade nella forma centrale dello s. facciale idiopatico, detta *s. facciale essenziale corticale*.

Spasmi di origine motoria dalle fibre piramidali

È ammessa l'esistenza di s. legati a irritazione delle fibre piramidali. Si pensa a tale evenienza in alcuni casi di crisi toniche localizzate o di manifestazioni spasmodiche a tipo torcicollo, verificantisi nel corso di affezioni demielinizzanti, come nel caso della sclerosi multipla.

Spasmi di origine motoria nucleare

Sono s. che hanno genesi in una sofferenza irritativa del pirenoforo del neurone motore periferico, quindi per lesioni a livello dei nuclei dei nervi cranici o del corno anteriore del midollo spinale. È il caso degli s. da rabbia, per aggressione diretta del corpo cellulare dei neuroni da parte del virus; degli s. da polioencefaliti, in specie quella epidemica, con analogo meccanismo; di quelli da emorragie o da tumori del tronco o da sofferenza di questo per cono di pressione temporale o cerebellare, come in alcuni casi di trisma o di s. facciale o di singhiozzo del botulismo, che agisce mediante la tossina botulinica; dell'intossicazione strienica nella quale si ha azione diretta della sostanza sul pirenoforo cellulare.

Lo s. legato a interessamento nel midollo dei motoneuroni alfa può essere dovuto, tra l'altro, oltre che a irritazione del corpo cellulare, anche a iperattività di questo per disinibizione dal controllo da parte delle cellule di Renshaw, come nel caso del tetano, in cui queste cellule sono bloccate dalla tossina tetanica.

Lo s. nucleare può riguardare anche i motoneuroni gamma, ove è legato a iperattività degli stessi con accentuazione del riflesso miotatico, forse dipendente da disinibizione segmentaria.

Spasmi di origine motoria dalle fibre periferiche

Sono s. che riconoscono la loro origine nell'irritazione delle fibre nervose periferiche, a livello delle radicole intraparenchimali, delle radici motorie o dei nervi. Si riportano a questo meccanismo gli s. legati a tetania, dovuti sostanzialmente a ipereccitabilità dei nervi da ipocalcemia e alcalosi; gli s. facciali postparalitici da paralisi cosiddetta *a frigore*, oppure gli s. facciali secondari da tumori dell'encefalo, da meningiti della base, da petrositi, e anche da sclerosi multipla quand'essa interessi le radicole intraparenchimali dei nervi; gli s. da interessamento dei nervi, da ferite o da compressione o da irritazione di qualsiasi altra natura. È s. da fibra periferica anche lo s. da percussione del tronco del nervo in corso di tetania, come si verifica nella prova di Chvostek, ove entrano in gioco la componente spasmofilica e quella percussoria.

Spasmi di origine motoria a livello di placca

Si riconducono a un disturbo a livello della placca neuromuscolare gli s. della sindrome di innervazione continua o di Isaacs, che dipenderebbe da eccessiva liberazione di acetilcolina.

Spasmi di origine motoria muscolare

Legati a irritazione diretta della fibra muscolare con meccanismi patogenetici di tipo diverso a seconda dei casi, quali l'insufficienza respiratoria cellulare, gli squilibri elettrolitici, le alterazioni strutturali dirette, riconoscono fra gli agenti causali l'insufficienza di circolo da occlusione arteriosa, le anossiemie di qualsiasi natura, la fatica, l'alcalosi di varia genesi, i deficit di apporto di calcio, potassio, magnesio e sodio, agenti infettivi, tossici o fisici lesivi, oppure malattie particolari, come nel caso dell'emoglobinuria parossistica o della malattia di McArdle.

Spasmi di origine motoria extrapiramidale

Riconoscono una genesi extrapiramidale mediante alterazioni dei meccanismi di neurotrasmissione e di controllo reticolospinale sul sistema gamma, in gran parte non noti, gli s. del morbo di Wilson, gli s. in opistotono e le crisi oculocefalogire del parkinsonismo postencefalitico, in gran parte il torcicollo spasmodico, lo s. — meglio classificabile come distonia — di torsione e alcuni casi di blefarospasmo.

Spasmi di natura psicogena

Si tratta di s. nei quali non è riconoscibile alcuna possibile causa organica e che risentono di avvenimenti psicoemotivi della storia individuale e sono influenzati favorevolmente da un adeguato trattamento psicoterapico. È riconosciuta, tra gli altri, un'etiopatogenesi psichica, in parte al torcicollo spasmodico, allo s. nucale della cefalea tensiva, ad alcuni casi di glossospasmo, di blefarospasmo e allo s. saltatorio. I cosiddetti s. d'abitudine degli AA. di lingua inglese non sono altro che i tic, a genesi in gran parte psicogena.

Gli s. viscerali si riscontrano con una certa preferenza in soggetti con personalità isterica, ove riconoscerebbero una certa facilitazione nella labilità neurovegetativa che caratterizza tale «costituzione neuropatica».

Principali quadri clinici

Gli s. si inquadrano in diverse forme cliniche, distinte soprattutto in rapporto alla sede di estrinsecazione e alla natura del processo causale. Alcuni di essi vengono qui semplicemente menzionati giacché sono trattati in altre voci, alle quali si rimanda.

Spasmi facciali

Consistono in contrazioni con i caratteri già definiti, localizzate ai muscoli facciali (v. FACCIALE NERVO, VI, 626). Oltre alla forma *postparalitica* (fig. 1), a quella *sintomatica*, a quella *primitiva* o s. facciale *essenziale* o *idiopatico* o *emispasmo di Brissaud-Meige* (fig. 2), e al blefarospasmo (v.) (fig. 3), già trattati in altra sede, si distinguono le forme seguenti.

Paraspasmo facciale di Sicard. – Noto anche come *s.*

Goog

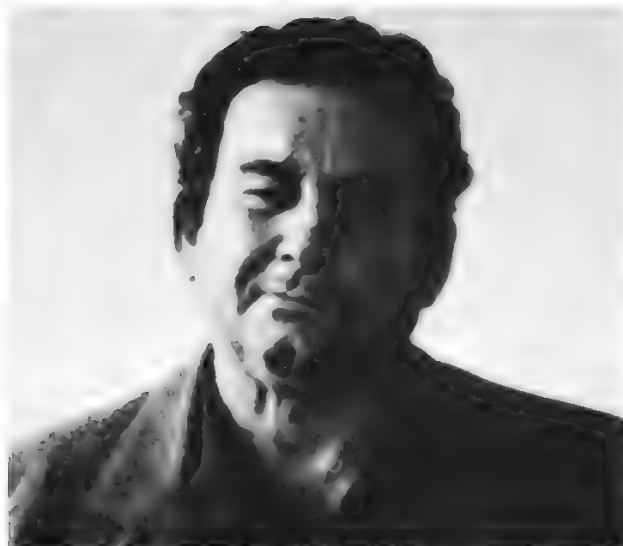



Fig. 1. S. facciale postparalitico.

Fig. 3. Torcicollo spasmodico (associato a blefarospasmo).

facciale mediano di Meige, consiste in uno spasmo bilaterale e simmetrico dei muscoli orbicolari delle palpebre presentantesi ad accessi improvvisi che si ripetono a intervalli irregolari e che nei successivi attacchi man mano si estendono a interessare tutti i muscoli della faccia. Gli accessi si ripetono più volte al giorno, durano da qualche secondo a pochi minuti e sono scatenati in genere dal camminare, dal trovarsi in luoghi aperti, dalle emozioni.

Si manifesta in genere in soggetti arteriosclerotici.

Risus sardonicus. – È uno s. facciale mimico di tipo tonico che atteggia il volto a sorriso di carattere ironico, non spontaneo, stereotipato.

È legato a irritazione da tossina tetanica (v. TETANO) o a morbo di Wilson (v. EPATOLENTICOLARE DEGENERAZIONE).

Spasmo, o tic, doloroso della faccia. – È detto anche *nevralgia epilettiforme di Trousseau.* È da considerarsi una reazione motoria riflessa al dolore e si manifesta con contrazioni toniche e tonicocloniche facciali nel lato di una nevralgia trigeminale durante la crisi dolorosa.

Fig. 2. S. facciale primitivo.

Crisi oculogire e oculocefalogire

Le *crisi oculogire* sono s. tonici accessuali coniugati dei muscoli oculari estrinseci con deviazione forzata dello sguardo verso l'alto o il basso, o verso un lato oppure obliquamente; se si associa uno s. analogo dei muscoli del collo con rotazione del capo nello stesso verso, si ha la *crisi oculocefalogira.* Tali crisi sono espressione di parkinsonismo postencefalitico (v. PARKINSONISMI, XI, 1136).

Trisma

Consiste in uno s. tonico continuo o discontinuo dei muscoli masticatori con serramento delle mascelle (v. TRISMA; TETANO).

Torcicollo spasmodico

È uno s. che interessa i muscoli del collo, in specie lo sternocleidomastoideo, il trapezio e lo splenio, a forma di crisi tonica intermittente o di stato tonico persistente, oppure di crisi clonica o tonicoclonica e a genesi non univoca (fig. 3) (v. TORCICOLLO).

Glossospasmo

Consiste in contrazioni involontarie toniche o tonicocloniche dei muscoli linguali per le quali la lingua è spinta in ogni senso in modo tonico o clonico. Ne risultano disturbate la masticazione, la deglutizione e l'articolazione della parola.

È legato a processi irritativi di qualunque natura del nervo ipoglosso (v. IPOGLOSSO NERVO, VIII, 418).

Spasmi laringei

Si tratta di s. tonici o clonici che interessano lo sfintere ventricolare o glottico (*s. della glottide* o *s. di Krishaber*) con conseguente difficoltà della respirazione, in genere di origine riflessa. Possono interessare l'adulto o il bambino. Possono presentarsi sotto forma di *ictus laringeo* o *di spasmo fonatorio* (v. LARINGE, VIII, 1049), oppure, più comunemente, di *laringospasmo* (v. LARINGOSPASMO, VIII, 1111).

Esprimono il più spesso un'irritazione del nervo ricorrente (v. LARINGE, VIII, 1020).

Digitized by Google

Spasmi esofagei

Sono contrazioni crampiformi della muscolatura circolare dell'esofago, ora circoscritte a un tratto, ora localizzate in più punti, con dilatazione del segmento immediatamente superiore al tratto stenosato. Prediligono il terzo inferiore dell'esofago, in specie il cardias (*cardiospasmo*).

Sono di origine riflessa e vengono provocati da affezioni locali o a distanza (V. ESOFAGO).

Pilorospasmo

Indica la contrazione spasmodica dei fasci muscolari del piloro, con conseguente riduzione di calibro fino alla possibile occlusione completa.

Si distinguono un pilorospasmo *primitivo*, da distonia neurovegetativa con prevalenza parasimpatica o da turbe ghiandolari imprecisate, e un pilorospasmo *secondario*, da affezioni addominali varie, prossimiori o a distanza. Il *pilorospasmo del lattante*, quasi sempre primitivo, colpisce neonati nei primi giorni di vita dando il quadro del *vomito abituale del lattante* (V. STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO).

Singhiozzo

È uno s. clonico del diaframma con contemporanea adduzione delle corde vocali e riconosce un'origine riflessa oppure una causa irritativa del tronco encefalico o è di natura psichica (V. SINGHIOZZO).

Opistotono, emprostotono, pleurototono e ortotono

Si tratta di s. di tipo tonico dei muscoli rispettivamente estensori, flessori, inclinatori laterali o erettori-fissatori della colonna vertebrale. Possono essere episodici o duraturi.

Nell'opistotono episodico si ha iperestensione massima del collo e del tronco che persiste per qualche secondo e si ripete a intervalli vari; nella forma duratura il soggetto è bloccato a letto in atteggiamento ad arco, sostenendosi il corpo sui talloni e sul vertice del capo. Nell'emprostotono si ha atteggiamento in accentuata flessione, nel pleurototono in inclinazione laterale e nell'ortotono una postura diritta rigida del tronco.

L'opistotono episodico si può verificare nel tetano, in tumori della fossa cranica posteriore, nelle emorragie pontine, nelle ernie tentoriali, nell'encefalite sottocorticale, oppure nell'isteria; l'opistotono duraturo può riscontrarsi nelle affezioni meningee irritative o in malattie extrapiramidali come l'encefalite subacuta; l'emprostotono può esprimere un grado estremo di rigidità parkinsoniana flessoria, oppure il tetano. Il pleurototono e l'ortotono possono essere espressione di tetano.

Spasmi da tetania

Sono s. tonici o tonicoclonici, a varia localizzazione, che caratterizzano il quadro della tetania (v.).

Spasmi tetanici

Gli s. tetanici hanno generalmente una componente tonica persistente e una accessuale. La componente tonica consiste in contrazioni continue o subcontinue di base con *facies tetanica* (caratterizzata in specie da trisma e da *risus sardonicus*), con *opistotono* o *emprostotono* o *pleurototono* od *ortotono*, per s. dei muscoli del tronco, e con *addome a barca* pseudoperitonitico per s. dei muscoli della parete addominale. La componente accessuale, detta *accesso tetanico*, consiste in s. clonici o crisi toniche brevi con flessione degli arti superiori e iperestensione del tronco e degli arti inferiori (V. TETANO).

Spasmi della rabbia

Nella rabbia si hanno episodi di s. a instaurazione brusca e della durata di qualche secondo, localizzati al diaframma, con conseguente apnea, ai muscoli faringolaringei, con asfissia, alle labbra e ai muscoli della deglutizione, con disfagia. (V. RABBIA).

Spasmus nutans

Consiste in uno s. dei muscoli del collo con deviazione laterale del capo a tipo torcicollo, cui si associano movimenti pendolari della testa in ogni direzione e nistagmo, in genere bilaterale, a scosse piccole, di direzione varia.

Il disturbo si manifesta tra i 6 e i 18 mesi di vita e ha evoluzione favorevole, scomparendo entro i 2 anni di età.

Più che di un vero e proprio s. si tratterebbe essenzialmente di una reazione motoria compensatoria del capo associata al nistagmo, che sarebbe di origine oculare, da fissazione, per essere vissuti i pazienti, di solito, in ambiente buio. Rivestirebbe importanza patogenetica anche una carenza di Vit. A.

Spasmo in flessione

Indicato anche come *sindrome di West* si manifesta in genere in bambini dai 3 agli 8 mesi di vita (V. CONVULSIONI, IV, 1047; EPILESSIA, V, 2407).

Spasmo di torsione

Oltre alla forma primitiva (*dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans, malattia di Ziehen-Oppenheim*) si osservano forme secondarie da etiologie diverse: degenerazione epatolenticolare, encefalopatie neonatali, vasculopatie e tumori encefalici, azione tossica di farmaci neurolettici, etc. (V. SPASMO DI TORSIONE).

Sindrome dell'uomo rigido o stiff-man syndrome

Detta anche *rigidità globale primitiva* o *malattia di Moersch e Woltmann*, è un'affezione rara, che inizia in età adulta con dolori muscolari al tronco e ai cingoli, i quali si instaurano lentamente e persistono isolati per settimane o mesi finché non insorgono s. dolorosi, a volte molto intensi; poi compare un irrigidimento muscolare al tronco, al collo, all'addome e alla radice degli arti, meno alle estremità, persistente e ingravescente tanto che i vari segmenti giungono a bloccarsi in un atteggiamento rigido quasi immodificabile. La postura generale è in lieve flessione al tronco e i movimenti volontari sono estremamente limitati e lenti, fino ad assimilare il paziente a una statua: ad es., egli può adagiarsi sul letto solo lasciandovisi cadere in un sol blocco. La muscolatura della faccia e quella buccolaringea sono in genere rispettate. L'interessamento dei muscoli respiratori può causare dispnea e afonia. Su tale rigidità di base si inseriscono s. parossistici dolorosi, spesso scatenati da stimoli sensoriali o da mobilizzazione attiva o da emozioni. La rigidità e i crampi scompaiono nel sonno. Coesistono ipersudorazioni episodiche e altri fenomeni vegetativi.

All'esame obiettivo, la palpazione mostra un netto aumento di consistenza dei muscoli, che non può essere minimamente ridotto dalla volontà del paziente; l'addome si trova spesso avvallato e di consistenza lignea, tale da mimare alla palpazione un addome acuto.

L'evoluzione è lentamente progressiva.

L'esame elettromiografico mostra scariche costanti di potenziali di unità motoria normali, anche a riposo.

Sono stati riscontrati la presenza di sostanze riducenti nell'urina e un aumento del fosforo inorganico nel siero.

Google

L'etiologia è sconosciuta.
Dal punto di vista patogenetico si tratta di un'affezione neurogena, espressione di iperattività dei motoneuroni gamma, con conseguente aumentata attività dei fusi neuromuscolari e del riflesso miotatico, forse legata a disinibizione soprasegmentaria.

Sindrome di innervazione continua
Detta anche *sindrome di Isaacs, neuromiotonia, pseudomiotonia*, è un'affezione che insorge in età giovanile ed è caratterizzata da iniziale spossatezza e progressiva rigidità muscolare che all'inizio ha carattere pseudomiotonico: come seguito di una contrazione volontaria si manifesta una contrazione spasmodica per 15-20 sec, durante i quali il soggetto non riesce a rilassare i muscoli, così come accade nella miotonia spontanea; con la ripetizione del movimento si ha un miglioramento passeggero. La rigidità interessa progressivamente i piedi, le gambe, le cosce, gli arti superiori e infine i muscoli della faccia, della deglutizione e della respirazione. Si accompagna a ipersecrezione sudorale e dimagramento.
La rigidità persiste durante il sonno e la narcosi generale.
Obiettivamente si riscontra un aumento diffuso del tono di tipo plastico, con i muscoli che fanno salienza sotto la cute; le mani assumono aspetto ostetrico. Sono presenti fascicolazioni.
All'esame elettromiografico si riscontrano a riposo scariche continue di potenziali di unità motoria su cui si inseriscono potenziali di fascicolazione.
L'etiologia è sconosciuta.
Dal punto di vista patogenetico si tratterebbe di una eccessiva liberazione di acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare.

Spasmi ricorrenti di Satoyoshi e Yamada
L'affezione è caratterizzata da s. muscolari che interessano inizialmente gli arti inferiori e che si estendono man mano ai cingoli e al tronco, poi agli arti superiori e infine ai muscoli masticatori e facciali. Gli s. si manifestano in modo accessuale, con durata di pochi minuti e frequenza di centinaia al dì. Si riscontra un'ipotonia generalizzata di base. All'esame elettromiografico lo s. si caratterizza per scariche di potenziali con frequenza di 50/sec e voltaggio di 5 μV.
L'etiologia è sconosciuta.
Per la patogenesi si pensa a un'iperattività del motoneurone alfa nel midollo e nel tronco encefalico per disinibizione periodica dall'azione esercitata dalle cellule di Renshaw e dalle inibitrici analoghe del tronco.

Spasmi isterici
Si tratta di s. dei più vari per aspetto e sede, che possono assimilarsi a qualunque tipo di s. e che hanno come elementi differenziali qualificanti le caratteristiche isteriche descritte per i sintomi isterici somatici in linea generale (v. ISTERISMO, VIII, 636).
Elementi componenti psicogeni si riconoscono nell'etiologia di vari tipi di s. come, ad es., nel torcicollo spasmodico.
Una forma di s. chiaramente funzionale è il cosiddetto *s. saltatorio*, nel quale, a ogni contatto dei piedi col suolo, si manifestano contrazioni spasmodiche cloniche dei muscoli surali, per cui risulta una deambulazione saltellante caratteristica. Sono definiti come *saltatori* anche gli s. che si manifestano irresistibilmente di fronte a stimoli improvvisi acustici o tattili.

Cenni di terapia
Nel trattamento degli s. si devono prendere in considerazione una terapia sintomatica, diretta contro lo s. in sé, una terapia etiologica, tendente a eliminare la causa del processo spasmodico, e una terapia ansiolitica, per combattere l'elemento ansioso che spesso è presente, aggravando o scatenando gli s. o, addirittura, causandoli.

Terapia sintomatica
A seconda che si tratti di s. di muscoli striati o di s. di muscoli lisci, si utilizzano farmaci antispasmodici o miorilassanti, oppure spasmolitici; a volte può essere preso in considerazione l'intervento chirurgico.
Antispasmodici. – Gli antispasmodici hanno lo scopo di ridurre o eliminare lo s. dei muscoli striati, essenzialmente con effetto miorilassante sugli anelli patogenetici che sottendono l'estrinsecarsi del sintomo a livello nervoso centrale o periferico, o addirittura della placca o della fibrocellula muscolare. Sono in genere di scarsa efficacia.
Il *metocarbamolo* (Miowas®), ad azione miorilassante centrale, può essere usato alla dose di 500 mg, 4 o più volte al dì; il *tiocolchicoside* (Muscoril®) può essere somministrato in alcuni casi alla dose di 4 mg, 2 volte al dì; il *carisoprodol* (disponibile in varie associazioni con noramidopirina e/o salicilici: ad es. Soma Complex®, Flexidone®, etc.) si può usare alla dose di 300 mg, 3 volte al dì; il *pridinolo* (Lyseen®) si usa alla dose di 4-12 mg al dì.
Alcuni farmaci ad azione elettiva contro la spasticità possono essere usati con intento antispasmodico. Il *dantrolene sodico* (Dantrium®) è un miorilassante agente direttamente sulla fibra muscolare, oltre la placca; si usa alla dose di 25-400 mg o più al giorno. Il *baclofene* (Lioresal®) agirebbe sulla trasmissione nervosa con azione sull'ipertonia gamma; si usa alla dose di 10-25 mg al dì.
Alcuni farmaci mostrano una certa efficacia in alcune forme di s. irritativo, in specie a livello della faccia: la *carbamazepina* (Tegretol®) si usa a dosi crescenti giornaliere da 100 fino a 800-1000 mg; la *difenilidantoina* (Dintoina®) alla dose di 100 mg 3 o 4 volte al dì.
Spasmolitici. – Agiscono con vario meccanismo contro gli s. dei muscoli lisci. Sono usati: la *papaverina* alla dose di 10-40 cg al dì; gli *alcaloidi della belladonna* alla dose di 0,50-1,50 mg al dì; la *joscina butilbromuro* (Buscopan®) alla dose di 10-20 mg al dì; la *moxaverina* (Eupaverina®) alla dose di 30-100 mg o più, al dì; inoltre, il *pitofenone* (disponibile in associazione con noramidopirina e fenpiverina: Baralgina®), la *dicicloverina* (Bentyl®), la *nicofetamide* (Lyspamin®), il *tiemonio metilsolfato* (Ottimal®).
Intervento chirurgico. – L'intervento operatorio può essere utile come sintomatico in alcuni casi di forme centrali, con la *dentatolisi* e la *pulvinolisi* stereotassiche, e di forme riflesse con la *rizotomia posteriore*. Possono essere attuate *infiltrazioni* locali con novocaina o con alcol.

Terapia etiologica
Il trattamento etiologico varia, ovviamente, in relazione all'etiopatogenesi del disturbo.
Nello s. facciale postparalitico la terapia non ha in genere risorse; può essere prospettato in alcuni casi un trattamento chirurgico decompressivo nel canale di Falloppio o la sezione parziale o l'alcolizzazione, oppure interventi di plastica facciale. Nello s. facciale sintomatico la terapia è quella del momento causale e quindi diversa da caso a caso. Nello s. facciale primitivo è indicata una cura con difenilidantoina o con carbamazepina; in alcuni casi può essere presa in considerazione l'infiltrazione al-

Digitized by Google

colica di uno o più rami del facciale o una terapia chirurgica decompressiva del nervo nel canale del facciale.

Nel paraspasmo facciale di Sicard si possono tentare trattamenti antiaterosclerotici. Nel blefarospasmo la terapia è quella del dolore causale se si tratta di uno s. riflesso conseguente ad affezioni dolorose, e la psicoterapia nelle forme psicogene. Nel *risus sardonicus* la cura è quella specifica del tetano se l'origine è tetanica, o del morbo di Wilson se esso è di natura wilsoniana. Nello s. doloroso della faccia la terapia è quella della nevralgia del trigemino che lo sottende.

Nelle crisi oculogire od oculocefalogire la terapia antiparkinsoniana non si mostra di sensibile efficacia, ma va effettuata.

La terapia del trisma è estremamente varia ed è quella relativa all'affezione in causa.

La cura specifica del torcicollo spasmodico varia in relazione agli elementi causali invocati nel singolo caso; in molti pazienti è giustificato tentare una psicoterapia.

La terapia del glossospasmo è quella causale dell'affezione che interessa l'ipoglosso.

La cura specifica degli s. laringei, e in specie della glottide, è quella dell'affezione causale irritativa del ricorrente; a volte può rendersi necessaria la tracheotomia d'urgenza.

Negli s. esofagei e nel pilorospasmo il trattamento è diverso in relazione alle varie cause; a volte nel cardiospasmo si rende necessario ricorrere all'intervento chirurgico cardiotomico e nel pilorospasmo del lattante alla piloromiotomia.

Nel singhiozzo la terapia causale varia in rapporto ai diversi fattori in gioco.

La cura specifica dell'opistotono, dell'emprostotono, del pleurototono e dell'ortotono varia in relazione alle affezioni in causa: dal trattamento antitetanico, a quello antiparkinsoniano, a quello chirurgico in caso di tumori, a quello psicoterapico per le forme isteriche.

Nelle forme di s. legate alla tetania, al tetano e alla rabbia la cura è quella dell'affezione causale.

Nello *spasmus nutans* non è necessaria alcuna cura, dato che il disturbo scompare sui 2 anni d'età; è giustificato, comunque, un trattamento con Vit. A.

Nello s. in flessione è di grande utilità il trattamento patogenetico con ACTH.

Nello s. di torsione primitivo la terapia etiologica non ha risorse, per cui restano essenziali i farmaci sintomatici, quali l'aloperidolo e il diazepam.

Nella *stiff-man syndrome* si usa il diazepam, che determina un netto miglioramento con scomparsa della rigidità e dei crampi per l'azione della sostanza a livello del sistema reticolospinale, ma l'effetto è temporaneo.

Nella sindrome di innervazione continua è prontamente efficace la somministrazione di difenilidantoina o di carbamazepina, che hanno effetti risolutivi duraturi sulla sintomatologia.

Nella sindrome di Satoyoshi e Yamada la terapia più efficace è l'associazione di difenilidantoina, solfato di chinino e clorpromazina.

Terapia ansiolitica

Il trattamento ansiolitico si avvale dei farmaci comunemente utilizzati allo scopo, ma tra essi sono preferiti quelli che sembrano avere, collateralmente, anche un'azione diretta contro gli s.

Il diazepam agisce contro lo stato ansioso ed è utile quindi per attenuare questa componente nei casi (che sono i più) in cui essa è presente; inoltre, tale farmaco ha azione diretta sullo s. inibendo l'ipertonia gamma e i riflessi polisinaptici, per cui è indicato in special modo nelle forme riflesse. Si usa alla dose da 2 a 5 mg 2-3 volte al dì. Anche l'aloperidolo, usato alla dose da 0,5 a 2 mg al dì, e la clorpromazina, che si somministra alla dose di 25-100 mg al dì, uniscono all'azione ansiolitica-neurolettica un'efficacia diretta sullo s.

Bibliografia

Campanacci D., *Manuale di patologia medica*, 1967, 2 ed., Minerva Medica, Torino.
Cochrante P. *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1973, **36**, 217.
De Jong R. N., *The Neurologic Examination*, 1976, Harper & Row, Hagerstown.
Fabri S., *Manuale di semeiotica neurologica*, 1983, Ed. Romana, Roma.
Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, 1984, 2 ed., Universo, Roma.
Gilroy J., Meyer J. S., *Neurologia medica*, 1978, Piccin, Padova.
Gozzano M., *Trattato delle malattie nervose*, 1968, 5 ed., Soc. Ed. Libraria, Milano.
Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, II, 1974, 2 ed., USES, Firenze.
Moersch F. P., Woltman H. W., *Proc. Mayo Clin.*, 1956, **31**, 421.
Woltman N. W., Williams H. L., *Proc. Mayo Clin.*, 1951, **26**, 236.

SABATINO FABRI

SPASMO DI TORSIONE

F. *spasme de torsion.* - I. *spasm of torsion.* - T. *Torsionsspasmus; Torsionsdystonie.* - S. *espasmo de torsión.*

Generalità

L'espressione *spasmo di torsione* è stata usata come sinonimo di *torsione distonica* o di *distonia deformante dei muscoli*. È da notare, però, che mentre quest'ultima e quella di *dysbasia lordotica progressiva* furono coniate da Oppenheim nel 1911 per indicare una malattia eredofamiliare, lo s. di t. è un sintomo che, oltre a trovarsi nella distonia deformante dei muscoli, è proprio anche di altre forme morbose. Pertanto nella pratica clinica è preferibile considerare lo s. di t. semplicemente come un sintomo.

Sintomatologia

Lo s. di t. è una particolare forma di ipercinesia, caratterizzata da movimenti lenti e caratteristici, avvicinabili, sotto certi aspetti, a quelli atetosici, ma con la partecipazione dei segmenti più prossimali degli arti e con la diffusione a una più larga parte del corpo.

Gli spasmi colpiscono i cingoli scapolare e pelvico, i muscoli della nuca e del tronco e quelli degli arti, provocando così una serie di bizzarre e grottesche contorsioni ondulanti. Gli arti superiori, ad es., sono spesso ruotati all'interno e spinti dietro la schiena, sia in estensione che in flessione al gomito. Il capo è frequentemente rovesciato indietro e girato da un lato e il tronco può essere esteso sino a formare un arco piegato e ruotato da un lato. Vi sono inoltre movimenti di torsione del cingolo pelvico e le dita dei piedi possono compiere ripetuti movimenti ondulanti. Ne risulta che il soggetto ruota la colonna vertebrale in maniera caratteristica, compiendo marcate torsioni contemporaneamente a lordosi e scoliosi, inclinando le spalle e il muscolo dell'anca. Generalmente i movimenti non si estendono alle dita delle mani e dei piedi come invece accade nell'atetosi, ma iniziano a una spalla o ai muscoli dell'articolazione di un'anca, dilagando successivamente a tutto il corpo. Soltanto nell'ultimo periodo del decorso vi può essere una chiusura forzata delle mani (a pugno) e i piedi possono divenire equinovari.

Gli spasmi compaiono spesso improvvisamente, aumentando e scemando in una specie di attacco, oppure possono essere continui, ripetendosi con lentezza e irregolarità; quando raggiungono la massima intensità confe-

Digitized by Google

riscono un atteggiamento bizzarro e grottesco a tutto il corpo; si attenuano a riposo, scompaiono durante il sonno e vengono invece potenziati dai movimenti volontari e da fattori emotivi; inoltre, divengono molto marcati durante la marcia, causando una tipica andatura lenta e contorta, con lordosi e flessioni alternate del tronco.

Il tono muscolare è diminuito a riposo e aumentato durante i movimenti. Verso la fine del decorso gli arti possono finire in contrattura.

Etiologia e decorso clinico

Lo s. di t. è un sintomo raro e nella maggior parte dei casi rientra nel quadro clinico della *distonia deformante dei muscoli*. Sulla base di studi condotti da Eldridge, si conoscono due varianti ereditarie di quest'affezione: l'una più grave, che esordisce nei primi 2 decenni di vita, diffusa quasi esclusivamente tra gli ebrei Ashkenazi; la seconda, meno grave, a esordio più tardivo, che non riconosce tale distribuzione popolazionale. Come già detto si tratterebbe di affezioni ereditarie, autosomica recessiva la prima, autosomica dominante la seconda. È da aggiungere però che i casi sporadici sono relativamente frequenti.

I sintomi compaiono gradualmente e all'inizio sono spesso unilaterali; a causa del loro aspetto, apparentemente volontario, che li rende simili a tic e ai movimenti coatti, quando compaiono sono spesso considerati di natura psicogena. Al contrario, nelle fasi avanzate dell'affezione o di fronte a casi tipici, la diagnosi è evidente.

La malattia ha andamento progressivo.

Lo s. di t., oltre a essere sintomo essenziale della distonia deformante dei muscoli, può essere causato da etiologie diverse. Infatti può conseguire ad encefalopatie natali, in modo analogo all'atetosi, ed essere sintomo tardivo dell'encefalite epidemica, o essere presente nella degenerazione epatolenticolare progressiva (malattia di Wilson), nella malattia di Hallervorden-Spatz, nelle lipidosi, nelle calcificazioni striatopallidonigrali o, infine, nella corea di Huntington. Al pari del ballismo e dell'atetosi, lo s. di t. può avere una genesi vascolare o sopravvenire in conseguenza di un'intossicazione acuta e cronica da fenotiazine e aloperidolo.

Oltre alle forme primitive e sistemiche, esistono anche varianti focali di distonia, più frequenti delle precedenti, tra le quali sono da annoverare il torcicollo spastico, il crampo dello scrivano e la sindrome di Meige. In questi casi i sintomi, oltre a essere localizzati, restano stabili nel tempo e non si diffondono ad altre parti del corpo. Nel torcicollo spastico, ad es., i movimenti di torsione del capo possono sì essere presenti all'inizio solo in forma parossistica o intermittente facendosi via via più frequenti nel corso del tempo sino a una vera e propria contrattura persistente, ma non arrivano a interessare altri gruppi muscolari. La sindrome di Meige consiste in una contrazione bilaterale spastica dei muscoli orbicolari delle palpebre con diffusione alla muscolatura del collo, della faccia, della lingua. Anche in questo caso, come nel torcicollo spastico, le crisi, inizialmente solo saltuarie, possono farsi subcontinue nel corso del tempo, ma non si verifica un interessamento progressivo di altri gruppi muscolari. Lo stesso può dirsi per il quadro denominato «crampo dello scrivano» (v. CRAMPO), dove i muscoli della mano e dell'avambraccio sono interessati da una transitoria contrattura all'inizio di un atto motorio ripetitivo (la scrittura, il cucire, il battere a macchina).

Anatomia patologica

Da quanto scritto in precedenza non dovrebbe sorprendere che i reperti anatomopatologici varino da caso a caso, in linea con la natura dell'affezione di base e la gravità del quadro. Nei casi di s. di t. secondario, le alterazioni interessano nella gran parte dei casi il neostriato e il pallido dove si verifica distruzione dei neuroni a opera di formazioni neoplastiche, emorragie, etc.

Diverso è invece il caso della distonia deformante dei muscoli. Anche se il pallido e il neostriato vanno incontro a fenomeni degenerativi, non esiste accordo né su quale tipo di popolazione neuronale sia interessata in prevalenza (se i piccoli o i grandi neuroni), né sull'importanza di queste lesioni. In alcuni casi «certi» di s. di t. non è stato possibile rilevare alcun danno ai nuclei grigi centrali. D'altra parte, si è verificato anche il fenomeno contrario: in molti casi il danno e la scomparsa dei neuroni interessavano il nucleo dentato, il talamo, la *substantia nigra* o anche la corteccia cerebrale, oltre che, naturalmente, il pallido e il neostriato.

Terapia

La disomogeneità clinica degli s. di t. è documentata nel modo migliore dalla contraddittorietà dei risultati che si ottengono con i diversi farmaci: talora si sono dimostrati efficaci gli agonisti dopaminergici, talaltra gli antagonisti. Se ne deve concludere che lo s. di t. non ha un trattamento valido in tutti i casi. Più frequentemente risulta efficace l'associazione tra un antagonista dopaminergico (aloperidolo 1-5 mg 4 volte al dì o perfenazina 2-6 mg/*die*) con una benzodiazepina (clonazepam 1-5 mg; diazepam 5-10 mg/*die*), ma non mancano casi in cui l'uso di un solo tipo di farmaco è stato sufficiente a controllare la sintomatologia.

Bibliografia

De Jong R. N., *Neurologic Examination: Incorporating the Fundamentals of Neuroanatomy and Neurophysiology*, 1967, 3 ed., Hoeber, New York.

Growdon J. H., Scheife R. T., *Medical Treatment of Extrapiramidal Disorders*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Update III, 1982, McGraw-Hill, New York.

STEFANO CAGLIANO

SPASMOFILIA

Sin.: tetania. - F. *spasmophilie*. - I. *spasmophilia*. - T. *Sphasmophilie*. - S. *espasmofilia*.

Le conoscenze etiopatogenetiche progressivamente approfondite sulle condizioni, per lo più riconducibili a disordini elettrolitici, responsabili di contrazioni involontarie (o spasmi) della muscolatura e/o di esaltata eccitabilità (meccanica ed elettrica) dei nervi, hanno via via limitato l'opportunità di tener distinte la spasmofilia, intesa come «tendenza agli spasmi» (ma anche come quadro manifesto di essi), dalla tetania e hanno, altrettanto, contribuito a un impiego vieppiù prevalente del secondo termine rispetto al primo ormai pressoché obsoleto.

Che il termine di *s.* indicasse meglio di tetania una «diatesi» o una «predisposizione» agli spasmi era risultato già da tempo opinabile, tanto più che il concetto stesso di predisposizione agli spasmi (in ultima analisi alla tetania) si era andato svuotando di una reale consistenza. Di certo, ben poco senso avrebbe oggi, in alternativa alla dizione *tetania latente*, l'impiego della dizione *s.*, abbastanza comune ancora nella trattatistica degli anni '50. Non sembra nemmeno giustificato designare ancora come *s.*, più vantaggiosamente che come tetania, le forme particolarmente miti (e più proprie dell'adulto che del bambino) di ipereccitabilità nervosa (o neuromuscolare) nelle loro espressioni subiettive o funzionali, talora prevalenti (ammesso che le si possa rigorosamente documentare e interpretare), o altre forme (magari «costituzionali» o familiari) a decorso particolarmente ostinato o cronico. Che si tratti di stati ansiosi, eretistici o depressivi, di in-

Digitized b

sonnia, di turbe neurovegetative, se queste sofferenze sono realmente inerenti a una labilità «tetanigena» dell'omeostasi calcica (o più estesamente elettrolitemica) vanno considerate a pieno diritto fra le manifestazioni della tetania (v.). Il termine *s.* non sembra quindi offrire alcuna prerogativa che ne raccomandi l'impiego preferenziale.

Bibliografia

Fanconi G., Wallgren A., *Lehrbuch der Pädiatrie*, 1967, Schwabe, Basel.

Klotz H. P., *La spasmophilie de l'adulte*, 1948, Flammarion, Paris.

Pasargiklian E., Barberino A., *Malattie delle paratiroidi*, in Teodori U., *Trattato di patologia medica*, 1984, SEU, Roma, p. 2701.

Zanussi C., Schlechter P., Cantalamessa L., *Paratiroidi*, in Zanussi C., *Medicina interna; Endocrinologia*, 1981, UTET, Torino, p. 323.

G. ROBERTO BURGIO

SPASMOLITICI

F. *médicaments spasmolytiques*. - I. *spasmolytic substances*. - T. *Spasmolytica*. - S. *espasmolíticos*.

Il termine *spasmolitico* ha lo stesso significato di *antispastico* e può essere riferito a qualsiasi farmaco che, agendo con meccanismi anche diversi, su strutture di organi o apparati che hanno funzioni contrattili, venga a inibire e ridurre o abolire lo stato spastico; va riferito, generalmente, ai farmaci capaci di ridurre o abolire lo spasmo conseguente a contrazioni (toniche) di *muscolature lisce*.

I farmaci capaci di ridurre lo stato di contrattura della muscolatura striata vengono, invece, indicati con i termini di *miorilassanti*, *antistricnici* o *pseudocurarici* (se inibenti a livello del motoneurone spinale) e di *curarici* (se inibenti a livello della placca neuromuscolare).

Gli s. possono svolgere la loro azione, o direttamente sulla muscolatura liscia, o indirettamente, agendo in senso il più spesso *antagonista*, sull'innervazione *parasimpatica* di detta muscolatura; a volte, come si dirà, l'effetto antispastico è ottenuto con azione agonista sull'innervazione simpatica.

Comunemente, fra gli s. vanno inclusi, sia i farmaci che vengono indicati col nome di *miolitici* (o *papaverinici*) (v., ad es., PAPAVERINA), sia, frequentemente, farmaci che inibiscono o paralizzano il parasimpatico che ha funzione motoria su diversi organi (*parasimpaticolitici* o *atropinici*: V. PARASIMPATICOLITICI FARMACI; ATROPINA E DERIVATI).

Nella pratica terapeutica, il termine s. (identificabile, quindi, con miolitico e atropinico) va riferito a farmaci utilizzabili in stati spastici del tubo gastroenterico, di vie biliari, di vie urinarie (coliche intestinali, biliari, renali). Ulteriori stati spastici, in cui alcuni di tali farmaci sono impiegati, coinvolgono i vasi (angina di Prinzmetal, vasculopatie periferiche, etc.). In alcuni casi lo spasmo può essere antagonizzato da farmaci che inducono un ipertono simpatico: è il caso dello spasmo bronchiolare, alla base della crisi asmatica, che è risolto dall'uso di un farmaco simpaticomimetico (antiasmatici simpaticotonici: il simpatico è broncodilatatore; V. SIMPATICOMIMETICI FARMACI; BRONCODILATATORI FARMACI).

Il termine *antispastico* non implica, quindi, meccanismi con i quali si perviene alla soluzione o lisi dello spasmo. L'azione spasmolitica è svolta, oltre che da miolitici, quali gli alcaloidi isochinolinici dell'oppio e derivati (papaverina e papaverinosimili [V. PAPAVERINA]) e quali numerosi derivati del gruppo «nitriti e nitrati», da farmaci in grado di ridurre l'ingresso del calcio nella miocellula attraverso i cosiddetti canali lenti del calcio (V. NIFEDIPINA E ALTRI CALCIOBLOCCANTI). Xantine metilate (teofillinici [V. TEOFILLINA]), farmaci ad azione anticolinergica, come l'atropina e gli atropinici (per spasmi dell'apparato gastroenterico ed urinario), farmaci ad azione simpaticomimetica betastimolante (per spasmi bronchiali e uterini e vasi di muscolature striate) e farmaci alfasimpaticolitici (Hydergina®) (per vasi in cui lo spasmo è conseguenza di un ipertono alfa-adrenergico) sono ulteriori esempi di s. attivi attraverso differenti meccanismi d'azione.

Infine, in alcuni casi, qualora lo spasmo sia conseguenza di un effetto istaminergico, anche un antistaminico di sintesi (che blocca recettori istaminici) potrebbe portare, come effetto, ad azione spasmolitica (broncospasmo).

Anche, quindi, una semplice elencazione dei numerosi gruppi di farmaci che possono entrare fra gli s. sarebbe molto lunga. Si rinvia, pertanto, alle voci: ATROPINA E DERIVATI; BRONCODILATATORI FARMACI; CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI; MIORILASSANTI FARMACI; PAPAVERINA; SIMPATICOMIMETICI FARMACI.

A mo' d'esempio pratico, però, si ritiene utile ricordare alcuni s. con riferimento a manifestazioni patologiche più comuni in cui il farmaco spasmolitico viene prescritto:

a) butilbromuro di scopolamina (atropinico, Buscopan®): per stati spastici gastrointestinali, ureterali, biliari, etc.;

b) papaverina (alcaloide isochinolinico dell'oppio, miolitico, Papaverina Houdé®): per stati spastici anche vasali;

c) kellina (miolitico, derivato furanocromonico dell'*Ammi visnaga*: Vasokellina®);

d) teofillina: per spasmi bronchiali, vasali di muscolature lisce viscerali;

e) dinitrato isosorbide (Carvasin®): nel coronarospasmo;

f) ciclandelato (miolitico di sintesi, Ciclospasmol®: per spasmi vascolari periferici);

g) salbutamolo (simpaticomimetico betastimolante, Ventolin®): per spasmi bronchiolari (asma bronchiale).

Bibliografia

Bertelli A. *et al.*, *Farmacologia clinica e terapia*, 1978, Ed. Medico Scientifiche, Torino.

Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York.

Loscalzo B., *Schemi di farmacologia*, 1980, 1984, 1986, La Buona Stampa, Napoli.

BIAGIO LOSCALZO

SPASTICITÀ

F. *spasticité*. - I. *spasticity*. - T. *Spastizität*. - S. *espasticidad*.

SOMMARIO

Introduzione

Il termine *spasticità* è largamente utilizzato da medici, neurologi e neurofisiologi, spesso in modo diverso e talora del tutto impropriamente. Ad es., la s. è cosa diversa sia dalla distonia, sia dallo spasmo (V. SPASMI), anche se pazienti spastici possono presentare spasmi flessori; inoltre, rappresenta solo una possibile forma d'ipertonia.

È preferibile limitare il termine s. alla descrizione del *quadro caratterizzato dall'esaltazione dei riflessi fasici e da un incremento di quelli tonici da stiramento, proporzionale alla velocità con la quale è effettuato lo stiramento medesimo*; alcuni AA., peraltro, limitano l'uso del termine s. esclusivamente a questo secondo aspetto (Lance, 1980).

Digitized by Google

Quadro clinico

Il muscolo spastico a riposo e nella posizione di massimo accorciamento ha una consistenza ridotta e la registrazione elettromiografica non mostra alcuna attività, diversamente da quanto accade nella rigidità (v.), nella quale, allungando passivamente il muscolo, s'incontra una resistenza che non dipende né dall'entità, né dalla velocità dell'allungamento medesimo. In caso di s., invece, stirando il muscolo lentamente, la resistenza può essere poco o per nulla diversa da quella avvertita nella persona sana; ma se il movimento è ripetuto più volte, con crescente rapidità, cresce proporzionalmente. Inoltre, nella gran parte dei casi, la resistenza è massima poco dopo l'inizio dello stiramento, ma proseguendolo, poco dopo scompare. Questa sequenza di eventi è denominata fenomeno del «coltello a serramanico» (*clasp-knife* degli AA. di lingua inglese) perché qualcosa di simile avviene quando si chiude un coltellino tascabile; nulla del genere si rileva invece in caso di rigidità.

Più in generale, sul piano clinico, «le caratteristiche che identificano la s. sono: la predilezione per certi gruppi muscolari (flessori degli arti superiori, estensori degli arti inferiori), un evidente incremento dei riflessi tendinei (o miotatici) e un particolare *pattern* di risposta allo stiramento», ed è proprio quest'ultimo elemento, l'aumentata reattività muscolare allo stiramento, «la caratteristica essenziale della s.» (Adams e Victor, 1985). Per quanto riguarda, invece, il fenomeno di Babinski (v. BABINSKI, SEGNO DI) e più in generale la presenza di «riflessi spinali flessori», essi «non sono una componente essenziale della s.» (Adams e Victor, 1985). Sull'associazione tra s. e riduzione di forza, c'è da notare che i due fenomeni sono in qualche modo separati. In alcuni casi una s. di grado modesto si associa a una notevole riduzione di forza; in altri invece, ad es. nel caso di una compressione del midollo spinale, in cui la s. raggiunge i suoi gradi più elevati, la riduzione di forza può essere appena accennata. Anche in questo caso alcune prove sperimentali sembrerebbero suggerire che forza e tono muscolari sono controllati da vie e circuiti in qualche modo separati.

Di recente è stato proposto un uso più estensivo del concetto di s., non solo perché si tratterebbe di una sorta di «eredità culturale», mal definita, ma anche per ragioni d'ordine terapeutico. Il trattamento farmacologico della s. — è stato fatto osservare — può essere di concreto giovamento al paziente parzialmente invalidato da un'emorragia capsulare anche quando esso non influenza affatto la s. intesa in senso ristretto come «incremento velocità-dipendente dei riflessi di stiramento». La terapia della s. potrebbe, ad es., ridurre l'entità degli spasmi flessori con concreto vantaggio per il paziente, mentre la riduzione farmacologica dell'iperreflessia potrebbe essere di scarso ausilio. Pertanto, osservano R. Young e J. Delwaide, «noi usiamo il termine *s.* come sinonimo di *sindrome del neurone motore superiore*, (per indicare), cioè, i sintomi e i segni patologici dei pazienti con lesione della via motoria dentro il S.N.C., pazienti che abbiano una risposta di Babinski e un incremento patologico dei riflessi da stiramento». Un uso così estensivo del concetto in esame non manca di ragionevolezza, ma ha incontrato sinora scarsa diffusione.

La definizione riportata richiama peraltro un problema d'ordine diverso: quello dei rapporti tra s., «sindrome piramidale» e lesione del fascio omonimo (v. PIRAMIDALE SISTEMA). Si è pensato per lungo tempo che la seconda, di cui la s. era considerata parte integrante, derivasse invariabilmente da una lesione del fascio piramidale e proprio questa convinzione fece adottare l'espressione «sindrome piramidale».

Questo punto di vista, tutt'ora largamente diffuso, si è dimostrato poco credibile per almeno due ragioni. L'interruzione bilaterale della via piramidale, eseguita sperimentalmente sulle scimmie da Tower, Laurence e Kuypers, come pure le lesioni dei peduncoli cerebrali nella nostra specie non provocano s. Inoltre, nei casi di «sindrome piramidale», quale si osserva paradigmaticamente dopo emorragia della capsula interna, la lesione non è mai limitata alla via omonima, ma interessa sempre, in varia misura, vie di collegamento tra corteccia e nuclei grigi sottocorticali, cioè vie «extrapiramidali». In caso di lesione spinale i termini del problema non cambiano perché anche stavolta lesioni piramidali «pure» sono di dubbia esistenza. Per la loro stretta vicinanza, il danno interessa praticamente sempre le fibre piramidali e quelle parapiramidali appartenenti alla lunga via inibitoria corticoreticolospinale, sulla quale avremo modo di tornare. L'espressione «sindrome piramidale» dovrebbe essere riservata solo ai casi di lesione dei peduncoli cerebrali, che però, come abbiamo visto, non comporta s. ed è assolutamente eccezionale.

Pertanto è perlomeno arbitrario affermare che la s. è un segno di lesione piramidale e che s. e ipertonia piramidale sono sinonimi; pure discutibile è l'uso dell'espressione «sindrome piramidale» per indicare un'emiplegia spastica. Per queste ragioni è stato proposto in anni recenti di evitare l'uso di tale espressione e di sostituirla con quelle meno equivoche di «paralisi corticospinale» o «paralisi del I neurone di moto», indicando genericamente, con questi termini, l'interessamento delle vie nervose piramidale ed extrapiramidale.

Peraltro l'espressione «incriminata» è tanto radicata nel dizionario medico corrente, che la sua sostituzione su larga scala, sebbene opportuna e auspicabile, è ancor oggi agli inizi.

Tutt'ora si discute sulle analogie e le differenze tra la s. umana e il quadro sperimentale, indotto nel gatto da Sherrington, e da lui denominato «rigidità da decerebrazione». Brodal ha scritto che «è una sfortuna che quella condizione sperimentale prodotta negli animali che appare corrispondente alla s. umana sia stata chiamata *rigidità da decerebrazione*». Tuttavia questa discrepanza terminologica non ci deve impedire di riconoscere la fondamentale identità dei fenomeni indicati con i due termini.

La «rigidità da decerebrazione» compare nel gatto subito dopo una sezione trasversa del mesencefalo tra i collicoli superiori e quelli inferiori. I muscoli flessori ed estensori sono contratti tonicamente, ma soprattutto questi ultimi sono interessati, e pertanto l'animale assume la classica postura «decerebrata»: arti e collo estesi, tronco arcuato e coda sollevata. Sherrington analizzò accuratamente le risposte dei muscoli estensori allo stiramento passivo e scrisse: «S'inizia a flettere il ginocchio quando l'animale ha gli arti estesi a causa della sua rigidità estensoria. Se s'interrompe la manovra, il ginocchio resta nella nuova posizione» di flessione parziale; se invece si prosegue, la resistenza opposta dagli estensori aumenta. Concluse Sherrington: «Man mano che avviene lo stiramento, il riflesso continua ad aumentare». Questa risposta del gatto decerebrato fu chiamata «riflesso d'allungamento» e non a torto: in effetti, man mano che si allunga passivamente il quadricipite, il muscolo oppone una resistenza crescente. Gli studi successivi non hanno aggiunto nulla alla descrizione del fenomeno.

C'è da notare, però, che la reazione d'allungamento non è la stessa cosa del fenomeno del «coltello a serramanico» che si osserva nella s. Abbiamo visto, infatti, che in questo secondo caso la resistenza muscolare che s'incontra durante lo stiramento d'un tratto scompare. Inoltre la reazione d'allungamento compare acutamente dopo una sezione trasversa intercollicolare e si attenua in pochi giorni, mentre la s. emerge più lentamente e comunque resta stabile nel tempo. I due fenomeni, quindi, pur confrontabili perché in entrambi il tono muscolare è incrementato, non sono assimilabili. Ha osservato Burke: «Tentare di dimostrare che una sindrome clinica riproduce la rigidità da dece-

rebrazione del gatto, può essere un utile esercizio intellettuale, ma non dovrebbe far trascurare le differenze che s'osservano. L'appropriato modello animale per lo studio della s. dovrebbe riprodurre la malattia e non viceversa».

Un quadro simile alla s. fu invece descritto, sempre da Sherrington, nel cane spinale cronico. In questo caso, dopo una sezione trasversa alta del midollo spinale, esauriti i due stadi di shock spinale e d'iperreflessia flessoria, l'animale può presentare un'iperreflessia estensoria con aumento dei riflessi tendinei. Osservò per primo Sherrington che in questi casi, se si cerca di flettere l'arto dell'animale, la resistenza incontrata d'un tratto cede bruscamente: esattamente come accade nel fenomeno *clasp-knife* della s.

Fisiopatologia

Rimandando per una trattazione più ampia alla voce omonima, ricordiamo qui che il tono muscolare (v.) risulta dall'azione di un servomeccanismo spinale operante sotto il controllo di numerose vie nervose discendenti e può essere definito come «la risposta che il muscolo presenta allo stiramento passivo. Il muscolo completamente rilasciato, a riposo, non è in uno stato di contrazione parziale, ma è elettricamente silente. Esso ha elasticità e non tono». Questo punto di vista, o meglio quest'uso del termine, ha origini relativamente recenti e ciò probabilmente è alla base di una scarsa diffusione tra i medici.

Manca tuttora un accordo unanime sulla natura delle modificazioni che il servomeccanismo tonoregolatore subisce in caso di s., anche se in anni recenti sono stati fatti in proposito progressi ragguardevoli, specie sul piano sperimentale e non sono mancati i tentativi di rendere familiari le cose nuove e riproporre in una luce nuova le cose familiari.

Per molto tempo ha avuto largo credito l'idea che alla base della s. vi fosse un'aumentata attività dei motoneuroni gamma fusimotori. In altri termini la s. veniva considerata la risposta anomala di un sistema «riaggiustato» a più alto livello di sensibilità allo stiramento, proprio a causa di un'aumentata attività dei motoneuroni gamma. Runshworth e Mattews avevano osservato che l'iniezione di un anestetico (procaina) nel muscolo spastico del gatto, bloccava selettivamente le efferenze gamma e riduceva la s. Sulla scorta di questi risultati sperimentali, il primo aveva tentato analogo trattamento in alcuni pazienti con s. o rigidità ottenendo concreti risultati; il miglioramento era stato attribuito proprio al blocco selettivo delle efferenze gamma.

Runshworth aveva iniettato l'anestetico in prossimità del punto motore del muscolo spastico, ma altri AA. dopo di lui, ad es. Landau, effettuarono l'iniezione nello spazio infratecale ed epidurale del midollo. Nell'uomo, gli studi sono stati condotti con iniezioni di procaina in entrambe le sedi, ma l'interpretazione dei risultati si è rivelata assai più ardua che nel gatto. Nell'animale è possibile isolare le fibre nervose motorie, mentre ciò è praticamente irrealizzabile nell'uomo. In questo caso un'iniezione in prossimità della radice o del nervo blocca preferenzialmente le fibre più superficiali e benché, in linea di massima, l'azione dell'anestetico sia maggiore sui piccoli assoni motori, è anche vero, però, che se questi si trovano in profondità sono interessati meno delle larghe fibre mieliniche afferenti tipo Ia, più superficiali. Oltre a essere «variabile nello spazio» il blocco è anche «variabile nel tempo» perché interessa successivamente, in maniera del tutto imprevedibile, fibre nervose di diametro diverso. Osserva Burke: «Usare gli anestetici nell'uomo per riprodurre un blocco selettivo fusimotorio significa fare i conti con fattori tanto imprevedibili e incontrollabili da rendere la manovra sconsigliabile».

D'altro canto, se il disturbo neurofisiologico di base della s. fosse un'incrementata attività fusimotoria, ciò comporterebbe un aumento delle afferenze fusali. In altri termini i motoneuroni gamma, incrementando il grado di contrazione tonica delle fibre muscolari intrafusali, dovrebbero stimolare la scarica afferente delle fibre sensitive che partono dai fusi. Un quadro simile alla s. potrebbe dunque essere riprodotto, anche nell'individuo sano, inducendo i fusi a scaricare, cosa che si può ottenere sperimentalmente sottoponendo il muscolo a una vibrazione prolungata, cioè studiando il riflesso tonico da vibrazione (TVR: *tonic vibration reflex*). Se si applica un appropriato stimolo vibratorio a un muscolo, vengono stimolate le terminazioni fusali primarie, il che provoca una contrazione tonica riflessa del muscolo in esame. Questa risposta, peraltro, non riproduce il quadro della s., non solo perché la vibrazione non incrementa, ma abolisce i riflessi fasici, ma anche perché, allungando un muscolo contratto per via riflessa dallo stimolo vibratorio, s'incontra soltanto una resistenza modesta, diversamente da quanto avviene nel fenomeno *clasp-knife*. Pertanto le indagini condotte studiando il TVR porterebbero a escludere che la s. sia provocata semplicemente da un incremento degli impulsi afferenti o efferenti fusali.

Analogo approdo logico è suggerito dagli studi sulle afferenze fusali condotti da Hagbarth. Studiando il tricipite surale, quest'A. ha confrontato le frequenze di scarica delle terminazioni fusali primarie nei soggetti sani con quelle di persone con s. e ha rilevato che la risposta allo stiramento fasico e a quello dinamico è la stessa in tutti i soggetti. Ciò significa che in caso di s. l'aumento dei riflessi da stiramento non deriva da una maggiore eccitabilità dei fusi: se così fosse, la scarica afferente fusale dovrebbe essere maggiore nei soggetti con s. Al contrario i risultati di Hagbarth indicano che i due gruppi di persone hanno la stessa risposta allo stiramento fasico e a quello tonico. Questo risultato è comprensibile ammettendo che in caso di s. il difetto dell'attività riflessa sia un aumento dell'eccitabilità degli alfamotoneuroni provocato da una lesione della via corticospinale inibitoria. Tra un soggetto sano e uno con s., a parità di stiramento, non cambia l'entità degli impulsi afferenti dai fusi, ma la risposta dell'alfamotoneurone a questi segnali. Pertanto una teoria esplicativa della s. fondata sull'ipotesi dell'aumentata eccitabilità alfa compendia, sia il non incremento delle afferenze fusali, sia l'incremento dei riflessi.

Concludendo, non senza qualche cautela, si può affermare che: 1) «In attesa di ulteriori dati sembrerebbe imprudente affermare categoricamente che non ci sono difetti fusimotori nella s.; per ora, comunque, non ci sono prove d'una incrementata attività fusale in caso di s.» (Burke, 1983); 2) attualmente si tende a credere che una lesione del S.N.C. provochi s. perché abolisce l'inibizione tonica del fascio reticolospinale sui motoneuroni spinali alfa e libera dunque, indirettamente, l'azione delle vie vestibolospinale e reticolospinale facilitatorie.

È da notare, peraltro, che alcuni AA. ritengono che, in caso di s., vi sia un doppio interessamento alfa e gamma; questa convinzione sarebbe suffragata dal fatto che, dopo una lesione delle vie discendenti motorie, la s. è inizialmente associata a un'iperattività dei neuroni fusimotori dinamici e più tardi di quelli alfa.

L'ipotesi di un duplice coinvolgimento alfa e gamma, ripropone l'interrogativo dell'esistenza di due forme di s.: una alfa e una gamma. In linea teorica, il fatto sarebbe provato da quanto accade nell'animale decerebrato di Sherrington. Taluni sostengono che in questo caso la rigidità del preparato è interpretabile come s. gamma perché la deafferentazione del midollo, cioè la sezione delle radici posteriori e il conseguente blocco delle afferenze fusali, provoca la scomparsa della rigidità. Questa, però, ricompare con l'ablazione del lobo anteriore del cervelletto, ma, in questo caso, deve considerarsi come s. alfa perché l'animale è deafferentato e quindi i gammamotoneuroni non possono essere

responsabili dell'ipertonia, che andrebbe invece attribuita, come già detto, a un incremento dell'attività alfa.

Peraltro, questo schema interpretativo, ancorché possibile nel caso della rigidità animale, è di dubbia trasferibilità alla s. umana. Esso assume come attendibile l'equivalenza tra rigidità da decerebrazione e s., che invece, come abbiamo visto, è tutt'altro che certa.

Alcune considerazioni particolari merita infine il fenomeno *clasp-knife*. Una spiegazione fisiopatologica del fenomeno dovrebbe essere esauriente per entrambe le sue fasi, quella della resistenza che s'incontra subito dopo l'inizio del movimento e quella successiva di brusca caduta della resistenza medesima se lo stiramento prosegue. La prima è comprensibile, ancora una volta, con l'aumentata sensibilità dinamica delle terminazioni fusali primarie a un rapido stiramento del muscolo. La resistenza che il muscolo oppone dipende unicamente dalla velocità con la quale si esegue lo stiramento. Peraltro se questo prosegue, cioè se il muscolo risulta allungato, vengono attivate le fibre afferenti di gruppo II che inibiscono il muscolo estensore e facilitano il flessore. (Si ricorda che le afferenze Ia hanno origine dalle fibre muscolari intrafusali di tipo «a sacco nucleare» e da quelle «a catena nucleare», mentre le fibre II, più piccole, hanno origine, probabilmente, solo dalle seconde). Se il muscolo è successivamente riportato nella posizione iniziale e si ripete la manovra, s'incontra nuovamente resistenza. Se, al contrario, il muscolo è fin dall'inizio allungato oltre il cosiddetto «punto di *clasp-knife*», dove la resistenza scompare, l'inibizione del riflesso tonico da stiramento è in alcuni casi così manifesta che il riflesso stesso può assumere carattere pendolare, analogo cioè a quello che si ha in caso d'ipotonia. L'inibizione, quindi, non dipende né dalla tensione applicata durante lo stiramento, né dalla velocità con la quale questo è eseguito, ma semplicemente dall'allungamento.

Altri studiosi, al contrario, non ritengono che il fenomeno *clasp-knife* dipenda dall'attivazione sequenziale delle terminazioni sensitive fusali prima e di quelle degli organi muscolotendinei di Golgi poi. Questi entrerebbero in azione in caso di forte stiramento, come nella fase I del fenomeno, e ciò provocherebbe l'inibizione della reazione d'allungamento in quel muscolo. Tale reazione, lo ricordiamo, si verificherebbe dopo un danno alla formazione reticolare pontomidollare, inibitoria dei riflessi flessori.

Da quanto scritto sinora, si può concludere che le lesioni in grado di provocare s. sono numerose: in pratica tutte quelle che possono comportare un danno delle vie e dei centri nervosi cui è affidato un controllo inibitorio sui riflessi da stiramento. La s. può essere l'esito di malattie vascolari, neoplastiche, infiammatorie, degenerative o di traumi del sistema nervoso; è viceversa da escludere che possa comparire dopo lesioni delle radici e dei tronchi nervosi, come pure per malattie del neurone motore periferico, che provocano, al contrario, ipotonia e paralisi flaccida. Circostanza in qualche modo atipica è la sclerosi laterale amiotrofica: il doppio interessamento del motoneurone, a livelli diversi del nevrasse, spiega la coesistenza di s., conseguente a lesione del motoneurone superiore, e di astenia e atrofia marcate, dipendenti, invece, da un danno a quello spinale.

Clinica

Anche in caso di s., come avviene sempre in medicina, il medico troverà al letto del malato non una riproduzione vivente di un modello teorico di malattia, ma qualcosa di molto più variegato e mutevole. Anche se denominatore comune di tutti i casi di s. è l'incremento dei riflessi da stiramento, la grande maggioranza dei pazienti presenta qualcosa d'aggiuntivo, non etichettabile in senso stretto come s. Pertanto, per la descrizione dei quadri clinici nei quali più frequentemente si osserva s., si rimanda alle voci: PIRAMIDALE SISTEMA, *patologia*; EMIPLEGIA; PARAPLEGIA; PARALISI E PARESI; TETRAPLEGIA; SINCINESIA.

Terapia

La terapia della s. può essere chirurgica, medica, o fondarsi sull'elettrostimolazione.

Ai diversi trattamenti chirurgici proposti si ricorre solo raramente, in particolare ora che sono disponibili nuovi farmaci. Eccezionale la *cordotomia*, cioè l'interruzione elettrica o termica delle vie nervose intramidollari; meno infrequenti sono la *neurectomia*, cioè l'interruzione dei tronchi nervosi motori, ad es. la sezione dei nervi otturatori, motori dei muscoli adduttori della coscia: la *rizotomia* (o *radicectomia*) posteriore, che agisce attraverso l'interruzione dell'arco riflesso la cui integrità è indispensabile perché si abbia s. (v. anche: MIDOLLO SPINALE, *chirurgia*).

Significato diverso ha invece la *tenotomia*, la sezione dei tendini, in genere parziale. Effettuato solitamente sul tendine d'Achille, l'intervento ha lo scopo di consentire una maggiore flessione dorsale del piede nei casi in cui la contrattura del tricipite surale blocchi il piede in estensione, ostacolando l'andatura.

I farmaci utilizzabili nella s. sono: diazepam (Valium®), baclofene (Lioresal®) e dantrolene (Dantrium®). Tutti e tre vanno usati solo se manifestamente efficaci dato che non sono privi di effetti collaterali.

Mentre diazepam e baclofene hanno il loro sito d'azione all'interno del S.N.C., il dantrolene agisce «perifericamente». Il farmaco riduce l'uscita di ioni calcio dalle cisterne sarcoplasmatiche della fibrocellula muscolare, uscita provocata di norma dalla depolarizzazione. Poiché la contrazione dei filamenti di miosina e actina avviene solo in presenza di quegli ioni, il dantrolene dissocia, in pratica, la depolarizzazione dalla contrazione. L'elettromiogramma registra l'evento elettrico, ma a questo non segue quello meccanico, cioè la contrazione. Il dantrolene agisce molto più sulle unità muscolari fasiche che su quelle toniche.

Tutto ciò fa sì che il dantrolene possa essere utile nei pazienti con s. costretti a letto, ove la s. sia complicata da contrazioni muscolari prolungate, perché questi fenomeni possono risultare diminuiti d'intensità; mentre il suo più ovvio effetto collaterale, cioè l'astenia muscolare causata dalla dissociazione depolarizzazione-contrazione, in queste circostanze ha minore importanza. Al contrario, i pazienti in cui l'ipertonia estensoria facilita la deambulazione trarranno scarso o nullo giovamento dal dantrolene. È da rammentare, peraltro, che esso possiede un'elevata epatotossicità potenziale e ciò ne ha sconsigliato l'uso, che non dovrebbe, in ogni caso, protrarsi oltre i 45 giorni. Considerato che il suo sito d'azione è periferico il dantrolene può essere utile nei pazienti in cui è sconsigliabile il diazepam per la sua azione depressoria sul sistema nervoso.

Quest'ultimo farmaco potenzia l'inibizione presinaptica provocata dal GABA, legandosi a una proteina di membrana che modula l'affinità tra questo mediatore e il suo recettore. Il diazepam può essere utile nel trattamento dei pazienti che presentano spasmi flessori, in particolare di quelli per cui, a causa di un'epatopatia, risulti sconsigliabile l'uso del dantrolene. Questo è invece di dubbia

efficacia, come il baclofene, nelle s. d'origine cerebrale; comunque occorre sempre considerare i suoi effetti collaterali (astenia, sonnolenza, depressione del sistema nervoso).

Per quanto, infine, concerne il baclofene, il suo meccanismo d'azione sembra essere l'inibizione presinaptica e in particolare, con ogni probabilità, la ridotta secrezione di un neuromediatore, la Sostanza P, da parte delle afferenze nocicettive. In pratica, il baclofene agirebbe mediante una sorta di «deafferentazione chimica» del midollo. Ciò rende il farmaco, almeno in teoria, il candidato ideale per il trattamento degli spasmi flessori ed estensori, specie se provocati da stimoli nocicettivi.

Le conclusioni che si possono trarre sulla scelta del farmaco sono le seguenti: 1) gli spasmi flessori spinali trovano nel baclofene il farmaco di prima scelta; 2) la s. d'origine centrale, cerebrale, trae invece scarso beneficio dal baclofene e dal diazepam: in questo caso può essere utilizzato il dantrolene, sempre rammentando che il farmaco provoca astenia muscolare e soprattutto è epatotossico; 3) l'assistenza e l'igiene dei pazienti con contrazioni toniche degli adduttori e dei flessori dell'anca è facilitata dal baclofene e dal dantrolene.

A partire dalla seconda metà degli anni '70 è stato tentato un terzo approccio terapeutico, l'elettrostimolazione diretta del midollo spinale. L'elettrodo connesso all'elettrostimolatore è solitamente collocato in sede epidurale, ma di recente è stata tentata anche la stimolazione sottocutanea dei tronchi nervosi (mediano, radiale, safeno), secondo i suoi proponenti altrettanto efficace.

In caso di s. è comunque d'importanza fondamentale prevenire l'insorgenza di spasmi e atteggiamenti in flessione, spesso scatenati da stimoli afferenti quali piaghe da decubito, o distensione vescicale. È utile in questo caso, specie nei pazienti lungodegenti, usare materassi ad acqua, cambiare frequentemente la loro posizione a letto, fare un uso accorto del catetere vescicale, che, se da un lato previene la sovradistensione della vescica, è causa, se lasciato in permanenza, d'infezione.

Bibliografia

Adams R. D., Victor M., *Principles of Neurology*, 1985, McGraw-Hill, New York.
Burke D., *Critical Examination of the Case for or against Fusimotor Involvement in Disorders of Muscle Tone*, in Desmedt J. E., *Motor Control Mechanisms in Health and Disease*, 1983, Raven, New York.
Feldman R. G., Young R. R., Koella W. P. eds., *Spasticity: Disordered Motor Control*, 1980, Year Book, Chicago.
Hagbarth K. E., Wallin G., Loefstedt L., *Scand. J. Rehabil. Med.*, 1973, 5, 217.
Lance J. W., *Neurology*, 1980, **30**, 1303.
Landau W. M., *Arch. Neurol.*, 1974, **31**, 217.
Young R. R., Delwaide P. J., *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 28; 96.

STEFANO CAGLIANO

SPAZIALE MEDICINA

F. *médecine de l'espace*; *médecine spatiale*. - I. *space medicine*. - T. *Raumfahrtmedizin*. - S. *medicina espacial*.

SOMMARIO

Introduzione

Sotto questo esponente viene compreso quell'insieme di conoscenze fisiologiche, mediche e psicologiche concernenti gli effetti del volo nello spazio sull'uomo, la prevenzione dei fenomeni dannosi e alcuni aspetti dell'indispensabile supporto tecnologico.

Anche se non completamente corrispondente a tutti i contenuti scientifici e applicativi, l'espressione *medicina spaziale* è entrata nell'uso internazionale in analogia a quella, più antica, di *medicina aeronautica* (v. AERONAUTICA MEDICINA) dal cui tronco si è staccata a partire dagli anni '50, cioè da quando è stato possibile inviare esseri viventi nello spazio prossimo (a distanze di qualche centinaio di chilometri dalla superficie terrestre) o sulla Luna. Sono stati raccolti molti dati di interesse biologico e medico, dapprima attraverso l'osservazione dei fatti più evidenti connessi a questa nuova condizione, poi mediante una sperimentazione sempre più approfondita e mirata. Si è così configurato un quadro degli effetti del volo spaziale sugli organismi viventi che, pur essendo finora limitato a periodi intorno a 1 anno e a orbite circumterrestri e lunari, appare nel suo insieme attendibile e tale da far ritenere possibile l'estensione delle attività spaziali dell'uomo a tempi e distanze maggiori.

Il volo nello spazio comporta essenzialmente tre ordini di fenomeni: la necessità di vivere in un ambiente a tenuta di gas e confinato; l'esposizione a dosi relativamente elevate di radiazioni ionizzanti e non; gli effetti della microgravità sui vari organi e apparati, che rappresentano per gli esseri terrestri un fenomeno del tutto nuovo, non ripetibile al suolo e determinante per la vita e l'operatività dello «spazionauta».

Nella trattazione che segue si cercherà di contenere il più possibile l'esposizione degli aspetti tecnologici (peraltro molto interessanti) e quella delle ipotesi esplicative fondate su risultati singoli e/o controversi.

Ambiente del volo spaziale

Il volo nello spazio avviene praticamente al di fuori dell'atmosfera terrestre, anche nel caso delle orbite con perigeo non elevato, per cui tutti i veicoli destinati al trasporto di viventi devono essere ermeticamente chiusi e contenere una miscela gassosa (o anche O_2) di composizione, pressione e temperatura adeguate. Inoltre, devono proteggere dalle radiazioni infrarosse (termiche) che colpiscono le parti esposte al sole e dall'elevata dispersione di calore delle parti in ombra, dai raggi U.V. non trattenuti dall'ozonosfera (v. OZONO) e, in misura purtroppo ancora assai modesta, dalle radiazioni ionizzanti solare e cosmica (v. sotto; v. anche: COSMICI RAGGI; RADIOBIOLOGIA; RADIOPROTEZIONE).

L'atmosfera di O_2 al 100% e alla pressione da circa 250 a 350 mmHg (= 33 ÷ 46 kPa) impiegata nelle prime capsule statunitensi e nello Skylab è stata abbandonata per motivi di sicurezza (un eventuale incendio si propaga più velocemente) e in considerazione degli effetti dannosi di un'iperossia protratta, anche se modesta (fu ritenuta responsabile della diminuzione del numero degli eritrociti osservata su qualche equipaggio; può facilitare la formazione di radicali liberi; aumenta la radiosensibilità). Attualmente si adopera una miscela di O_2 e N_2 nelle stesse proporzioni dell'aria e alla pressione media di 760 mmHg (101 kPa),

Digitized by Google

rigenerata mediante filtraggio, fissazione della CO_2 e delle molte sostanze gassose e volatili eliminate per via cutanea, respiratoria o intestinale, alla quale vengono aggiunti automaticamente l'O_2 consumato e il vapore acqueo trattenuto dai filtri. Sostanze impiegate di regola per ossidare o fissare i composti organici (e legare CO_2) sono il LiO_2, LiOH, resine a scambio ionico, carboni attivati. La circolazione è assicurata da pompe, in quanto, in microgravità, mancano i moti convettivi che avvengono sulla Terra (v. sotto: *cenni di fisiologia gravitazionale*). Appositi sensori e sistemi omeostatici assicurano la costanza delle caratteristiche di questa atmosfera artificiale (che sono anche teletrasmesse al suolo), sì che la CO_2 è sempre $< 0,5\%$; l'CO < 100 ppm; l'$O_x < 0,05$ ppm e così via. L'umidità relativa è fra il 50 e il 60%, la temperatura oscilla tra i 20 e 24 °C, ma è regolabile a volontà da 11 a 27 °C se richiesto da particolari esperimenti.

Veicoli, cabine, equipaggiamenti a pressione

Lo sviluppo dell'astronautica (o cosmonautica o spazionautica, come ci sembra più corretto) è contrassegnato da due tendenze apparentemente opposte ma in realtà aventi lo stesso scopo: costruire razzi vettori sempre più grandi, potenti e multipli e parallelamente impiegare o creare materiali, apparecchiature di bordo e strumenti sempre più leggeri, minuti e sicuri (leghe metalliche, polimeri, fibre di vetro e di carbonio, microelettronica, etc.) in modo da consentire il lancio di veicoli di maggiori dimensioni e migliore attrezzatura. Considerando solo gli aspetti di interesse medico, ricordiamo che i propellenti liquidi finora usati sono tutti di maneggio rischioso: l'O_2 e l'H_2, poiché sono allo stato liquido (rispettivamente a temperature inferiori ai -253 e -183 °C); la dimetilidrazina asimmetrica, il perossido di azoto e altri comburenti e ossidanti perché liberano vapori tossici. Il caricamento dei serbatoi richiede perciò tecniche e cautele speciali.

U.S.A. e U.R.S.S. hanno attuato dall'inizio degli anni '60 una serie di progetti con audace e rapida progressione: dagli storici voli di Yuri A. Gagarin (Vostok-1, 12 aprile 1961, 1 orbita) e di Gherman Titov (Vostok-2, 6 agosto 1961, 17 orbite), alle 3 orbite del volo di John Glenn, Jr. (Mercury-Friendship-7, 20 febbr. 1962); dal volo di Valentina Tereshkova (Vostok-6, 16 giugno 1963, quasi 3 giorni in orbita) alle prime brevi attività extraveicolari di Alexei Leonov (Voskod-2, 18 marzo 1965, 12 minuti) e di Edward H. White, II (Gemini-4, 3 giugno 1965, 36 minuti); dalle complesse manovre di avvicinamento e di aggancio di due veicoli (Soyuz e laboratori Salyut; Gemini 6a-Gemini 7 con permanenza di 2 settimane di quest'ultimo in orbita) ai primi voli di lunga durata (programma Skylab: il 3° volo, di Gerald P. Carr, Edward Gibson e William Pogue si svolse dal 16-11-1973 all'8-2-1974, in un veicolo di ben 368 m^3 di volume utile; programma Soyuz-Salyut: la 5ª missione, di A. Berezovoy e V. Lebedev si svolse dal 13-5-1982 al 10-12-1982); dalla storica prima impronta umana sulla Luna (di Neil Armstrong, comandante l'Apollo XI, e di Edwin Aldrin; attesi in orbita lunare da Michael Collins: 16-7/24-7-1969) allo svolgimento, sino alla fine del 1972, del complesso programma di esplorazione del nostro satellite naturale.

Un passo decisivo per la trasformazione di singole imprese eccezionali in una regolare attività scientifica, industriale e militare nel «quarto ambiente dell'uomo» è rappresentato dall'attuazione da parte della NASA di uno *Space Transportation System*, nel quale un traghetto, lo Shuttle, parte con la spinta di razzi a propellente liquido e solido e atterra planando con il suo carico intatto, e può essere rifornito e riutilizzato per molte missioni.

Questa seconda generazione di veicoli è idonea anche al trasporto di persone non particolarmente allenate e con modesti requisiti fisici quali sono gli scienziati e i tecnici di età avanzata: infatti, il carico gravitoinerziale alla partenza e al rientro non supera $+3G_x$ e $+1,2G_z$ (v. AERONAUTICA MEDICINA, *effetti fisiopatologici delle accelerazioni in volo*). Inoltre, il volume abitabile è passato dai 6 m^3 del veicolo Apollo — per 3 persone — ai 65 m^3 dei locali di comando e soggiorno dello Shuttle più i quasi 36 m^3 dello Spacelab — per un massimo di 8 persone. Dimensioni analoghe hanno i maggiori veicoli sovietici non ricuperabili totalmente. L'acquisizione di una discreta cubatura ha migliorato notevolmente confort e igiene dell'equipaggio e attenuato gli inconvenienti di ordine psicologico del protratto confinamento e dell'inevitabile limitazione della privatezza. Si tornerà sull'argomento per gli aspetti connessi alla microgravità.

La regolazione omeostatica del microclima è stata perfezionata e sono stati escogitati vari espedienti e mezzi per consentire lo svolgimento di ricerche anche complesse con il minimo ostacolo ambientale.

Un cenno meritano gli equipaggiamenti a pressione (combinazioni o tute pressurizzate) di derivazione aeronautica, che servono per la sicurezza dell'equipaggio in caso di decompressione accidentale della cabina o per lo svolgimento di attività fuori di questa, come è avvenuto sistematicamente nell'esplorazione lunare.

In questo secondo caso, l'indumento è più robusto, formato da molti strati coibenti, riflettenti e protettivi; le diverse parti di cui è costituito (casco, veste, maniche, guanti, pantaloni e stivali) sono collegate con anelli rigidi a tenuta di gas e scorrevoli reciprocamente a livello delle articolazioni scapolomerale, radiocarpica e ileofemorale. Pur con questi e altri accorgimenti, l'equipaggiamento, pressurizzato a 220 ÷ 300 mmHg (30 ÷ 40 kPa), oppone una sensibile resistenza ai movimenti, ne limita alquanto l'ampiezza e influenza la postura (v. sotto: *attività extraveicolare*).

L'elevato isolamento termico ha imposto la presenza, negli strati interni, di una rete di tubicini nei quali è fatta circolare acqua che trasporta il calore metabolico verso un radiatore posto nel grosso zaino che correda l'indumento (se la temperatura esterna supera quella corporea, parte dell'acqua evapora sottraendo calore) e contiene bombole di O_2 compresso, filtri al LiOH e un sistema, alimentato da batterie, per far circolare il gas e sostituire quello consumato. Il soggetto può controllare pressione e portata e aumentarla secondo necessità entro certi limiti. Il sistema consente anche il calcolo della spesa energetica complessiva in un tempo definito.

Il passaggio brusco dalla respirazione di aria alla pressione di 1 atm a quella di O_2 alla pressione di circa 220 mmHg comporta il rischio della sindrome da decompressione subatmosferica (aeroembolismo, v. AERONAUTICA MEDICINA). Per evitare ciò Hills ha proposto che nelle stazioni spaziali l'atmosfera sia 30% O_2 e 70% N_2 alla pressione totale di 450 mmHg, il che presenta anche evidenti vantaggi tecnologici.

Cenni di fisiologia gravitazionale

La gravità è un fattore ambientale che ha rappresentato, e rappresenta, una condizione permanente e onnipresente sulla Terra, influenzante e modellante, più o meno direttamente e manifestamente, tutte le forme di vita a noi note.

Questa forza (che fa parte di quelle deboli della fisica moderna) ha esercitato i suoi effetti sin dall'origine della vita stimolando, con intensità uniforme e direzione e verso differenti a seconda della specie vegetale o animale, tutte le cellule e gli apparati degli organismi complessi, con conseguenti risposte fisiologiche e adattamenti strutturali al carico riguardanti principalmente lo scheletro e l'apparato locomotore in genere. Esistono però, negli organismi vegetali e animali, diversi tipi di sensori specificamente sensibili allo stimolo gravitazionale e alle sue variazioni, i quali forniscono le informazioni necessarie a governare direzione e verso dell'accrescimento del fusto o del caule e delle radici nelle piante e altre loro caratte-

ristiche morfofunzionali e sono alla base della postura, dell'orientamento prossimo, della motilità, delle caratteristiche morfologiche e strutturali e di vari adattamenti e risposte funzionali negli animali terrestri e aerei, con particolare evidenza nei vertebrati.

Anche gli animali acquatici e gli anfibi posseggono sensori gravitazionali che contribuiscono alla guida della navigazione sommersa e della locomozione sul terreno.

Esempi di questi fenomeni si trovano in tutti i campi della biologia. Nel caso dell'uomo, i propriocettori generali e speciali forniscono al S.N.C. un flusso ampio e articolato di informazioni che, di regola, vengono integrate con quelle provenienti da altri organi di senso, sono utilizzate per la postura e il movimento e mantenute a un livello subliminale della coscienza, come avviene per molti fenomeni funzionali della vita vegetativa del nostro organismo. Ma, in analogia a quanto accade quando la normalità di questi ultimi è alterata e i loro segnali raggiungono la soglia della coscienza, anche gli apparati gravitazionali e propriocettivi, sottoposti a stimoli inconsueti per intensità e modalità, scatenano sensazioni intense, spesso disturbanti di per sé, o per i conflitti sensoriali che ne derivano, o per gli effetti che provocano su altre funzioni (illusioni, vertigini, fenomeni neurovegetativi sfocianti spesso nel quadro di una chinetosi manifesta).

Si deve a Galileo Galilei l'osservazione che gli animali di grandi dimensioni hanno le ossa portanti il peso relativamente più spesse rispetto a quelli più piccoli, con arti massicci aventi ampie aree di appoggio. I concetti che egli espresse così acutamente vennero chiamati *principio di similitudine* da D'Arcy Tompson e forniscono un fondamento rigoroso per la definizione quantitativa degli *effetti di scala* in biologia come in ingegneria (particolarmente aeronautica). Nei mammiferi la massa dello scheletro aumenta approssimativamente della potenza 1,1 rispetto alla massa corporea. Sperimentalmente si è visto che la massa minerale dello scheletro è proporzionale, nel ratto, al carico gravitazionale da 0 a 2 g (Pace, 1985).

Si può dire che fino agli anni della I guerra mondiale, l'uomo non aveva avuto che pochissime occasioni di trovarsi esposto a campi gravitazionali maggiori o minori di quello terrestre e queste occasioni erano, per lo più, accidentali, ad es. una caduta da una certa altezza che comportava un breve periodo di assenza di peso e poi un urto al suolo, durante il quale alla gravità terrestre si somma la forza inerziale della brusca decelerazione, che può raggiungere valori di picco di centinaia di g (unità della forza di gravità terrestre, v. sotto) gravemente lesivi per l'organismo. Allontanandosi dalla Terra, la forza di gravità diminuisce, ma non è questo il meccanismo della microgravità nel volo spaziale, giacché essa è dovuta essenzialmente alle leggi della dinamica.

Microgravità

Questo stato, denominato variamente (e impropriamente) *zero-G*, *imponderabilità*, *zerogravità*, etc., rappresenta la condizione più tipica del volo nello spazio, irripetibile al suolo se non parzialmente e caratterizzata dall'assenza dei fenomeni dovuti al peso dei corpi. Come è noto, il peso dipende dalla massa e dall'accelerazione di gravità (g = 9,81 m/sec^2 alle nostre latitudini) ed è il principale responsabile del lavoro dei muscoli scheletrici, e in parte di quello del miocardio, nelle varie attività fisiche dell'uomo.

Se altre forze controbilanciano quella gravitazionale, il peso non si manifesta e ciò avviene nei seguenti casi: 1) quando il veicolo, avendo acquistato, grazie alla spinta dei propulsori, l'energia cinetica sufficiente a fargli raggiungere la velocità di fuga (o seconda velocità astronautica: velocità necessaria per sfuggire al campo gravitazionale terrestre, di poco superiore a 11 km/sec), «cade» liberamente nello spazio con moto inerziale; 2) quando al veicolo stesso viene impressa una velocità tangenziale per immetterlo in un'orbita: si origina allora una forza centrifuga radiale, di verso opposto alla gravità: se la velocità

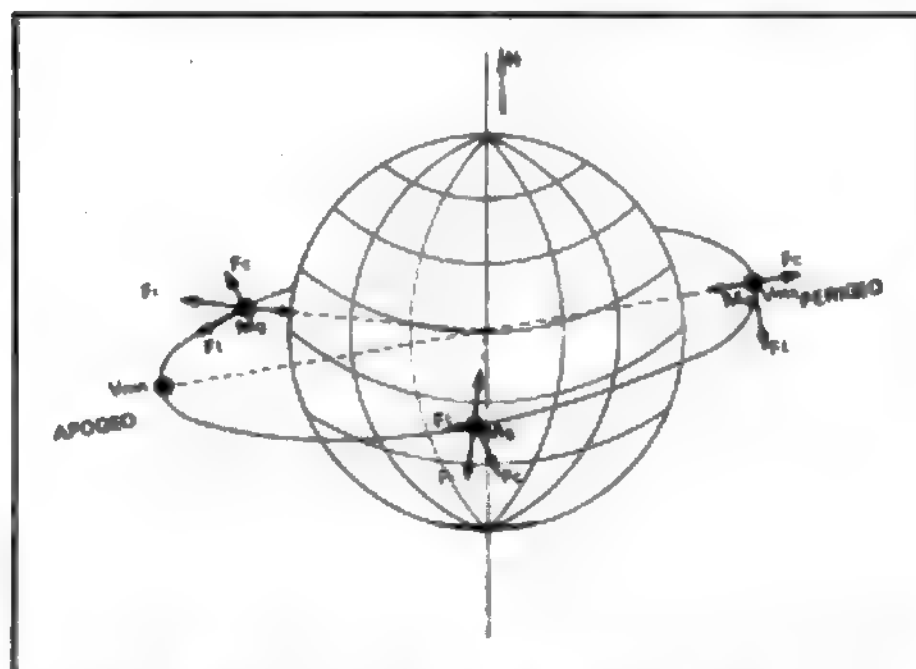



Fig. 1. Schema delle forze agenti su un corpo che percorre una traiettoria ellittica intorno alla Terra. Mg: massa attratta dalla gravità; Fc: forza centrifuga; Ft: forza tangenziale (massima al perigeo - Vmx - e minima all'apogeo - Vmn -); Fi: forza d'inerzia che fa equilibrio in ogni punto alla gravità.

ha il valore di sostentazione planetaria (prima velocità astronautica, che, per un'orbita alla quota di circa 300 km, è intorno ai 7,5 km/sec) le due forze sono in equilibrio e la gravità si annulla sicché la caduta libera continua lungo la tangente. Nel caso di una traiettoria ellittica l'equilibrio è mantenuto dalla variazione della velocità tangenziale, maggiore al perigeo, minore all'apogeo (fig. 1); 3) infine, il veicolo cade ancora (e il termine corrisponde ora al significato abituale) quando si riduce la velocità, la sostentazione planetaria diminuisce e ha inizio la discesa al suolo. Il peso torna a manifestarsi sempre più completamente durante la progressiva decelerazione provocata dall'attrito con l'atmosfera, tanto da superare anche di varie volte il proprio valore terrestre.

Va chiarito che si parla di microgravità perché l'assenza di peso è completa solo in corrispondenza del centro di massa dei corpi, mentre in punti più o meno lontani da esso si hanno accelerazioni da 10^{-5} a 10^{-4} g (e occasionalmente superiori per effetto di determinati movimenti degli occupanti o di altre masse) e che le proprietà inerziali di qualsiasi massa rimangono immutate, con tutte le conseguenze fisiche e fisiologiche dei moti relativi entro l'organismo e di questo entro il veicolo.

La microgravità provoca effetti fisici concernenti l'ambiente e il lavoro nel volo spaziale: cessano i movimenti convettivi dei fluidi normalmente dovuti a variazioni di densità; i solidi e i liquidi sospesi non sedimentano; nei liquidi le forze di coesione riducono l'area dell'interfaccia vapore-liquido e quest'ultimo assume la forma sferica; liquidi immiscibili rimangono in dispersione per tempi superiori a $3,6 \cdot 10^5$ rispetto a quelli terrestri; il velo liquido formato da soluzioni tensioattive e la schiuma sono molto più stabili; adesione e attrito provocano fenomeni diversi e prevalgono altre forze; l'ebollizione è alterata; gli oggetti non fissati levitano disordinatamente; è impossibile esercitare una trazione o un'azione torcente (per es., avvitare) se non si è ancorati alla struttura sulla quale si opera etc. Gli *effetti fisiologici* e *fisiopatologici* maggiormente studiati sono a carico della circolazione del sangue, della distribuzione dei liquidi e dell'equilibrio idroelettrolitico; del metabolismo di alcuni tessuti (osseo e muscolare scheletrico, miocardico); della funzione dei recettori vestibolari e di altri sensori e nuclei nervosi re-

sponsabili dell'equilibrio, dell'orientamento prossimo, della postura e della coordinazione dei movimenti. Alcuni di questi effetti sono diretta conseguenza della cessazione della forza-peso e di quella idrostatica, altri dipendono da modificazioni funzionali (e talora morfologiche) di tipo adattativo e transitorie, che intervengono, più o meno precocemente, dall'inizio del volo e che, in qualche caso, possono regredire nel corso di questo.

In proposito è da meditare il fatto che l'uomo (animale eretto e quindi dotato di efficaci sistemi di regolazione ortostatica) disponga, nella mirabile ridondanza delle sue funzioni e strutture, anche di quelle in grado di consentire un sufficiente adattamento alla microgravità, almeno per i tempi e le condizioni finora esplorati.

Metodi di simulazione della microgravità

Lo stato di microgravità è molto difficile da simulare al suolo nella sua completezza per tempi sufficienti a studiarne gli effetti fisiopatologici: nel volo parabolico non dura più di 30-40 secondi e i vari espedienti attuati verso la fine degli anni '50 da T. Lomonaco, A. Scano, L. Fabris e coll., quali la *torre* e l'*asse di subgravità* consentivano tempi ancora più brevi o presentavano, rispettivamente, problemi di meccanica. Invece, metodi ancora impiegati, quali l'immersione in acqua (proposta da Margaria) o il clinostatismo orizzontale protratto con minima mobilità, o il più recente clinostatismo con inclinazione di 3-12° verso il basso della parte superiore del corpo, permettono studi di lunga durata, fino a molti mesi, ma hanno validità limitata, almeno per alcune importanti funzioni. L'ampia diffusione di questi metodi, le ricerche sperimentali attuate nello Spacelab e le molte proposte che giungono agli Enti spaziali testimoniano l'interesse dei cultori delle discipline biomediche nei confronti di questo nuovo e versatile strumento di indagine.

Effetti sulla funzione cardiovascolare e sulla distribuzione dei liquidi

Riguardano il cuore, i vasi, il sangue e altri liquidi dell'organismo. Indirettamente vi intervengono l'apparato respiratorio e i sistemi nervoso e ormonale con le loro complesse interrelazioni.

Nella valutazione e interpretazione dei fenomeni che verranno sinteticamente esposti è necessario tener presente i fatti seguenti.

1) In non pochi casi i risultati riguardano un piccolo numero di soggetti, scarsamente omogenei, con proprio orientamento neuroendocrino e in condizioni non uguali (attività svolta, alimentazione, medicazione, etc.).

2) Tensione psicologica, emozioni di diversa risonanza affettiva, confinamento protratto, monotonia di ambiente e di lavoro e fatica psicofisica possono avere influenzato alcuni parametri obiettivi; inoltre, il «mal di spazio» provoca forti disturbi neurovegetativi.

3) Le contromisure adottate fin da quando le dimensioni dei veicoli lo hanno consentito hanno influenzato profondamente gli effetti cardiocircolatori correggendo i maggiori squilibri. Ci riferiamo principalmente ai vari programmi di esercizi fisici, per lo più vigorosi e protratti; all'applicazione periodica di una depressione da 20 a 40 mmHg (*Lower Body Negative Pressure*, LBNP) sul corpo al di sotto del livello diaframmatico; alla respirazione a pressione positiva di circa 10 cmH_2O prospettata da E. H. Wood (1984); all'integrazione alimentare con potassio, α-tocoferolo, ac. ascorbico; all'assunzione di farmaci (certamente antichinetosici, tra i quali la scopolamina, ma anche antistaminici, tranquillanti minori, etc.).

Spostamento dei liquidi nell'organismo

Facciamo precedere l'esposizione di questo fenomeno poiché è necessaria alla comprensione degli effetti che direttamente o indirettamente esso provoca. I risultati che seguono concernono principalmente i voli di lunga durata (Skylab 4, Salyut 6) e si fondano su metodi obiettivi. Le ricerche in questa direzione sono state suggerite da alcune osservazioni dei primi astronauti, denuncianti nell'insieme un notevole spostamento del sangue e di altri liquidi dalle regioni podaliche a quelle cefaliche dovuto alla scomparsa dell'effetto idrostatico: turgore del volto e del collo, con cute pastosa, palpebre ispessite, lieve protrusione dei bulbi oculari; sensazione di «pienezza» del capo che poteva giungere a cefalea, mucosa rinofaringea iperemica con voce nasale; vene giugulari, frontali e temporali turgide. Dal lato opposto, assottigliamento degli arti inferiori, già rilevabile alla semplice osservazione, ma non aumento di volume di quelli superiori. Il quadro di regola permane con modiche oscillazioni durante tutto il volo e nei primissimi tempi dopo il rientro.

Nella maggior parte dei soggetti questo spostamento di liquidi è seguito da loro maggiore eliminazione urinaria e/o minore introduzione spontanea, che portano a una perdita di 2-4 kg di massa corporea (fig. 2).

Speciali tecniche di documentazione fotografica hanno permesso un primo esame quantitativo; risultati più precisi sono stati ottenuti, specialmente da Thornton (1986), con un'apposita tecnica pletismografica elettronica, registrando al suolo e in volo il perimetro della coscia (a 4 livelli) e della gamba (pure a 4 livelli), dal quale è stato calcolato il volume. Si è così visto che il maggior spostamento di liquido segue un andamento esponenziale, essendo praticamente completo entro 10 h dal lancio, dopo di che si stabilizza conservando una leggera pendenza per il resto della missione (fig. 3). La variazione di volume totale di ambedue gli arti inferiori è in media del 12,7%, che corrisponde a uno spostamento di circa 2 l. La parte maggiore spetta alla coscia (780 ml rispetto ai 316 sottratti alla gamba, cioè il 13,8% rispetto al 10,5%). Anche la dinamica del recupero del volume dopo il rientro è di tipo esponenziale, con tempi assai più brevi — circa 90 min — come avevano calcolato, sui dati dello Skylab, Ascenzi *et al.* (1981). Il ripristino è incompleto, mancando poco più di 370 ml al valore prima del volo, e occorrono molti giorni perché si completi. Una conferma indiretta dell'iperemia nelle regioni superiori è data dalla documentata diminuzione della capacità vitale che, nell'equipaggio dello Skylab 4, diminuì in volo, mediamente, del 5% (un valore non dissimile da quello osservabile passando dall'orto- al clinostatismo in normale gravità) per ricuperare entro le primissime ore dal rientro. Pertanto, la ridistribuzione dei liquidi corporei avviene più rapidamente nel ritorno alla gravità terrestre e probabilmente la frazione della variazione di volume a lento calo e ripristino è in rapporto con l'ipotrofia tessutale e il successivo anabolismo.

Questo gruppo di ricerche ha messo in evidenza che l'aumento della diuresi (quando c'è) non appare prima del 2° giorno di volo e può aversi anche in presenza di un livello anormalmente alto di ADH. Ciò induce a pensare che altre regolazioni intervengano a determinare un nuovo equilibrio idrico, in particolare il fattore natriuretico atriale, la cui increzione dovrebbe essere stimolata dalla distensione delle pareti atriali, di cui abbiamo evidenze indirette, anche se le misure della pressione venosa centrale ripetute in volo da Kirsch (1984) non hanno dimostrato aumenti di questa grandezza e semmai una lieve tendenza alla diminuzione; ma l'A. giustamente rileva che esse furono eseguite dopo quasi un giorno di microgravità.

Effetti sul cuore

La *frequenza cardiaca* ha presentato risposte notevolmente diverse in rapporto alla fase e alla durata del volo, alle attività svolte e alle influenze psicologiche sopra ricordate. Riteniamo che il suo variabile andamento dipenda più dalle vicende del volo che dalla microgravità come tale. Il comportamento più comune nelle missioni di lunga durata appare essere un lieve aumento non significativo a

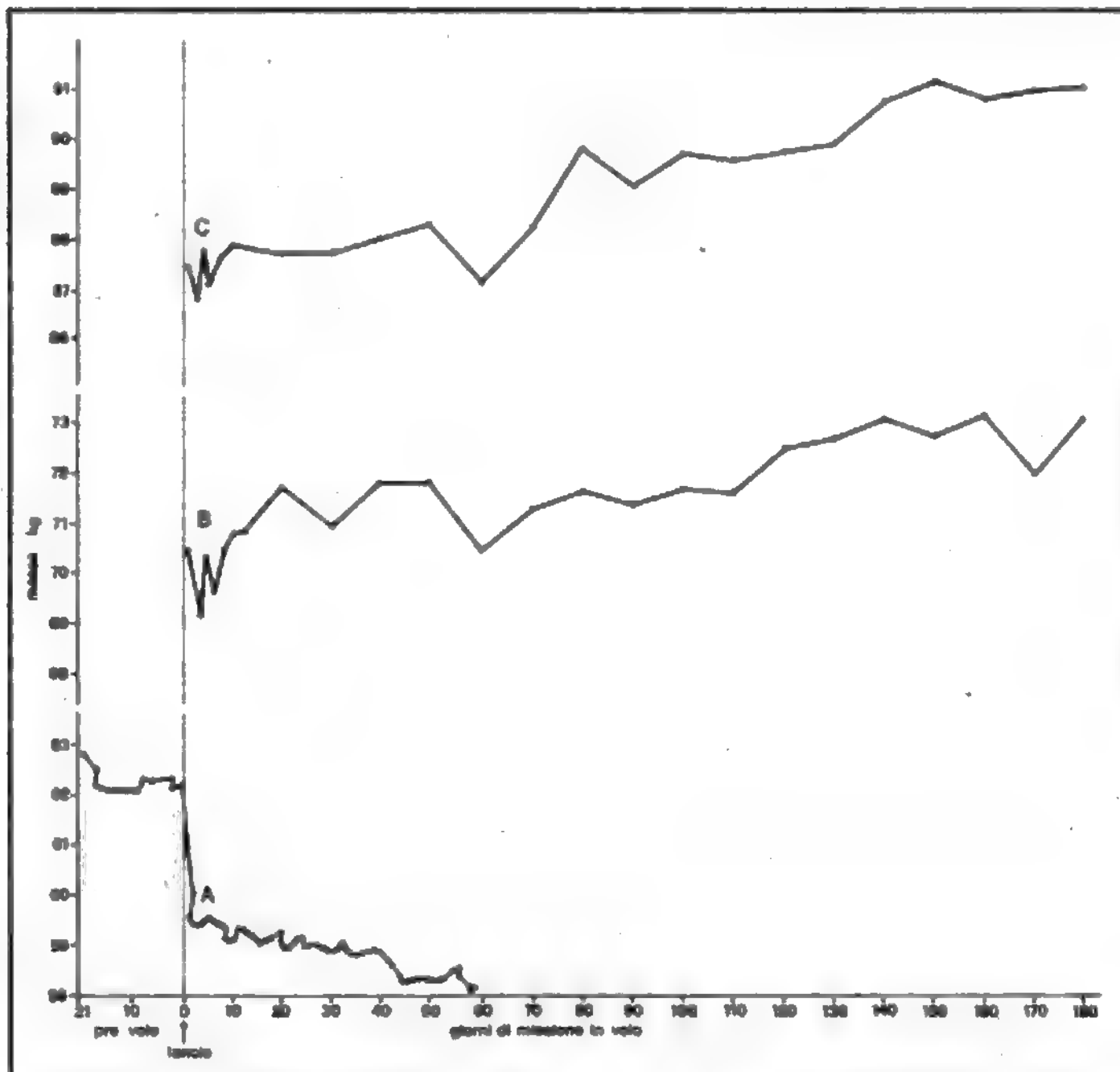
Fig. 2. Variazioni di massa corporea registrate: A) su un membro dell'equipaggio dello Skylab 3 (volo di 60 giorni); B) sul comandante e, C) sull'ingegnere di volo del veicolo Soyuz 4 (volo di 180 giorni). Il primo tracciato è un esempio di un andamento fortemente negativo del peso corporeo anche verso la fine della missione; il secondo e il terzo dimostrano il rapido decremento di peso che si osserva sempre nei primissimi giorni di esposizione alla microgravità e l'aumento successivo attribuibile a una maggiore assunzione di cibo. (*Rispettivamente da W. H. Thornton, 1977 e da O. G. Gazenko, 1981*).

riposo (+ 25% nella fase di lancio e nelle primissime ore di volo, con altro picco precedente il rientro). I dati di A. Scano *et al.* (1984) su 4 soggetti di età da 35 a 53 anni depongono per una modica diminuzione di frequenza durante un volo di 10 giorni (tab. I), fatto osservato anche nello Skylab 2 e 3 e nelle ricerche di V. V. Parin sui primi cosmonauti sovietici, nonché su primati non umani. Durante il sonno spontaneo si ha la fisiologica bradicardia e al risveglio l'aumento è maggiore.

Fig. 3. Volume della gamba durante il volo di 180 giorni del veicolo Soyuz 4. A: comandante; B: ingegnere di volo. La linea sottile corrisponde al valore medio sulla Terra. (*Da O. G. Gazenko et al., 1981*).

I dati disponibili concernenti la *gettata sistolica e cardiaca* sono alquanto discordi: subito dopo il volo di 84 giorni due membri dell'equipaggio dello Skylab 4 (studiati con metodo ecocardiografico) presentarono una diminuzione della gettata del ventricolo sinistro da circa 140 (*sic*) a 120 ml e il ritorno al valore iniziale avvenne in circa 1 mese. Poiché risultava diminuito anche il volume telediastolico, la gettata venne calcolata in funzione di questo e i valori prima e dopo il volo si corrisposero. Il terzo soggetto, che aveva prima del volo un valore più vicino alla norma (100 ml), non presentò praticamente variazioni.

Con lo stesso metodo, Pourcelot *et al.* (1982) hanno potuto studiare durante il volo il loro unico soggetto: questi presentò un aumento di gettata del 20% in 4ª giornata; poiché anche la frequenza cardiaca era modicamente aumentata, la portata cardiaca risultò aumentata del 40%, per scendere a + 20% nel 6° giorno e rimanere tale anche il 2° e 3° giorno dopo il rientro. La portata media dell'eiezione sistolica aumentò del 30% circa. Questi AA. hanno attuato un ingegnoso espediente, impedendo, con manicotti pneumatici posti intorno alla radice delle cosce e gonfiati a 40 e 60 mmHg, l'iperafflusso di sangue venoso all'atrio destro: diminuirono così gettata sistolica e cardiaca (− 20%) e volume ventricolare telediastolico senza variazioni di frequenza.

Con metodo reopletismografico Gazenko e coll. (1981) hanno trovato nei 2 cosmonauti rimasti in volo per 185 giorni un lieve aumento della portata, praticamente in rapporto con quello della frequenza (da 65 a 75 in media nel comandante e da 55 a 65 nell'ingegnere nei primi 2 mesi circa di volo). Però Yegorov *et al.* in ricerche precedenti avevano trovato lieve diminuzione della gettata sistolica.

Digitized by Google

TAB. I. ANDAMENTO DELLA FREQUENZA CARDIACA NEL VOLO DI 10 GIORNI DELLO SL-1
(da Scano *et al.*, 1984)

Condizione	B.L.			U.M.			R.P.			O.G.			Valori medi		
	Rip.	Es.	Rist.	Rip.	Es.	Rist.	Rip.	Es.	Rist.	Rip.	Es.	Rist.	Rip.	Es.	Rist.
F-11	61	138	72	66	144	80	76	114	79	64	120	75	66,75	129,0	76,5
F-1	66	138	78	57	114	66	58	140	69	69	108	78	62,5	125,0	72,75
Volo	53		57	47	60?	52	69		79	67		72	59,0		65,0
R + 0	67	162	67	56	140	73	86	160	101	85	147	91	73,5	152,25	83,0
R + 6	56	85	65	60	75	55	78	120	87	68	120	73	65,5	100,0	70,0

F-11 = 11 giorni prima del volo.
F-1 = il giorno precedente il lancio.
R + 0 = il giorno del rientro al suolo.
R + 6 = 6 giorni dopo il rientro.

Rip. = riposo; Es. = subito dopo l'esercizio; Rist. = ristoro.

Secondo risultati dell'esame ecocardiografico, si avrebbe in volo, dopo un lieve decremento il 2° giorno, un lieve aumento del volume ventricolare telediastolico, maggiore intorno al 4° giorno, minore il 6°. Con metodo elettropletismografico sono stati messi in evidenza una diminuzione statisticamente significativa del tempo di contrazione e di rilasciamento isometrici e aumento del tempo di riempimento rapido.

L'*elettrocardiogramma* è stato il primo dato fisiologico registrato e teletrasmesso al suolo e nell'insieme ha dimostrato assenza di variazioni dell'eccitabilità e conducibilità miocardiche (V. V. Parin, 1965). Episodi di aritmia extrasistolica sono stati descritti nell'equipaggio dell'Apollo XV (polso bigemino, contrazioni atriali premature) e sono stati attribuiti a diminuzione della potassiemia legata alle perdite di liquido nella fase iniziale del volo. Ciò ha portato all'adozione di diete ricche di K^+ prima e durante il volo.

Accurate ricerche vettocardiografiche a riposo, durante esercizio e durante LBNP sono state effettuate sugli equipaggi delle 3 missioni dello Skylab, dimostrando modesto aumento del vettore del QRS con incremento progressivo in volo su 6 dei 9 membri (in alcuni già prima del volo) e aumento di durata dell'intervallo PR a riposo, ma non nell'esercizio, in 6 su 9, senza mai superare il limite di 0,2 sec. Non ci furono mai anomalie del segmento ST o altre che deponessero per sofferenze, ma solo, occasionalmente, aritmia: multiple pulsazioni ventricolari ectopiche in 1 soggetto durante l'esercizio e, in un altro, 21 giorni dopo il rientro. Episodi di extrasistoli ventricolari sporadiche sono comparsi durante un lungo periodo di attività extraveicolare.

La prova di decompressione della metà inferiore del corpo, LBNP, provocò in volo un aumento di frequenza cardiaca leggermente superiore ai valori corrispondenti prevolo.

Gli aumenti di frequenza furono: 20% prevolo, 50% all'inizio del volo, 42% al 25° giorno della missione, 40% al 58° giorno (solo 6 persone), 43% alla fine e 54% subito dopo il rientro.

Per studiare le *dimensioni del cuore* sono stati sistematicamente eseguiti da ricercatori della NASA radiogrammi standard del torace prima e dopo il volo ed è stato calcolato il rapporto fra l'area del cuore e quella del torace (C/T), che risultò diminuito, specialmente subito dopo voli di 3 giorni, ma non modificato dopo voli di 12 ÷ 14 giorni. Sugli equipaggi degli Skylab 2, 3 e 4 il rapporto risultò diminuito lievemente, ma in modo significativo, e tornò ai valori prevolo in 4-5 giorni anche se con notevoli differenze individuali. Queste modificazioni concernono ambedue le fasi del ciclo cardiaco e non sembrano influenzate dalla durata del volo. Interessante la correlazione fortemente negativa ($r = -0,91$) fra il decremento postvolo delle dimensioni sistoliche (diametro trasverso) e l'aumento della frequenza cardiaca provocato dalle prove di LBNP. Misure ecocardiografiche eseguite prima e subito dopo il volo di 84 giorni, oltre alla diminuzione del 15% del volume telediastolico del ventricolo sinistro in 2 su 3 soggetti e a una diminuzione della massa stimata dell'8%, non dimostrarono variazioni del setto e della parete posteriore del ventricolo stesso. Da rilevare che in questi voli si impiegava un'atmosfera di O_2 alla pressione di 170 mmHg. Nella missione 51-G francosovietica, il gruppo di Pourcelot ha eseguito esami ecocardiografici e Doppler su 2 astronauti, rilevando lievi aumenti dei volumi e della portata cardiaci durante il periodo iniziale di microgravità, seguiti da diminuzioni (− 15%) di questi parametri durante il resto del volo, senza alterazioni funzionali.

Fenomeni circolatori

Sono stati esplorati con metodi semiquantitativi: secondo i dati reografici dei ricercatori russi, il *flusso pulsatorio* dei vasi encefalici aumentò alquanto nei primi mesi, con asimmetria fra i 2 emisferi e comparsa di onde venose, per tornare normale verso il 3°-4° giorno di volo; diminuì per tutto il volo negli arti inferiori e restò costante o aumentò nell'avambraccio. La pletismografia a occlusione dimostrò la diminuzione della *pressione venosa* negli arti inferiori e l'aumento in quelli superiori e nelle giugulari, sicché il tipico gradiente di pressione scomparve o diminuì notevolmente. Secondo Gazenko *et al.* (1981) nei soggetti esaminati la pressione diminuì da 22, e rispettivamente 32, mmHg al suolo (ma non è detto a quale livello dell'arto e in quale postura) a 7,5 e 12,5 mmHg in volo. Vi sarebbe un corrispondente decremento del tono delle pareti venose. Gli accurati esperimenti eseguiti dal gruppo di K. Kirsch mediante registrazione della pressione della vena antecubitale con gli accorgimenti posturali atti a equipararla alla pressione centrale hanno dimostrato (su 2 soggetti dello Spacelab) che essa scende da circa 10, e rispettivamente 15, cmH_2O a circa 5 cmH_2O nelle prime misure eseguite, cioè alla 22ª ora di microgravità e presenta piccole variazioni nei giorni successivi.

Questo reperto apparentemente strano è invece bene spiegabile se si tiene presente che il processo di migrazione dei liquidi e i meccanismi di compenso fino a un nuovo equilibrio sono altamente dinamici e che, quindi, nelle primissime ore di volo po-

Digitized by Google

trebbe esserci un consistente aumento della pressione venosa centrale, che cesserebbe non appena il liquido lascia lo spazio intravascolare (l'ematocrito passa da 43 a 46) e si instaura un bilancio idrico negativo.

L'andamento della pressione arteriosa omerale tende ad aumentare nei valori sistolici e a diminuire nei diastolici; questo secondo reperto sembra più costante, ma si tratta sempre di variazioni assai modeste. L'esercizio fisico ha provocato le risposte consuete. È stato descritto un aumento della velocità di propagazione dell'onda pulsatile lungo l'aorta.

Durante la prima missione dello Spacelab (28 nov.-8 dic. 1983) è stato effettuato un esperimento di *balistocardiografia* (BCG) tridimensionale (Scano *et al.*, 1984) che aveva lo scopo principale di registrare sui quattro scienziati-astronauti prima, durante e dopo lo stato di microgravità, il balistocardiogramma (v. BALISTOCARDIOGRAFIA) secondo i 3 assi corporei, cioè quelle minime accelerazioni impresse a tutto l'organismo dalla contrazione ventricolare e dal movimento del sangue nelle grandi arterie. Si tratta di un metodo poco noto di esplorazione funzionale cardiovascolare per il quale l'assenza di peso (e, conseguentemente, la possibilità di prelevare il segnale BCG direttamente dal soggetto liberamente levitante) rappresentava una condizione nuova e teoricamente ideale di studio (fig. 4). I risultati hanno dimostrato interessanti e significative modificazioni quantitative e qualitative delle onde sistoliche del BCG non soltanto fra la condizione terrestre e quella spaziale, ma anche durante il corso di quest'ultima (9 giorni).

Fig. 4. Il Dottor Ulf Merbold, scienziato di volo della 1ª missione Spacelab, esegue un esercizio fisico di 3 min con gli arti superiori, nel programma sperimentale di balistocardiografia tridimensionale in microgravità effettuato da A. Scano *et al.* nel 1983. Sono visibili le cinghie e le bretelle che fissavano i 3 sensori accelerometrici al dorso, gli elettrodi per una derivazione elettrocardiografica e, a lato della coscia destra, la scatola di alluminio contenente amplificatori, registratore a nastro a 4 piste e batterie. Sul pavimento si osservano le zone a griglie triangolari e le staffe per fissarsi ai vari posti di lavoro a mezzo di appositi calzari. (*Foto NASA*).

Effetti sugli organi di senso e sulla coordinazione sensomotoria

Come è noto, postura (v.), equilibrio (v.), orientamento (v.) e coordinazione sensomotoria sono per la massima parte dipendenti da un complesso di strutture sensoriali e nervose funzionalmente integrate, e variamente influenzate dalla gravità, grazie alle quali l'organismo può regolare con precisione i suoi rapporti statici, dinamici e operativi rispetto alle coordinate dell'ambiente terrestre. Le funzioni primarie per queste regolazioni sono svolte dai propriocettori, specialmente vestibolari, e dalla vista, ma certamente l'informazione proveniente per vie collaterali dai centri motori e quella tattile contribuiscono alla formazione e conservazione di modelli percettivo-motori «normali», ai quali, di volta in volta, i centri comparatori fanno riferimento. L'esperienza così acquisita e memorizzata è in costante relazione con la gravità e con le conseguenti nozioni di «verticale», «sopra e sotto», «peso», «caduta».

Mal di spazio

La cessazione di questi riferimenti in microgravità provoca illusioni e disturbi, che sono stati indicati con l'espressione generica di *mal di spazio* (o *space adaptation syndrome*, L. R. Young). Essi compaiono almeno nella metà dei soggetti, quasi immediatamente nell'entrare in orbita; possono essere modesti oppure così accentuati da impedire ogni attività. Si attenuano, di regola, dopo il 3°-4° giorno (e/o con uso di farmaci) ma possono ricomparire saltuariamente nel corso di voli protratti e dopo il ritorno alla gravità terrestre.

Il quadro tipico consiste nell'illusione di posizione invertita, di anomali spostamenti di oggetti e delle pareti, che sembrano allontanarsi o deformarsi, di disorientamento, di perdita della rappresentazione normale del proprio corpo (fenomeni presenti nella quasi totalità dei soggetti) di rotolamento e di malessere, che possono cessare anche presto e riaffacciarsi in seguito a movimenti rapidi o al passaggio in locali più ampi del veicolo. Nei soggetti più sensibili la sensazione di malessere è seguita da nausea, salivazione e vomito, singolo o ripetuto nel corso della sindrome «chinetosica», accompagnato talora da sudorazione, pallore, tachicardia. Effetto benefico hanno la limitazione dei movimenti, specialmente del capo, e il sonno spontaneo. Il vomito può avvenire anche improvvisamente, senza segni premonitori (come nel volo parabolico).

I resoconti di varie missioni parlano di rinvii di 24 h o più nello svolgimento del programma a causa del malessere dell'equipaggio, e negli ultimi voli c'è stata la tendenza a far differire l'inizio dell'attività di almeno 12 h e, talora, a interrompere la missione quando i disturbi erano gravi e non dominabili.

Vari meccanismi sono stati proposti per la spiegazione dei fenomeni ricordati, fra i quali l'iperafflusso di sangue con aumento di pressione intravestibolare (non convalidato sperimentalmente) e la possibile decalcificazione degli otoliti (in analogia con quella del tessuto osseo, che però è dovuta alla cessazione del carico). Sono state prospettate almeno 3 ipotesi specifiche: secondo

Digitized by Google

B. B. Yegoranov e G. T. Samarin (1969) una lieve differenza di massa degli otoliti fra lato destro e sinistro, compensata da meccanismi nervosi in presenza della gravità, porterebbe a squilibrio intravestibolare in sua assenza; secondo J. L. Lackner e A. Graybiel (1981) la microgravità causerebbe un decremento del fattore di amplificazione del riflesso vestibolo-oculare orizzontale sicché i movimenti del capo provocherebbero un conflitto visuo-vestibolare; infine, V. Matsuo e B. Cohen (1984), in base a loro osservazioni sulla scimmia, dimostranti che le asimmetrie delle risposte otticocinetiche verticali sono otolitodipendenti, ritengono che la microgravità potrebbe accentuare gli effetti dei movimenti verticali del capo, scatenando i disturbi. Anni fa Margaria pensava a una sorta di «abbagliamento» dei recettori vestibolari in rapporto con le leggi fisiopsicologiche di Weber e di Fechner (ma i recettori ampollari divengono paradossalmente ipoeccitabili e ciò contrasta con un'altra ipotesi sostenuta da Arslan e coll. [1975], che attribuisce i disturbi al fenomeno di Coriolis). Comunque, il conflitto intravestibolare fra i recettori statici e quelli dinamici (cupole dei canali semicircolari) e quello fra le informazioni propriocettive, tattili e visive sono molto probabili e forse intervengono insieme, essendo aggravati, nei soggetti più sensibili, da fattori scatenanti psicologici (ansia, paura, contagio psichico) od organici (disturbi digestivi). Da notare che i movimenti del capo provocano l'innesco o l'aggravamento della sindrome non solo in microgravità, ma anche a 1,8 ÷ 2 g, più facilmente se il soggetto è a occhi aperti (A. L. Lackner e A. Graybiel, 1986).

L'esplorazione funzionale vestibolare non è finora in grado di prognosticare la suscettibilità al mal di spazio: antiche ricerche di T. Lomonaco *et al.* (1957-1962) e di R. Caporale (1962-1965) avevano indicato una maggiore refrattarietà nell'uomo patologicamente e nell'animale chirurgicamente slabirintati. R. J. Leigh e R. B. Daroff (1985) ritengono che lo studio accurato dei vari tipi di movimenti oculari sia un efficace metodo selettivo. Rimane isolata un'originale ricerca di T. Gualtierotti (1965) che depone per un adattamento periferico del vestibolo alla microgravità. L'esperienza, che coinvolge ormai centinaia di uomini, dimostra che la previa attività di volo acrobatico e di paracadutismo, l'addestramento in appositi simulatori, la ripetizione di missioni spaziali, possono migliorare la situazione. È dimostrata l'utilità preventiva e curativa di preparazioni farmaceutiche di scopolamina (anche in cerotti medicati per assorbimento frazionato percutaneo), scopolamina-destroanfetamina solfato, prometazina-efedrina, etc. I loro effetti collaterali (sonnolenza, secchezza delle fauci, disturbo dell'accomodazione, etc.) ne limitano notevolmente l'uso sistematico. Il beneficio può essere solo parziale e varia da un individuo all'altro e da una preparazione all'altra. Sono stati proposti metodi su base psicosomatica, quali il *biofeedback*, lo yoga e altre tecniche addestrative, ma ne ignoriamo i risultati.

Un fatto interessante è emerso durante la 1ª missione dello Spacelab, e cioè la comparsa del nistagmo a seguito della stimolazione calorica (von Baumgarten *et al.*, Scherer *et al.*, 1984), il che dimostrerebbe non vera l'ipotesi secondo la quale lo stimolo sarebbe dato dai movimenti convettivi termici dell'endolinfa nei canali semicircolari, mentre invece esso proverrebbe dalla sia pur minima variazione di volume dell'endolinfa che si esercita in modo asimmetrico sulle cupole dei canali semicircolari.

Un peculiare metodo di addestramento preventivo è stato ipotizzato da D. E. Parker *et al.* (1985) i quali hanno osservato una particolare illusione subito dopo il ritorno al suolo, consistente nel percepire il movimento di rullio, ottenuto con una speciale altalena, come traslazione lineare; il fenomeno è associato all'aumento di movimenti orizzontali dell'occhio ed è stato interpretato come una «persistenza» del diverso effetto della flesso-estensione del capo, e rispettivamente del movimento in avanti e indietro, sugli otoliti, quale si ha in microgravità.

Coordinazione sensomotoria

All'inizio e durante i primissimi giorni di microgravità e dopo il ritorno al suolo (nei voli di lunga durata) sono state descritte modiche alterazioni della coordinazione visivo-motoria e della motricità volontaria; quest'ultima è stata studiata con metodi elettromiografici e cinematici assieme alle risposte motorie e posturali a spostamenti provocati (Clément *et al.*, 1985): si è così dimostrato il disorientamento del soggetto, che si manifesta con una notevole inclinazione del corpo verso l'avanti, fenomeno che scompare lentamente nei giorni successivi grazie alle informazioni visive, le quali sono essenziali per rielaborare il programma motorio. Tutte le modiche alterazioni della coordinazione sono reversibili dopo il rientro e non risultano sequele a distanza di tempo.

L'*atteggiamento posturale* spontaneo di riposo si modifica e tende a somigliare a quello dei primati antropomorfi (fig. 5) a causa della diminuzione del tono della muscolatura estensoria del tronco e degli arti inferiori, probabilmente per decremento del riflesso miotatico antigravitario. Durante il sonno si tenderebbe ad assumere un atteggiamento fetale.

Contrariamente al peso, la *statura* aumenta di qualche centimetro, come dopo una protratta permanenza a letto, per tornare al valore iniziale dopo il ripristino del carico sulla colonna vertebrale.

La *locomozione* è possibile a gravità ridotta (come sulla Luna, dove è circa 1/5 di quella terrestre) ma l'andatura si modifica, la velocità è limitata (Lomonaco *et al.*, 1962; Scano *et al.*, 1966; Margaria *et al.*, 1964; Roth, 1966) e la spesa energetica è influenzata dall'intervento di gruppi muscolari abitualmente non utilizzati. Nel caso di lavori svolti fuori del veicolo (attività extraveicolare, EVA) il maggior dispendio è principalmente in rapporto con la rigidità dell'equipaggiamento pressurizzato e con la singolarità delle manovre e ha anche provocato abbondante sudorazione.

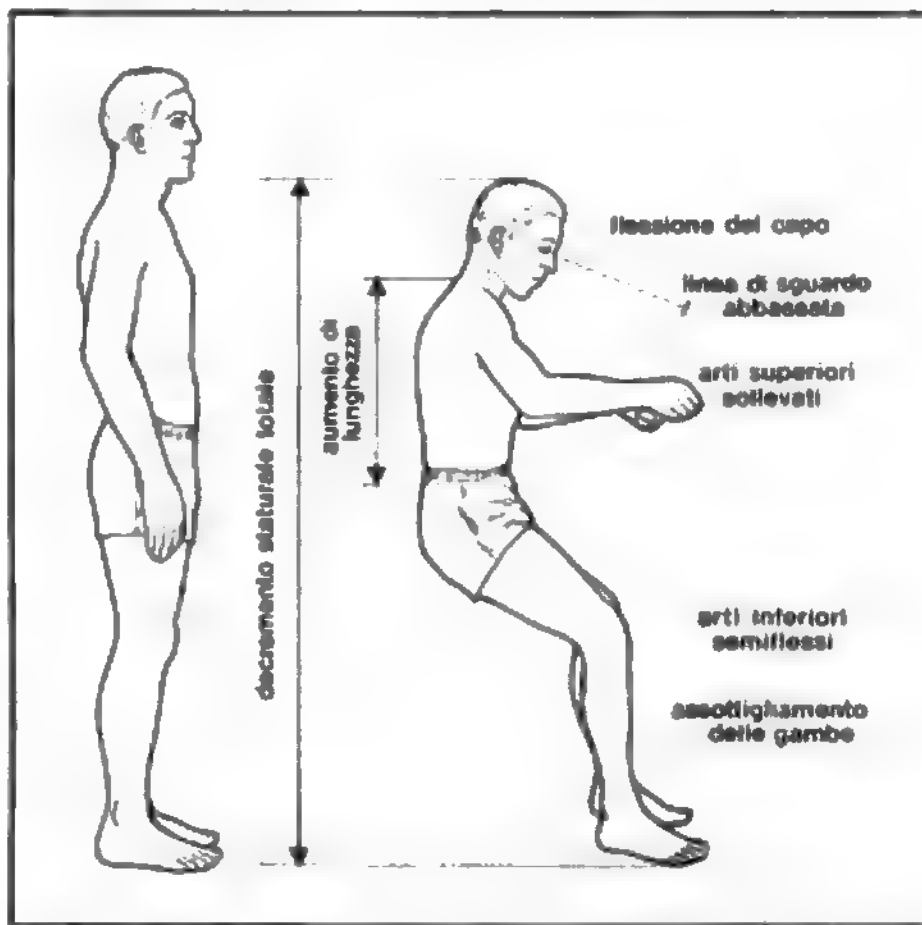



Fig. 5. Variazioni della postura spontanea a riposo in microgravità (figura *a destra*) rispetto alla stazione eretta sulla Terra. Sono indicati i mutamenti reali e apparenti delle dimensioni corporee, della linea di sguardo e della posizione degli arti superiori.

Digitized by Google

Occorre almeno 1/20 del peso corporeo per raggiungere l'attrito fra piede e suolo necessario a consentire ancora un lento e difficoltoso spostamento. In microgravità questo si può ottenere solo sostenendosi a maniglie opportunamente disposte nel veicolo o ancorando la calzatura in apposite griglie triangolari sul piano di base, oppure mediante spinte correttamente dosate sulle strutture fisse della cabina.

La motilità all'esterno del veicolo in orbita è resa possibile dall'uso di piccole unità a getto di gas.

Effetti sul metabolismo

Per quanto concerne la *nutrizione*, in generale non si conoscono fenomeni attribuibili con certezza al volo nello spazio: le variazioni rapide di peso dipendono, come si è visto, da perdita di liquidi e dal recupero in breve tempo dopo il rientro al suolo; quelle lente, dall'alimentazione: infatti, inizialmente, si era costretti a fornire cibi i quali, a causa della presentazione pastosa o a bocconi e alla loro monotonia, erano poco appetitosi: quindi l'assunzione era ridotta; successivamente, divenuta possibile la somministrazione di pasti in vassoio, caldi e variati, l'inconveniente è cessato, tanto che, nei voli più protratti, si è osservato un modico aumento di peso in alcuni membri dell'equipaggio. L'assunzione del cibo, il transito lungo il canale digerente, la digestione, l'eliminazione delle feci (e dell'urina) avvengono normalmente poiché dipendono dall'attività peristaltica e della muscolatura liscia in genere e la catena di riflessi vegetativi che la governano, e che determinano le varie secrezioni, non sembra influenzata dalla microgravità.

È invece sicuramente modificato il *metabolismo dei tessuti osseo e muscolare striato*. Il primo, non più sollecitato dal carico, va incontro ad aumento del catabolismo e perde l'1 ÷ 2% del Ca^{2+} totale dopo qualche settimana di microgravità (fig. 6), con conseguente osteoporosi *ex non usu* (analoga a quella da immobilizzazione); il secondo va incontro a corrispondenti fenomeni catabolici (aumento dell'escrezione urinaria di N_2, K, creatinina e aminoacidi) e a ipotrofia.

In ambedue i casi occorrerà approfondire lo studio quantitativo delle perdite minerali e azotate di questi tessuti, dell'influenza esercitata dai metodi di prevenzione e specialmente dell'andamento del fenomeno in tempi lunghi. Autopsie eseguite sui 3 cosmonauti morti nell'incidente del volo Soyuz di 21 giorni hanno rivelato la presenza di un numero insolitamente grande di lacune osteocitarie che potrebbe essere attribuito ad aumentato riassorbimento osseo. D'altro canto non si può fare affidamento sulle analogie con la lunga permanenza in letto: in questo caso, l'escrezione urinaria di calcio raggiunge un massimo dopo circa 5 settimane e poi torna quasi al livello iniziale, mentre quella fecale aumenta più lentamente in 10-12 settimane e si stabilizza a un livello di circa 120 mg/*die*. Invece nello Skylab 4 la perdita raggiunse i 300 mg/*die* e la media mensile fu di 8 g (intorno ai 25 g negli 84 giorni di volo), il che porta a stimare una perdita annua di 300 g, pari al 25% del contenuto totale. Secondo altri dati, una certa osteoporosi a carico dell'*os calcis* sarebbe apprezzabile anche dopo 5 mesi dal rientro. In volo non sembra che l'eliminazione fecale si stabilizzi: secondo Dietlein e Johnston (1981) il fatto si potrebbe attribuire alla deficienza di 1,25-diidrossicolecalciferolo, fondamentale regolatore dell'assorbimento del calcio nel tratto gastrointestinale. Sebbene i dati preliminari di missioni sovietiche circannuali depongano per una perdita di Ca^{2+} dalle ossa dell'apparato locomotore non superiore al 7% e non progressiva, il rischio connesso con l'ulteriore decalcificazione e con l'eventuale estensione ad altre ossa (colonna vertebrale, cranio) è molto grave e potrebbe imporre limiti di durata o la necessità di una gravità artificiale. Thornton (1981) ritiene sufficiente un periodo di marcia o di *jogging* di

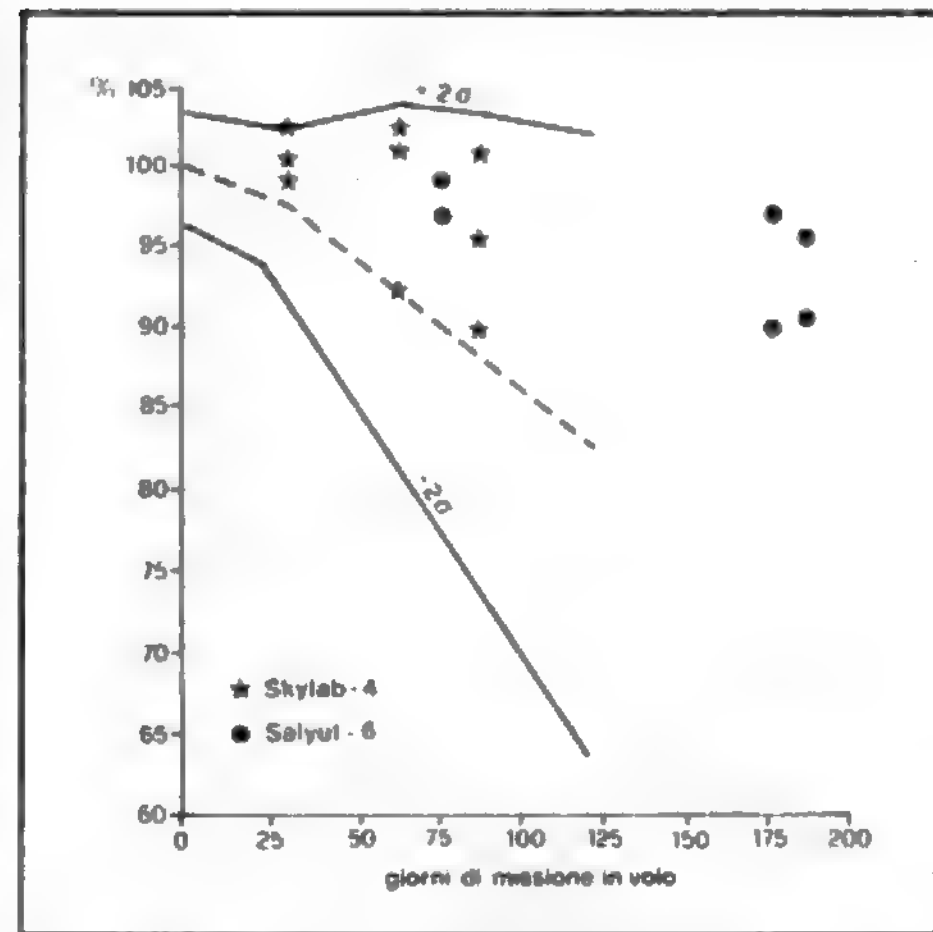



Fig. 6. Perdita di Ca^{2+} dall'organismo in microgravità (indicata con circoletti e asterischi) e durante protratta permanenza a letto (curva tratteggiata). Sulle ordinate, contenuto minerale del calcagno in % del valore iniziale. La curva superiore e quella inferiore corrispondono rispettivamente a $+2\sigma$ e -2σ. (*Da A. M. Parfitt, modificata e ridisegnata*).

60-90 min al giorno, sotto una forza di 1 g applicata a mezzo di tiranti elastici, per prevenire l'osteoporosi delle ossa portanti, ipotesi ragionevole che, però, non risulta confermata sperimentalmente. Sono stati suggeriti espedienti dietologici (arricchimento in Ca^{2+} e P^{5+}) e farmacologici (difosfonato), ma le loro efficacia e innocuità devono essere dimostrate.

Invece lo svolgimento quotidiano di esercizio fisico vigoroso, protratto e ben distribuito sembra sufficiente a mantenere un tono e un trofismo muscolari praticamente fisiologici.

Sangue, liquidi ed elettroliti

Dalle prime missioni Gemini e Vostok venne osservata in quasi tutti gli equipaggi una diminuzione nel numero totale degli *eritrociti*, in media del 9% (dal 2 al 21%), non correlata con la durata del volo se non nelle missioni brevi, e con tendenza al ricupero nel corso dei voli di maggior durata. Anche i tempi di ritorno ai valori normali appaiono poco influenzati dalla lunghezza dell'esposizione alla microgravità e sono di molte settimane, iniziando in genere fra il 30° e 60° giorno dal rientro. Ciò avviene anche per il numero dei *reticolociti*, che diminuisce nel periodo iniziale del volo dal 26 al 50%. Anche la morfologia eritrocitaria è alterata per aumento degli echinociti, sferociti e altre forme anomale, che scompaiono con il ritorno al numero normale. Tutto ciò non sembra influenzare salute ed efficienza degli astronauti.

L'ipotesi iniziale di un effetto della modica iperossia non è più sostenibile, né lo è quella di un'aumentata eritrocateresi, non dimostrata da esperimenti condotti nella missione Apollo-Soyuz. È probabile una diminuzione dell'attività eritropoietica midollare, mascherata inizialmente dalla rapida diminuzione del volume plasmatico (dal 4 al 16%), sicché il rapporto rimane pressoché normale. In un secondo tempo, con l'aumento dei fosfati nel siero aumenta la cessione di O_2 dall'Hb, il che porterebbe a diminuzione dell'attività eritropoietinica renale e, conseguentemente, di quella eritropoietica midollare. I dati di C. S. Leach e P. C.

Digitized by Google

Johnson (1984) concernenti il primo volo dello Spacelab non confermano il suddetto meccanismo, giacché al modesto e durevole decremento della concentrazione plasmatica dell'eritropoietina corrisposero, al 7° giorno di volo, una diminuzione del 54% dei reticolociti e, al 12° dal rientro, una normalità di questi, con un calo del 13% circa nel numero dei globuli adulti.

Il comportamento dei *leucociti* è diverso, in quanto dopo il volo si sono osservati lieve aumento dei polimorfonucleati neutrofili e diminuzione dei linfociti T, con minore attività alla prova di fitoemoagglutinazione. A. Cogoli (1984) ha ripetutamente dimostrato in colture di linfociti e *in vivo* che la microgravità attenua fortemente l'effetto di un potente agente mitogeno, la concanavalina A, sull'attività linfocitaria. Ciò fa pensare che questa condizione influenzi in qualche modo il sistema immune, anche se E. W. Voss *et al.* (1984) non hanno trovato nell'equipaggio dello Spacelab variazioni significative nella concentrazione delle varie classi di immunoglobuline.

Anche le modificazioni complessive del contenuto di liquidi corporei sono oggetto di interpretazioni contrastanti: il fatto, già ricordato, del loro spostamento iniziale (e in parte transitorio) verso il torace e il capo dovrebbe portare a un aumento del volume centrale di sangue e questo stimolerebbe i recettori di stiramento dell'atrio sinistro, come avviene nell'aumento del volume totale di sangue circolante, la cui risposta porta a un'eliminazione renale compensatoria di acqua, Na e K (fig. 7). Finora, però, l'aumento della diuresi è stato osservato solo nei soggetti mantenuti a letto, anche perché è difficile documentare questi fenomeni proprio all'inizio del volo, in cui, fra l'altro, l'assunzione di acqua è ridotta. Nei 9 astronauti dello Skylab è stata accertata una perdita netta di acqua di circa 300 ml/*die* in media durante i primi 6 giorni di volo con maggiore eliminazione di NaCl e K e decremento dell'ADH (Leach, 1981). In altri esperimenti è stata osservata una risposta paradossa a questo ormone. Nei 5 voli di 3 mesi e oltre del programma Salyut apparve un'inversione tardiva di tendenza, con ritenzione di liquidi e di Na^+ e aumento dell'escrezione urinaria di Ca^{2+} e Mg^{2+}.

Fig. 7. Andamento dell'osmolalità e delle concentrazioni del Na^+ e del K^+ nel siero prima, durante e dopo una permanenza di 10 giorni in microgravità. MD: giorni di missione; L: atterraggio. L'asterisco accanto ai valori indica la significatività della differenza rispetto al dato prevolo. (*Da C. Leach-Huntoon, 1984, ridisegnata*).

Riadattamento alla gravità terrestre

Questo aspetto del volo spaziale ha richiamato presto l'attenzione degli studiosi e suscitato anche qualche preoccupazione circa la possibilità di un permanente disadattamento cardiovascolare alla gravità terrestre (si è parlato di *decondizionamento*) non appena sono stati osservati vari disturbi subito dopo e nei giorni successivi al rientro.

Un fatto di carattere generale è il rapido recupero dei 2-4 kg di massa corporea perduti in volo (con qualche eccezione nei voli Soyuz 6), dovuto essenzialmente al ripristino del volume complessivo di liquidi corporei, che si è accompagnato, di regola, a diminuita escrezione di Na^+. Altrettanto comune è l'aumento medio della frequenza cardiaca a riposo rispetto alle medie prevolo (cfr. anche tab. I) con ritorno alla norma in circa 1 settimana. Anche durante l'esercizio fisico la frequenza aumenta leggermente di più rispetto all'incremento prevolo a parità di carico (e sembra che vengano raggiunti i massimi valori individuali di consumo di O_2 e di potenza esplicata). In alcuni soggetti si sono manifestati modesti segni, quali la protrazione del tempo di contrazione isometrica, l'abbreviazione di quello di eiezione e l'aumento del rapporto periodo di preeiezione/tempo di eiezione, interpretati quali espressione di minore efficienza funzionale. Il fenomeno più tipico e costante è la diminuzione della tolleranza ortostatica, con ipotensione e tachicardia, che si manifesta già nella difficoltà di mantenere la stazione eretta, rimanendo fermi e rilasciati, per tempi ben sopportati prima del volo. Di ciò abbiamo esperienza diretta in rapporto alla ricerca svolta nella 1ª missione dello Spacelab. Tutte le prove eseguite, sia con la variazione del vettore gravitazionale (tavolo inclinabile a + 70°), sia con la LBNP, hanno dimostrato più elevati aumenti di frequenza cardiaca e di volume degli arti inferiori, insieme a nessun aumento della pressione arteriosa omerale o a diminuzione, nell'ortostatismo passivo postvolo rispetto a quello prevolo (fig. 8). Occorrono vari giorni affinché questa intolleranza si attenui e qualche settimana perché scompaia del tutto, ma tutti gli AA. concordano sull'assenza di quadri patologici a carico del cuore. M. V. Bungo *et al.* (1985) hanno proposto quale misura preventiva la reidratazione, ottenuta facendo assumere il giorno precedente l'atterraggio almeno 2,7 l di liquidi e 24 g di NaCl in tavolette da 1 g, completata il giorno del rientro con l'assunzione di acqua e sale a volontà, sempre nella stessa proporzione, ottenendo così una minore risposta in frequenza del cuore all'ortostatismo (– 29%) e la completa correzione della caduta della pressione arteriosa media.

Digitized by Google

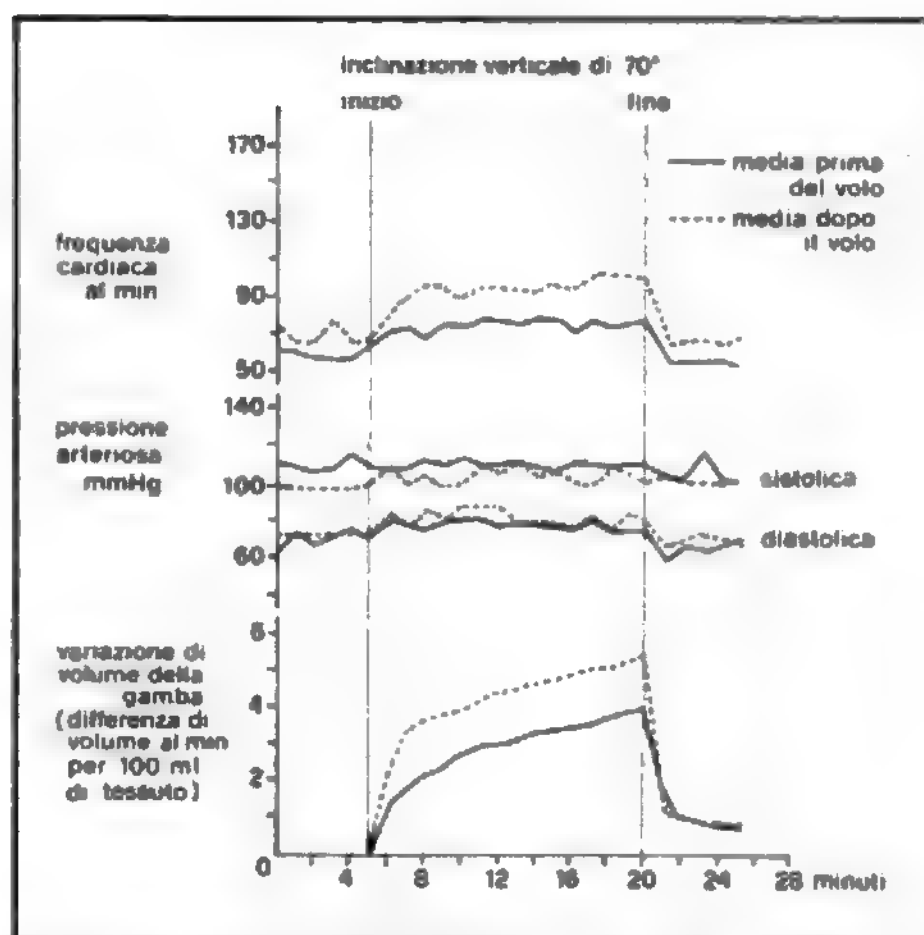



Fig. 8. Frequenza cardiaca, pressione arteriosa e volume della gamba in clinostatismo e in ortostatismo passivo (tavolo inclinabile ruotato a + 70°, capo in alto) prima e dopo esposizione alla microgravità. (*Da R. S. Johnston e L. F. Dietlein, 1977*).

La coordinazione motoria, la forza muscolare, l'equilibrio, necessitano di tempi più brevi – in genere proporzionati alla durata del volo – per tornare alle condizioni terrestri. Non si conoscono alterazioni permanenti.

Aspetti psicologici e altri problemi umani del volo spaziale

Si tratta di argomenti di importanza essenziale per il successo delle missioni, specialmente se di lunga durata, e per la salute mentale degli equipaggi. A causa della loro natura sono di difficile indagine e i fenomeni studiati mal si prestano a un trattamento quantitativo. Inoltre, l'informazione scientifica alla quale si può accedere è scarsa, di regola vaga ed episodica. Consideriamo le condizioni ambientali e di lavoro che possono interferire con la vita mentale ed emotiva degli spazionauti, citando dapprima quelle superate, almeno parzialmente, dal progresso tecnologico: privazione sensoriale, isolamento, monotonia, protratta immobilità, fatica operazionale, forte riduzione della privatezza, sono state fortemente attenuate dall'aumento di dimensioni dei veicoli, dalla mobilità entro le cabine, dall'esercizio sistematico, dalla presenza di diversi compagni di volo, dal miglioramento dei servizi igienici e degli svaghi, da programmi di lavoro meno pressanti.

Questi ultimi non hanno ricevuto sinora la giusta considerazione: per es., nel corso della missione Spacelab D-1 (ottobre 1985) alcune procedure sperimentali sono risultate alquanto laboriose per gli sperimentatori, che spesso hanno tralasciato qualche manovra causando l'inattendibilità di parte dei dati. Ciò è dipeso dalla grande mole di lavoro che dovevano svolgere e dai problemi di malessere e nausea nei primi giorni per cui i tempi di esecuzione di certe operazioni si sono triplicati rispetto a quelli occorrenti durante le simulazioni al suolo. Una descrizione drammatica della situazione dell'equipaggio della stazione orbitante Salyut 7 durante la missione di 211 giorni si ha nel diario di V. Lebedev, ingegnere con conoscenze psicologiche. Egli riporta di aver sofferto ripetutamente di insonnia o di sonno non ristoratore; verso la metà della missione tanto lui quanto il compagno (A. Berezovoy) erano affaticati, nervosi e irascibili e dovevano controllarsi per mantenere la calma. Erano comunque riusciti a stabilire un ragionevole equilibrio nei rapporti interpersonali e attesero con apprensione l'arrivo di due equipaggi in missione temporanea perché temevano che potessero alterarlo. In effetti, poi, questa ostilità («non gli daremo niente del nostro cibo; crediamo che dovrebbero portarsi il loro») non si manifestò, anzi offrirono agli ospiti qualche genere di conforto. Lo stato di tensione è rivelato dallo spavento che provocò uno dei nuovi spazionauti (J.-L. Chrétien) indossando una maschera e comparendo improvvisamente alle spalle dei due. Interessante l'osservazione che il pasto rappresentava un momento molto importante della vita di bordo, fatto segnalato anche da astronauti U.S.A., in quanto consentiva un rilassante scambio di idee e di confidenze al di fuori delle fredde comunicazioni di lavoro. Pietanze specialmente preparate per la missione risultarono poco accette e l'igiene sommaria alla quale gli spazionauti furono costretti era mal tollerata. Ambedue provavano una struggente nostalgia per la famiglia e la propria casa, con un senso di incertezza per il ritorno. Assai distensiva era l'osservazione della Terra con il lento movimento e l'evoluzione delle meteore. Altri resoconti citano reazioni di ira verso i controllori al suolo, di insofferenza al ruolo di cavia in esperimenti sgradevoli, di ripetuti attriti fra i membri dell'equipaggio.

Aumento di dimensioni degli ambienti, passaggi ripetuti dall'uno all'altro, con orientamento diverso di pareti e strutture, necessità di spostarsi, muovere il capo, staccarsi spesso dagli ancoraggi, vedere i compagni «a capo in giù», hanno, per converso, facilitato o aggravato il mal di spazio. L'aumento di durata dei voli ha spostato la problematica verso gli aspetti più strettamente psicologici delle dinamiche individuali o di gruppo.

A ciò ha contribuito la presenza sempre maggiore, negli equipaggi, di persone assai diverse rispetto ai membri, notevolmente omogenei, delle missioni svolte negli anni '60 e '70: in esse, infatti, si trattava, di regola, di piloti militari, collaudatori, paracadutisti, con un protratto addestramento fisico, psicologico e professionale, fortemente motivati e gratificati dalla risonanza mondiale (e presto svanita) degli eventi eccezionali di cui erano protagonisti. Al contrario, le attività spaziali presenti e future prevedono la convivenza in un miniappartamento poco confortevole di persone altamente qualificate e specificamente preparate, ma di età, cultura, abitudini di vita e alimentari assai diverse, quasi certamente tese e affaticate per le responsabilità e le difficoltà connesse ai compiti loro affidati (che in qualche caso interferiscono con gli altri).

Sotto questo aspetto, la tendenza a minimizzare la selezione e ridurre l'addestramento a qualche conferenza e a un volo parabolico, ammettendo scienziati e tecnici quasi esclusivamente in base a specifiche qualità professionali (o a discutibili criteri di opportunità politiche) non può trovare consenzienti i veri esperti. In particolare, la fase di addestramento al suolo e in volo parabolico contribuisce ad affiatare l'equipaggio: al riguardo è stato anche proposto da M. Novicov (psicologo del programma Salyut) un criterio prognostico psicofisiologico, consistente nella registrazione della frequenza cardiaca durante una prova di associazioni verbali in coppia, nella quale i partecipanti si aiutano reciprocamente, in quanto la frequenza stessa tende a diventare uguale se la collaborazione è molto buona, altrimenti ciascuno mantiene il ritmo individuale.

Anche se il volo spaziale va assumendo sempre più i caratteri di un'attività routinaria (atteggiamento pericoloso ai fini della sicurezza) non si deve dimenticare che questi uomini sono sottoposti a una continua, sommersa, ma logorante, tensione per la situazione potenzialmente rischiosa nella quale devono operare per tempi sempre maggiori e con impegno decisionale sempre più gravoso.

Digitized by Google

K. M. Goeters (1980) fa giustamente osservare che anche l'approssimarsi del giorno del lancio e i talora ripetuti rinvii a equipaggio imbarcato sono fonte di sovraccarico mentale ed emotivo e che il ritorno al suolo dopo voli lunghi comporta il reinserimento, non sempre agevole, nel contesto di lavoro e sociale: selezione e assistenza psicologica sono pertanto essenziali fattori di successo. Un'accurata rassegna di questi aspetti è stata pubblicata nel 1986 da J. M. Christensen e J. N. Talbot.

Un problema marginale nelle missioni brevi, ma per nulla trascurabile in quelle protratte, è rappresentato dai rapporti sessuali: i voli sempre più frequenti di personale femminile preludono alla ricostituzione della normalità coniugale nei viaggi di lunga durata o nelle stazioni remote.

Esperimenti su piccoli mammiferi hanno dimostrato possibili l'accoppiamento, la fecondazione e la gravidanza (volo Kosmos 1129, di 18 giorni), in percentuale notevolmente inferiore rispetto ai controlli e con varie anomalie embrionali. Esperimenti nel Kosmos 1514 (altro satellite biologico) hanno messo in evidenza effetti negativi su femmine di ratto nell'ultimo periodo di gestazione (scarso aumento ponderale, anemia, decremento del peso del timo e del fegato, aumento di quello dei surreni) e soltanto peso leggermente inferiore e sviluppo rallentato nei feti a termine, con maggiore mortalità perinatale.

È stato attribuito principalmente alle radiazioni ionizzanti un quadro di alterazioni morfologiche degli spermatozoi (code a spirale o mancanti) in 2 cani esposti per 22 giorni (Fedorova, 1967). Invece Philpott (1985), che ha osservato, in ratti mantenuti per i 7 giorni di volo nello Spacelab 3, una perdita di peso del 7,1% nei testicoli e un decremento del 7,5% nel numero delle cellule del 6° stadio della spermatogenesi, ritiene — sulla base della dosimetria — che le radiazioni non siano il fattore primario, identificabile, invece, nello stress.

Effetti delle radiazioni

L'atmosfera terrestre protegge in varia misura i viventi al suolo dal flusso di energia radiante proveniente dal cosmo, e in particolare dal sole, estesa praticamente a tutto lo spettro elettromagnetico, dalle onde radio alle radiazioni gamma e corpuscolate. Gran parte di esse vengono trattenute, degradate a livelli inferiori dalla collisione con i gas atmosferici o deviate dal campo magnetico terrestre o riflesse dalla ionosfera. Molto importante per l'attenuazione dei raggi U.V. è lo strato di O_3 (v. OZONO) presente fra i 18 e i 25 km.

Si rinvia alle voci COSMICI RAGGI; RADIOBIOLOGIA; RADIOPROTEZIONE; RADIAZIONI; RADIAZIONI NON IONIZZANTI; ULTRAVIOLETTI RAGGI; RADICALI LIBERI, PATOLOGIA DA, per la trattazione degli effetti medici e biologici, limitando questa esposizione ad alcune nozioni essenziali di fisica dell'atmosfera e ai risultati concernenti le ricerche dosimetriche sull'uomo.

Le radiazioni presenti nel volo orbitale possono classificarsi come *radiazione cosmica primaria*, radiazioni attratte dal campo magnetico terrestre (*fasce di van Allen*, fig. 9) e *radiazioni da eruzioni solari*: le due ultime sono proprie dello spazio prossimo alla Terra e sono sempre considerate nel programmare tempi e traiettorie dei voli orbitali. Solo due «finestre» nella ionosfera permettono il passaggio dello spettro visibile e di parte dell'U.V. e dell'infrarosso, e rispettivamente delle radiofrequenze intorno a 10^9 Hz.

La radiazione cosmica galattica è formata da particelle provenienti dall'esterno del sistema solare, consistenti di protoni (nuclei di H, 87%), particelle alfa (nuclei di He, 12%) e nuclei più pesanti (dal Li al Fe, 1%), dotate di altissima energia, fino a 10^{20} eV, per cui è virtualmente impossibile schermarle. Fortunatamente, si tratta di un flusso di densità molto bassa, ma di cui si deve tener conto nello stabilire i limiti di esposizione continua o periodica.

Le radiazioni delle fasce di van Allen consistono di elettroni e protoni del vento solare che vengono trattenuti dal campo magnetico terrestre, lungo le cui linee di forza oscillano avanti e indietro. La fascia interna si estende da circa 300 a 1200 km a seconda della latitudine, quella esterna inizia intorno ai 10.000 km e termina a 55.000, più o meno in rapporto all'attività sola-

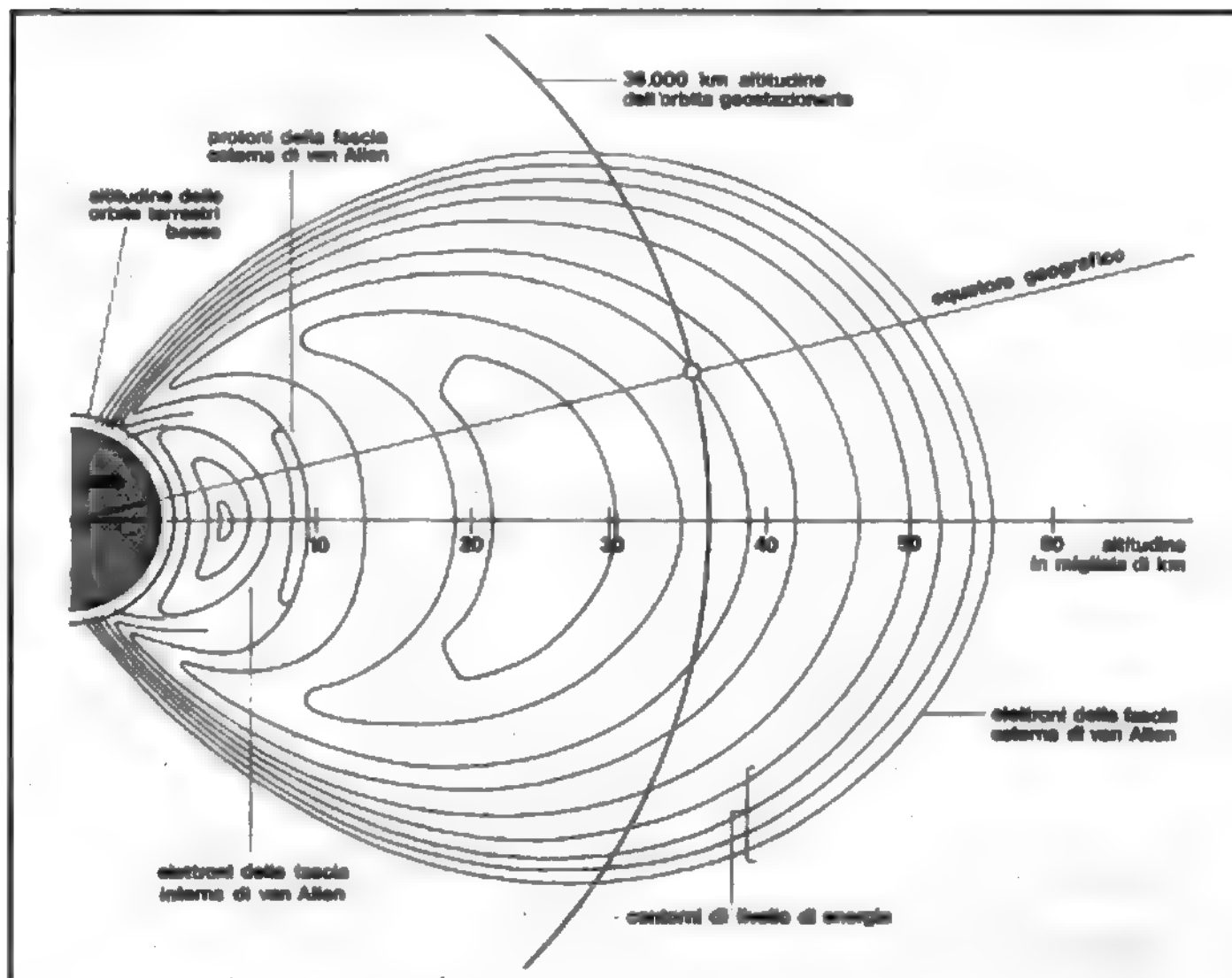



Fig. 9. Fasce di van Allen dovute all'influenza del campo magnetico terrestre. Con esclusione dell'esplorazione lunare, le attività spaziali con presenza dell'uomo si sono svolte al disotto di questa cintura di intense radiazioni.

Digitized by Google

re. Questa radiazione è praticamente trascurabile nei comuni voli orbitali, se si eccettua una discontinuità nel campo geomagnetico estesa in longitudine da 0 a 60° ovest e da 20 a 50° sud in latitudine (anomalia dell'Atlantico meridionale) nella quale a 160-320 km di quota si ha un'intensità di protoni con energia superiore a 30 MeV quale altrove si trova a circa 1300 km.

I brillamenti solari costituiscono il rischio più grave per un equipaggio spaziale: non sono singolarmente prevedibili (però è possibile rivelarne l'inizio), raggiungono il massimo in molte ore e continuano per molti giorni, turbano la ionosfera terrestre e irradiano protoni con energia che va da 10 a 500 MeV, tali da poter raggiungere la dose letale per l'uomo.

Le missioni Skylab hanno evidenziato un altro rischio da radiazione nello spazio, i neutroni energetici, di importanza biomedica poiché, collidendo con un protone, possono determinare uno scambio di energia elevato: si tenga presente che il nostro organismo contiene moltissimo H. Si tratta, comunque, di un flusso di varia origine, assai modesto.

In rapporto con le radiazioni nello spazio è un fenomeno visivo notato per la prima volta nel corso del programma Apollo 11: la comparsa di deboli macchie luminose simili a fosfeni, o di lampi di luce, quando la cabina era buia e l'occhio adattato all'oscurità. Le sistematiche osservazioni fatte nei voli successivi e nello Skylab permisero di concludere che:

il fenomeno osservato riguardava la retina piuttosto che il nervo ottico o l'encefalo perché compariva solo nell'occhio adattato per almeno 10 min;

esso era in rapporto con il flusso di particelle cosmiche;

si accentuava fortemente attraversando la sopra citata anomalia dell'Atlantico meridionale, probabilmente a causa dei protoni o di nuclei più pesanti intrappolati in quella regione.

Sono state eseguite molte ricerche tendenti a dimostrare gli effetti biologici delle radiazioni su viventi posti in veicoli orbitanti; ma i loro risultati non sono trasferibili all'uomo se non con estrema prudenza e limitazione perché ottenuti su animali di specie assai lontane, su organismi parvicellulari o monocellulari, su virus e molecole biologiche, quiescenti o in riproduzione, sottoposti contemporaneamente alla microgravità (che, in genere, si è rivelata fattore aggravante).

Nell'insieme si può dire che i fenomeni osservati non si discostano, a parità di dosi e di soggetti, da quelli noti dalle ricerche radiobiologiche «terrestri».

Per quanto concerne l'uomo, nella maggior parte dei voli sono state eseguite dosimetrie, con risultati estremamente variabili: durante la missione lunare dell'Apollo 14 l'assorbimento raggiunse 127 mrad/*die* con un totale di 1,14 rad (l'attività solare fu particolarmente elevata): in altri voli la dose giornaliera media fu di gran lunga inferiore (nel primo effettuato dallo Shuttle Columbia fu solo 5,2 mrad e nel nono fu 10,3 mrad). Essa è influenzata anche dalla posizione rispetto alle pareti del veicolo e dallo svolgimento di attività extraveicolare.

Un'accurata ricerca di Benton (1984) conclude per la tollerabilità delle dosi finora assorbite, ma mette in guardia sul pericolo potenziale delle attività extraveicolari, nelle quali, in determinate fasi dell'attività solare, potrebbero essere raggiunte dosi protoniche letali. Nel proporre un astronauta per nuove missioni si tiene ovviamente conto delle dosi assorbite nelle precedenti e delle indagini radiologiche effettuate.

Anche le altre radiazioni elettromagnetiche colpiscono con tutta la loro energia il veicolo e lo scafandro spaziali, che devono, perciò, possedere proprietà protettive nei confronti delle *bande infrarossa* (coibentazione termica e superfici riflettenti), *visibile* e *ultravioletta* (schermi e visiere fotoassorbenti, occhiali fotosensibili).

Oltre al bombardamento di raggi e particelle subnucleari, ne esiste un altro, rappresentato dai *micrometeoriti*. Le loro dimensioni sono submillimetriche ma a causa della velocità, dai 30 ai 50 km/sec, hanno un grande potere di penetrazione, che però sembra non superare i 3,8 mm di acciaio della parete dello Skylab. Possono, peraltro, rappresentare un certo pericolo nello svolgimento di attività extraveicolari.

Selezione e addestramento degli equipaggi

Parte notevole del successo dei voli si deve al rigoroso programma di selezione fisiopsicologica e attitudinale dei candidati messo in atto inizialmente, le cui maglie, con il progredire delle conoscenze e il migliorare delle condizioni ambientali e di lavoro, sono state progressivamente allargate, specialmente per il personale non pilota. Ovviamente, è tuttora richiesta la buona funzionalità di organi e apparati, l'assenza di stati patologici, in particolare di forme croniche che richiedono terapia sistematica, di deficit sensoriali e/o motori e di problemi psicologici che possano ostacolare lo svolgimento dei compiti individuali o interferire con la sicurezza della missione. Anche per quanto riguarda l'addestramento, si è avuta una profonda trasformazione: accantonato l'allenamento fisico massivo, che si è dimostrato controproducente all'adattamento alla microgravità (Klein, 1977) si tende a privilegiare, per lo meno nell'ambito della NASA, quello specifico (esercizi in piscina, voli parabolici, dispositivi di disorientamento), e quello professionale, in particolare l'acquisizione delle tecniche che dovranno essere eseguite in volo.

Prevenzione medica, sicurezza e salvataggio

Nel periodo addestrativo vengono bonificati il cavo orofaringeo e la cute e si fa il possibile per attuare una sorta di quarantena (in volo è stata osservata una diffusione della flora individuale da un soggetto agli altri). Dopo l'insuccesso di procedure previolo insufficienti o non rispettate per ragioni operative (fino alla 13ª missione Apollo si ebbero, subito prima del lancio o in volo, non pochi episodi di infezioni delle vie aeree superiori, raffreddori, influenza, faringite streptococcica, gastroenterite virale, etc.) il «programma di stabilizzazione della salute dell'equipaggio» è stato portato a 3 settimane di isolamento e a un controllo dei possibili contatti infettanti nei 3 mesi precedenti, con procedure immunizzanti, se necessarie. 30, 15 e 5 giorni prima del volo viene eseguita un'accurata visita medica generale e specialistica, con indagini funzionali cardiorespiratorie ed esami ematologici, biochimici, immunologici e microbiologici (ripetuti dopo il rientro).

Durante il volo vengono teletrasmessi al suolo i dati microclimatici della cabina e informazioni sulle condizioni dell'equipaggio (nei programmi iniziali, sempre l'ECG, eccezionalmente l'EEG); ENG, EOG, pletismogrammi elettrici ed altri dati sono stati in vari casi trasmessi, ma essenzialmente a scopo di ricerca. Al suolo, un'*équipe* medica può intervenire per dare consigli e chiedere modifiche del programma o anche l'interruzione del volo.

A bordo sono disponibili i medicamenti di comune impiego (analgesici, antipiretici, antichinetosici, antispastici) e il materiale per piccole medicazioni. Esiste il numero necessario di equipaggiamenti pressurizzati e uno speciale contenitore a tenuta d'aria per il trasferimento di persone da un veicolo incidentato ad uno di soccorso. Per il salvataggio in fase di lancio «abortito» è previsto un sistema di razzi ausiliari che consente il raggiungimento della quota necessaria affinché possa avvenire lo spiegamento di grandi paracadute e l'atterraggio frenato. Purtroppo l'invio di un veicolo di soccorso non può ancora farsi immediatamente perché la preparazione del lancio e il momento in cui deve avvenire per entrare in contatto con l'incidentato non lo consentono.

Esplorazione umana del cosmo

Si parla con seri fondamenti di una spedizione su Marte entro questo secolo, per la quale dovranno essere completamente ri-

solti i problemi delle scorte (O_2, rigeneratori dell'atmosfera, acqua), sviluppando il rendimento e la sicurezza di funzionamento dei sistemi già noti per riciclare queste sostanze per via chimica e chimicofisica. Più arduo è il compito di rendere efficace, economico e non aleatorio il loro recupero biologico (peraltro necessario per le missioni poliennali di vascelli interstellari), sperimentato da tempo in controllatissime condizioni di laboratorio con tecniche idroponiche e fotosintetiche che sole possono permettere la formazione di un sistema ecologico chiuso autosufficiente e praticamente perenne.

Missioni di questa durata presentano incognite che si possono solo ipotizzare, legate specialmente agli effetti metabolici della microgravità su soggetti di ogni età e condizioni fisiche e a quelli somatici e genetici delle radiazioni totali assorbite, non soltanto per la loro azione patogena e mutagena sull'organismo degli spazionauti e sulla loro progenie, ma anche sugli animali e vegetali conviventi o simbionti e per i fenomeni immunitari ed epidemiologici correlati.

Si è parlato di possibili modificazioni morfofunzionali della nostra specie, con significato di adattamento alla vita in una comunità spaziale, in analogia con quanto si osserva in popolazioni terrestri viventi in climi e ambienti assai diversi. Se ciò avverrà, sarà verosimilmente in accordo con i tempi plurisecolari e con le leggi dell'evoluzione che hanno caratterizzato la storia dell'uomo sulla Terra e non secondo le previsioni, solitamente infondate e allarmistiche, della letteratura pseudoscientifica.

Bibliografia

Apollo - Soyuz Test Project, I, NASA SP-412, 1977, Washington, D. C.
Arslan M. *et al.*, *Minerva Aerospaz.*, 1976, **8**, 27.
Ascenzi P. *et al.*, *Proc. 32nd IAF Int. Congress*, 1981, Rome.
Atkinson J. D., Shafritz J. H., *The Real Stuff*, 1985, Praeger, New York.
Bailey J. V. *et al.*, *Radiological Protection and Medical Dosimetry for the Skylab Crewmen*, in Johnston R. S., Dietlein L. F., eds., *Biomedical Results of Skylab*, 1977, NASA, Washington.
Benton V. E. *et al.*, *Science*, 1984, **225**, 224.
Bietti G. B., *Minerva Aerospaz.*, 1970, **2**, 1.
Blostin R. A. *et al.*, *2 Colloque Int. Physiol. Spat.*, CNES, 1985, Toulose.
Bungo M. W., *Aviat. Space Environ. Med.*, 1985, **56**, 985.
Calvin M., Gazenko O. G. eds., *Foundations of Space Biology and Medicine*, 1975, NASA, Washington, D. C.
Caporale R., *Riv. Med. Aeronaut. Spaz.*, 1962, **25**, 243.
Caporale R., *Riv. Med. Aeronaut. Spaz.*, 1965, **28**, 1.
Caprara G., *Il libro dei voli spaziali*, 1984, Garzanti, Milano.
Cavagna G. A. *et al.*, *Aerospace Med.*, 1972, **43**, 408.
Cerretelli P., di Prampero P. E., *Sport, ambiente e limite umano*, 1985, EST, Mondadori, Milano.
Charley J. B., Bungo M. V., *7th Int. Man in Space Symp.*, 1986, Houston.
Christensen J. M., Talbot J. M., *Aviat. Space Environ. Med.*, 1986, **57**, 203.
Clément G. *et al.*, *Aviat. Space Environ. Med.*, 1985, **56**, 666.
Cogoli A., *A.G.A.R.D. Conf. Proc. N. 377*, 1984, AGARD, Neuilly-sur-Seine.
DeHart R. L. ed., *Fundamentals of Aerospace Medicine*, 1985, Lea & Febiger, Philadelphia.
Dietlein L. F., Johnston R. S., *Acta Astronaut.*, 1981, **8**, 893.
European Space Agency: *Zero-G Simulation for Ground-Based Studies in Human Physiology*, ESA SP-180, 1982, Paris.
Fabris L., Lomonaco T., *Atti IV Congr. Eur. Med. Aeronaut. Spaz.*, 1959, Roma.
Fedorova N. L., *Kosm. Biol. Med.*, 1967, 1, 28.
Gauer O. H., Henry J. P., *Circulatory Basis of Fluid Volume Control*, in *Physiol. Rev.*, 1963, **43**, 423.
Gazenko O. G. *et al.*, *Acta Astronaut.*, 1981, **8**, 907.
Goeters K. M., *Psychological Aspects of Space Flights*, in *Research under Microgravity*, 1980, Austrian Solar Space Ag., Wien.
Graybiel A. *et al.*, *Human Vestibular Function*, in Johnston R. S., Dietlein L. F. eds., *Biomedical Results of Skylab*, 1977, NASA, Washington, D.C.
Gualtierotti T., Gerathewohl S. J., *Proc. 1st Symp. Vestibular Organs Explor. Space*, 1965, Pensacola, NASA SP-77.
Henry S. E. *et al.*, *Effect of Prolonged Spaceflight on Cardiac Function and Dimension*, in Johnston R. S., Dietlein L. F. eds., *Biomedical Results of Skylab*, 1977, NASA, Washington.
Hills B. A., *Aviat. Space Environ. Med.*, 1985, **56**, 1052.
Homick J. L. *et al.*, *The Effects of Prolonged Exposure to Weightlessness of Postural Equilibrium*, in Johnston R. S., Dietlein L. F., *Biomedical Results of Skylab*, 1977, NASA.
Joels K. M., Kennedy G. P., Larkin D., *The Space Shuttle Operator's Manual*, 1982, Ballantine Books, New York.
Johnston R. S., Dietlein L. F., Berry C. A. eds., *Biomedical Results of Apollo*, 1975, NASA, Washington.
Johnston R. S., Dietlein L. F. eds., *Biomedical Results of Skylab*, 1977, NASA, Washington, D.C.
Kirsch K. A. *et al.*, *Science*, 1984, **225**, 218.
Klein K. E. *et al.*, *Aviat. Space Environ. Med.*, 1977, **48**, 215.
Kozerenko O. P. *et al.*, *Physiologist*, 1981, **24**, S-49.
Kozlovskaya J. B. *et al.*, *Physiologist*, 1981, **24**, S-59.
Lackner J. L., Graybiel A., *Aviat. Space Environ. Med.*, 1981, **52**, 154.
Leach C. S., *Acta Astronaut.*, 1981, **8**, 977.
Leach C. S., Johnson P. C., *Science*, 1984, **225**, 216.
Leigh R. J., Daroff R. B., *Aviat. Space Environ. Med.*, 1985, **56**, 469.
Life Sciences Research in Space, I, 1977, ESA SP-130, Paris.
Life Sciences Research in Space, II, 1984, ESA SP-212, Paris.
Lomonaco T., *L'avventura umana nello spazio*, Ed. Vitalità, 1973, Torino.
Lomonaco T. *et al.*, *Riv. Med. Aeronaut.*, 1957, **20**, 363.
Lomonaco T. *et al.*, *Riv. Med. Aeronaut. Spaz.*, 1962, **25**, 623.
Margaria R., *Riv. Med. Aeronaut.*, 1953, **16**, 469.
Margaria R., *J. Aviat. Med.*, 1958, **29**, 855.
Margaria R., *Atti VI Congr. Int. Med. Aeronaut. Spaz.*, 1963, Roma.
Margaria R., Cavagna G., *Aerospace Med.*, 1964, 35, 1140.
Matsuo V., Cohen B., *Exp. Brain Res.*, 1984, **53**, 197.
Mecacci L., *Sapere*, 1984, **50**, 86.
Meineri G., *Riv. Med. Aeronaut. Spaz.*, 1963, **26**, 5.
Montanara A., *Minerva Aerospaz.*, 1972, **4**, 55.
Moore T., Thornton W. E., *7th Int. Man in Space Symp.*, 1986, Houston.
Nicogossian A. E. *et al.*, *Physiologist*, 1983, **26**, S-5.
Nicogossian A. E., *Biomedical Challenges of Spaceflight*, in DeHart R. L. eds., *Fundamentals of Aerospace Medicine*, 1985, Lea & Febiger, Philadelphia.
Nicogossian A. E., Parker J. F., *Beyond the Biosphere*, in DeHart R. L. ed., *Foundamentals of Aerospace Medicine*, 1985, Lea & Febiger, Philadelphia.
Pace N. *et al.*, *Physiologist*, 1985, **28**, S-17.
Parfitt A. M., *Acta Astronaut.*, 1981, **8**, 1083.
Parker D. E. *et al.*, *Aviat. Space Environ. Med.*, 1985, **56**, 601.
Philpott D. E. *et al.*, *Physiologist*, 1985, **28**, S-211.
Pourcelot L. *et al.*, *Physiologist*, 1983, **26**, S-5.
Pourcelot L. *et al.*, *7th Int. Man in Space Symp.*, 1986, Houston.
Procedings of a Meeting of the IUPS Commission on Gravitational Physiology, Suppl. to *Physiologist*, 1979-1985, voll. 22-28.
Quadens O., Green H., *Science*, 1984, **225**, 221.
Reschke M. F. *et al.*, *Science*, 1984, **225**, 212.
Research under Microgravity, Summer School - Alpback, 1980, Austrian Solar and Space Agency, Wien.
Results of Space Experiments in Physiology and Medicine, A.G.A.R.D. Conf. Proc. n. 377, 1984, AGARD, Neuilly-S-Seine.
Ross H. *et al.*, *Science*, 1984, **225**, 219.
Roth E. M., *Bioenergetics of Space Suits for Lunar Exploration*, 1966, NASA SP-84, Washington D.C.
Rotondo G. *et al.*, *Proc. 32 Congr. Int. Astronaut. Fed.*, 1981, Roma.
Rotondo G. *et al.*, *Proc. 33 Congr. Int. Astronaut. Fed.*, 1982, Paris.
Scano A., *Minerva Aerospaz.*, 1982, **14**, 1.
Scano A., *Fed. Med.*, 1985, **38**, 873.
Scano A., Meineri G., *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 1966, **7**, 264.
Scano A., Castellani A., *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 1975, **15**, 177.
Scano A. *et al.*, *Proc. 2nd Eur. Symp. on Life Sci. Res. Space*, 1984, ESA SP-212, Paris.
Scherer H. *et al.*, *ESA SP-212*, 1984, pag. 247.
Shapland D., Rycroft M., *Spacelab - Research in Earth Orbit*, 1984, Univ. Press, Cambridge.
Thornton W., *Rationale for Exercise in Spaceflight*, in Parker J. F. *et al.* eds., *Conf. Proc. Spaceflight Deconditioning and Physical Fitness*, 1981, NASA, Washington, D.C.
Thornton W. E., Moore T., *7th Int. Man in Space Symp.*, 1986, Houston.
von Baumgarten R., Tumler R. A., *Life Sci. Space Res.*, 1979, 7, 161.
von Baumgarten R. *et al.*, *Science*, 1984, **225**, 208.
Voss E. jr., *Science*, 1984, **225**, 214.
Yegoranov B. B., Samarin G. I., *Kosm. Biol. Med.*, 1969, **4**, 85.
Young L. R. *et al.*, Science, 1984, **225**, 206.

Waligora J. M., Horrigan D. J. jr., *Metabolic Cost of Extravehicular Activity*, in Johnston R. S., Dietlein L. F. eds., *Biomedical Results of Skylab*, 1977, NASA, Washington.
Wood E. H., *Aviat. Space Environ. Med.*, 1984, **55**, 177.

ARISTIDE SCANO

SPAZZATURE

F. *ordures*. - I. (*solid*) *waste*; *sweepings*. - T. *Kehricht*. - S. *basura*.

SOMMARIO

Principi generali e classificazione

Con il termine *spazzature* si intendono in genere i materiali di rifiuto solidi derivanti dalle attività umane domestiche e affini, e quelli provenienti dalla pulizia delle aree stradali. In particolare, con riferimento al D. P. R. n. 915 del 10 settembre 1982 (attuazione della Direttiva CEE n. 75/442 relativa allo smaltimento dei rifiuti), si precisa che viene definito «rifiuto» qualsiasi sostanza od oggetto derivante da attività umane o da cicli naturali, abbandonato o destinato all'abbandono.

La classificazione dei rifiuti, ai sensi del citato D. P. R., viene fatta in base alle seguenti categorie: urbani, speciali, tossici, nocivi. Le s., che rientrano nella categoria dei rifiuti urbani, comprendono a loro volta:

i rifiuti non ingombranti provenienti dai fabbricati o da altri insediamenti civili in genere;

i rifiuti ingombranti, quali beni di consumo durevoli, di arredamento, di impiego domestico, di uso comune, provenienti da fabbricati o da altri insediamenti civili in genere;

i rifiuti di qualunque natura e provenienza giacenti su strade e su aree sia pubbliche che private comunque soggette a uso pubblico.

In base anche alle prescrizioni della Delibera 27 luglio 1984, relativa all'applicazione dell'art. 4 del citato D. P. R. n. 915, ai rifiuti provenienti dagli ospedali, case di cura e simili, quando siano assimilabili per qualità a quelli urbani, si applicano le stesse disposizioni relative ai rifiuti urbani. Per i materiali di medicazione, per le parti anatomiche, per i rifiuti provenienti dai laboratori biologici e dai reparti infettivi e per tutti quelli che presentino comunque pericolo per la salute pubblica, si richiede invece l'attuazione di particolari trattamenti di disinfezione o di sterilizzazione prima di assimilarli ai rifiuti urbani e di avviarli all'incenerimento. Per particolari esigenze connesse con l'attività ospedaliera può essere effettuata direttamente la distruzione dei predetti rifiuti in impianti di incenerimento locali, purché siano rispettate le condizioni operative fissate dalla citata Delibera del 27 luglio 1984.

I principi generali con cui deve realizzarsi lo smaltimento delle s. nelle varie fasi di conferimento, raccolta, trasporto, cernita, trattamento, discarica, debbono ispirarsi, oltre che al rispetto delle norme igieniche, anche all'osservanza dei principi ecologici e ai presupposti della massima economia ed efficienza dei metodi impiegati, con la prospettiva del ricorso a tecniche specialistiche per la riutilizzazione e il recupero dei materiali e per l'eventuale sfruttamento del potenziale energetico dei rifiuti.

Dal punto di vista qualitativo le s. domestiche sono costituite, in genere, da residui alimentari, da altro materiale organico putrescibile, e da carta, stracci, metalli, plastiche, vetri e materiali di varia natura, comunque non putrescibile. Nel loro complesso, le quantità sono assai variabili in rapporto alle caratteristiche delle popolazioni, dei periodi stagionali e di altri fattori locali, oscillando da 0,5 a 1,5 kg per persona al giorno, con un p. s. aggirantesi sui 300 kg/m^3.

Nella tab. I sono riportati i quantitativi di rifiuti domestici (calcolati come valore medio giornaliero) prodotti in alcune regioni italiane, mentre in tab. II sono indicati i quantitativi prodotti in alcune città degli U.S.A.

In Italia, con una popolazione di oltre 56 milioni di persone, si producono circa 13.883.300 tonnellate di rifiuti solidi urbani ogni anno. Di tale quantitativo, solo 3.538.150 tonnellate vengono smaltite attraverso impianti a tecnologia complessa (incenerimento, trasformazione in concimi organici [compost], etc.), mentre 10.345.150 tonnellate vengono smaltite in discariche che, per oltre il 50% dei casi, non sono controllate.

Conferimento delle spazzature

Per *conferimento delle s.* si intende la fase di deposito provvisorio dei rifiuti, in attesa della rimozione di questi da parte degli appositi servizi di raccolta.

In passato il conferimento veniva effettuato alla porta degli utenti a mezzo di pattumiere vuotate quotidianamente da parte degli addetti al servizio municipale di nettezza urbana; un'alternativa a questo sistema era quello di utilizzare canne di caduta colleganti gli appartamenti con un deposito collettivo alla base del fabbricato. Ambedue questi sistemi presentavano inconvenienti di natura igienica ed elevati oneri di servizio; pertanto questi metodi sono stati sostituiti con i sistemi collettivi di conferimento in grado di dare maggiori garanzie igieniche e minori costi di gestione. Una soluzione soddisfacente è costituita dalla realizzazione di appositi locali di raccolta condominiali ubicati al livello stradale, muniti di doppia porta metallica, all'interno dei quali viene collocato un bidone o un cestello porta sacchi nel quale gli utenti riversano quotidianamente le s. che vengono poi ritirate direttamente dagli addetti al servizio municipale.

Attualmente nel nostro Paese si va sempre più diffon-

TAB. I. QUANTITATIVI DI SPAZZATURE PRODOTTE IN ALCUNE REGIONI ITALIANE

Regione	kg/abitante/giorno
Piemonte	0,56
Lombardia	0,68
Emilia-Romagna	0,74
Toscana	0,76
Lazio	0,78
Campania	0,82
Sicilia	0,70

TAB. II. QUANTITATIVI DI SPAZZATURE PRODOTTE IN ALCUNE CITTÀ DEGLI U.S.A.

Città	kg/abitante/giorno
New York	1,10
San Francisco	1,40
Los Angeles	1,15
Filadelfia	0,95

Digitized by Google

dendo un metodo di conferimento basato sull'utilizzazione di «cassonetti» consistenti in recipienti metallici o in materiale plastico montati su carrelli e forniti di sistemi ermetici di chiusura a cerniera. I cassonetti vengono normalmente disposti a opportuni intervalli lungo il bordo stradale e appositi automezzi attrezzati provvedono al travaso delle s. nei serbatoi di raccolta con sistemi meccanici automatici. Speciali mezzi possono inoltre provvedere al lavaggio e alla disinfezione dei cassonetti, con procedure che vengono eseguite anch'esse automaticamente.

Un metodo adottato in Svezia sin dagli inizi degli anni '60 è basato sull'adozione di una rete di trasporto pneumatico dei rifiuti attraverso tubazioni in aspirazione che trascinano i rifiuti dai punti di conferimento alle centrali di raccolta. Questo sistema è stato adottato in via sperimentale per la zona centrale di Filadelfia.

Il trasporto delle s. attraverso una rete di tubazioni con sistema pneumatico, anche se può risultare oneroso nella costruzione e nell'esercizio, comporta benefici di ordine igienico evitando tutte le operazioni di superficie (deposito, travaso, trasporto delle s.) e presenta il vantaggio di evitare intralci nella viabilità urbana, abolendo, tra l'altro, tutte quelle operazioni che possono turbare la tranquillità e l'estetica cittadina.

Trasporto delle spazzature

Il trasporto dei rifiuti oggi è prevalentemente effettuato con veicoli a cassone chiuso, forniti di sistemi meccanici di riempimento e di costipamento delle s. I dispositivi di travaso devono essere tali da assicurare che il coperchio del recipiente di conferimento si apra soltanto quando questo si trova in un compartimento chiuso, separato dall'esterno. Gli attuali sistemi installati sugli automezzi compiono questa operazione automaticamente, alleviando il personale da un lavoro gravoso ed evitando che gli addetti a queste mansioni restino esposti a condizioni antigieniche.

Il costipamento delle s. all'interno dei cassoni, che si rende necessario ai fini di un miglior sfruttamento delle capacità di carico degli automezzi, è ordinariamente determinato dalla spinta di un elemento mobile che si sposta all'interno del cassone.

La raccolta e il trasporto delle s. stradali normalmente vengono effettuati, oltre che con sistemi manuali, con particolari mezzi attrezzati quali spazzatrici (a rullo o a disco), aspiratrici, spazzatrici-innaffiatrici, innaffiatrici.

Smaltimento delle spazzature

Per *smaltimento delle s.* si intende quel complesso di operazioni e di interventi volti a permettere l'eliminazione dei rifiuti solidi urbani. Le finalità principali dello smaltimento sono essenzialmente le seguenti.

Evitare ogni danno o pericolo per la salute, l'incolumità, il benessere e la sicurezza della collettività e dei singoli.

Garantire il rispetto delle esigenze igienico-sanitarie, evitando ogni rischio di inquinamento dell'aria, dell'acqua, del suolo, nonché ogni inconveniente derivante da odori e da rumori.

Evitare infestazioni da roditori, sviluppo di insetti e in genere allontanare ogni possibile forma di trasferimento biologico di infezioni.

Salvaguardare l'ambiente naturale evitando ogni degradamento dell'ambiente stesso e del paesaggio.

Riutilizzare per quanto possibile i materiali di recupero e sfruttare il potenziale biologico ed energetico contenuto nelle s.

I metodi con i quali si effettua lo smaltimento delle s. sono essenzialmente basati sui seguenti procedimenti: 1) *discariche controllate*; 2) *incenerimento*; 3) *trasformazione in concimi organici* (compost); 4) *impianti misti*.

1) Lo smaltimento in *discariche controllate* è basato sull'utilizzazione di aree per il deposito dei rifiuti con l'osservanza di particolari regole e controlli sia per quanto concerne le caratteristiche dei siti da occupare sia per quanto attiene alla preparazione e alla sistemazione del terreno di discarica. In particolare, gli impianti debbono essere posti a distanza di sicurezza dai centri abitati e dai sistemi viari di grande comunicazione. Il suolo su cui insistono le discariche deve possedere caratteristiche geologiche e geotecniche tali che la sua stabilità sia tale, o resa tale, da evitare rischi di frane o cedimenti. Le pareti e il fondo dei bacini di discarica debbono essere impermeabilizzati con materiali artificiali, in modo che il percolato non possa penetrare nel suolo con il rischio di inquinare le acque superficiali o le falde idriche profonde. Le tecniche per realizzare le discariche controllate consistono nell'effettuare lo spandimento dei rifiuti nel terreno con successiva compattazione in strati che vengono di volta in volta coperti con adatti materiali, seguendo l'andamento dello scarico. Ogni strato, dopo la compattazione, non deve superare lo spessore di 2,50 m e i rifiuti scaricati devono essere progressivamente coperti con adatto materiale inerte, cosicché tutte le superfici esposte, compresi il fronte e i fianchi dello scarico, risultino ricoperte. Lo spessore del ricoprimento (normalmente costituito da sabbia, ghiaia o ceneri) dipende dal tipo di materiale impiegato, ma in ogni caso esso non deve mai risultare inferiore a 15 cm. Una volta effettuata l'ultima copertura e lasciato trascorrere il tempo per il naturale assestamento dello scarico si provvede all'aggiunta di uno strato finale di terreno vegetale di spessore non inferiore a 75 cm, sul quale possa essere fatta una piantagione al fine del recupero dell'area a scopo agricolo.

2) L'*incenerimento* è un sistema di smaltimento delle s. che trova largo impiego nelle tecnologie di trattamento dei rifiuti solidi urbani, soprattutto nei grandi centri urbani ove il problema di più difficile soluzione è quello di reperire terreni per la discarica controllata nell'ambito di distanze di trasporto contenute entro limiti economici. Sono ritenuti economicamente giustificabili impianti di incenerimento la cui potenzialità non sia inferiore a 100 tonnellate/giorno trattate.

L'incenerimento delle s. produce un residuo inerte che comporta una riduzione in peso di circa l'80% e una diminuzione di volume che può raggiungere il 90% rispetto al prodotto di partenza. Questo sistema offre le migliori garanzie igieniche per quanto concerne il prodotto finale di trasformazione, distruggendo qualsiasi forma di vita presente nel materiale greggio.

A questi aspetti positivi si contrappongono svantaggi derivanti dalla produzione di fumi, polveri e cattivi odori, con la conseguente necessità di adottare complessi impianti di depurazione. Vi sono inoltre problemi di carattere economico legati all'elevato costo di costruzione e di gestione degli impianti, soprattutto quando il potere calorifico delle s., anche per l'elevato contenuto di umidità, è troppo basso per sostenere una corretta combustione senza l'aggiunta di combustibili additivi necessari per raggiungere temperature sufficienti a bruciare tutte le sostanze senza inconvenienti.

La citata Delibera 27 luglio 1984 prescrive che i forni di incenerimento, oltre a essere assoggettati alla disciplina prevista dalle norme contro l'inquinamento dell'aria prodotto da impianti

industriali, debbono rispettare specifiche prescrizioni operative assicurando che nella camera di postcombustione si raggiungano almeno i seguenti limiti minimali: tenore di ossigeno libero nei fumi: 6% in volume; velocità media dei gas: 10 m/sec; tempo di contatto: 2 sec; temperatura dei fumi: 1200 °C.

Strutturalmente un forno di incenerimento è, nella generalità dei casi, costituito da un bacino di raccolta, da un impianto di triturazione, da una camera di preriscaldamento e di essiccazione, dalla fornace provvista di griglie con sottostante vano di raccolta delle ceneri e dalla camera di postcombustione, comunicante con il camino per l'emissione all'esterno dei fumi della combustione.

3) Un ulteriore sistema di smaltimento delle s. è quello che si basa sulla trasformazione dei rifiuti organici in *fertilizzanti per uso agricolo*. Questa trasformazione può avvenire per *via naturale* attraverso la fermentazione delle s. disposte in mucchi in luoghi aperti. Per la migliore economia di spazio e di spese di esercizio è conveniente disporre i rifiuti in filari della larghezza di 2-2,5 m e dell'altezza di 1-2 m. È importante comunque assicurare una regolare aerazione della massa con frequenti rimescolamenti del materiale per mezzo di apposite macchine, così da attivare l'azione di decomposizione biologica delle sostanze organiche da parte dei microrganismi aerobi. Perché il processo di trasformazione (umificazione) sia completo, è necessario un intervallo di tempo che varia in funzione delle condizioni climatiche e della qualità dei rifiuti; comunque, orientativamente, sono necessari dai 3 ai 6 mesi per ottenere un prodotto finale stabile rispondente alle esigenze di un buon concimante.

La trasformazione per *via artificiale* comporta invece tempi di trasformazione molto più brevi e quindi meglio si adatta nel caso di trattamento di masse rilevanti di rifiuti. Gli impianti che realizzano questo tipo di trasformazione utilizzano speciali digestori costituiti da recipienti cilindrici nei quali le s. vengono rimescolate meccanicamente, così da facilitare la decomposizione biologica, che avviene a temperature fino a 65-70 °C; si realizza in tal modo la «bioconversione» che consiste in un processo accelerato e controllato di fermentazione che dà luogo, alla fine del trattamento, a una sostanza denominata *compost* possedente un buon potere fertilizzante.

La bioconversione si realizza in un periodo di tempo di circa 24 h e il compost che ne deriva, pur essendo quasi completamente stabilizzato, necessita ancora di un'ulteriore maturazione, che normalmente avviene disponendo il materiale in cumuli su spazi aperti, eventualmente protetti dalle intemperie per mezzo di tettoie.

Il processo di compostaggio, in base alle prescrizioni della Delibera 27 luglio 1974, deve effettuarsi in modo che il materiale organico in decomposizione permanga per almeno 3 giorni a una temperatura non inferiore a 55 °C.

4) Gli *impianti misti* costituiscono la soluzione meglio rispondente alle esigenze di duttilità che sono richieste soprattutto nei grandi impianti, ove è necessario far fronte alle sensibili modificazioni qualitative e quantitative che possono presentarsi di volta in volta.

In questo senso gli impianti di trasformazione in compost con l'integrazione di forni di incenerimento rappresentano soluzioni in grado di conciliare la variabilità della domanda di trasformazione dei rifiuti in concime, in relazione alle fluttuazioni stagionali della richiesta di materiali fertilizzanti da parte degli utenti, consentendo così di modulare il carico degli impianti di incenerimento, in cui sono più elevati gli oneri di esercizio, in funzione delle sole quantità residue da trattare.

D'altra parte, sono anche influenti le variazioni stagionali della qualità e della quantità di rifiuti da smaltire e solo la presenza di due linee di trattamento opportunamente dimensionate è in grado di soddisfare le punte di carico che periodicamente si verificano. Nei moderni impianti possono essere presenti anche più linee di trattamento che operano in parallelo eseguendo autonomi cicli lavorativi di vario tipo, come, ad es., recupero di carta e stracci, recupero di sostanze plastiche, trasformazione in compost, incenerimento, produzione di energia termica, produzione di mangimi per uso zootecnico, etc. Il criterio del pluralismo dei trattamenti sembra costituire la soluzione ottimale anche sotto il profilo economico, in quanto il recupero di materiali e lo sfruttamento del potenziale energetico e biologico delle s. possono portare un contributo compensativo delle elevate spese di gestione degli impianti e dei servizi di raccolta, di trasporto e smaltimento delle s.

Bibliografia

D. P. R. 10 settembre 1982, n. 915, *Attuazione della Direttiva CEE n. 75/442 relativa allo smaltimento dei rifiuti.*
Frigerio A., *Lo smaltimento dei rifiuti solidi*, 1980, DI.ESSE.TI., Milano.
Gazzetta Ufficiale Suppl. 253, 13 settembre 1984, *Delibera 27 luglio 1984 recante le disposizioni per la prima applicazione dell'art. 4 del D. P. R. n. 915 del 10 settembre 1982.*
WHO, *Model Code of Practice for Disposal of Solid Waste on Lands*, 1972, Regional Office for Europe, Copenhagen.
Wilson D. G., *Handbook of Solid Waste Management*, 1977, Massachusetts Inst. of Technology, Van Nostrand, New York.

MARCELLO NICOLI

SPECIE

F. *espèce*. - I. *species*. - T. *Art*. - S. *especie*.

È da credere che il concetto di specie sia antico quanto l'umanità: gli uomini, non appena hanno imparato a comunicare, debbono aver sentito il bisogno di intendersi in modo non equivoco in merito alle piante commestibili e a quelle velenose, agli animali innocui e a quelli pericolosi. In effetti, le popolazioni umane che vivono in condizioni molto primitive sono in grado di distinguere con sicurezza tra erbe che al profano paiono eguali, e tra animali somiglianti, ma che sono diversamente utili o dannosi.

In epoca classica, nell'intento di razionalizzare il vecchio concetto empirico, nonché la classificazione dei viventi, sono state introdotte le nozioni di genere (*gènos* in greco, in latino *genus*) e di s. (*èidos* in greco, in latino *species*). «Genere» faceva riferimento alla comune discendenza, mentre «specie» si riferiva all'aspetto contingente dell'individuo o di una categoria di individui.

Simile uso dei termini *genere* e *specie*, ben diverso da quello attuale, lo troviamo in vari passi di Aristotele e ci è testimoniato dall'espressione «genere umano»; esso si è poi intrecciato con l'uso alquanto diverso che degli stessi termini veniva fatto nel campo della logica. Di conseguenza «genere» ha perso i rapporti con la nozione di comune discendenza, mentre il termine «specie», gerarchicamente subordinato, ha finito col designare una comunità di individui somiglianti.

L'intreccio con la terminologia della logica ha fatto sì che alcuni problemi di quella disciplina si siano trasferiti nel campo naturalistico.

È quindi avvenuto che si sono affermate due concezioni divergenti. Secondo la concezione *nominalistica* esistono solo gli individui e ogni categoria della sistematica, compresa la s., è una creazione arbitraria. Secondo la concezione *essenzialistica* (di derivazione platonica) ciò che conta è il modello ideale e le differenze individuali non hanno rilevanza alcuna; poiché il modello ideale viene designato anche come «tipo», detta concezione viene chiamata anche *tipologica*.

I due orientamenti sopra esposti coesistono nella filosofia scolastica nonché nella scarsa produzione naturalistica del Medioevo. Nel tardo Rinascimento, però, le esigenze pratiche legate all'uso delle piante medicinali e alla descrizione di molti nuovi organismi del Nuovo Mondo impongono un ripensamento.
Un contributo importante viene dato da John Ray (1627-1705) il quale afferma che la s. è composta da individui che nascono da semi eguali, a prescindere dalle differenze che si instaureranno in seguito tra maschi e femmine e tra individui che si sviluppano in modo diverso. John Ray usa il termine «specie» nell'accezione moderna, mentre il termine «genere» perde presso di lui il significato etimologico.
Quasi allo stesso tempo J. de Tournefort (1656-1708) utilizza il termine «genere» nel senso moderno di «categoria tassonomica sovrimposta a quella di s.», e introduce l'uso di designare ciascun genere con un solo nome proprio.

Carlo Linneo (1707-1778) utilizza i termini di genere e di s. allo stesso modo di questi suoi predecessori, nel quadro, però, di una concezione essenzialistica, esasperata dalla convinzione che ciascuna s. sia stata espressamente creata da Dio all'origine di ogni cosa e che da allora mantenga fisse le caratteristiche originarie.

La visione linneana, allora male accetta anche in ambiente ecclesiastico, ha ricevuto molte critiche già nel Settecento e più ancora nell'Ottocento, sennonché il naturalista svedese ha avuto il grande merito di regolamentare la nomenclatura botanica e zoologica con criteri assai razionali, che sono stati poi accettati nel mondo intero e sono tuttora alla base dei «codici di nomenclatura»; in questi codici si riverberano, peraltro, l'essenzialismo e la tipologia cari a Linneo.

L. Buffon (1707-1788), contemporaneo e grande rivale di Linneo, pur avendo agli inizi qualche propensione per il nominalismo, e quindi seri dubbi sulla reale esistenza delle s., finisce col ribadire in modo molto efficace che individui appartenenti a s. diverse sono intersterili o danno ibridi sterili.

J. B. Lamarck (1744-1829) convintosi della variabilità degli organismi nel succedersi delle generazioni, mosse critiche assai efficaci alla concezione fissista della s. che egli descrive invece come entità stabile solo per periodi relativamente brevi di tempo. Simile concezione, di tipo molto moderno, era antitetica non solo a quella di Linneo ma anche a quella di G. Cuvier (1769-1832) strenuo difensore del creazionismo fissista.

La posizione di Carlo Darwin (1809-1882) in merito alle s. non fu diversa da quella di Lamarck: anche se in qualche suo scritto si esprime come se non credesse nella realtà delle s., ciò che egli nega è che esse siano stabili e rimangano indivisibili nel tempo. Del resto il naturalista inglese nella sua vasta opera di zoologia sistematica descrisse e denominò molte s. e generi nuovi nel pieno rispetto delle norme linneane.

Con Darwin la nozione di s. come stato transitorio di un processo evolutivo si afferma presso la maggior parte degli zoologi e botanici e di conseguenza si incomincia a parlare di s. neontologica e di s. paleontologica. Tuttavia la questione delle entità sottospecifiche e dei loro rapporti risultava spesso di difficile comprensione.

È stato merito soprattutto di Bernhard Rensch l'aver saputo attirare l'attenzione di biologi e naturalisti sull'importanza che, nel campo della tassonomia, hanno le popolazioni. Nella teoria dei *Rassenkreisen*, o «cicli di razze», il giovane studioso tedesco affermava che in natura una s. si articola in popolazioni in qualche misura isolate, ciascuna delle quali presenta caratteristiche peculiari: le popolazioni per tali circostanze tendono a divergere, sì da costituire degli *Artenkreisen* o «cicli di specie». Di conseguenza, compito del tassonomo è quello di descrivere le popolazioni che compongono simile multiforme realtà, non tanto quello di descrivere i tipi depositati in museo. Su questo punto l'ornitologo E. Stresemann si espresse (1975) in termini ancor più recisi.

Negli anni '30 R. A. Fisher e Sewall Wright raffinarono i metodi dell'indagine biometrica e statistica fornendo gli strumenti più idonei per approfondire la ricerca secondo i nuovi orientamenti.

Altri contributi teorici comparvero ben presto: nel 1937 Th. Dobzhansky pubblicò «Genetics and the Origin of Species», e nel 1942 Ernst Mayr pubblicò «Systematics and the Origin of Species ». A queste opere si aggiunse, nel 1944, «Tempo and Mode in Evolution» di G. G. Simpson. Di conseguenza si giunse a un nuovo modo dinamico di concepire la s. definita da Dobzhansky come «quella fase del processo evolutivo in cui una popolazione diviene fisiologicamente incapace di ibridarsi con forme affini» e definita da Mayr come «insieme di popolazioni naturali che si incrociano liberamente e che sono riproduttivamente isolate da gruppi consimili».

Molti studiosi accolsero questi punti di vista, tanto che nei paesi anglosassoni la s. venne intesa come *breeding unity* e in quelli germanici come *Fortpflanzunggemeinschaft* termini che in italiano si possono tradurre con «comunità riproduttiva». Ciò ha fatto sì che gli studiosi del problema abbiano prestato molta attenzione all'insorgenza di barriere riproduttive.

La nuova sistemazione concettuale dei fondamenti della biologia evoluzionistica recata dalla teoria sintetica dell'evoluzione (v.) ha definitivamente consolidato la convinzione che la s., articolata in popolazioni, rappresenta la sola categoria tassonomica cui si può attribuire obiettiva realtà.

Alla s. si possono applicare definizioni diverse che risultano più o meno soddisfacenti, a seconda del contesto in cui si opera, ma in questa sede crediamo opportuno esporre uno schema esplicativo che meglio si presta a un esame critico.

Fintantoché gli individui che la compongono sono liberi di incrociarsi, la s. ha in dotazione un solo *pool genico* cioè un unico insieme di varianti dei singoli geni che sono patrimonio di ciascun individuo: questo *pool* genico risponde in modo integrato alle richieste che l'ambiente rinnova senza sosta col proprio variare: il rarefarsi o l'affermarsi di taluni alleli genici risponde allo svantaggio o al premio riproduttivo che tocca appunto ai portatori di quegli alleli.

Se invece la s. si trova frazionata, per cause estrinseche, in popolazioni non intercomunicanti o poco comunicanti, avverrà che ciascuna popolazione si andrà trasformando in modo indipendente, secondo la logica inerente ai rapporti che sussistono tra ognuna di esse e l'ambiente relativo. Se poi un qualche evento di carattere geologico, climatico o biologico ristabilisce i contatti tra le popolazioni segregate da tempo, potranno darsi due casi: gli ibridi non risulteranno in alcun modo svantaggiati rispetto agli individui di ambo le popolazioni, ovvero risulteranno svantaggiati perché in quel dato contesto soddisfano i propri bisogni in modo inadeguato.

Nel primo caso si formerà una popolazione nuova all'interno della quale si perpetueranno le caratteristiche vantaggiose evolute nelle rispettive aree, mentre la consueta dialettica tra popolazione e ambiente farà sparire le caratteristiche divenute ormai negative.

Nel secondo caso gli individui delle popolazioni originarie che risultassero poco inclini all'ibridazione avrebbero un cospicuo premio riproduttivo rispetto agli altri che lascerebbero discendenza sempre meno numerosa: ver-

rebbero così selezionate barriere riproduttive che prevengono il costituirsi di un unico *pool* genico e ciascuna popolazione farà storia a sé sicché il tassonomo che se ne occupa dovrà parlare di s. incipienti.

Lo schema sopra esposto ha ricevuto molte conferme sia in sede di osservazione, sia in sede sperimentale. Un paio di esempi tra i tanti: è stato individuato il sorgere di barriere riproduttive tra popolazioni della zanzara *Culex pipiens* segregate in ambienti diversi della stessa località; è stata individuata una barriera riproduttiva tra s. di coleotteri quasi identiche che convivono, ma che, accoppiandosi una sola volta, rimangono isolate perché sfarfallano a pochi giorni di distanza.

Peraltro varie osservazioni in natura hanno fatto conoscere casi difficili da definire: essi riguardano s. di gabbiani, di cincie, di coleotteri, di rane, presso le quali si conoscono cicli di razze disposte lungo fasce ad andamento longitudinale o latitudinale. In questi casi è stata assodata l'esistenza di un flusso genico che va da un capo all'altro della distribuzione, ma è stato anche assodato che le popolazioni situate agli estremi della fascia sono intersterili come se appartenessero a s. diverse.

Altre osservazioni eseguite con tecniche cariologiche ed elettroforetiche piuttosto raffinate hanno fatto conoscere situazioni che erano rimaste latenti: esistono comunità riproduttive isolate, ma che non sono distinguibili in base ai tradizionali criteri. Nel caso di questi gruppi, designati come «s. criptiche» o «s. gemelle», come ci si deve regolare con la nomenclatura tradizionale basata sulla sola descrizione morfologica e che contempla il deposito di «tipi» essiccati o fissati in modo vario?

Simile difficoltà potrà essere superata in futuro con l'introduzione di regole più complesse, quali il deposito di campioni cariologici o di materiale conservato in azoto liquido, ma sussistono altre difficoltà che paiono proprio insuperabili: prima tra tutte l'esistenza di ceppi designati come «agamospecie».

Gli individui appartenenti a un'agamospecie si riproducono solo per via vegetativa, come avviene a molte piante e a taluni animali completamente sterili; ovvero solo per partenogenesi, come avviene presso varie piante e interi gruppi di animali. In un caso e nell'altro i discendenti di ciascun individuo, ancorché similissimi, fanno storia a sé, non hanno un *pool* genico comune.

Nessuna soddisfacente definizione di s. che includa anche questi casi è stata sinora fornita, anche se le proposte non sono mancate. Nel caso dei Rotiferi bdelloidei per i quali sono note solo femmine partenogenetiche, il tassonomo si rassegna a descrivere le «morfospecie», cioè insiemi di individui accomunati da aspetto simile. Altrettanto fa il botanico alle prese con piante superiori che si riproducono solo in via vegetativa, com'è il caso del banano, o lo zoologo alle prese con quei platelminti, oligocheti, crostacei anostraci e isopodi, coleotteri curculionidi, per i quali sono noti solo individui poliploidi partenogenetici.

Quando accanto a una s. anfigonica vivono ceppi con riproduzione partenogenetica o vegetativa questi ultimi vengono inclusi nella medesima s. anche se è ovvio il loro totale isolamento riproduttivo: è il caso di *Artemia salina* tra i Crostacei e di molti lombrichi tra gli Anellidi. Se però al ceppo anfigonico si affiancano ceppi partenogenetici che, oltre a essere riproduttivamente isolati, mostrano differenze morfologiche, si preferisce allora parlare di «complesso» e adoperare la nomenclatura trinomia.

Si è per lungo tempo creduto che gli organismi procarioti (Archeobatteri, Eubatteri, Cianobatteri) non presentassero fenomeni di sessualità e che anche nel loro caso si dovesse parlare di agamospecie. È poi stato chiarito che presso questi microrganismi gli scambi di materiale genetico — e quindi i fenomeni di sessualità — avvengono con modalità varie denominate «trasformazione», «coniugazione» e «trasduzione». Sembrerebbe quindi lecito intendere le s. di questi microrganismi allo stesso modo delle s. di organismi superiori. Si dà però il caso che i tipi di sessualità propri dei batteri consentano loro di accettare materiale genetico anche da s. alquanto lontane e persino (in laboratorio) da organismi eucarioti. A causa di ciò, l'evoluzione di molti procarioti può assumere un andamento *sui generis*, reticolato piuttosto che ramificato. Non sembra, però, che tale peculiarità suggerisca di applicare a questi microrganismi un diverso concetto di s.

Fino al 1952 circa, il gene appariva come una struttura identificabile solo in quanto mutava e mutava producendo fenotipi nuovi osservabili dal biologo (che disponeva allora di strumenti di indagine più imperfetti di quelli attuali). In accordo con questa situazione, il trasformarsi delle popolazioni cosiddette «mendeliane» veniva attribuito ad accumulo di varianti geniche o, per dirla altrimenti, a modificazioni del *pool* genico: la selezione e la mutazione erano ritenute protagoniste sovrane di questo processo.

In seguito il gene è risultato essere una particella definibile in termini di biochimica e dotata di attitudini molto più circoscritte di quelle che si soleva attribuirgli, in quanto governa soltanto la sintesi di una particolare molecola proteica. Per questo stesso fatto il gene e le sue varianti divenivano riconoscibili attraverso lo studio dettagliato del materiale proteico. Questo studio ha rivelato, con sorpresa generale, che in una popolazione sussistono spesso molte varianti di ciascun gene, varianti sulle quali la selezione ha, apparentemente, nessuna o poca presa. Attraverso il medesimo tipo di indagine diveniva anche evidente che molte popolazioni, che in base ai consueti esami morfologici apparivano conspecifiche, erano invece geneticamente isolate o sul punto di divenirlo.

D'altro canto, il genoma, cioè il patrimonio ereditario, risultava essere organizzato in modo molto più flessibile di quanto non fosse apparso in precedenza.

Questa serie di sviluppi ha scosso — spesso in modo ingiustificato — la fiducia nei venerati modelli relativi alla microevoluzione e alla speciazione e tale crisi ha fatto sorgere varie perplessità anche in merito al modo di definire la s.

Non sembra, tuttavia, che la più fine risoluzione della struttura delle popolazioni e delle s. consentita dagli sviluppi della genetica ci obblighi a mutare i nostri punti di vista in merito a ciò che è una s. Essa rimane un'entità mutevole e fugace che attraversa periodi di rigoglio e di stabilità e periodi di tormentata multiforme trasformazione.

Bibliografia

Bodmer W. F., Cavalli-Sforza L., *Genetics, Evolution and Man*, 1976, Freeman, S. Francisco.
Cain A. J., *Animal Species and Their Evolution*, 1954, Hutchinson, Univ. Library, London.
Dobzhansky Th., *L'evoluzione della specie umana*, 1965, Einaudi, Torino.
Mayr E., *The Growth of Biological Thought*, 1982, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass.
Omodeo P., *Boll. Zool.*, 1954, **21**, 1.
Omodeo P., *Biologia*, 1977, UTET, Torino.
Rensch B., *Das Prinzip geographischer Rassenkreise und das Problem der Artbildung*, 1929, Borntrăger, Berlin.
Sbordoni V., *Boll. Zool.*, 1985, **52**.
Sokal R. R., Crovello T. J., *Am. Naturalist*, 1970, **104**, 127.

PIETRO OMODEO

SPECTINOMICINA

F. *spectinomycine*. - I. *spectinomycin*. - T. *Spectinomycin*. - S. *espectamicina*.

La spectinomicina (Trobicin®) è un antibiotico aminociclitolico, anche denominato *actinospectacina*, ottenuto da colture di *Streptomyces spectabilis* che viene impiegato esclusivamente nel trattamento della gonorrea pur essendo dotato anche di una certa attività *in vitro* contro numerosi germi grampositivi e gramnegativi. Il farmaco è dotato di un'azione batteriostatica che può essere attribuita alla sua capacità di legarsi alle subunità ribosomali 30S e di inibire in tal modo la sintesi proteica nei batteri sensibili.

Come detto, la s. è attiva contro la maggior parte dei microrganismi appartenenti a *Neisseria gonorrhoeae*, sia penicillasiproduttori che non penicillasiproduttori. È importante sottolineare come sia il *Treponema pallidum* che la *Chlamydia trachomatis* non risultino sensibili al farmaco. Le infezioni causate da questi microrganismi, spesso concomitanti alla gonorrea, richiedono perciò un trattamento specifico a sé stante. La resistenza alla s. è rara e forse legata a una alterazione ribosomale dei batteri resistenti.

Il farmaco è utilizzabile solo per via i. m. in quanto non viene assorbito dal tratto gastrointestinale. Viene invece rapidamente assorbito dopo iniezione i. m. dando picchi sierici, dopo somministrazione di 2 g, di circa 100 μg/ml dopo 1 h e di 15 μg/ml dopo 8 h. *In vitro* la massima parte dei microrganismi appartenenti a *Neisseria gonorrhoeae* è inibita da concentrazioni inferiori a 20 μg/ml. La vita media del farmaco è di 1-3 h e la quasi totalità di esso è escreta entro 48 h per via renale, o come tale, o sotto forma di un metabolita microbiologicamente attivo.

Come detto, l'unica indicazione della s. è il trattamento della blenorragia non complicata causata da ceppi di *N. gonorrhoeae* suscettibili al farmaco. Va precisato, però, come alcune autorità sanitarie pubbliche raccomandino l'uso della s. solo in caso di neisserie produttrici di penicillasi o in pazienti allergici alle penicilline. Va anche detto che il farmaco, non passando nella saliva, risulta inattivo nella gonorrea orofaringea. Lo spazio terapeutico della s. si è ridotto in modo consistente con l'avvento delle cefalosporine (cefotaxim, ceftriaxone), attive anche nei confronti delle neisserie produttrici di penicillasi. Queste cefalosporine sono preferite anche nel trattamento delle forme disseminate, nelle quali la s. richiederebbe comunque somministrazioni multiple.

Il farmaco è ben tollerato e gli effetti indesiderati rari e non gravi. Tra di essi si possono ricordare: *rashes* cutanei, cefalea, nausea, vomito, febbre. Non v'è esperienza adeguata nell'impiego del farmaco nei bambini e nella gravida. In queste situazioni è forse opportuno, ove possibile, ricorrere a farmaci alternativi. La dose di s. efficace nella gonorrea non complicata è di 2 g i. m. in unica somministrazione. Nei soggetti di sesso femminile è a volte raccomandata una dose di 4 g (2 g per 2 volte a distanza di 12 h). Nel bambino, con le avvertenze sopra riportate, è stata impiegata una dose singola di 40 mg/kg, sempre per via i. m.

Bibliografia

Del Favero A., *Medicina - Riv. E.M.I.*, 1981, **1** (3), Scheda Farmacologicoclinica.
Eisenstein B. I., *Drugs*, 1977, **14**, 57.

ALBANO DEL FAVERO

SPERMA

F. *sperme*. - I. *sperm*. - T. *Sperma*. - S. *esperma*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Apparato genitale maschile	GENITALE MASCHILE APPARATO (VII, 69)
Aspermia	ASPERMIA (II, 1415); STERILITÀ
Azoospermia	AZOOSPERMIA (II, 1773); STERILITÀ
Coito	COITO (IV, 316)
Eiaculazione	EIACULAZIONE (V, 846)
Emospermia	EMOSPERMIA (V, 1537)
Esame del liquido seminale	SPERMA
Fecondazione	FECONDAZIONE (VI, 1040)
Gonadi	GONADI (VII, 538)
Gravidanza	GRAVIDANZA (VII, 671)
Malattie autoimmuni	MALATTIE AUTOIMMUNI (IX, 151); SPERMA
Necrospermia	NECROSPERMIA (X, 83)
Oligospermia	OLIGOSPERMIA (X, 1614)
Ormoni sessuali	SESSUALI ORMONI
Piospermia	PIOSPERMIA (XI, 2152)
Sesso e sessualità	SESSO E SESSUALITÀ
Spermatogenesi	GAMETOGENESI (VI, 2103)
Spermatorrea	SPERMATORREA
Sterilità	STERILITÀ
Testicolo	TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Testosterone	TESTOSTERONE
Vie spermatiche	SPERMATICHE VIE

SOMMARIO

Definizione e generalità

Lo sperma, o liquido seminale, è un fluido biologico costituito da una parte corpuscolata (prevalentemente rappresentata dagli spermatozoi) e da una parte liquida (o plasma seminale) in cui gli spermatozoi sono sospesi. Gli spermatozoi vengono prodotti nel testicolo a livello dei tubuli seminiferi: da qui, attraverso i tubuli retti, la *rete testis* e i duttuli efferenti essi giungono nell'epididimo, dove si accumulano come in un serbatoio di riserva. In questa sede avviene anche la completa maturazione dello spermatozoo e la perdita dei residui citoplasmatici di origine spermatidica. Al momento dell'eiaculazione avviene la fusione degli spermatozoi con il plasma seminale che è il prodotto dell'azione secretoria degli epididimi, dei deferenti, delle ampolle, delle vescicole seminali, della prostata, delle ghiandole bulbouretrali del Cowper e delle ghiandole uretrali del Littré.

Esame del liquido seminale o spermiogramma

1. *Modalità di raccolta*. – Per un corretto esame del liquido seminale un elemento fondamentale, da cui in buona parte dipende l'attendibilità dell'esame stesso, è rappresentato da una corretta modalità di raccolta del seme.

Digitized by Google

TAB. I. CARATTERISTICHE FISICOCHIMICHE DEL LIQUIDO SEMINALE

pH	7,0-8,4
Peso specifico	1020-1040
Viscosità	6,46
Osmolalità	320-380 mOsm/kg
Punto crioscopico	0,58 °C
Tensione superficiale	66 dyn cm^{-1} (20 °C)

Il liquido deve essere raccolto, per masturbazione, direttamente in un contenitore di vetro o di plastica sterile, preriscaldato a temperatura ambiente, dopo accurata igiene dei genitali e dopo un periodo di astinenza sessuale non inferiore a 3 e non superiore a 5 giorni.

Il seme dovrebbe essere raccolto in laboratorio; se il paziente per motivi psicologici preferisce effettuare la raccolta a casa, il campione deve essere comunque consegnato entro 60 min; molta attenzione dovrà inoltre essere prestata soprattutto durante il trasporto, ma anche fino al momento dell'esame, alle eccessive variazioni di temperatura (non al di sotto di 15 °C e non al di sopra di 36 °C).

Sono assolutamente inadeguati i metodi di raccolta con condom (per la presenza di sostanze immobilizzanti gli spermatozoi) o con il *coitus interruptus* (dal momento che vi è in genere la perdita della prima parte dell'eiaculato e anche per interferenza di fattori vaginali).

Il liquido va raccolto per intero, e inoltre, dal momento che nello stesso individuo si possono verificare delle variazioni sensibili di alcuni parametri, è opportuno ripetere almeno 3 volte l'indagine a distanza di 15-30 giorni l'una dall'altra.

2. *Caratteristiche fisicochimiche del liquido seminale.* – Le principali sono riassunte nella tab. I.

Soprattutto i primi tre indici devono sempre essere attentamente valutati, dal momento che l'alterazione di uno solo di essi può essere sufficiente a ridurre la potenzialità fecondante del seme.

3. *Processo di coagulazione-liquefazione del seme.* – Immediatamente dopo l'eiaculazione, il liquido seminale umano va incontro a un processo di coagulazione per l'azione di fattori provenienti dalle vescicole seminali (si tratta di una proteina basica non ancora ben identificata e detta *vesciculasi*, comunque diversa dai fattori di coagulazione del sangue). Segue, nel giro di 25-30 min, la fluidificazione del seme, dovuta a enzimi prostatici (si tratta di alcune proteinasi, tra cui una notevole importanza viene riconosciuta alla *seminina* o enzima chimotripsinasimile); anche altri enzimi sembrano avere un ruolo in questo processo: lisozima, alfa-chimotripsina, pancreaticodornasi, ialuronidasi, alfa-amilasi. Un'alterazione della fluidificazione, che si riscontra prevalentemente nei processi infiammatori delle ghiandole accessorie, può essere causa di ipofertilità; tra l'altro, rende anche poco agevole una precisa valutazione dei vari parametri nemaspermici.

TAB. II. TERMINOLOGIA SEMINOLOGICA

	Normospermia	Liquido seminale normale
	Dispermia	Uno o più parametri seminali alterati
Volume (1-5 ml)	Aspermia Ipospermia Iperspermia	Assenza di eiaculato < 0,5 ml > 6,0 ml
Numero (50-200 × 10^6/ml)	Azoospermia Oligozoospermia Polizoospermia	Assenza di spermatozoi < 30 × 10^6/ml > 350 × 10^6/ml
Motilità (60% 2ª h)	Acinesi Ipocinesi Discinesi	Assenza di motilità < 40% alla 2ª h Motilità atipica
Morfologia	Teratozoospermia	> 40% di atipie

4. *Volume.* – Il volume normale dell'eiaculato varia in genere da 1 a 5 ml, con notevoli oscillazioni, anche individuali. Al di sotto di 0,5 ml vi è una condizione di ipospermia, mentre si parla di iperspermia quando l'eiaculato è maggiore di 6 ml.

5. *pH.* – Il pH dell'eiaculato ha un *range* di 7,0-8,4, con valore medio intorno a 7,5.

6. *Esame microscopico.*

a) *Concentrazione nemaspermica.* – Nei soggetti perfettamente normali da un punto di vista anatomico, endocrinologico e urologico vi è una notevole oscillazione del numero degli spermatozoi. I valori massimi variano, a seconda dei vari AA., tra i 200 e i 350 milioni/ml (al di sopra di questi valori vi è una condizione di polizoospermia) (tab. II).

Un limite abbastanza fedele di concentrazione minima (sempre nel soggetto normale) può essere stabilito intorno a 30 milioni/ml, al di sotto del quale si parla di oligozoospermia, che diventa grave al di sotto di 10 milioni/ml fino ad arrivare all'azoospermia (o assenza di spermatozoi nell'eiaculato).

A tal proposito bisogna precisare (e tale osservazione è valida per tutti gli indici di un eiaculato) che il giudizio sulla normalità del campione in esame è diverso dal giudizio sulla capacità «fecondante» del seme. Alla luce di questa considerazione, un seme può essere fertile anche con una concentrazione ben al di sotto di 30 milioni/ml.

La concentrazione nemaspermica viene valutata normalmente al microscopio ottico mediante conta in camera di Thoma-Zeiss o Neubauer mediante diluizione del seme in soluzione immobilizzante gli spermatozoi (ad es., $NaHCO_3$ al 5% con formalina all'1%) oppure in microcamera di Makler, che presenta il vantaggio di non dover diluire il campione. Attualmente è inoltre possibile la conta elettronica mediante «Coulter-Counter» collegato con un sistema multicanale in precedenza opportunamente calibrato mediante particelle di latice con diametro e volume analoghi a quelli degli spermatozoi.

b) *Motilità.* – La motilità nemaspermica deve essere valutata in senso sia qualitativo che quantitativo e seguita nel tempo. Dopo 2 h dall'eiaculazione, nel soggetto normale essa è in genere superiore al 60%. Al di sotto del 40% si ha una condizione di ipocinesi più o meno grave che nei casi estremi giunge all'acinesi, o assenza di motilità. È necessario peraltro valutare non solo la percentuale di forme mobili, ma anche la qualità della motilità, che dev'essere di tipo progressivo e vivace. Quando la motilità non è progressiva e rettilinea viene definita, a seconda dei casi, come *discinetica* o *agitatoria in loco*.

Un'altra caratteristica di estrema importanza è la persistenza della motilità progressiva nel tempo: normalmente si mantiene al di sopra del 30% alla 12-24ª h. Il campione deve essere conservato a temperatura costante, preferibilmente intorno ai 20 °C, poiché le temperature superiori aumentano la motilità riducendo la sopravvivenza degli spermatozoi, mentre risultati opposti si osservano a temperature più basse.

La motilità nemaspermica viene valutata in genere soggettivamente, mediante osservazione diretta al microscopio ottico; ciò presuppone, naturalmente, una notevole esperienza. Sono state comunque proposte numerose tecniche di valutazione «oggettiva», quali: 1) metodi foto-

Digitized by Google

grafici (tra cui il «Time Lapse Photography» e il «Multiple Exposure Photography») basati sulle «impronte» lasciate dagli spermatozoi in movimento sulle immagini fotografiche; 2) videoregistrazione: determinazione della motilità su monitor; 3) metodo turbidimetrico: basato sull'effetto ottico anisotropo dello spermatozoo in movimento ed eseguito con una camera di flusso; 4) laser *light-scattering* (o velocimetria laser doppler): metodo basato sullo spostamento di frequenza della luce diffusa da un laser a bassa energia da spermatozoi in movimento (per effetto Doppler). Si tratta purtroppo di metodiche non ancora dotate di sufficiente riproducibilità e semplicità, e per di più assai costose.

c) *Morfologia.* – Gli spermatozoi furono osservati per la prima volta con una lente d'ingrandimento verso la fine del XVII sec.: Hamm, in una lettera alla Royal Society di Londra descrisse gli spermatozoi come «piccoli animali» con la coda, dotati di movimento. Successivamente lo spermatozoo venne descritto come un «*homunculus*», ossia con la forma di un uomo in miniatura. Solo nel XIX sec. fu affrontato il rapporto tra fertilità e morfologia nemaspermica, la quale viene oggi studiata con moderne tecniche di microscopia ottica ed elettronica che permettono uno studio strutturale diretto della cellula spermatica (fig. 1).

Lo spermatozoo umano maturo, osservato al microscopio ottico, appare costituito da una parte apicale detta *testa* (che ha una forma ovalare appiattita, lunga 4-6 μm, larga 2-4 μm e spessa 1,5 μm) e da un segmento lungo e sottile detto *coda*. Fra queste due parti è compreso il *pezzo mediano* o *segmento intermedio*, che racchiude all'interno il sistema mitocondriale, essenziale per la respirazione dello spermatozoo. La lunghezza totale è di circa 60 μm (fig. 2).

La testa è in gran parte occupata dal nucleo, contenente DNA; nella parte anteriore si trova il complesso acrosomiale o *acrosoma*, una struttura a forma di cappuccio, costituita da materiale glicoproteico, derivante dal corpo del Golgi dello spermatide.

Il collo dello spermatozoo è un breve tratto che si estende dalla parte posteriore della membrana nucleare fino al punto di unione del segmento intermedio con la testa. Lungo tutto il flagello (segmento intermedio-coda) si trova il complesso filamentoso assiale costituito da 9 fibre voluminose che costituiscono il cilindro esterno, da 9 fibre sottili (cilindro interno) e infine da 2 fibre che formano la coppia centrale.

La morfologia nemaspermica viene valutata su strisci

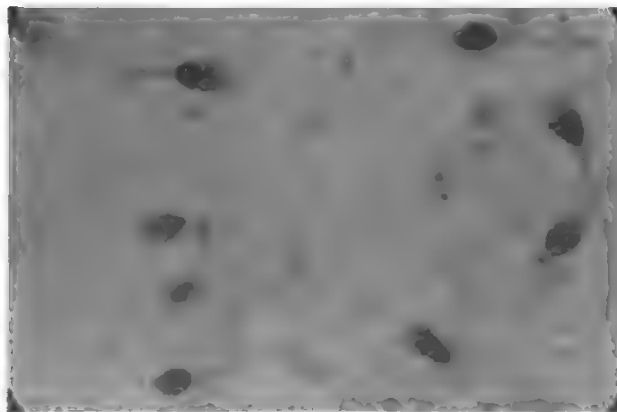



Fig. 1. Spermatozoi umani osservati al microscopio ottico.

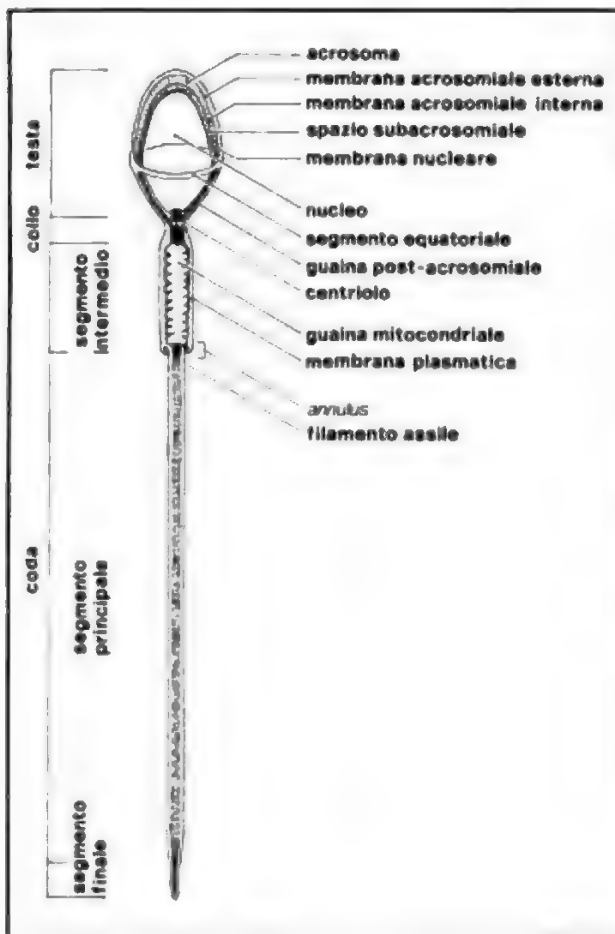



Fig. 2. Disegno schematico illustrante la struttura generale dello spermatozoo maturo di uomo.

colorati, con l'elaborazione di uno spermiocitogramma, ossia differenziazione tra forme nemaspermiche normali e patologiche.

Numerose sono le classificazioni proposte (Mac Leod, Freund, etc.). Attualmente la classificazione accettata dalla World Health Organization (WHO) viene riportata nella tab. III.

Una classificazione più pratica, ma sempre valida, può essere la seguente: forme tipiche (con varianti fisiologiche); forme giovani; forme atipiche (ossia anomalie della testa, del collo e della coda o composite).

In un soggetto perfettamente normale le forme atipiche non superano in genere il 30%. Al di sopra del 40% si

TAB. III. CLASSIFICAZIONE MORFOLOGICA DEGLI SPERMATOZOI

spermatozoo ovale o normale;
spermatozoo con testa larga e ovale;
spermatozoo con testa piccola e ovale;
forme a punta;
spermatozoi con testa piriforme;
spermatozoi con testa doppia;
spermatozoi con testa amorfa;
anomalia della coda;
spermatozoi con residuo citoplasmatico (o forme giovani)

Digitized by Google

parla di teratozoospermia. L'esame di uno striscio colorato consente (anche in condizioni fisiologiche) di evidenziare altri tipi di cellule, fra cui: *a*) precursori degli spermatozoi o elementi della linea spermatogenetica (v. GAMETOGENESI), in misura in genere non superiore al 5% delle forme mature; più frequentemente sono presenti spermatidi (diametro nucleare 4-5 μm), ma talvolta vi sono anche spermatociti di 1° e 2° ordine o addirittura spermatogoni (6-7 μm); *b*) globuli bianchi e cellule ad attività fagocitaria; *c*) emazie; *d*) cellule di sfaldamento derivanti dalle ghiandole accessorie e dai dotti escretori.

Da uno studio comparativo sulle varie tecniche di colorazione per lo studio citomorfologico del seme, sono emerse le seguenti considerazioni.

1) Per un rapido *screening* degli elementi figurati del liquido seminale è sufficiente l'uso di vetrini precolorati al cristalvioletto. La lettura è possibile però solo per 24 h.

2) Per uno studio della morfologia dello spermatozoo sono ugualmente soddisfacenti le tecniche di May-Grünwald-Giemsa, Papanicolau e Bryan-Leishman.

3) Per una più agevole differenziazione delle cellule germinali dai globuli bianchi sembra essere più indicata la tecnica di Bryan-Leishman.

4) Le colorazioni sopravitali (ad es., rosso-neutro) sono utili per l'evidenziazione di cellule ad attività fagocitaria nei confronti degli spermatozoi.

Mentre proseguono gli studi per perfezionare le tecniche in uso per l'esame standard del liquido seminale, un nuovo campo di ricerca si è aperto negli ultimi anni: lo studio biochimico dello spermatozoo e del plasma seminale.

Biochimica dello spermatozoo

La membrana dello spermatozoo è costituita principalmente da fosfolipidi che, in base al loro orientamento molecolare e alla loro variabile quantità, sono in grado di conferire a tale struttura una rigidità plastica e un'integrità anatomofunzionale essenziali per la vitalità del gamete maschile. I fosfolipidi, in presenza di O_2, rappresentano però un potenziale pericolo per l'integrità morfofunzionale della membrana. Il processo che ne consegue può portare come risultato ultimo alla distruzione della molecola lipidica originaria. La presenza di potenti composti antiossidanti impedisce, in condizioni normali, che la perossidazione si possa estendere a tutta la membrana.

Nello spermatozoo, la perossidazione lipidica estesa a tutta la membrana si evidenzia più frequentemente quando, in condizioni di carenza di fattori ossidanti, il gamete maschile abbia subito errori maturativi che hanno indotto uno squilibrio molecolare della membrana stessa (varicocele, dislipidemie, agenti tossici, etc.).

Uno spermatozoo, per essere maturo e quindi fertile, deve contenere un DNA ridotto della metà rispetto alle cellule spermatogenetiche (2,8 pg/nucleo di cellula somatica, spermatogonio; 1,4 pg/testa di spermatozoo maturo). Nel corso della spermatogenesi si determina un viraggio qualitativo del contenuto in nucleoproteine, nel senso, cioè, che gli istoni (i quali svolgono un'azione di repressione sul DNA) si trasformano gradatamente in protamine. Tale viraggio è dovuto preminentemente all'assunzione di arginina.

Da tempo, inoltre, si è dimostrata l'esistenza, nello spermatozoo umano come anche nelle cellule della linea spermatogenetica, di una frazione isoenzimatica dell'enzima latticodeidrogenasi (LDHx). Mentre, però, tale isoenzima negli spermatociti e negli spermatidi ha libero accesso dall'interno della cellula al plasma seminale (dal momento che la membrana di tali cellule è tutt'altro che stabilizzata da un punto di vista morfofunzionale), negli spermatozoi maturi tale passaggio non deve verificarsi, a testimonianza del perfetto equilibrio di membrana che tali cellule raggiungono nel corso della loro maturazione.

Lo spermatozoo, infine, durante la spermatogenesi e il suo passaggio nell'epididimo subisce, a livello della membrana plasmatica, delle caratteristiche e fondamentali modificazioni che lo rendono, nel plasma seminale, potenzialmente fertile. In particolare, a livello della membrana, la maturazione si esprime nella capacità dello spermatozoo di rivestirsi di sostanze che lo proteggono rendendolo «pronto» a subire il delicato processo di *capacitazione* (ossia il cambiamento fisiologico che lo spermatozoo subisce durante il suo passaggio attraverso il tratto genitale femminile). La più importante fase del processo di capacitazione è la reazione acrosomale che consiste nella formazione, a livello della regione acrosomale anteriore, di punti di fusione multipli tra la membrana plasmatica sovrastante e la membrana acrosomale esterna sottostante. Conseguentemente avvengono il rigonfiamento e la frammentazione dell'acrosoma, quindi la lenta dispersione della matrice acrosomale e infine la rapida fuoriuscita degli enzimi acrosomali. Tra questi enzimi il più importante è senz'altro l'acrosina, la cui funzione preminente è quella di rendere «capaci» gli spermatozoi di penetrare nell'ovocita attraverso la zona pellucida creando, per digestione proteolitica, canali di penetrazione.

La capacità di penetrazione è strettamente correlata con la motilità nemaspermica, la quale è la risultante di un perfetto equilibrio metabolico dello spermatozoo e del plasma seminale. Lo spermatozoo si serve per il suo metabolismo di due principali fonti di energia provenienti da una perfetta simbiosi dei meccanismi aerobico e anaerobico, attraverso cui si giunge alla formazione di molecole di adenosintrifosfato (ATP) ad alto legame energetico. Per mezzo dell'enzima ATPasi si ottiene la scissione di tali legami con conseguente liberazione di energia che viene sfruttata dallo spermatozoo per i suoi processi vitali e quindi per la motilità.

Biochimica del plasma seminale

Il plasma seminale, in cui, come riferito precedentemente, è sospesa la parte corpuscolata dello s., è il prodotto dell'azione combinata delle ghiandole accessorie del tratto genitale maschile. I principali gruppi di sostanze presenti normalmente nel plasma seminale, possono essere così schematizzati: ioni liberi e legati, proteine, enzimi, colina e glicerilfosforilcolina (GPC), poliamine, carnitina, carboidrati, lipidi e ormoni steroidei, prostaglandine e altri acidi organici, tra cui l'ac. citrico.

I valori medi dei più importanti componenti del plasma seminale sono schematizzati nella tab. IV.

Sulla funzione fisiologica delle varie sostanze si rimanda ad articoli specializzati: può essere comunque utile una sintetica disamina di quelle sostanze che sono attualmente di maggiore interesse clinico e di ricerca.

Ioni. – Essi sono presenti sia in forma libera sia in forma legata. Basse concentrazioni di zinco sono state rilevate in condizioni di flogosi del tratto genitale. Una normale concentrazione ionica è essenziale per il mantenimento della motilità nemaspermica: infatti i «media» sostitutivi del plasma seminale usati per lo studio della capacitazione nemaspermica *in vitro* sono tanto più efficaci quanto più assicurano un efficace sistema tampone e un equilibrio idroelettrolitico ottimale.

Proteine. – Sono presenti nel plasma seminale in concentrazioni nettamente inferiori a quelle del sangue, con notevoli differenze percentuali delle varie frazioni elettroforetiche; sono state

TAB. IV. VARIAZIONI NORMALI DI ALCUNI COMPONENTI DEL PLASMA SEMINALE

Proteine totali	3,16-5,52 g % ml
Fruttoso	150-450 mg % ml
Ac. citrico	350-670 mg % ml
Ac. ascorbico	2,84-9,94 mg % ml
Colesterolo	70-145 mg % ml
Inositolo	55-65 mg % ml
GPC	30-70 mg % ml
Carnitina libera	4-10 mg % ml
Ac. lattico	20-50 mg % ml
Ac. piruvico	25-30 mg % ml
Fosfatasi acida	100-800 U.I./ml
Amilasi	11-53 *Dye Units* % ml
Na	110-130 mEq/L
K	18-34 mEq/L
Ca	20-30 mg % ml
Mg	3-12 mg % ml

recentemente evidenziate 19 bande proteiche. Sembra, inoltre, che gli aminoacidi liberi costituiscano un ottimo sistema tampone.

Fruttoso. – Di origine vescicolare, è la sostanza senza dubbio maggiormente studiata; esso ha funzioni energetiche nei confronti del metabolismo e quindi della motilità nemaspermica. Viene sintetizzato dal glicoso ematico.

Acido citrico. – Di origine prostatica, non sembra avere una significativa relazione con la motilità. Il possibile ruolo fisiologico è forse a livello del processo coagulazione-liquefazione del seme e nel mantenimento dell'equilibrio osmotico.

Prostaglandine. – Si tratta di derivati prostanoidi e sembrano coinvolte nel processo spermatogenetico e nel metabolismo dello spermatozoo.

Le secrezioni delle ghiandole accessorie e la quota testicolare non vengono emesse all'esterno contemporaneamente e in maniera casuale, bensì secondo un ordine ben preciso: dapprima una quota prevalentemente prostatica, cui segue una quota ricca di spermatozoi e infine una quota vescicolare.

Mediante la tecnica dello *split ejaculate* (eiaculazione frazionata), oltre allo studio di quei casi in cui particolari situazioni anatomiche portano all'esclusione di una o più frazioni ghiandolari, si è riusciti a ottenere anche nell'uomo una caratterizzazione biochimica di ciascun secreto. Il secreto prostatico, con un pH compreso tra 6,4 e 6,8, contribuisce per il 15-30% alla formazione dell'intero eiaculato; esso è particolarmente ricco di fosfatasi acida, ac. citrico, alfa-amilasi, zinco, magnesio e poliamine. Il secreto vescicolare, che ha invece un pH basico, costituisce generalmente il 45-80% dell'intero eiaculato, ed è particolarmente ricco di fruttoso, ac. ascorbico e prostaglandine. Il secreto epididimario è invece ricco di GPC, carnitina, alfa-glicosidasi e altri enzimi.

Tali secreti naturalmente interagiscono tra loro e con gli spermatozoi: un tipico esempio di interazione è dato dal processo di coagulazione-liquefazione del seme.

Immunità antispermatozoo

Gli studi clinici e sperimentali degli ultimi anni hanno sempre più sottolineato l'importanza del fattore immunologico nella fisiopatologia della riproduzione umana. Infatti lo s., sia per i costituenti biochimici del plasma seminale che per la complessità strutturale della membrana nemaspermica, rappresenta uno dei tessuti più ricchi di determinanti antigenici di tutto l'organismo; tali antigeni sono in parte comuni agli altri tessuti e in parte specifici delle cellule germinali o di altri componenti del tratto genitourinario. La completa maturazione del sistema immunologico dell'organismo precede cronologicamente la piena espressione di alcuni antigeni (Ag) dello spermatozoo o della gonade, per cui essi possono essere considerati del tutto estranei e sconosciuti alle cellule immunocompetenti, ossia *non-self*; di qui la possibilità teorica che situazioni fisiopatologiche tali da determinare l'incontro di questi antigeni con le cellule del sistema immunocompetente (SIC) possano stimolare, sia nell'uomo che nella donna, una risposta immune antispermatozoo, sia anticorpo- che cellulomediata.

Pur essendo ancora non del tutto complete le conoscenze biochimiche dei componenti antigenici dello s., è possibile tentare di classificarli come segue.

a) Ag espressi sulla membrana nemaspermica e distinguibili strutturalmente in Ag dell'acrosoma, della testa, del tratto equatoriale, del collo e della coda dello spermatozoo.

b) Enzimi specifici dello spermatozoo.

c) Proteine nucleari e altri Ag cosiddetti «profondi» per la localizzazione intracellulare.

d) Ag del plasma seminale, in parte provenienti dal sangue e filtrati a livello prostatico e in parte specifici delle ghiandole accessorie del tratto genitourinario.

In condizioni fisiologiche esistono nell'uomo dei sistemi di riassorbimento antigenico, in particolare a livello epididimario, i quali consentono di eliminare i gruppi antigenici senza provocare stimolazione del SIC; analogamente nella donna, cellule NK (*natural killer*), ad attività prevalentemente macrofagica, costituiscono a livello vaginale e uterino un sistema di tolleranza e di controllo che, in parte dietro regolazione di sostanze ad attività ormonosimile contenute nel plasma seminale, permettono al gamete maschile di sopravvivere nelle vie genitali femminili e provvedono alla successiva eliminazione degli iso-Ag seminali e nemaspermici senza conseguenze patologiche dal punto di vista immunologico.

In considerazione della complessità e della delicatezza funzionale di tali meccanismi è facile comprendere come possano verificarsi numerose condizioni fisiopatologiche tali da alterare questi sistemi di controllo e provocare una risposta immune antispermatozoo. Dal punto di vista patogenetico, in questi casi, ci sarà o un blocco dei sistemi di tolleranza o un'iperreattività immunologica (come può verificarsi, ad es., nelle flogosi del tratto genitourinario), oppure un massivo riassorbimento di materiale antigenico (come nei traumi testicolari, nella torsione del funicolo spermatico, nelle orchiti e/o nelle epididimiti, e infine «sperimentalmente» nella vasectomia). Dal punto di vista clinico, una delle varie patologie andrologiche o ginecologiche può rappresentare una condizione, o di per sé determinante la risposta immune, oppure tale da favorire dei meccanismi verso i quali l'organismo già si trova predisposto dal punto di vista genetico. Quindi, considerando in primo luogo il problema immunologico, la risposta immune antispermatozoo può rappresentare: 1) un epifenomeno di una forma di infertilità; 2) un fattore aggravante una patologia già di per sé in grado di ostacolare la potenzialità fecondante del seme; 3) il vero fattore patogenetico della sterilità (v.).

Approccio diagnostico

Spermiogramma

Un accurato esame routinario del liquido seminale è in genere in grado di fornire all'andrologo dati significativi sulla funzione spermatogenetica e sul trofismo delle ghiandole accessorie.

TAB. V. ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO

Concentrazione nemaspermica	
Azoospermia – Secretoria	Disordini genetici, endocrini, pregresse orchiti, esposizione a radiazioni, farmaci antimitotici, etc.
Azoospermia – Escretoria	Ostruzioni di natura congenita o acquisita
Oligozoospermia	Varicocele, flogosi, disordini endocrini e metabolici, esposizione a radiazioni, farmaci, criptorchidismo, etc.
Motilità	
Ipocinesi/discinesi	Varicocele, flogosi, disordini endocrini, esposizione a radiazioni, anticorpi spermioimmobilizzanti, temperature elevate, farmaci, etc.
Acinesi	Condizioni sopraelencate, *Immotile Cilia Syndrome*
Morfologia	
Teratozoospermia	Disordini genetici, endocrini, anticorpi spermiocitotossici, radiazioni, farmaci, etc.

Tutti i parametri nemaspermici possono offrire un notevole ausilio nell'orientamento diagnostico.

a) L'aspetto macroscopico può già evidenziare una condizione di flogosi (in caso di torbidità del seme) o un'emospermia.

b) Volume: anche un'iperspermia può essere espressione di una flogosi, mentre un'ipospermia (< 0,5 ml) può indirizzare verso la presenza di un'ostruzione dei dotti eiaculatori o di un deficit ormonale (v. GENITALE MASCHILE APPARATO).

c) L'iperviscosità e un alterato processo di fluidificazione (con o senza alterazione degli altri parametri seminali) sono caratteristiche abbastanza comuni nelle flogosi acute e subcliniche e nel varicocele.

Le indicazioni fornite dall'esame microscopico (concentrazione, motilità e morfologia nemaspermiche) sono riassunte nella tab. V.

d) Infine un aumentato numero di leucociti e degli elementi della linea spermatogenetica (quadro definito da Mac Leod come *seminal stress syndrome*) oltre alla presenza di zone di agglutinazione nemaspermica, può anch'esso orientare verso la presenza di flogosi acute o subcliniche e di varicocele.

Se le zone di agglutinazione nemaspermiche hanno delle caratteristiche peculiari (gli spermatozoi sono effettivamente agglutinati e non semplicemente addensati attorno a leucociti o cellule epiteliali di sfaldamento o si formano addirittura durante l'osservazione al microscopio, etc.) esse vengono definite *specifiche* e possono far sospettare la presenza di anticorpi antispermatozoo di tipo agglutinante.

Altre indagini diagnostiche effettuabili sul liquido seminale sono atte a studiare la potenzialità fecondante del seme.

Indici biochimici dello spermatozoo

a) LPOp o potenziale di perossidazione lipidica di membrana, che è una metodica molto valida per valutare l'integrità biomolecolare della membrana nemaspermica.

b) DNA spermatico, per valutare eventuali errori maturativi nel processo spermatogenetico.

c) LDHx: anche l'abnorme presenza di questo isoenzima nel plasma seminale può essere indicativa di errori maturativi dello spermatozoo.

d) Il dosaggio dell'ATP nemaspermico (attualmente eseguibile anche con una tecnica di bioluminescenza) può dare utili informazioni sulla riserva energetica dello spermatozoo.

e) Il dosaggio del sistema acrosina-proacrosina, che, insieme all'*Hamster Test* (v. sotto), è attualmente uno dei parametri di valutazione più corretti per lo studio della capacità fecondante dello spermatozoo umano.

Indici biochimici del plasma seminale

A scopo diagnostico sono solitamente utilizzati degli indici specifici per ciascun distretto e cioè: l'ac. citrico e la fosfatasi acida per la prostata, il fruttoso per le vescicole seminali, la GPC e la carnitina per l'epididimo.

Si tratta di determinazioni colorimetriche o enzimaticocolorimetriche. Gli indici prostatici possono essere utilizzati come *markers* della fisiologica risposta secretoria della prostata allo stimolo androgenico. Ma l'ausilio più importante, lo studio biochimico può darlo nella diagnostica differenziale delle azoospermie, dove tali indici sono caratteristicamente modificati e possono consentire con sufficiente attendibilità una «deferento-vescicolografia» biochimica.

Un'azoospermia con normali indici biochimici e con normale o alterato assetto ormonale è solitamente di tipo «secretorio». In un'azoospermia con ridotto volume dell'eiaculato e pH acido, con un aumento relativo della concentrazione di ac. citrico e pressoché totale assenza di fruttoso, GPC e carnitina, è lecito supporre un'ostruzione dei dotti eiaculatori.

Qualora, invece, l'azoospermia sia associata a normali concentrazioni di ac. citrico e fruttoso, ma con valori assai ridotti di GPC e carnitina, si tratta, verosimilmente, di un'ostruzione dei dotti deferenti.

Test immunologici

a) Studio dell'immunità anticorpomediata, mediante tecniche atte a rilevare l'attività biologica degli anticorpi eventualmente presenti nel seme (o in altri fluidi biologici) (tecniche per gli anticorpi spermioagglutinanti, spermioimmobilizzanti, spermiocitotossici), oppure mediante metodiche dirette, che consentono di ricercare anticorpi antispermatozoo direttamente adesi alla superficie dello spermatozoo (*Mixed Antiglobulin Reaction Test* o *MAR Test*).

Di recente applicazione sono le tecniche radioimmunologiche e immunoenzimatiche, che, rispetto alle precedenti, ancora necessitano di verifiche applicative su ampie casistiche di pazienti infertili.

b) Studio dell'immunità cellulomediata, mediante il test di inibizione della migrazione leucocitaria.

Indagini per le infiammazioni e le infezioni

a) Ricerca degli spermiofagi, la cui abnorme presenza nell'eiaculato è indice di flogosi in atto e di un possibile innesco di una patologia immunitaria antispermatozoo.

b) Esame colturale dell'eiaculato per la ricerca di batteri, virus e altri microrganismi, anche mediante l'evidenziazione di anticorpi specifici.

Test di valutazione funzionale dello spermatozoo

Si tratta di test che riproducono in laboratorio le varie fasi di attività funzionale dello spermatozoo successive all'eiaculazione. Si possono distinguere i gruppi seguenti.

a) Test di separazione e recupero dei soli spermatozoi

Digitized by Google

mobili: essi consentono una più completa valutazione della motilità nemaspermica, rispetto all'esame microscopico basale, cimentando la capacità del gamete maschile di liberarsi dal plasma seminale e migrare attivamente in «media» a diversa densità. Si rivelano di grande utilità anche nelle fasi di preparazione del liquido seminale per l'inseminazione artificiale omologa e negli studi sperimentali o farmacologici *in vitro*.

b) Test di migrazione nemaspermica in sostituti del muco cervicale: associati ai test routinari di migrazione *in vitro* in muco cervicale umano, consentono di determinare, in condizioni standard per l'eliminazione delle variabili biologiche legate alle caratteristiche del muco cervicale di donna, la capacità dello spermatozoo di penetrare attivamente nel muco cervicale bovino o in muco artificiale.

c) Test di penetrazione in uova di criceto (*Hamster Test*): tale metodica rende possibile lo studio della capacità degli spermatozoi di penetrare nelle uova eterologhe di criceto private della zona pellucida. Fornisce quindi, sia pure *in vitro*, utili indicazioni sul grado di maturità del sistema acrosinico e in generale di tutta la cellula germinale maschile.

Bibliografia

Conti C., Isidori A., *Trattato italiano di andrologia*, 1985, Piccin, Padova.
Eliasson R., *Sperm Count and Fertility: Facts and Myths*, in Frajese G. *et al.* eds., *Oligozoospermia: Recent Progress in Andrology*, 1981, Raven, New York.
Jouannet P., *Exploration du testicule exocrine*, in Schaison G., Bouchard P. *et al.* eds., *Médicine de la reproduction masculine*, 1984, Flammarion, Paris.
Mann T., Lutwak-Mann C., *Male Reproductive Function and Semen*, 1981, Springer, Berlin.
Shulman S., Dondero F., Nicotra M., *Immunological Factors in Human Reproduction*, 1982, Academic Press, New York.
Sokol R. Z., Swardloff R. S., *Male Infertility: Diagnosis and Medical Management*, in Aiman J. ed., *Infertility - Diagnosis and Management*, 1984, Springer, Berlin.
WHO, *Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction*, 1980, Press Concern, Singapore.

FRANCO DONDERO

SPERMACETI

Sin.: *cetaceum*; *albumen ceti*; *ambra alba*; cetina; bianco di balena. - F. *blanc de baleine*. - I. *spermaceti*; *cetaceum*. - T. *Walrat*. - S. *esperma blanco de ballena*; *cetina*; *cetáceum*.

Sostanza solida, che si separa per raffreddamento dall'olio grasso contenuto nelle ampie cavità pericraniche e nei ricettacoli sottocutanei dorsali, con esse comunicanti, del *Physeter macrocephalus* Lacepède e di altre specie dei generi *Catodon* e *Physeter* (famiglia *Catodontida*), cetacei dell'Oceano Pacifico.

È in masse bianche splendenti, translucide, di fattura cristallina, formate da lamelle sottili, trasparenti, di aspetto madreperlaceo, untuose al tatto, quasi inodori o con odore che ricorda quello delle candele, di lieve sapore dolciastro.

È costituito principalmente da palmitato di cetile (cetina, $CH_3(CH_2)_{16}COOCH_2(CH_2)_{14}CH_3$). Vi si trovano anche alcol cetilico in notevoli quantità, e inoltre alcol dodecilico, tetradecilico e ottadecilico ed esteri degli acidi laurico, miristico, palmitico e stearico.

Lo spermaceti esplica azione emolliente simile a quella di altre sostanze grasse. Si usa per dare consistenza agli eccipienti per pomate. Può essere polverizzato per aggiunta di piccole quantità di olio di mandorle o di alcol etilico. Si adopera, per lo più, come protettivo ed emolliente locale, raramente all'interno come emolliente.

Bibliografia

Martindale - The Extra Pharmacopoeia, 1982, 28 ed., The Pharmaceutical Press, London.

RED.

SPERMATICHE VIE

F. *voies spermatiques*. - I. *spermatic tracts*. - T. *Samenwege*. - S. *véas espermáticas*.

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità

Le vie spermatiche iniziano nel testicolo con una serie di canali che formano la *rete testis*. Tutti questi canali confluiscono successivamente in un unico canale, il *canale dell'epididimo*. A questo fa seguito il *condotto deferente*, situato in parte nello scroto e in parte nella cavità pelvica. Alla porzione terminale dilatata di questo condotto, che prende il nome di ampolla deferenziale, è annessa una estroflessione che funge da deposito temporaneo di spermatozoi: la *vescichetta seminale*.

Infine, l'ultimo tratto delle v. s. è costituito dal *condotto eiaculatore*, che sbocca nell'uretra prostatica.

La *rete testis* e il canale dell'epididimo non vengono considerati appartenenti alle v. s. propriamente dette, almeno secondo alcuni AA., bensì costituiscono le *vie seminali*, chiamate anche «*canali intratesticolari*».

Descriveremo, pertanto, soltanto i *canali extratesticolari* o v. s. propriamente dette e cioè: il condotto deferente, le vescichette seminali e il condotto eiaculatore.

Condotto deferente

Il condotto deferente è un canale cilindrico, lungo circa 40 cm, che origina dalla coda dell'epididimo e termina alla base della prostata. Si divide in 3 porzioni, che sono la porzione scrotale o didimoepididimica, la porzione inguinale o funicolare e la porzione pelvica o addomino-pelvica. Quest'ultima termina ampliandosi nell'ampolla deferenziale, che ha un calibro di 1 cm, una lunghezza di 4-5 cm, e un lume irregolare per la presenza di pliche della mucosa che si intersecano a rete delimitando delle insenature. Lungo tutto il suo decorso, il condotto deferente presenta un lume abbastanza regolare, del diametro di 1,5-2 mm.

La *porzione scrotale* o *didimoepididimica* (fig. 1) ha un aspetto moniliforme, una lunghezza di 4-5 cm e un calibro di 3-4 mm. Essa parte dalla coda dell'epididimo e si porta in alto, lungo la faccia mediale dell'epididimo, da cui risulta separata per mezzo di tessuto connettivo lasso. Si mantiene, per tutto il suo decorso, più in basso rispetto all'epididimo, mentre in alcuni punti si porta in alto,

Digitized by Google

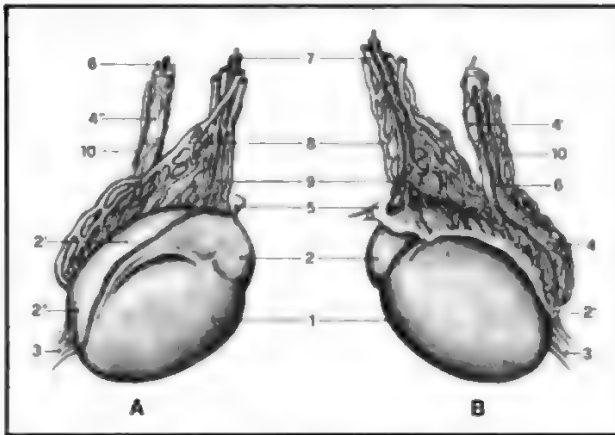



Fig. 1. Il condotto deferente nella porzione didimoepididimica. *A*) Faccia laterale; *B*) faccia mediale. 1) Didimo; 2) epididimo (testa); 2') corpo; 2'') coda; 3) legamento scrotale; 4) condotto deferente con, 4') faccia mediale e 4'') faccia laterale; 5) linea di riflessione della tunica vaginale propria; 6) arteria deferenziale; 7) arteria spermatica interna; 8) vene spermatiche; 9) nervo spermatico; 10) vene funicolari.

prendendo rapporti con il corpo e la testa dell'epididimo. La porzione scrotale del deferente prende inoltre rapporti: *anteriormente*, con i vasi e i nervi spermatici interni; *lateralmente*, con le arterie e le vene deferenziali; *superiormente*, con le arterie e le vene epididimarie posteriori; *medialmente* e *posteriormente*, con le vene del didimo.

La porzione scrotale del deferente non ha invece rapporti con la tunica vaginale del testicolo, che rimane al di sotto del condotto deferente.

La *porzione inguinale* o *funicolare* percorre dall'esterno all'interno il canale inguinale.

In questo tratto, il condotto deferente, insieme ai vasi e ai nervi spermatici interni e ai residui del canale vaginoperitoneale, che danno origine alla tunica vaginale del testicolo, costituisce il funicolo spermatico.

La *porzione pelvica* del condotto deferente (fig. 2) origina dall'orificio addominale interno del canale inguinale, decorre a questo livello nello spazio preperitoneale di Bogros e si porta in basso e medialmente, incrociando, al disotto del peritoneo, l'arteria epigastrica inferiore (fig. 3). Decorre, quindi, medialmente ai vasi iliaci esterni, lungo la faccia laterale della vescica, incrocia lateralmente l'arteria ombelicale e, medialmente, i vasi e i nervi otturatori.

Successivamente la porzione pelvica del condotto deferente incrocia posteriormente l'uretere e si porta alla base della vescica, dove costituisce l'*ampolla del condotto deferente*, situata in basso e medialmente alla vescichetta seminale (fig. 3); talvolta essa è posta davanti alla vescichetta seminale.

Tra le ampolle deferenziali dei due lati è interposto il triangolo interdeferenziale, sulla faccia esterna della base della vescica.

Tale triangolo presenta un'area variabile a seconda che le due ampolle siano più o meno distanti tra di loro; queste, inoltre, non sono mai poste sullo stesso piano, essendo l'ampolla di destra più anteriore di quella sinistra.

Il condotto deferente è, in quest'ultimo tratto, contenuto nella fascia vescicolodeferenziale e prende rapporti:

Fig. 2. Porzione pelvica del condotto deferente. Peduncolo vascolonervoso della vescica nell'uomo, esaminato in corrispondenza della sua superficie interna; lato sinistro. 1) 1') Arterie e vene iliache esterne di sinistra; 2) uretere sinistro; 3) condotto deferente sinistro; 3') arterie e vene deferenziali; 4) peritoneo, che tappezza la parete posteriore della vescica, sezionato sulla linea mediana; 4') sezione del peritoneo, che tappezza la faccia laterale sinistra della piccola pelvi; 5) peritoneo, sollevato dall'uraco e dall'arteria ombelicale; 6) tronco comune dell'arteria ombelicale e dell'arteria otturatoria; 7) arterie vescicali superiori, provenienti dall'arteria ombelicale; 8) tronco comune dell'arteria otturatoria e di un'arteria vescicale inferiore; 9) arteria genitovescicale; 10) nervo otturatore; 11) arteria otturatoria; 12) vena otturatoria; 12') lamina nervosa ipogastrica; 13) nervi vescicali; 14) articolazione sacroiliaca; 15) pube; 16) vescica urinaria; 17) retto; 18) vescichetta seminale sinistra. (*Da Testut e Latarjet*).

Digitized by Google

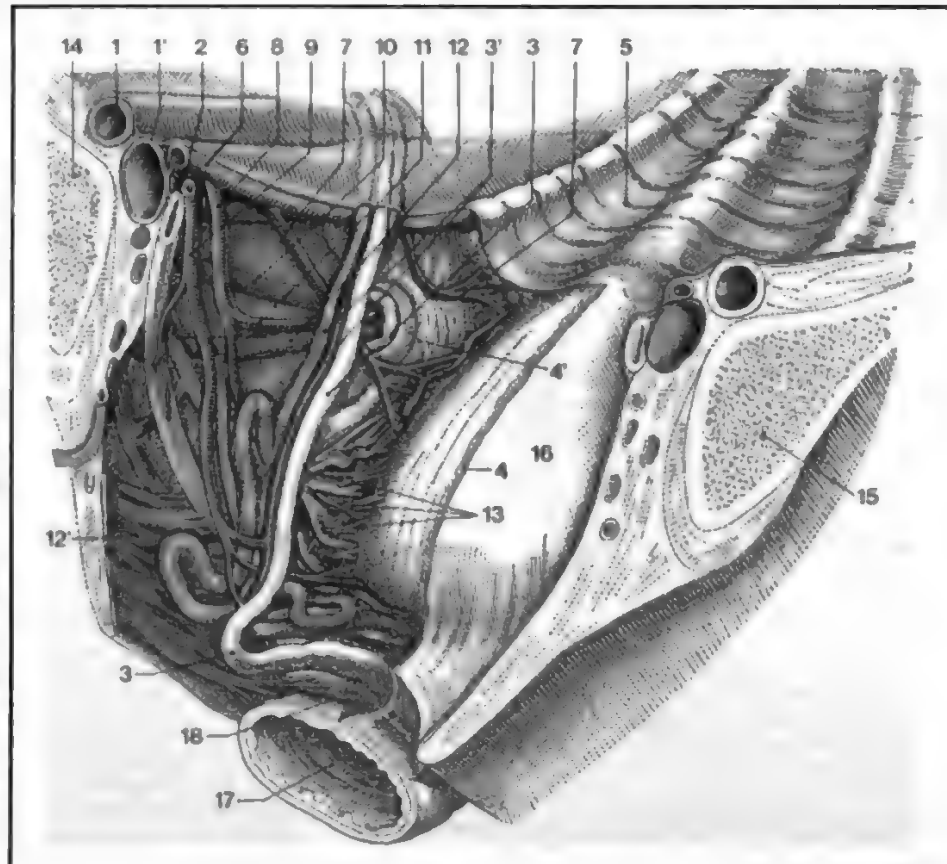
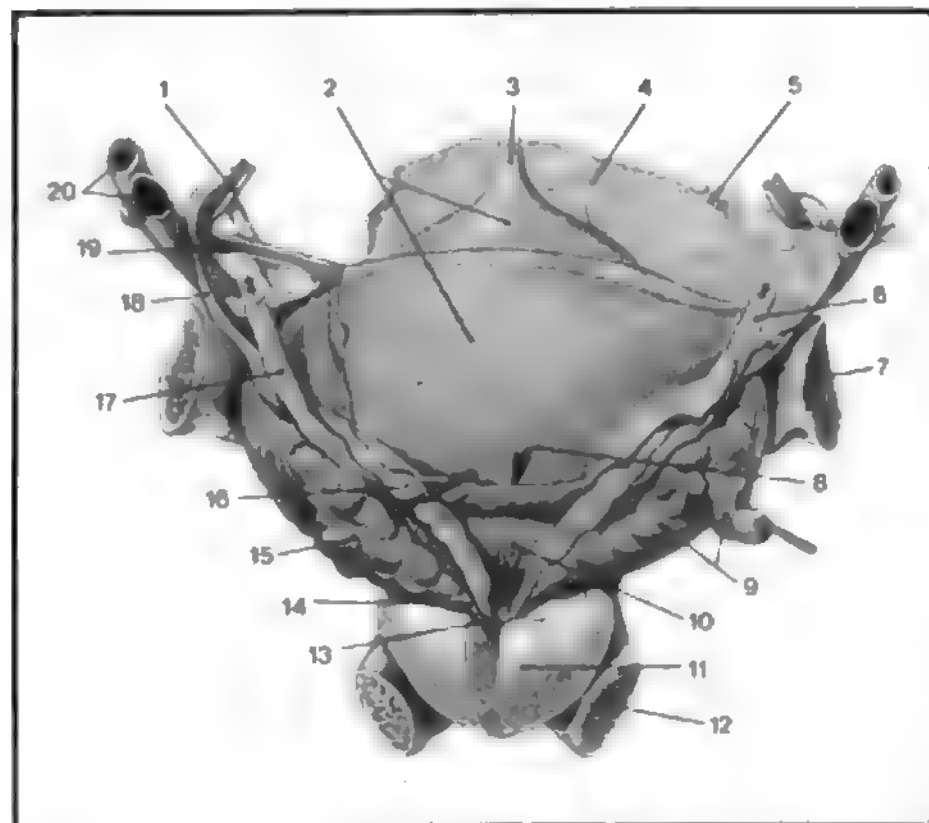



Fig. 3. Vescica urinaria maschile vista dorsalmente, con porzione pelvica degli ureteri, dotti deferenti, vescichette seminali e prostata. A destra, la vescichetta seminale, assai tortuosa, è tirata in fuori e srotolata (e un sondino è inserito nella sua estremità). È stato resecato uno spicchio dell'istmo prostatico per evidenziare il dotto eiaculatore. 1) Arterie e vene epigastriche inferiori; 2) apice e corpo della vescica urinaria; 3) piega ombelicale media (uraco); 4) peritoneo parietale; 5) piega ombelicale mediale (arteria ombelicale); 6) uretere; 7) ramo superiore del pube; 8) cavo rettovescicale; 9) vescichetta seminale; 10) fondo della vescica; 11) prostata; 12) ramo inferiore del pube; 13) dotto eiaculatore; 14) dotto escretore della vescichetta seminale; 15) vescichetta seminale; 16) ampolla del condotto deferente; 17) uretere; 18) condotto deferente; 19) legamento inguinale; 20) arterie e vene iliache esterne. (*Da Sobotta*).

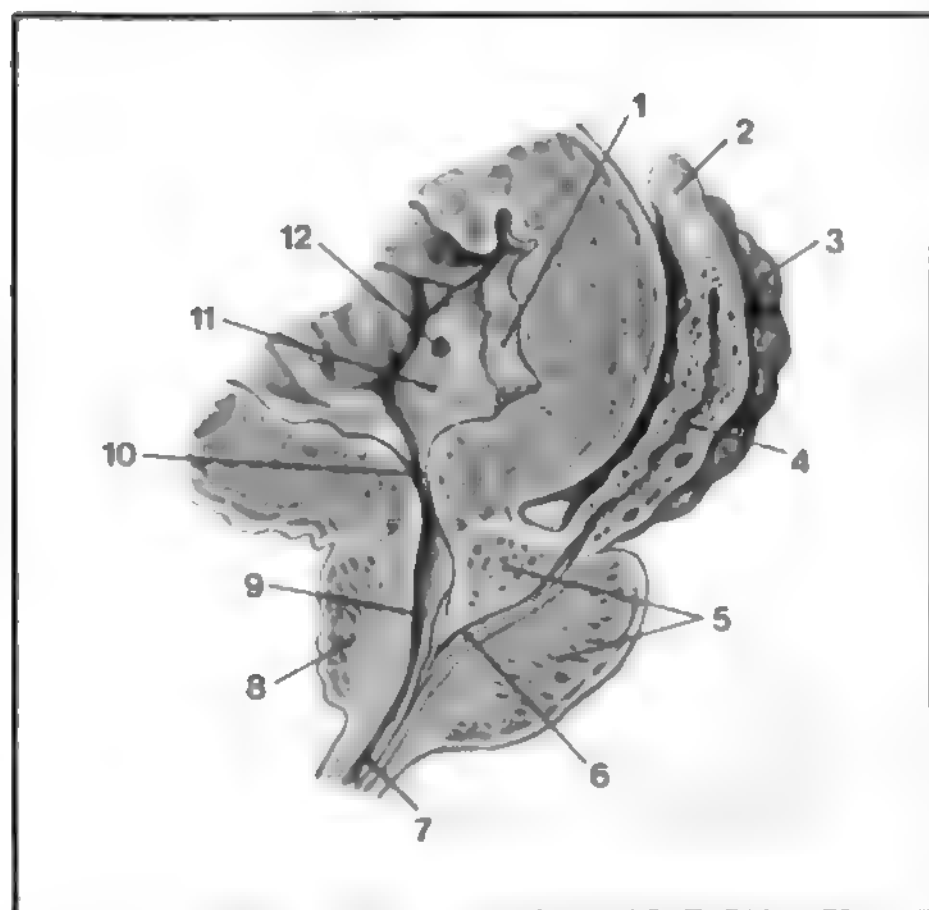



Fig. 4. Sezione sagittale mediana del fondo della vescica urinaria, della prostata e del condotto deferente. 1) Fondo della vescica urinaria; 2) condotto deferente; 3) vescichetta seminale; 4) ampolla del condotto deferente; 5) prostata; 6) dotto eiaculatore; 7) parte membranosa (diaframmatica) dell'uretra; 8) prostata; 9) parte prostatica dell'uretra; 10) orifizio interno dell'uretra; 11) trigono vescicale; 12) orifizio dell'uretere. (*Da Sobotta*).

anteriormente, con la base della vescica; *posteriormente*, con la loggia rettale; *superiormente*, con il peritoneo vescicorettale; *inferiormente*, con la fascia di Denonvilliers; *lateralmente*, con la vescichetta seminale; *medialmente*, con il deferente del lato opposto.

Prima di raggiungere l'uretra, il condotto deferente riceve il condotto della vescichetta seminale e diventa condotto eiaculatore (fig. 4).

Struttura

Il condotto deferente ha una parete dello spessore di 1 mm e presenta, procedendo dall'interno all'esterno, 4 strati: la tonaca mucosa, la tela sottomucosa, la tonaca muscolare e l'avventizia.

a) *Tonaca mucosa*. – Forma pliche sottili longitudinali che nell'ampolla sono più alte e si intersecano a rete. Presenta un epitelio suddiviso in due strati: 1) strato superficiale: è formato da cellule cilindriche o prismatiche, provviste di stereociglia (cellule a pennacchio) e contenenti vacuoli e granuli lipidici nel citoplasma, espressione di un'attività secretoria che è più intensa a livello dell'epitelio ampollare; tra le cellule epiteliali si interpongono alcuni elementi, ritenuti degenerativi, denominati *Stiftchenzellen*, che risalgono in superficie e cadono nel lume; 2) strato profondo: è formato da cellule cubiche, di tipo germinativo, poggianti su una membrana basale.

b) *Tela sottomucosa*. – È costituita da tessuto connettivo.

c) *Tonaca muscolare*. – Presenta 3 strati: uno interno, longitudinale; uno medio, circolare; uno esterno, longitudinale. Questi strati si intersecano tra di loro, formando, a livello dell'ampolla deferenziale, un vero e proprio plesso muscolare. Le fibrocellule muscolari lisce costitutive hanno una notevole lunghezza. Tra i fasci muscolari si interpongono fibre collagene ed elastiche.

d) *Tonaca avventizia*. – È una lamina sottile costituita da lamelle di tessuto connettivo a cui si aggiungono fibre elastiche e fibre muscolari lisce longitudinali. In essa decorrono i vasi e i nervi.

Vasi e nervi

Il condotto deferente è irrorato dall'arteria deferenziale, ramo dell'arteria iliaca interna. L'arteria deferenziale, o vescicolodeferenziale, raggiunge il deferente nel punto in cui questo incrocia l'uretere e si divide in un ramo per l'ampolla della vescichetta seminale e in un ramo discendente che accompagna il condotto deferente sino all'epididimo.

Il sangue refluo si raccoglie dapprima in una rete venosa dell'avventizia da cui defluisce nelle vene del funicolo spermatico e nel plesso vescicolodeferenziale, appartenenti al territorio di drenaggio della vena iliaca interna.

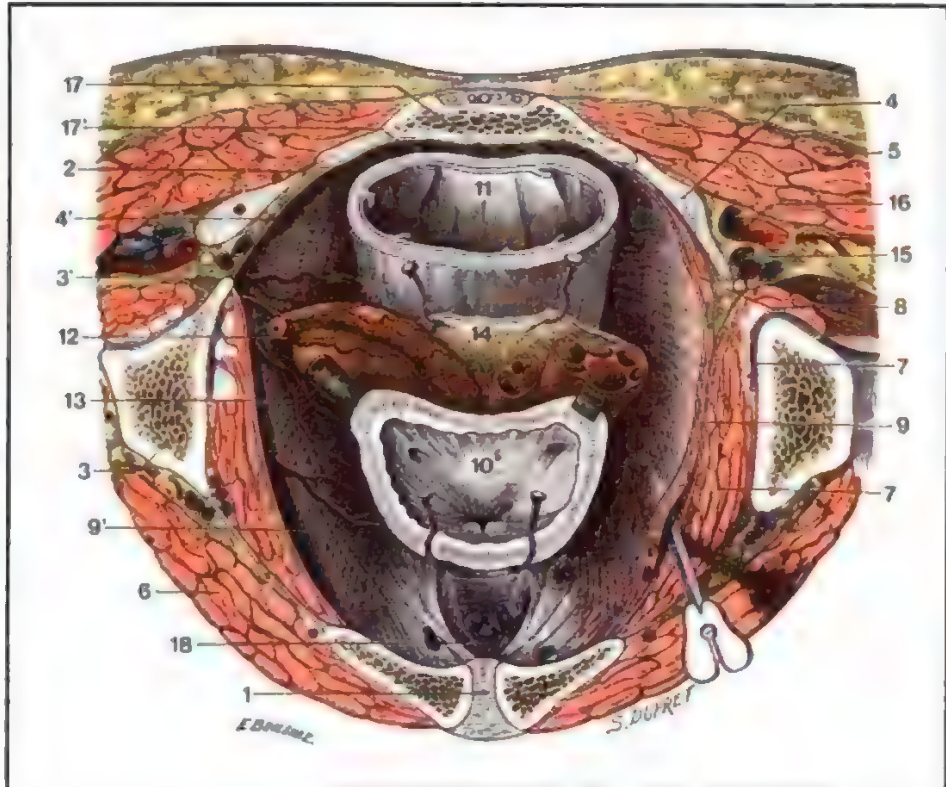
I linfatici, decorrenti nella tonaca muscolare, sono tributari del linfonodo retrocrurale esterno e del linfonodo posteriore della catena media dei linfonodi iliaci esterni.

I nervi derivano dal plesso ipogastrico e formano nella muscolare il plesso deferenziale che si distribuisce anche alla mucosa.

Vescichette seminali

Le vescichette seminali sono due piccole estroflessioni annesse alle ampolle deferenziali: esse producono un liquido che ha la funzione di diluire lo sperma; si sviluppano intorno al III mese di vita embrionale. La vescichetta seminale presenta 2 facce, anteriore e posteriore, e 2 margini, mediale e laterale. Essa presenta inoltre una base, in alto, e un collo, in basso, che, unendosi ad angolo acuto con la porzione terminale dell'ampolla deferenziale, si continua nel condotto eiaculatore. La vescichetta seminale ha una lunghezza di 4-6 cm, una larghezza di 2 cm e uno spessore di 1 cm. Essa è costituita da un canale ripiegato su se stesso, lungo 10-12 cm e avente un calibro di 6-8 mm, provvisto di diverticoli laterali. Esternamente alla vescichetta seminale è posto un tessuto connettivo

Digitized by Google

Fig. 5. Rapporti delle vescichette seminali, in una sezione orizzontale del bacino. La sezione è un poco più bassa a sinistra che a destra; una sonda scanalata è infilata fra il muscolo otturatore interno e il muscolo elevatore dell'ano e penetra nella fossa ischiorettale. 1) Sinfisi pubica; 2) sacro; 3) osso dell'anca; 4 e 4') legamento sacrotuberoso e legamento sacrospinoso; 5) muscolo grande gluteo; 6) muscolo otturatore esterno; 7) muscolo otturatore interno con 7') borsa sinoviale di questo muscolo; 8) muscolo ischiococcigeo; 9) muscolo elevatore dell'ano con (a sinistra) 9') arco tendineo di questo muscolo; 10) vescica; 11) retto; 12) vescichetta seminale e condotto deferente (sezionati, a sinistra, orizzontalmente), con i loro vasi arteriosi; 13) uretere; 14) fascia prostato-peritoneale; 15) vasi e nervi pudendi interni; 16) vasi ischiatici; 17 e 17') arterie sacrali medie e laterali; 18) plesso venoso prevescicale (Santorini). (*Da Testut e Jacob*).

ricco di fibre elastiche e con fasci di fibrocellule muscolari lisce, che costituisce una loggia fibrosa derivante dalla guaina ipogastrica e comprendente anche le ampolle deferenziali.

Le vescichette seminali sono in rapporto anteriormente con la vescica urinaria, posteriormente con il retto, da cui sono separate per mezzo del setto rettovescicale, medialmente con le ampolle deferenziali e inferiormente con la prostata (fig. 5).

Struttura

La parete della vescichetta seminale è costituita, dall'interno all'esterno, dagli strati seguenti.

a) *Tonaca mucosa*. – Appare in superficie di colorito giallo-bruno, sollevata in numerose pliche. Può essere considerata come un complesso di ghiandole tubulari e acinose semplici, con lumi ampi separati da setti sottili. L'epitelio è bistratificato: lo strato esterno è costituito da cellule cilindriche, il cui citoplasma contiene vacuoli lipidici e granuli basofili che indicano la presenza di un'attività ghiandolare. Tra le cellule cilindriche sono interposte le *Stiftchenzellen*, precedentemente descritte.

Lo strato interno della vescichetta seminale è costituito da cellule cubiche, germinative.

Il prodotto di secrezione dell'epitelio è un liquido vischioso, insolubile in acqua, di natura proteica e di colorito giallo.

La tonaca propria, che fa seguito all'epitelio, è sottile, costituita da tessuto connettivo ricco di fibre elastiche. Sia il connettivo della tonaca propria che le cellule epiteliali contengono granuli di lipocromi giallo-bruni, che aumentano con l'età e che conferiscono alla mucosa il colore caratteristico.

Tra la mucosa e la muscolare non esiste una tela sottomucosa.

b) *Tonaca muscolare elastica*. – Presenta uno strato interno, circolare, e uno strato esterno, longitudinale, che forma le pliche maggiori. È più sottile di quella del condotto deferente, avendo uno spessore pari ai 2/3 dell'intera parete.

c) *Tonaca avventizia*. – È costituita da tessuto connettivo, fibre elastiche e fibre muscolari lisce e contiene al suo interno vasi sanguigni e gangli nervosi intramurali.

Vasi e nervi

Le *arterie* che irrorano le vescichette seminali sono: l'arteria deferenziale, l'arteria vescicale inferiore e le arterie emorroidarie media e inferiore, rami dell'arteria iliaca interna. Le *vene* si riuniscono a formare un plesso sulla faccia posteriore, in comunicazione con il plesso vescicale. I *linfatici* si dirigono verso i gangli iliaci interni ed esterni. I *nervi* derivano dal plesso ipogastrico e formano il plesso delle vescichette seminali.

Nelle vescichette seminali esistono due tipi di recettori istaminici: i recettori H_1, la cui stimolazione causa una contrazione, e i recettori H_2 inibitori.

Condotti eiaculatori

I condotti eiaculatori costituiscono la porzione terminale delle v. s. e si formano dal confluire del condotto deferente e della vescichetta seminale. Essi hanno una lunghezza di 1,5-2 cm e un calibro decrescente da 5 mm a 1 mm, attraversano la prostata portandosi in basso e in avanti e decorrendo ai lati dell'utricolo prostatico, avvolti in una guaina fibrosa.

Nei condotti eiaculatori si distinguono 3 segmenti: uno prossimale, uno intermedio e uno distale.

Il *segmento prossimale* è dilatato e costituisce il *seno eiaculatorio*, in cui defluiscono la vescichetta seminale e il condotto deferente.

Il *segmento intermedio* decorre nel solco posteriore della prostata e descrive una curva a concavità ventrale.

Il *segmento distale* è breve (2 mm), attraversa la prostata e si dilata, presso la sua terminazione, nell'*ampolla del condotto eiaculatore*, che si apre con un piccolo orificio circolare nella *collinetta seminale* o *veru montanum* dell'uretra prostatica.

Struttura

La parete del condotto eiaculatore è simile alla parete della vescichetta seminale ed è costituita dai seguenti strati.

Digitized by Google

a) *Tonaca mucosa*. – È di colore giallo-bruno, forma delle pieghe anastomizzate a rete nel seno eiaculatorio e disposte longitudinalmente negli altri segmenti. L'epitelio è cilindrico semplice, disposto su due file, mentre presso lo sbocco nell'uretra diviene pavimentoso stratificato. La tonaca propria è costituita da fibre collagene e da fibre elastiche e presenta al suo interno lacune di vasi sanguigni.

b) *Tonaca muscolare*. – Nel segmento prossimale è costituita da uno strato interno circolare e da uno strato esterno longitudinale; nei segmenti intermedio e distale diventa discontinua e nel tratto prostatico è costituita solo da fibre longitudinali.

c) *Tonaca avventizia*. – È costituita da connettivo lasso.

Vasi e nervi

I condotti eiaculatori sono irrorati dai rami dell'arteria vescicale inferiore, a eccezione dei tratti prostatici, irrorati dalle arterie della prostata. Intorno allo sbocco nell'uretra si forma un vero e proprio corpo cavernoso anulare, avente un ruolo nell'eiaculazione.

I nervi derivano dal plesso ipogastrico.

Bibliografia

Ashoori F., Tomita T., *J. Physiol.*, 1983, **338**, 165.
Bedwani J. R., Blanning P. E., *Br. J. Pharmacol.*, 1983, **78**, 143.
French A. M. *et al.*, *Experientia*, 1983, **39**, 264.
Fumagalli Z., Cavallotti C., *Anatomia umana normale*, III, 1983, Piccin, Padova, p. 481.
Garcia A. G. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 1981, **70**, 17.
Hay D. W. P., Wadworth R. M., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1983, **10**, 77.
MacIntosh C. M., Vohra M. M., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1981, **59**, 824.
Miranda H. *et al.*, *Gen. Pharmacol.*, 1981, **12**, 332.
Santer R. M. *et al.*, *Histochemistry*, 1981, **71**, 155.
Shin Liao C. *et al.*, *Life Sci.*, 1981, **29**, 2617.

VITO D'ANDREA

PATOLOGIA

SOMMARIO

PATOLOGIA DEL CONDOTTO DEFERENTE

Cenni di semeiotica

Il deferente è accessibile alla palpazione nella borsa scrotale e nel tragitto tra la coda dell'epididimo e il suo ingresso nel canale inguinale; può essere anche palpato, nella sua parte terminale, mediante esame digitale del retto. Tuttavia, mentre, nel primo tratto, la sua consistenza, il suo spessore e la sua posizione lo fanno facilmente distinguere dagli altri elementi del funicolo, nella porzione terminale, ove diviene ampollare, non è facile distinguerlo dalle adiacenti vescicole seminali anche perché queste strutture si apprezzano solo se patologiche. L'esplorazione del deferente nella intera sua estensione è possibile mediante indagine radiologica con iniezione di liquido radiopaco nel suo lume; per la tecnica v. VESCICOLOGRAFIA.

Anomalie congenite

È stata descritta l'aplasia (fig. 6) uni- e bilaterale. Nell'aplasia unilaterale spesso coesiste aplasia del rene e dell'uretere omolaterali. Nei casi di aplasia del testicolo l'epididimo risulta anch'esso mancante, mentre i deferenti, ipoplasici, terminano a fondo cieco nella borsa scrotale. Ancora più rare sono le anomalie per eccesso: deferente doppio (v. anche: GENITALE MASCHILE APPARATO).

Traumi e ferite

I traumi accidentali isolati del deferente, siano essi contusioni o ferite, hanno scarsissima importanza clinica in quanto la loro sintomatologia si confonde con la sintomatologia più appariscente legata al trauma degli organi vicini. Molto meno rare delle ferite accidentali sono le lesioni chirurgiche in corso di interventi di plastica per ernia inguinale, per calcolosi dell'uretere pelvico, per diverticoli vescicali, etc. La sezione isolata di un deferente, quando entrambi i testicoli siano funzionanti, non ha conseguenze pratiche, ma può non risultare indifferente per il trofismo del testicolo, specie se, insieme al deferente, vengono sezionate l'arteria deferenziale e la funicolare. La sezione del deferente può essere riparata con anastomosi terminoterminale, ma, se la sezione non è troppo alta, migliori risultati può dare l'anastomosi epididimodeferenziale.

Dal punto di vista funzionale la sezione completa del deferente porta all'esclusione funzionale del testicolo per cui la lesione del deferente in caso di testicolo unico porta all'aspermia.

Flogosi

Deferentiti acute

Prototipo è la deferentite acuta blenorragica che può complicare l'infezione gonococcica dell'uretra posteriore e della prostata; si manifesta soggettivamente con dolori nella fossa iliaca e alla regione inguinale corrispondente; il funicolo risulta infiltrato e dolente e il deferente si palpa ingrossato e meno distintamente. Quasi di regola vi è la compromissione dell'epididimo, specie nella porzione caudale (a livello dell'ansa epididimodeferenziale), ove si forma in seguito un nodulo cicatriziale fibroso, ciò che costituisce il danno più grave dell'infezione gonococcica sulla v. s. (stenosi dell'ansa). Scomparsa la fase acuta, il deferente, anche se è residuata un'uretrite posteriore cro-

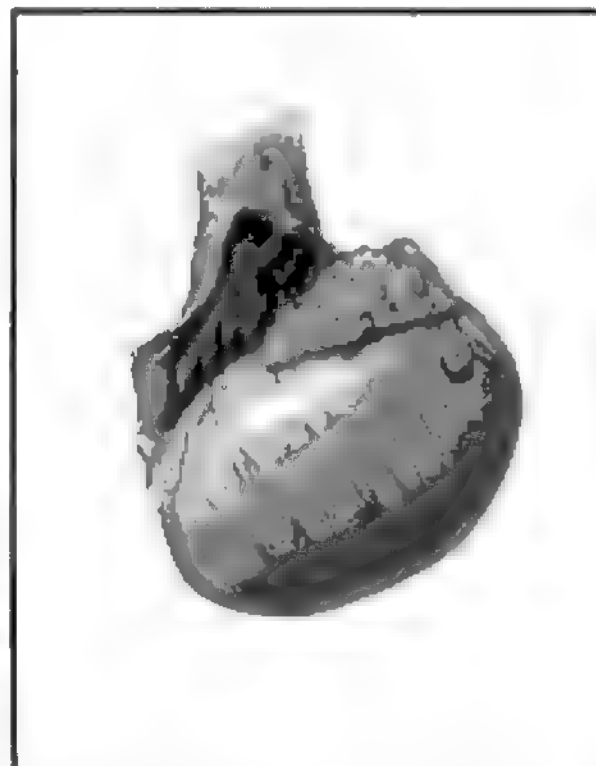



Fig. 6. Assenza completa del condotto deferente e della coda dell'epididimo (*Da Frank H. Netter Apparato Riproduttivo, per gentile concessione della CIBA GEIGY Edizioni*).

Digitized by Google

nica, si presenta di nuovo alla palpazione con i suoi caratteri normali.

Nelle uretriti non gonococciche (anche se è doveroso ammettere la possibilità di una deferentite, data la constatazione, seppure non frequente, anche in queste forme, di complicanze epididimarie) una eventuale deferentite non si manifesta in maniera evidente dal punto di vista clinico; ciò probabilmente per l'andamento meno acuto di questa affezione. Un cenno particolare merita l'epididimodeferentite acuta postoperatoria che si osserva con una certa frequenza come complicazione, a volte anche tardiva, dell'adenomectomia o della prostatectomia per cancro (per infezione della loggia prostatica).

Gli agenti microbici in causa sono rappresentati dai comuni piogeni. Anche il testicolo può essere compromesso e non manca quasi mai un versamento della vaginale, più o meno corpuscolato, talvolta francamente purulento. Non esiste ancora accordo completo sulla via seguita dai germi (endocanalicolare, linfatica, ematica) per giungere a dare la flogosi deferenziale. Nessuna delle tre vie può essere esclusa, ma la canalicolare, *a priori*, sembrerebbe la meno probabile per la presenza, nel lume del deferente, di un epitelio ciliato e di una corrente di flusso contraria a un'eventuale immissione di materiale infetto proveniente dall'uretra posteriore. Tenendo conto, d'altra parte, degli insegnamenti della pratica, per cui l'associazione della legatura dei deferenti nella prostatectomia può prevenire, almeno nella grande maggioranza dei casi, l'orchiepididimite, sembrerebbe che la possibilità di un'infezione endocanalicolare abbia reale fondamento. A proposito della legatura del deferente nella prostatectomia è stata descritta una particolare forma di deferentite (deferentite del moncone superiore) che talvolta può portare alla formazione di un ascesso. Inoltre la sezione tempestiva di un deferente integro è capace di arrestare un'epididimite in atto; quindi la deferentotomia nei prostatectomizzati ha valore preventivo e anche curativo nei riguardi dell'orchiepididimite postoperatoria. Ciò potrebbe far affermare l'importanza preminente della via endocanalicolare, ma bisogna riconoscere che anche i linfatici perideferenziali vengono probabilmente interrotti con la sezione del deferente.

In effetti si è dimostrato che anche il solo reflusso di urina sterile può essere causa di una flogosi acuta che può interessare tutto il deferente fino all'epididimo e al didimo (Smith, 1975).

La terapia delle deferentiti acute è conservativa e consiste nella somministrazione di antibiotici.

Deferentiti croniche

La forma più importante è quella tubercolare. Il deferente è colpito in modo prevalente nelle due porzioni terminali perché si ha sempre una contemporanea lesione specifica da una parte dell'epididimo, dall'altra delle vescicole seminali e della prostata. Il deferente tubercolizzato può presentarsi ispessito e indurito uniformemente (deferente a matita) o in modo discontinuo (deferente a corona di rosario). Frequente è l'interessamento dei linfatici satelliti, cui può associarsi una cellulite, cosicché tutto il funicolo appare compromesso (funicolite specifica); la diagnosi non offre difficoltà, specie se vi è presenza della caratteristica alterazione moniliforme del deferente.

V.: ORCHITE ED EPIDIDIMITE; TUBERCOLOSI UROGENITALE.

Tumori

La trattazione concerne non solo il condotto deferente, ma soprattutto il cordone o funicolo spermatico (v.), cioè quell'insieme di formazioni anatomiche (riunite da alcune tuniche in una unica entità), che dal testicolo e dall'epididimo si dirigono verso la cavità addominopelvica.

Le lesioni benigne del funicolo spermatico comprendono, per i 2/3, tutte le neoformazioni, ma una lesione maligna va attentamente considerata quando un paziente presenti una massa nel funicolo.

Il *lipoma* è il più comune tumore del funicolo. Molti lipomi sono formati da collezioni localizzate di tessuto adiposo, per cui non si tratta di veri e propri tumori. Si presentano come ernie e spesso in associazione con le ernie stesse, cosicché possono essere anche scoperti in corso di erniotomia. Il loro trattamento consiste in un'accurata dissezione e asportazione.

I *fibromi* sono al secondo posto come frequenza, e fra essi il *tumore adenomatoide* è il più comune. Nel 25% dei casi si localizzano al funicolo e possono avere l'aspetto istologico del fibroxantoma, del linfogranuloma scleroso e dell'emangioma scleroso. Sono più colpiti il 3° e il 4° decennio e si presentano come piccole masse solide, non dolenti. La terapia prevede l'escissione. Le *cisti dermoidi* sono frequenti nella porzione inguinale del funicolo e si presentano come masse fluttuanti, non dolenti. Si possono confondere con idroceli del funicolo.

Sono stati segnalati *linfangiomi* e tumori d'origine *wolffiana*, benigni.

I tumori maligni del funicolo dimostrano caratteristiche biologiche molto aggressive e presentano prognosi infausta.

Il *rabdomiosarcoma* è il più frequente e si manifesta prevalentemente nei bambini e negli adolescenti. Si presenta come una massa intrascrotale dal lento accrescimento, ma che raggiunge dimensioni considerevoli. È comune l'invasione delle tuniche vaginali. Il trattamento deve essere aggressivo; orchiectomia inguinale con legatura alta del funicolo e linfoadenectomia retroperitoneale da sopra l'ilo renale fino all'anello inguinale interno. Radioterapia e chemioterapia migliorano la sopravvivenza. Le recidive locali non sono rare.

Il *leiomiosarcoma* è raro e si differenzia con difficoltà dal leiomioma per l'aspetto istologico. La maggiore incidenza è tra il 5° e l'8° decennio di vita. L'invasione delle strutture adiacenti è frequente e la disseminazione avviene sia per via linfatica che per via ematica.

La terapia è identica a quella del rabdomiosarcoma. La prima recidiva è solitamente locale, a carico dello scroto e del moncone del funicolo.

Torsione del funicolo o cordone spermatico

È imperativo considerare come torsione del funicolo, fino a prova contraria, ogni accidente scrotale acuto che si verifichi in bambini e adolescenti (Kelalis, 1976). L'età dei pazienti varia dai 9 mesi ai 40 anni; la torsione prenatale è una rarità.

Questa condizione patologica è la risultante di una rotazione assiale o torsione del funicolo su se stesso, con interruzione dell'irrorazione del testicolo, dell'epididimo e delle altre formazioni strozzate. Vi è una certa tendenza a che la lesione s'instauri dopo uno sforzo, dopo alcuni esercizi come la bicicletta, o durante il sonno.

La torsione intravaginale è dovuta a un'anomalia di sospensione che comprende un'abnorme mobilità del testicolo, uno scroto voluminoso e un attacco alto della tunica vaginale sul funicolo spermatico. Il *gubernaculum testis* (v. TESTICOLO ED EPIDIDIMO) è lungo e lasso o addirittura assente, il *globus minor* è allungato, e vi è un'abnorme inserzione dei vasi del «mesentere del testicolo», o me-

sorchio, attraverso il polo inferiore e il *globus minor*, ancorando così la ghiandola con uno stretto peduncolo anziché con una larga fascia. Tale situazione è anche nota come configurazione a «battaglio di campana».

La torsione extravaginale è rara ed è solitamente confinata al periodo neonatale.

Le alterazioni del testicolo conseguenti alla torsione dipendono dalla rapidità d'insorgenza e dal grado di occlusione vascolare: il quadro è quello dell'infiltrazione emorragica immediata, seguita entro 48-72 h dalla gangrena.

La torsione dell'appendice del testicolo (o idatide di Morgagni) può simulare la torsione del funicolo, ma in ogni caso richiede lo stesso trattamento.

La diagnosi differenziale va posta con la flogosi acuta del testicolo e dell'epididimo, che, solitamente, ha un esordio più graduale e manifesta tutti gli altri segni del processo infiammatorio.

La torsione di un testicolo endoaddominale può simulare una patologia acuta endoperitoneale.

L'alta incidenza di torsioni alla pubertà è stata attribuita al rapido aumento ponderale del didimo in quell'epoca, il che aumenta la potenzialità di una torsione. La presenza di un testicolo in posizione orizzontale e la persistenza del dolore al sollevamento manuale dello stesso sono segni, non costanti, di una torsione del testicolo. La diagnosi di certezza si ottiene con il Doppler o con il *blood flow scan* usando ^{99m}Tc.

Il trattamento prevede un tentativo di detorsione manuale esterna, seguita, in caso d'insuccesso, dalla detorsione chirurgica con successiva orchidopessi ed eversione della vaginale come prevenzione dell'idrocele. È necessario sempre eseguire l'orchidopessi controlaterale a scopo preventivo.

Nel caso in cui il testicolo fosse necrotico si eseguirà una orchiectomia con applicazione di una protesi.

Il successo della terapia dipende interamente dalla repentinità dell'intervento e dal grado della torsione; sebbene entro le 6 h dall'evento sia quasi sempre possibile salvare il testicolo, resta imperativo un intervento d'estrema urgenza.

V. anche: FUNICOLO SPERMATICO (VI, 2052); TESTICOLO ED EPIDIDIMO.

Chirurgia

Vasectomia

Tale procedimento deve essere riservato ai casi di orchiepididimite recidivanti incoercibili e, negli Stati dove è permesso dalla legge, per quei soggetti che richiedono la sterilizzazione. In quest'ultimo caso la tecnica deve essere eseguita in modo tale che se, in un secondo tempo, il paziente desiderasse riacquistare la fertilità, sia possibile eseguire un intervento di riconversione. La vasectomia consiste nell'isolamento del deferente dalle altre strutture del funicolo e dalla sua sezione nel punto più alto possibile nella borsa scrotale. Il moncone distale viene suturato in maniera ermetica, mentre non si esegue la stessa tecnica su quello prossimale per evitare danni da incremento pressorio alla vitalità dei nemaspermi.

Sono necessarie dalle 6 alle 10 eiaculazioni, dopo l'intervento, perché le vie spermatiche siano completamente prive di nemaspermi.

Riconversione

La tecnica che ha dato i migliori risultati è quella di Silber che consiste in una sutura microchirurgica in doppio strato (mucoso e muscolare) senza applicazione di tutori nel lume del deferente. Può essere applicata nei soggetti vasectomizzati che vogliano riacquistare la propria fertilità, e nelle ostruzioni non multiple (documentate con una vescicolodeferentografia; fig. 7) del deferente. È quindi controindicazione assoluta la deferentite tubercolare.

La tecnica garantisce ottimi risultati riguardo alla pervietà del-

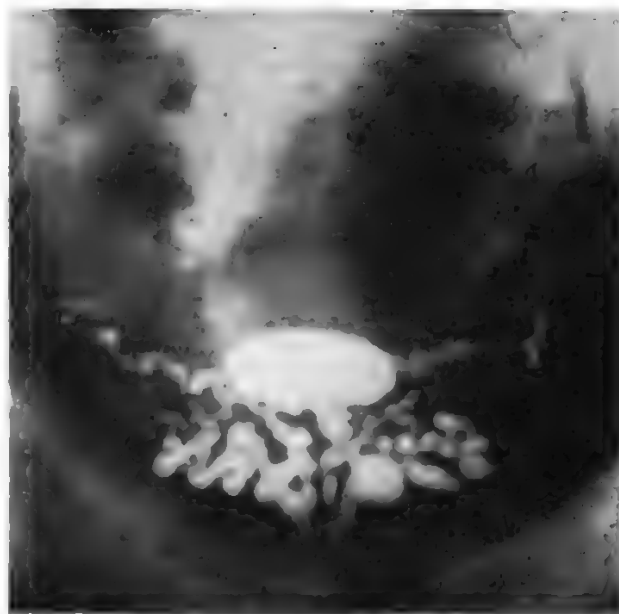



Fig. 7. Vescicolodeferentografia in proiezione anteroposteriore. (*Istituto Radiologia Medica, Università di Roma*).

la v. s.; la fertilità è dipendente dalla vitalità dei nemaspermi, su cui influiscono numerose varianti, come il grado di ostruzione e, nel caso di ostruzione ermetica, la durata della stessa.

In caso di ostruzione epididimaria è possibile eseguire una tecnica microchirurgica (Silber, 1978) di anastomosi termino-terminale tra deferente ed epididimo, il più vicino possibile alla coda per la maturazione (capacitazione) dei nemaspermi.

PATOLOGIA DELLE VESCICHETTE SEMINALI

Cenni di semeiotica

Le vescichette, o vescicole, seminali sono esplorabili direttamente per via rettale; l'esame viene facilitato da uno stato di replezione vescicale e disponendo il soggetto in piedi, a gambe leggermente divaricate, tronco flesso, con i gomiti appoggiati su di un tavolo. In realtà le vescicole seminali normali sono ben difficilmente palpabili, sia perché disposte piuttosto in alto in rapporto alla massima possibilità di esplorazione della punta del dito, sia perché in condizioni normali si confondono con i tessuti molli viciniori. Quando esse divengono palpabili è perché il loro volume e la loro consistenza risultano notevolmente aumentati. Generalmente, all'aumento di volume e di consistenza si associa una particolare dolorabilità alla pressione (che dovrà essere paragonata nei due lati se possibile).

L'esplorazione strumentale delle vescicole seminali è oggi agevolmente realizzata con l'ecografia; tramite l'uso di una sonda transrettale è possibile esplorarle nella loro interezza, compreso il decorso dei dotti eiaculatori fino al *colliculus seminalis*. Solo in particolari casi di diagnosi differenziale è necessario ricorrere all'uso della T.A.C.

Per l'esplorazione radiologica convenzionale, v. VESCICOLOGRAFIA.

Traumi

I traumi, quasi mai isolati, hanno importanza del tutto secondaria di fronte alle lesioni degli organi vicini (uretra, prostata, vescica, peritoneo, retto, etc.). Si osservano nell'impalamento, nelle fratture dell'ischio o nel corso di

Digitized by Google

interventi sulla prostata e sul retto. Ne conseguono, generalmente, raggrinzamenti cicatriziali con scomparsa delle cavità; rarissime le fistole seminali.

Flogosi

Vescicolite acuta

Tale entità patologica non è molto frequente da sola, ma quasi sempre associata alla prostatite. L'infezione avviene per via ematogena, per via linfogena e per via canalicolare; infatti è molto spesso presente una uretrite posteriore. Gli agenti in causa sono nella maggior parte dei casi aspecifici, ma bisogna ricordare che le vescicole seminali sono la più frequente localizzazione della tbc extrapolmonare.

La diagnosi si fa in relazione alla sintomatologia, all'esame obiettivo e alla presenza di una spermiocoltura positiva.

Sia la sintomatologia che l'esame obiettivo rivelano molto frequentemente una concomitante o successiva prostatite. I sintomi sono generali e locali; quelli generali comprendono: malessere generale, febbre, mialgie, astenia; quelli locali, dolore di tipo gravativo perineale o perianale, con irradiazioni alle regioni inguinali e alla faccia mediale delle cosce anteriormente, e alle creste iliache posteriormente. Costante è la diminuzione della *libido*; sono presenti in grado variabile emospermia, eiaculazione dolorosa, *eiaculatio praecox*, disturbi della *vis erigendi*. Si associano i sintomi cistitici quando i germi invadono la vescica. L'esame obiettivo rivela la presenza di vescicole seminali dolenti e molto spesso palpabili (in condizioni di normalità si confondono con i tessuti molli circostanti).

Un'ecografia con sonda transrettale evidenzierà delle vescicole ectasiche e ipoecogene, associate o meno ai segni di flogosi prostatica.

Il trattamento consiste nell'antibioticoterapia sistemica, ad ampio spettro in attesa delle colture, e mirata una volta ottenuto l'antibiogramma. Molto efficaci i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) somministrati per via rettale; di aiuto è l'applicazione di calore (semicupi caldi) dell'urologia classica.

Sarà prescritta l'astensione dai rapporti sessuali durante la fase acuta e consigliato di evitare gli eccessi in seguito.

Le forme tubercolari o blenorragiche richiedono la terapia specifica.

Vescicolite cronica

Nelle forme croniche è ancora più frequente l'associazione con la prostatite. La sintomatologia è sovrapponibile, ma più sorda, con recrudescenze nei periodi di acuzie. All'esame obiettivo le vescicole saranno costantemente dolenti, palpabili e fibrotiche o ectasiche, come rivela anche l'ecografia con sonda transrettale. La spermiocoltura potrà essere negativa nei periodi di remissione a testimonianza di un processo cronico che non necessita più dell'agente microbico per autoalimentarsi. Il trattamento prevede lunghi cicli con antinfiammatori e chemioterapia soppressiva con antibioticoterapia mirata in presenza di spermiocoltura positiva. Nei soggetti che tendono a somatizzare sarà di utile supporto la psicoterapia. Vietati i cibi irritanti, gli eccessi e gli stati di eccitamento sessuale prolungati. Consigliata una regolarità sessuale seguendo le norme igieniche atte a prevenire il contagio.

Nel caso di una dimostrazione ecografica di reflussi nei dotti eiaculatori si prenderà in considerazione, come *extrema ratio*, la vescicolectomia.

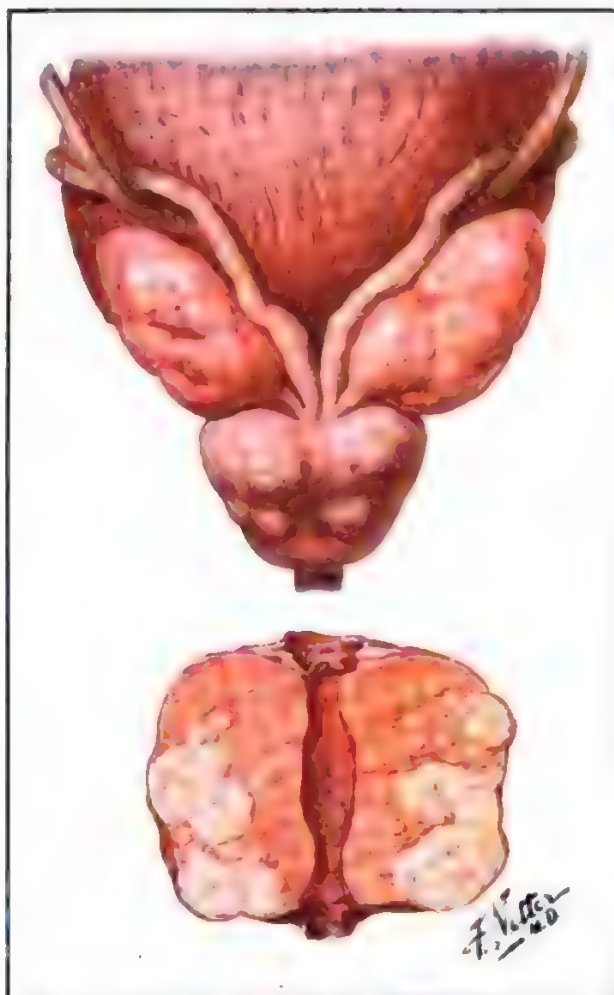



Fig. 8. *In alto*: aree tubercolari dure e irregolari nella prostata e nelle vescichette seminali. *In basso*: aree molli di caseosi tubercolare nella prostata. (*Da Frank H. Netter, Apparato Riproduttivo, per gentile concessione della CIBA-GEIGY Edizioni*).

Molto importante nelle forme croniche (specie se tubercolari) un controllo della normale pervietà degli ureteri, che possono venire interessati dai processi di perivescicolite.

Vescicolite tubercolare

Rientra nel grande capitolo della tbc urogenitale (v. TUBERCOLOSI UROGENITALE). Raramente è primitiva e generalmente concomita all'epididimite tubercolare. Dal punto di vista anatomopatologico si distinguono tre forme fondamentali: nodulare, colliquativa con caseosi diffusa (vescicola-mastice), mista, con noduli fibrosi alternati a zone caseificate e ulcerate. Il reperto digitale è caratteristico soprattutto nel periodo precoce poiché i focolai di rammollimento sfuggono facilmente al tatto (fig. 8). Per maggiori dettagli v. TUBERCOLOSI UROGENITALE.

Calcoli

Col termine di *calcolosi vescicolare* si intendono le concrezioni di fosfati o di carbonato di calcio che possono formarsi nelle vescicole, particolarmente in seguito a processi flogistici cronici. Sono generalmente visibili radiolo-

Digitized by Google

gicamente ed è possibile talvolta palparle dal retto. Se la loro posizione è mediana, oppure quando raggiungono i canali eiaculatori, possono essere scambiate per calcoli prostatici. In genere non provocano disturbi particolari sino a quando non divengono causa di ritenzione, analogamente a quanto avviene per la stenosi dei canali eiaculatori. La ritenzione vescicolare può provocare, oltre che eiaculazione dolorosa, disuria per stato irritativo della vescica, similmente allo stato iniziale dell'ipertrofia prostatica; talora può esser causa di dolori irradiati al testicolo o al pene.

Cisti e neoplasie

Cisti

Le cisti delle vescicole seminali sono una rara lesione; probabilmente sono dovute a una congenita ostruzione a livello della congiunzione con il dotto eiaculatore. Vengono solitamente scoperte verso il 3° decennio, sono solitamente solitarie e possono raggiungere dimensioni notevoli.

Neoplasie

Le lesioni benigne comprendono i fibromi, i miomi e gli adenomi cistici. Tra le lesioni maligne l'adenocarcinoma è il più comune, pur essendo in assoluto di raro riscontro. Può interessare una o entrambe le vescicole seminali. L'età di maggiore incidenza è sovrapponibile a quella del carcinoma della prostata.

L'ematuria iniziale è un sintomo comune; può essere presente emospermia, e con il progredire delle lesioni possono comparire sintomi di ostruzione urinaria per l'invasione (precoce) di vescica e prostata. Anche il retto viene solitamente invaso.

L'ecografia con sonda transrettale permette la diagnosi nella quasi totalità dei casi.

Alla cistoscopia il *veru montanum* è anormale e i dotti eiaculatori sono prominenti. All'esplorazione rettale si può apprezzare una massa irregolare.

La terapia è chirurgica e prevede la cistoprostatovescicolectomia totale; come per l'adenocarcinoma della prostata (v.), possono essere efficaci trattamenti ormonali.

Chirurgia

Puntura

È indicata nei casi di empiema delle vescicole. Può essere eseguita per via rettale o perineale. La via rettale è la più semplice: introdotto uno *speculum* nel retto, si punge la tumefazione, che fa salienza sulla parete intestinale, un po' all'esterno della linea mediana, servendosi di un lungo ago, del diametro di circa 1 mm, guidato con il dito. Per via perineale l'ago va infisso 3 cm lateralmente al rafe perineale e 3 cm al disopra dell'ano. Rasentando la prostata e aiutandosi con il riscontro dell'indice introdotto nel retto si giunge sino nella vescicola. Attraverso l'ago si può aspirare la raccolta purulenta e introdurre antibiotici in soluzione; altrimenti, sulla guida dell'ago, si può procedere all'incisione della raccolta con un lungo bisturi a lama bitagliente.

Vescicolectomia

Può essere eseguita per via superiore (inguinale, mediana sovrapubica o transvescicale) o per via inferiore (perineale, ischiorettale): si tratta sempre di un intervento piuttosto indaginoso sia per la posizione profonda degli organi sia per i loro rapporti.

a) *Via inguinale (Villeneuve).* – Aperto il canale inguinale per la sua intera lunghezza, sulla guida del deferente si raggiungono le vescicole. Il campo operatorio diviene sempre più angusto man mano che ci si approfonda, particolarmente quando, per asportare la vescicola o le vescicole, sarebbe necessaria una luce maggiore. Non è un metodo raccomandabile.

b) *Via sovrapubica transvescicale.* – Dopo ampia epicistotomia si procede alla sezione mediana e longitudinale del trigono procedendo dal collo verso l'alto (a tutto spessore). Le vescicole divengono così visibili e facilmente asportabili.

c) *Via perineale.* – Disposto il paziente in decubito ventrale o in posizione ginecologica si pratica un'incisione curvilinea nel mezzo del perineo come per la prostatectomia. Seguendo la parete posteriore della prostata si può così giungere sulle vescicole; per quanto concerne la difficoltà tecnica vale quanto si è detto per la via inguinale.

d) *Via ischiorettale (Dittels, Rouse, Voelcker).* – Questa via permette un ampio campo operatorio e un'ottima possibilità di drenaggio, ma necessita di notevole demolizione. Con il paziente in decubito ventrale e bacino rialzato, con le gambe divaricate, retto accuratamente vuotato, si chiude l'apertura anale con un punto e si pratica poi un'incisione longitudinale che, parallela alla linea mediana, da 2-3 cm al disopra dell'ano si spinge fino al secondo forame sacrale. Il coccige può essere resecato o disarticolato dal sacro per aumentare il campo operatorio se necessario. Si sezionano il gluteo superiore e il legamento sacrotuberoso e ci si approfonda nel tessuto cellulare della fossa ischiorettale, dove si incontrano i rami dell'arteria emorroidaria; si giunge così sull'elevatore dell'ano, che si seziona. Si scopre il retto ricoperto dalla guaina viscerale pelvica che avvolge anche la prostata e le vescicole. Sezionando tale lamina lungo il retto si potrà spostare questo lateralmente raggiungendo così le vescicole.

PATOLOGIA DEI CONDOTTI EIACULATORI

La patologia dei condotti eiaculatori è strettamente legata alle affezioni dell'uretra posteriore, della prostata e delle vescicole seminali. Visibile per mezzo dell'uretroscopio ed esplorabile con catetere durante l'uretroscopia, non è però così facilmente indagabile come potrebbe sembrare. Per la parte radiologica convenzionale v. VESCICOLOGRAFIA.

Soggetti a tutte le flogosi che colpiscono l'insieme uretroprostatovescicolare e il *veru montanum*, soprattutto le gonococciche e le tubercolari, la loro alterazione più importante è rappresentata dall'occlusione o dalla stenosi serrata. L'occlusione porta alla ritenzione vescicolare, che, in caso di infezione, dà luogo all'empiema delle vescicole. La stenosi provoca disturbi durante l'eiaculazione; disturbi che sono più o meno accentuati e che possono giungere sino alla «colica seminale» data dalla difficoltà o impossibilità della libera canalizzazione del liquido seminale. Solo in questo caso si rende necessaria una terapia chirurgica e sembra che l'elettroresezione del *veru montanum* possa dare qualche buon risultato. Consigliate le instillazioni nell'uretra posteriore di protargolo o nitrato d'argento.

Bibliografia

Campbell M. F., Harrison J. H., *Urology*, 1979, Saunders, Philadelphia.
Fair W. R., Fair W. R. III, *Urology*, 1982, **19**, 565.
Glenn J. F., *Urologic Surgery*, 1983, 3 ed., Harper & Row, Hagerstown.
Javadpour N., *Principles and Management of Urologic Cancer*, 1979, William & Wilkins, Baltimore.
Javadpour N., *Recent Advances in Urologic Cancer*, II, 1982, Williams & Wilkins, Baltimore.
Kaufman J. J., *Current Urologic Therapy*, 1980, Saunders, Philadelphia.
Netter F. H., *Reproductive System*, 1977, CIBA Pharmaceutical Co.
Ransler C. W., Allen T. D., *Urol. Clin. North Am.*, 1982, **2**, 245.
Silber J. S., *Fertil. Steril.*, 1977, 28/1, 72.
Silber J. S., *Fertil. Steril.*, 1977, 28/11, 1191.
Silber J. S., *Fertil. Steril.*, 1978, 30/5, 565.
Smith D. R., *General Urology*, 1975, Lange, Canada.

VITO PANSADORO E FRANCESCO DE PAULA

SPERMATOGENESI: v. GAMETOGENESI (VI, 2108); TESTICOLO ED EPIDIDIMO.

SPERMATORREA

F. *spermatorrhée*. - I. *spermatorrhea*. - T. *Spermatorrhöe*. - S. *espermatorrea*.

Con questo termine si intende la perdita involontaria di liquido seminale, senza erezione o con modesto turgore dell'asta, non accompagnata da orgasmo.

La spermatorrea deve essere differenziata dalla polluzione (v.). Né si deve parlare di s. quando si repertino cellule seminali nel sedimento urinario, non costituendo la loro presenza nelle urine un fatto patologico; in questi casi si parla più propriamente di *spermaturia*.

L'etiopatogenesi non è del tutto chiara; possono essere ritenute cause di s. malattie organiche del sistema nervoso, come tabe, paralisi progressiva, mieliti, eccessi sessuali (onanismo, satirismo) e soprattutto flogosi croniche dell'uretra posteriore associate ad alterazioni prostatiche, sempre di tipo cronico, e a vescicolite. Sono state però descritte forme idiopatiche nelle quali non è stato possibile mettere in evidenza alterazioni apprezzabili a carico dei diversi segmenti dell'apparato genitourinario, né del sistema nervoso.

Talvolta la s. è preceduta da un periodo più o meno lungo di polluzioni.

I caratteri del liquido spermatorroico sono quelli del liquido seminale normale, se si eccettua una notevole povertà di spermatozoi, che, con l'andare del tempo, possono anche scomparire del tutto dando luogo a una s. azoospermica.

RED.

SPETTROFOTOMETRIA AD ASSORBIMENTO ATOMICO: v. FOTOMETRIA (VI, 1943); SPETTROSCOPIA.

SPETTROMETRIA

F. *spectrométrie*. - I. *spectrometry*. - T. *Spektrometrie*. - S. *espectrometría*.

SOMMARIO

Definizione

Complesso di metodiche atte a determinare quantitativamente le grandezze caratterizzanti un dato spettro. La spettrometria è quindi costituita dall'insieme dei procedimenti spettroscopici che consentono la misura diretta della frequenza, dell'intensità e di altri parametri di rilievo delle radiazioni elettromagnetiche, adeguatamente rivelate per mezzo di strumenti che prendono, appunto, il nome generico di spettrometri. L'organismo IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) raccomanda l'uso di questo termine esclusivamente in relazione alla misura delle radiazioni (v. FOTOMETRIA), considerandolo quindi meno comprensivo del termine *spettroscopia* (v.): la *s. di massa* va considerata, sotto il profilo terminologico, un'eccezione a tale prassi, essendo questa denominazione ormai invalsa nell'uso scientifico generale e ancora accettata dalle convenzioni internazionali.

Spettrometria di massa

La scoperta dei cosiddetti «raggi positivi» in una scarica elettrica, fatta da E. Goldstein nel 1886, e la successiva constatazione da parte di W. Wien nel 1898 che essi potevano essere deviati per mezzo di un campo elettromagnetico stimolarono le fondamentali ricerche fatte all'inizio di questo secolo da Sir J. J. Thomson, al quale, appunto, può attribuirsi la paternità della moderna *s. di massa*.

Principi generali

Questa tecnica si basa sulla determinazione quantitativa di particelle di massa diversa separate in ragione del valore del loro rapporto massa/carica (m/e). A tale scopo il campione in esame viene sottoposto a bombardamento con un fascio di elettroni in modo da ionizzare le molecole o i frammenti ottenuti da queste ultime. Si genera così, come esposto più dettagliatamente in seguito, una popolazione di particelle cariche altamente diversificata in conseguenza del valore assunto dal rapporto m/e e della relativa abbondanza di ciascun gruppo.

Gli ioni così prodotti vengono successivamente accelerati da una forte differenza di potenziale in una camera in cui è stato fatto alto vuoto e poi convogliati all'interno di un campo elettrico accoppiato a un campo magnetico per effettuare la separazione dei vari gruppi, ciascuno dei quali viene inviato a un apposito rivelatore per dar luogo a un segnale analitico e permettere la determinazione quantitativa dello stesso. L'equazione generale valida in questo caso è

$$m/e = H^2r^2/2E \qquad (1)$$

dove H e E sono le intensità rispettivamente del campo magnetico e di quello elettrico, e r è il raggio della traiettoria dello ione a cui corrisponde un certo valore m/e. Il potere di rivelabilità, inteso come la quantità di sostanza in grado di generare un segnale analitico ancora distinguibile dal rumore di fondo dell'apparecchiatura usata, può arrivare a 10^{-6}-10^{-7} µg, specialmente per alcune classi di composti organici. In contrasto con l'apparente semplicità del principio teorico, la strumentazione necessaria per renderlo operativo è di notevole complessità e di costo oneroso.

Elementi costitutivi di uno spettrometro di massa

Gli elementi costitutivi di uno spettrometro di massa, malgrado la gamma vastissima di apparecchiature oggi esistenti in commercio, sono riconducibili a uno schema generale comprendente un dispositivo per l'immissione (e, se necessario, la vaporizzazione) del campione, una camera di ionizzazione, un separatore di ioni, un collettore, un amplificatore e un sistema di rivelazione. La struttura di base di uno spettrometro di massa è illustrata nella fig. 1.

Secondo tale schema, il campione, qualora si tratti di un gas o di un liquido con tensione di vapore superiore a circa 1 Pa a temperatura ambiente, viene immesso in una camera di espansione di alcuni litri di volume, a sua volta comunicante con la camera di ionizzazione (o tubo dello spettrometro) tramite un orifizio il cui diametro ammonta a qualche centesimo di millimetro. Ciò consente l'afflusso costante e regolare delle particelle gassose (atomi o molecole) nel tubo stesso, nel quale, peraltro, un sistema di pompaggio costituito da una pompa preliminare a olio e da una pompa a diffusione provvede a mantenere condizioni dinamiche di vuoto dell'ordine di 10^{-3}-10^{-4} Pa. In alternativa, liquidi a bassa volatilità o anche campioni solidi possono essere vaporizzati direttamente nella camera di ionizzazione. Quest'ultima è provvista di un filamento metallico (normalmente in tungsteno), che viene riscaldato per effetto Joule ed è quindi in grado di emettere termoelettroni. Gli elettroni vengono poi opportunamente accelerati da un campo elettrico ausiliario in modo da essere convogliati in un fascio la cui direzione forma

Digitized by Google

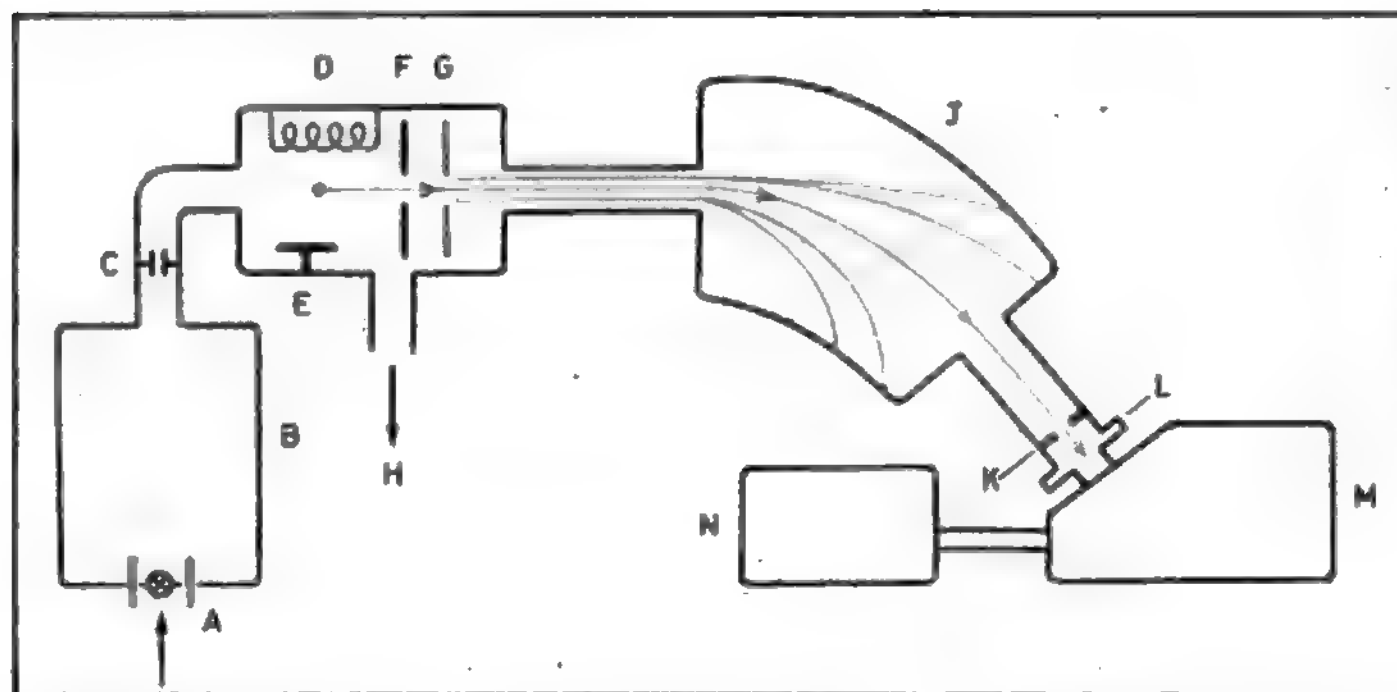



Fig. 1. Schema di funzionamento di uno spettrometro di massa. A) Fenditura d'ingresso; B) camera di espansione; C) valvola a spillo; D) filamento elettrico; E) anodo; F) primo acceleratore; G) secondo acceleratore; H) connessione al sistema di pompaggio; J) sistema analizzatore; K) fenditura di uscita; L) elettrodo collettore di ioni; M) amplificatore; N) registratore.

un angolo retto con quella del flusso delle particelle del campione. La collisione di queste con gli elettroni ne provoca la ionizzazione e la frammentazione in ioni radicali secondo processi riconducibili alle reazioni generali

$$AB + e^{\ominus} \rightarrow AB^{n\oplus} + (n + 1)\, e^{\ominus} \qquad (2)$$

$$AB + e^{\ominus} \rightarrow A^{p\oplus} + B^{q\oplus} + (p + q + 1)\, e^{\ominus} \qquad (3)$$

dove AB è un'ipotetica molecola composta dai due frammenti A e B, ed n, p e q sono numeri interi.

L'energia dell'impatto, e quindi la natura e l'abbondanza relativa delle specie ioniche che possono formarsi, può essere controllata per mezzo del valore del potenziale anodico nel tubo dello spettrometro. Normalmente, al fascio elettronico viene fatta assumere un'energia di 20-70 eV, sufficiente per la maggior parte degli scopi. La popolazione di ioni così generata viene progressivamente accelerata da una sequenza di elettrodi posti a potenziale negativo crescente (anche fino a qualche migliaio di volt) e provvisti di fenditure che ne consentono il passaggio e al tempo stesso ne assicurano la collimazione. Un requisito essenziale in questa fase è l'ottenimento di fasci monoenergetici di ioni per la loro successiva ottimale separazione. Ciò si realizza mantenendo il più possibile costante la tensione di accelerazione, sì da far assumere la stessa energia cinetica a tutti gli ioni di carica identica. Va sottolineato che il processo di ionizzazione interessa non più dello 0,1% della massa di campione presente nella camera e che ulteriori significative riduzioni avvengono lungo la traiettoria del fascio di ioni prima che questo giunga al sistema di rivelazione. L'operazione più delicata dell'intero procedimento può essere ravvisata nella separazione degli ioni in base al valore del rapporto m/e da essi posseduto, separazione che concettualmente è del tutto analoga a quella di ottenimento di radiazioni monocromatiche tramite un idoneo mezzo dispersivo (prisma o reticolo) nella spettroscopia (v.) di emissione ottica. A tal fine il fascio di ioni viene fatto passare attraverso un campo magnetico molto intenso, subendo così l'azione della forza di Lorentz

$$F = qvH \qquad (4)$$

dove F è la forza in oggetto, q la carica dello ione, v la sua velocità e H l'intensità del campo magnetico. La conseguenza più rilevante di tale azione consiste nella deviazione dalla traiettoria lineare dei singoli ioni, costretti pertanto a muoversi lungo percorsi circolari, il cui raggio r è deducibile dall'equazione (1). Per poter adeguatamente risolvere il fascio ionico nelle sue componenti, l'analizzatore deve possedere una capacità di risoluzione sufficientemente spinta per poter apprezzare differenze di qualche millesimo di unità di massa. Tale caratteristica è oggi ottenibile senza sacrificare eccessivamente la corrente ionica, la cui intensità varia in proporzione inversa all'efficienza del sistema analizzatore. Il potere risolutivo è definito dal rapporto $M/\Delta M$, intendendo con M la massa corrispondente a un picco separato della quantità ΔM da un secondo picco di altezza approssimativamente uguale al primo e a esso molto vicino. Questa grandezza è subordinata alla diversità delle energie cinetiche degli ioni, alle oscillazioni della tensione di accelerazione, alla bontà della collimazione, alle variazioni del campo magnetico, all'ampiezza della fenditura e alla quantità totale di elettricità posseduta dal fascio di ioni. Normalmente si considera adeguato un valore di tale rapporto che sia almeno di 10^4.

Dall'espressione (1) risulta chiaro che il rapporto m/e è funzione sia di H che di E. Mantenendo costante uno di questi due parametri, l'altro può essere variato con continuità in modo da far emergere in successione dalla camera dell'analizzatore attraverso la fenditura del collettore solo quegli ioni in grado di percorrere una traiettoria il cui raggio di curvatura coincida con quello dell'analizzatore stesso. Analogamente a quanto avviene nei sistemi ottici, infatti, il campo magnetico circoscritto da un settore circolare è in grado di focalizzare gli ioni sul collettore, all'uscita del quale il fascio è suscettibile di determinazione quantitativa. Il meccanismo illustrato è noto come deflessione magnetica a singola focalizzazione, ed è concettualmente e operativamente il più semplice. Procedimenti più complessi sono stati tuttavia sviluppati e trovano largo impiego negli strumenti attuali. Tra di essi vanno menzionati: la doppia focalizzazione, di altissima risoluzione, che seleziona in modo estremamente accurato gli ioni isocinetici con l'ausilio di un campo elettrostatico radiale; la focalizzazione trocoidale, basata sulla percorrenza di traiettorie caratterizzate da due diversi raggi di curvatura; la tecnica del tempo di volo, che sfrutta la diversa velocità di gruppi di ioni di massa diversa facendo percorrere loro traiettorie rettilinee in assenza di campi elettromagnetici; l'accelerazione su traiettorie a spirale; e infine il sistema a quadrupolo che impiega un campo elettrico continuo simultaneamente a uno a

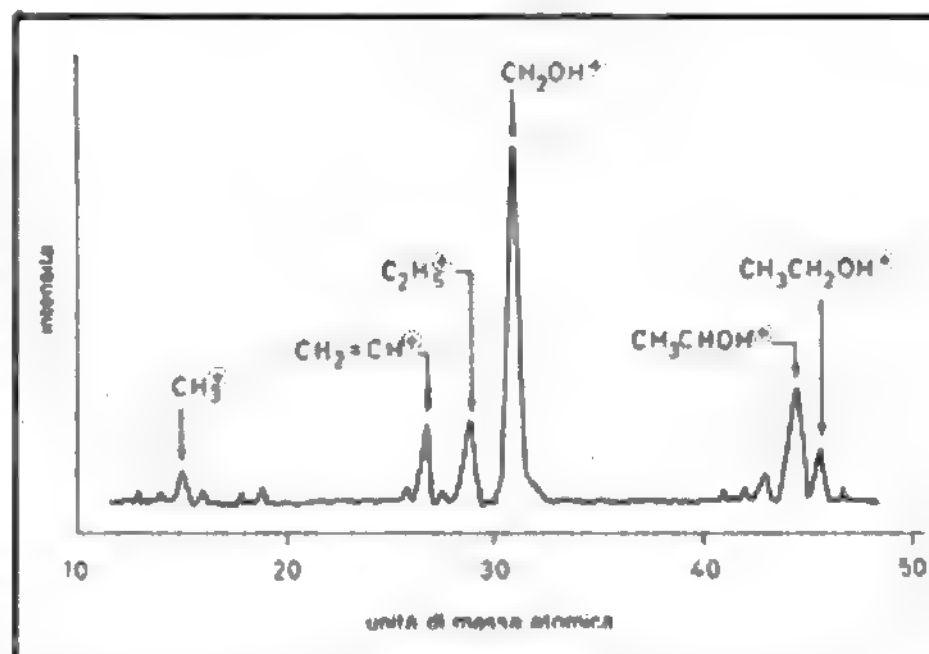



Fig. 2. Esempio di spettro di massa ottenuto dall'etanolo.

Digitized by Google

radiofrequenza, sì da imprimere traiettorie oscillanti ai vari fasci di ioni al fine di isolarli in successione.

Il sistema di rivelazione più diffuso nel passato era costituito dalla lastra fotografica. Questa ha oggi ceduto il passo ai metodi di rivelazione elettrica (cilindri di Faraday, elettrometri, fotomoltiplicatori) per la loro maggior precisione nella misura delle correnti ioniche, di regola comprese tra 10^{-9} e 10^{-15} A, e per la loro migliore capacità di determinazione dei rapporti isotopici. Un esempio di spettro di massa è riportato in fig. 2.

Applicazioni

Le applicazioni della s. di massa spaziano nei più vari settori. Nella ricerca pura questa tecnica può essere impiegata per studi sulla struttura del nucleo, per la determinazione delle abbondanze isotopiche relative, per l'ottenimento di dati termochimici e sulla conformazione molecolare di sostanze complesse, e per l'accertamento di intermedi di reazione a vita brevissima in fase gassosa. A scopo analitico, questa tecnica si rivela ugualmente di vastissima applicabilità. Sotto tale profilo, particolare menzione va fatta della sua combinazione con tecniche cromatografiche, in particolare con la gascromatografia (V. QUALITATIVA E QUANTITATIVA ANALISI). Ciò permette di realizzare uno strumento estremamente versatile che riunisce in sé l'elevata capacità di separazione di miscele complesse dell'una con il notevole potere di identificazione e misura dell'altra; si ottengono in tal modo grafici chiamati *frammentogrammi di massa*, assai simili ai gascromatogrammi propriamente detti. Analogamente, è possibile l'accoppiamento della s. di massa, con la cromatografia liquida, sia essa convenzionale che ad alta efficienza. Un ulteriore, assai promettente sviluppo della s. di massa, si realizza con l'impiego in questa tecnica della metodica nota come *trasformata di Fourier*. In questa versione l'analisi della massa si esegue determinando le frequenze di ciclotrone degli ioni invece di risolvere le loro diverse traiettorie. I vantaggi inerenti a tale metodica sono riconducibili essenzialmente al fatto che la formazione e la rivelazione degli ioni hanno luogo nella stessa zona in modo simultaneo e con altissima precisione, essendo la determinazione delle frequenze la più esatta misura fisica realizzabile. In campo inorganico, l'impiego di una sorgente di atomizzazione e ionizzazione a plasma accoppiato induttivamente con un campo di radiofrequenze permette apprezzabili risultati analitici, con potere di rivelabilità dell'ordine di grandezza delle frazioni di ng/g per un gran numero di elementi ed elevate capacità selettive per la misura delle abbondanze isotopiche relative.

L'attendibilità delle determinazioni quantitative risente in modo significativo dell'accuratezza della calibrazione. Di conseguenza, nell'analisi di miscele è indispensabile approntare spettri di riferimento di tutti i componenti di cui sia nota la presenza. Di tutto rilievo sono le applicazioni in campo ambientale e biomedico. L'analisi ambientale per mezzo di questa tecnica è di crescente importanza in conseguenza dell'inquinamento dell'atmosfera e delle acque e in relazione ai problemi dell'igiene industriale. Le principali difficoltà da affrontare in tale ambito sono l'individuazione dei profili di inquinamento per la protezione della qualità dell'ambiente; il controllo dei livelli di inquinamento, specialmente da parte di inquinanti insospettati; l'identificazione dei prodotti di trasformazione ambientale di una data specie chimica; il chiarimento dell'origine degli effetti tossici o mutageni caratteristici della sostanza considerata; l'individuazione dei composti che generano odore o gusto sgradevoli; e, ovviamente, la determinazione quantitativa delle specie chimiche d'interesse. L'analisi dei microinquinanti organici nelle acque dolci, la misura delle N-nitrosamine nell'aria, e la determinazione delle emissioni provenienti dagli inceneritori dei rifiuti solidi urbani, sono solo alcuni dei possibili esempi delle più recenti utilizzazioni di tali tecniche. Anche nel settore della biochimica clinica e della medicina in generale le applicazioni della s. di massa sono sempre più frequenti e significative, e includono lo studio del metabolismo dei farmaci, quali la difenilidantoina, il fenilbutazone e la procainamide, con accertamento dei prodotti di trasformazione a seguito dell'azione farmacologica in relazione alla concentrazione della sostanza di partenza nei fluidi biologici; l'identificazione di sostanze tossiche nei fluidi biologici in conseguenza dell'esposizione a sostanze chimiche; l'elucidazione del ruolo delle prostaglandine nella biosintesi e nel metabolismo attraverso l'analisi dei componenti delle diverse classi note di queste sostanze; il dosaggio dei cataboliti delle catecolamine nelle urine in relazione all'insorgenza e al trattamento del neuroblastoma; la concentrazione alveolare dell'1,1,1 tricloroetano in seguito a inalazione prolungata nell'ambiente di lavoro; e la misura della concentrazione di dimetilnitrosamina in estratti di colture di *Trichomonas vaginalis* in relazione al ruolo svolto da questo protozoo nel manifestarsi del carcinoma uterino. In piena espansione è attualmente il ricorso alla combinazione della s. di massa con altre tecniche di avanguardia, come sopra accennato.

V. anche: QUALITATIVA E QUANTITATIVA ANALISI (XII, 2161).

Bibliografia

Advance in Mass Spectrometry (serie periodica).
Danieli B., Frigerio A., *Appunti di spettrometria di massa*, 1974, Tamburini Edizioni Scientifico Tecniche (TEST), Milano.
Kiser R. W., *Introduction to Mass Spectrometry and Its Applications*, 1965, Prentice Hall, Englewood Cliffs.
Knöppel H., *Eur. Spectrosc. News*, 1982, **40**, 29.
Silverstein R. M., Bassler G. C., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 1967, 2 ed., Wiley, New York.

SERGIO CAROLI

SPETTROMETRIA DI MASSA: V. SPETTROMETRIA.

SPETTROSCOPIA

F. *spectroscopie*. - I. *spectroscopy*. - T. *Spektroskopie*. - S. *espectroscopia*.

SOMMARIO

Definizione

La spettroscopia è la branca della scienza che si occupa dello studio degli spettri originati da particelle subatomiche, atomi e molecole come conseguenza della loro interazione con le radiazioni elettromagnetiche. L'etimologia del termine implica l'osservazione degli spettri, vale a dire della sequenza ordinata dei componenti di un sistema previa loro separazione con un idoneo dispositivo. In questa accezione è preferibile al termine più specifico di

Digitized by Google

spettrometria (v.), con il quale si intende in particolare l'insieme delle tecniche atte a misurare determinate caratteristiche degli spettri stessi, come l'intensità e la frequenza. Questa definizione in tempi più recenti è stata estesa anche allo studio delle radiazioni corpuscolari, a loro volta causate dall'interazione di una radiazione elettromagnetica o corpuscolare con una massa eccitata.

Principi generali

La s. è uno dei campi della fisica che hanno avuto maggiore impulso nel corso dell'ultimo cinquantennio. I primi decisivi sviluppi in senso moderno si devono comunque a G. R. Bunsen e R. W. Kirchhoff, la cui attività risale a oltre 100 anni addietro. Le tecniche spettroscopiche oggi correntemente utilizzate sono assai numerose e comprendono la s. di emissione atomica (con fiamma, arco elettrico, scintilla, microonde, raggi X, sorgenti a bassa pressione, plasma a radiofrequenza, laser e altri mezzi di atomizzazione/eccitazione); la s. di assorbimento atomico (con fiamma o elettrotermica); la s. di fluorescenza atomica, la spettrofotometria di assorbimento molecolare nel visibile, U. V. o infrarosso; la s. Raman; la s. a raggi X; la s. di risonanza magnetica nucleare, paramagnetica elettronica o di quadrupolo; la spettrometria di massa (v. SPETTROMETRIA); la s. alfa, beta o gamma; la s. Mössbauer e altro ancora.

Al di là della estrema diversificazione delle tecniche, queste sono tutte accomunate dal principio basilare dell'emissione o dell'assorbimento delle radiazioni elettromagnetiche con conseguente generazione di spettri continui, caratteristici di solidi, liquidi o gas come tali, di spettri di bande per le molecole o di righe per gli atomi. Ogni sostanza è quindi in grado di assorbire o emettere particolari radiazioni di intensità dipendente dalla concentrazione della sostanza stessa. Ciò permette sia di identificarne la natura che di determinarne l'ammontare. Quando un atomo o una molecola acquistano o perdono energia, il trasferimento di quest'ultima avviene in quantità definite e discrete chiamate *fotoni* o *quanti*. Il passaggio da uno stato energetico all'altro avviene soltanto per quantità prefissate, che richiedono quindi l'interazione con fotoni in possesso esattamente dell'energia necessaria. Nella misura delle radiazioni elettromagnetiche (v. QUALITATIVA E QUANTITATIVA ANALISI) si fa ricorso alle due grandezze lunghezza d'onda λ e frequenza ν, legate tra di loro dall'equazione

$$\lambda\nu = c \qquad (1)$$

dove c è la velocità della luce ($2{,}998 \times 10^8$ $msec^{-1}$).

La lunghezza d'onda, in quanto distanza tra due picchi successivi di un'onda, si esprime, in accordo con il sistema SI (v. SISTEMA INTERNAZIONALE [SI]), in metri e opportuni sottomultipli (cm, mm, μm, nm). A partire dal 1980, infatti, sono state abbandonate unità arbitrarie, ancorché di vastissima diffusione, quali l'angstrom (Å), equivalente a 0,10 nm. La frequenza si misura invece in cicli per secondo, anche detti *hertz* (Hz) e relativi multipli (MHz, GHz).

La generazione e l'evidenziazione degli spettri si ottengono per mezzo di strumenti detti *spettroscopi*, in quanto nei primi dispositivi realizzati per l'esame degli spettri atomici questi venivano osservati visivamente. Benché tale termine mantenga ancora un carattere onnicomprensivo, gli spettroscopi vengono oggi convenzionalmente designati in base al tipo di rivelatore impiegato. In tal senso si intende per *spettrografo* uno strumento in grado di registrare ed evidenziare simultaneamente un'intera porzione, più o meno estesa, dello spettro considerato, ad es. fissandone l'immagine su di una lastra o pellicola fotografica. Qualora si usi un rivelatore di tipo fotoelettrico, lo strumento prende invece il nome di *spettrometro*. In quest'ultimo caso si è in presenza di monocromatori se viene impiegato un solo fototubo per eseguire una scansione sequenziale di zone ristrettissime dello spettro, mentre una successione di fotomoltiplicatori situati in posizioni prestabilite dello spettro caratterizza i cosiddetti policromatori.

Componenti strumentali

In termini del tutto generali uno spettroscopio può essere ricondotto a 4 componenti essenziali, e precisamente: una *sorgente*, un *analizzatore*, un *rivelatore* e un *sistema di misura*.

La funzione della sorgente è quella di fornire al campione in esame una certa quantità di energia con le modalità più opportune per poter successivamente osservare i fenomeni di assorbimento, emissione o fluorescenza desiderati. Va precisato che in molti casi la sorgente può essere del tutto separata e indipendente dalla strumentazione impiegata, come nel caso della s. astronomica, nella quale è la stessa energia radiante del corpo celeste osservato a fornire il flusso emissivo necessario. L'analizzatore provvede quindi alla separazione del fascio di radiazioni o di particelle in componenti monoenergetici. Se il campo di lunghezza d'onda in esame lo consente, si può far ricorso a prismi ottici o, più efficacemente, a reticoli di diffrazione, spesso in complesse combinazioni di montaggio con i prismi. A questo proposito, una diffusione assai rapida stanno avendo i reticoli olografici, che tendono a sostituire quelli ottici sia per l'assenza quasi completa di difetti e aberrazioni, sia per il costo più contenuto. Nella s. a raggi X la lunghezza d'onda estremamente piccola delle radiazioni in gioco (tra 0,02 e 1 nm) richiede l'impiego di cristalli analizzatori di quarzo, fluoruro di litio o altro, il cui reticolo cristallino assolve alla stessa funzione dei reticoli di diffrazione. Il campo magnetico degli spettrometri di massa ha funzioni analoghe per la separazione del fascio di particelle ionizzate (v. SPETTROMETRIA). Il rivelatore ha, a sua volta, la funzione di evidenziare le radiazioni o le particelle presenti nel fascio preliminarmente selezionato per l'esame, come accennato in precedenza. Il sistema di misura converte infine il segnale proveniente dal rivelatore in una quantità numerica atta a rivelare una qualche proprietà di rilievo della sostanza in esame. Ciò si può attuare mediante determinazione fotometrica dell'annerimento dello spettro su emulsione fotografica o per misura elettrica del voltaggio o della corrente derivanti dal fotomoltiplicatore.

Spettroscopia di emissione atomica

Per quanto annoverabile tra le prime tecniche strumentali, la s. atomica è ancora in piena fase di sviluppo, contribuendo in tal modo significativamente alla soluzione di molti problemi analitici. Ciò vale in modo particolare per l'emissione atomica, i cui requisiti di maggior spicco sono l'alta specificità del metodo, che consente l'identificazione dei singoli componenti senza la loro preventiva separazione, la rapidità d'analisi e la limitata quantità di campione necessario. La legge fondamentale a cui questa tecnica obbedisce è riassumibile nell'equazione

$$N_i = N_0\,(P_i/P_0)\,\exp\,(-E_i/kT) \qquad (2)$$

dove N_i è il numero di atomi che si trovano al generico livello di eccitazione, N_0 il numero di atomi nello stato fondamentale, P_i e P_0 i pesi statistici dei due stati, E_i l'energia dello stato i, k la costante di Boltzmann e T la temperatura assoluta.

Emissione di fiamma. – La sorgente tradizionale, e più semplice, per generare l'atomizzazione e la trasformazione reversibile di un atomo dal fondamentale allo stato eccitato, è costituita dalla fiamma (prodotta, ad es., da una miscela aria/acetilene, aria/propano, aria/butano, etc.) che, specialmente per i metalli alcalini e alcalino-terrosi, permette di ottenere facilmente spettri di emissione.

La tecnica di s. di emissione di fiamma, nelle sue applicazioni pratiche, può avvalersi anche di strumentazione

molto semplice (*fotometro a fiamma*), costituita fondamentalmente da una camera di nebulizzazione del campione, da un bruciatore, da un selettore di lunghezza d'onda (che può essere costituito da un semplice filtro interferenziale) e da un rivelatore della intensità della radiazione emessa (selezionata).

La s. di emissione di fiamma ha costituito fino a tempi molto recenti, l'unica tecnica disponibile per la determinazione del potassio e del sodio nei liquidi fisiologici; attualmente in concorrenza sta affermandosi la tecnica potenziometrica (V. POTASSIEMIA; SODIEMIA).

Altre sorgenti di emissione. – Il rilancio attuale della s. di emissione atomica è largamente dovuto alla scoperta di nuove sorgenti di eccitazione che, con un grado maggiore di efficienza delle più tradizionali fiamma, arco o scintilla, permettono il popolamento dello stato -iesimo.

Tra di esse vanno ricordate le sorgenti a bassa pressione, nelle quali il campione viene sottoposto al bombardamento di particelle positive prodotte dalla ionizzazione di un gas nobile alla pressione di 100-1000 Pa sotto l'effetto di una differenza di voltaggio costante applicata tra due elettrodi. A seconda della forma data al campione o all'elettrodo che lo contiene, ambedue essendo collegati al polo negativo del circuito elettrico, il dispositivo prende il nome di scarica luminescente o di scarica in catodo cavo. Entrambe sono caratterizzate da linee spettrali molto sottili e ben definite, ottima stabilità ed elevata insensibilità alle interferenze esercitate dalla presenza simultanea di altri elementi.

Sorgente a plasma induttivo

Nel corso dell'ultimo decennio, inoltre, un'affermazione notevole ha avuto la sorgente a *plasma induttivo* (ICP: *inductively coupled plasma*). Questa si basa sull'accoppiamento di un campo di radiofrequenze nell'intervallo da 20 a 70 MHz applicato, tramite una spirale di induzione, a un flusso di gas (normalmente argon) che passa nello spazio da essa delimitato e da questa isolato per mezzo di una canna di quarzo. Il sistema è assimilabile a un trasformatore elettrico, di cui la spirale costituisce il circuito primario, il gas il secondario, e la canna di quarzo il dielettrico. Sotto l'influenza del forte campo magnetico oscillante generato dalla spirale si formano nel gas correnti indotte in grado di innalzarne notevolmente la temperatura per effetto Joule e di dar luogo quindi a un plasma fisico fortemente ionizzato avente la forma di un toroide. La temperatura che può così raggiungersi è dell'ordine di 6000-10.000 °K, tale, cioè, da poter eccitare una notevole frazione degli atomi del campione e permettere quindi la determinazione dei suoi componenti a concentrazioni di pochi ng · g^{-1} (o anche meno in alcuni casi specifici).

Spettroscopia di assorbimento atomico

La s. di assorbimento atomico (V. FOTOMETRIA), a sua volta, gode di vasta popolarità grazie alla relativamente semplice apparecchiatura necessaria per le misure e il potere di rivelabilità generalmente molto alto per gran parte degli elementi. Il fenomeno utilizzato in questo caso è l'assorbimento dell'energia emessa per mezzo di una sorgente appropriata da parte del campione opportunamente volatilizzato. Vale, in questo caso una legge analoga a quella di Lambert-Beer utilizzata nella spettrofotometria di assorbimento in fase liquida, e che può esprimersi come

$$I_v = (I_0)_v \exp(K_v l) \qquad (3)$$

dove I_v è l'intensità della radiazione di frequenza v dopo il suo parziale assorbimento da parte del campione, $(I_0)_v$ è l'intensità della stessa radiazione prima dell'assorbimento, l lo spessore di campione attraversato e K_v un parametro caratteristico della lunghezza d'onda a cui si opera. La fase più critica di questa tecnica è ravvisabile nel processo di vaporizzazione e atomizzazione, la completa attuazione del quale è il presupposto per attendibili risultati analitici.

A tale scopo il campione in soluzione può essere immesso in forma di aerosol in fiamme di varia natura e di geometria tale da assicurare un percorso sufficientemente lungo alla radiazione destinata a essere assorbita. Prestazioni significativamente migliori si ottengono ricorrendo alla volatilizzazione elettrotermica, in genere eseguita in tubi di grafite riscaldati a elevata temperatura per effetto Joule.

Spettroscopia di fluorescenza

La s. di fluorescenza utilizza invece il principio del trasferimento di energia per risonanza. In questa tecnica viene misurata l'intensità di una radiazione riemessa in maniera adirezionale dopo il suo assorbimento da parte del campione allo stato di vapore, attraverso il quale essa era stata fatta passare. Il bilancio energetico deve infatti essere rispettato e i fotoni assorbiti nella transizione elettronica dallo stato fondamentale a uno eccitato vengono poi riemessi a frequenze minori in tutte le direzioni nel passaggio inverso. Nonostante i notevoli pregi di tale metodica, tra cui l'elevato potere di rivelazione e la relativamente non costosa strumentazione richiesta, essa non gode ancora di diffusione apprezzabile.

Spettroscopia di microonde

Nella s. di microonde l'eccitazione del campione viene conseguita tramite l'applicazione di un campo elettrico a una frequenza compresa tra 10 e 2500 MHz a un gas raro contenuto in un involucro di quarzo a tenuta di vuoto. Il trasferimento di energia dal campo elettrico agli atomi del gas ne causa la ionizzazione, con conseguente emissione da parte della sostanza sottoposta all'analisi. Quest'ultima deve essere pertanto molto facilmente volatile, oppure direttamente convertibile in composti che lo siano, come, ad es., gli alogenuri di alcuni metalli. Il campo di microonde viene prodotto mediante appositi generatori e trasmesso per mezzo di vari dispositivi a guida d'onda fino a un'antenna sintonizzata o a una cavità risonante per effettuare l'irraggiamento nel tubo di scarica.

Spettroscopia a raggi X

La s. a raggi X richiede il bombardamento del campione appunto con raggi X (detti anche *raggi Roentgen*), la cui lunghezza d'onda è per definizione compresa tra 10^{-12} e 10^{-7} m. Questi vengono prodotti mediante un tubo di Coolidge, nel quale un filamento percorso da corrente emette termoelettroni dotati di elevata energia cinetica. Nel giungere in prossimità del nucleo degli atomi della sostanza in esame, essi subiscono un progressivo rallentamento e quindi cedono energia sotto forma di quanti X di varia frequenza. Il risultato finale di una serie di ionizzazioni e riarrangiamenti che interessano gli strati elettronici più interni dell'atomo consiste nell'emissione di radiazioni a elevatissima frequenza (dell'ordine, appunto, dei raggi X), che, dopo dispersione tramite un cristallo analizzatore, consentono di caratterizzare qualitativamente e quantitativamente il campione. In alternativa, l'emissione di radiazioni X può essere stimolata per assorbimento fotoelettrico di un fascio primario di raggi X, dando così luogo alla cosiddetta *emissione secondaria* o *di fluorescenza*.

Digitized by

Spettroscopia elettronica

Con il termine generico di *s. elettronica* si intendono numerose tecniche, le più rilevanti delle quali sono le s. fotoelettronica, di neutralizzazione ionica e Auger. Con esse è possibile determinare direttamente le energie di legame di atomi e molecole e accertare la composizione di strati superficiali di spessore ridottissimo, con implicazioni tecnologiche oggi assai rilevanti.

Spettroscopia alfa, beta e gamma

In fisica nucleare la s. alfa fa riferimento alla distribuzione di energia dei nuclei di elio-4, emessi spontaneamente da nuclei pesanti di atomi di elementi, quali torio, nettunio, uranio e attinio (radiatori alfa). Poiché sono in genere presenti più gruppi di particelle, ciascuno dei quali con un'energia ben definita, la rappresentazione grafica dell'intensità delle radiazioni in funzione del valore della energia corrispondente dà luogo a uno spettro di righe simile a quelli ottenibili in s. atomica. Analogamente, la s. beta riguarda l'emissione spontanea da parte di atomi radioattivi di elettroni (β^-) o positroni (β^+). Lo spettro di un radiatore beta è continuo, nonostante il fatto che esso abbia origine da transizioni energetiche discrete del nucleo. Tale apparente discrepanza si spiega con la simultanea emissione di neutrini, la cui energia consente il pareggio di quelle messe in gioco. L'esame dei livelli energetici nucleari forma a sua volta l'oggetto della s. a raggi gamma, emessi appunto da nuclei eccitati, le applicazioni della quale consistono in particolare nella determinazione di elementi tramite attivazione. Quando il nucleo atomico è fortemente legato, come avviene nei cristalli, l'emissione dei raggi gamma non è accompagnata da fenomeni di rinculo del nucleo stesso, ed essi ricevono di conseguenza virtualmente tutta l'energia disponibile. Tale caratteristica costituisce la base della s. Mössbauer.

Spettroscopia di assorbimento

La s. di assorbimento prende più specificamente il nome di spettrofotometria quando sono considerati gli spettri di assorbimento di molecole poliatomiche. La zona spettrale interessata è molto ampia estendendosi dall'infrarosso all'U. V. (v. FOTOMETRIA). La successione dei massimi di assorbimento permette sia il riconoscimento di gruppi funzionali (e quindi l'analisi strutturale) che la vera e propria analisi quali-quantitativa. La legge di Lambert-Beer rende conto dell'andamento del fenomeno tramite l'equazione

$$\log(I_0/I)_\nu = a_\nu l \qquad (4)$$

dove I_0 e I sono rispettivamente l'intensità incidente e quella trasmessa a una determinata frequenza ν, a_ν il coefficiente di estinzione specifica e l lo spessore attraversato. Per sostanze in soluzione, $a_\nu = \varepsilon_\nu c$, dove ε_ν è il coefficiente di estinzione molare caratteristico della sostanza e *c* la sua concentrazione. L'analisi è possibile anche per più componenti presenti simultaneamente, purché ne siano noti i rispettivi ε. Per campioni in fase condensata (solidi o liquidi) lo spettro appare come una linea continua a causa della sovrapposizione delle varie fasce di energia per le transizioni elettroniche, vibrazionali e rotazionali. Nella regione dell'infrarosso gli spettri hanno origine, in particolare, da variazioni nei livelli energetici vibrazionali.

La *s. Raman* può essere considerata un aspetto particolare di quest'ultimo caso: infatti, quando le molecole vengono a interagire con radiazioni di lunghezza d'onda relativamente corta, ne assorbono solo in parte l'energia per passare a livelli vibrazionali più elevati, mentre la frazione restante viene restituita in tutte le direzioni, sia alla stessa lunghezza d'onda (effetto di diffusione Rayleigh), che a lunghezze d'onda diverse (effetto di diffusione Raman). Le differenze energetiche, espresse in variazioni di frequenza, sono caratteristiche per ogni sostanza, e quindi utilizzabili a scopo analitico.

Spettroscopia di risonanza magnetica nucleare

La s. di risonanza magnetica nucleare si basa sul fenomeno di assorbimento di energia elettromagnetica da parte di elettroni o nuclei aventi un momento magnetico proprio quando questi si trovino in un campo magnetico variabile con una frequenza identica o molto prossima a quella del sistema considerato. Le maggiori applicazioni analitiche di questa versatile tecnica si riscontrano in studi conformazionali.

V. RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (XIII, 1541).

Applicazioni di interesse medico delle tecniche spettroscopiche

Le applicazioni attuali delle varie metodiche riconducibili al principio generale della s. si collocano in misura preponderante nel campo della chimica analitica dove trovano estesissimo impiego.

Basti pensare alla vastissima diffusione della spettrometria di assorbimento, nel visibile e nell'U. V., nel laboratorio di biochimica e di chimica clinica (v. FOTOMETRIA; QUALITATIVA E QUANTITATIVA ANALISI); alla applicazione delle varie tecniche di emissione e di assorbimento atomico in chimica clinica per la determinazione di normali costituenti dei fluidi biologici (Na, K, Ca, Mg); alla applicazione delle stesse tecniche, generalmente con strumentazione più raffinata, in laboratori specializzati, per l'esame della distribuzione nell'organismo di elementi tossici (Pb, Cd, Hg, Cr, Al, etc.), elementi essenziali (Zn, Cu, Se, etc.), o esplicanti azione terapeutica (ad es. Pt); alla applicazione di varie tecniche spettroscopiche per l'identificazione e la determinazione quantitativa di inquinanti ambientali e per l'accertamento del loro livello di concentrazione in alimenti e bevande.

V. anche: FOTOMETRIA; QUALITATIVA E QUANTITATIVA ANALISI.

Spettroscopia fotoacustica

Recentemente si è andata sviluppando una nuova tecnica spettroscopica, nota con il nome di *s. fotoacustica*. L'effetto fotoacustico nei solidi è stato in effetti rivelato per la prima volta da Bell nel 1880, ma solo pochi anni fa è diventato il meccanismo attraverso cui si è realizzato un nuovo tipo di s. La tecnica consiste nel porre il campione in studio in una cella chiusa riempita di gas, di solito aria a pressione ambiente, entro cui è disposto un microfono molto sensibile. Se un fascio di radiazione (in particolare ottica), la cui intensità è modulata a frequenza acustica (20 Hz-20 kHz), incide sul campione attraverso una finestra, in quest'ultimo si determinano variazioni di temperatura legate all'assorbimento di energia in processi non radiativi. Lo strato di gas in contatto termico con la superficie del campione, espandendosi e contraendosi periodicamente, produce nella cella una variazione periodica di pressione alla stessa frequenza di modulazione della radiazione incidente, che viene rivelata dal microfono. Un'opportuna catena elettronica permette, infine, di ottenere l'andamento del segnale acustico, proporzionale al coefficiente di assorbimento del materiale, in funzione della lunghezza d'onda della radiazione impiegata. La

enorme potenzialità della metodica consiste nel fatto che il segnale acustico rivelato dipende solo dalla quantità di energia totale assorbita ed è indipendente dalla buona qualità della superficie del campione o dal suo spessore, permettendo così lo studio di solidi, di polveri, di soluzioni, di gel e, quindi, di materiali biologici. La s. fotoacustica trova vasta applicazione nella s. dei solidi, nelle prove non distruttive, nello studio dei cristalli liquidi, negli studi sulla catalisi e sulle proprietà di superficie dei solidi e in quelli di fotochimica. Le applicazioni in biologia e medicina si basano sulla possibilità di studiare sistemi biologici intatti e comprendono lo studio delle emoproteine, dei vegetali, dei batteri, il monitoraggio di farmaci in diversi tessuti, la morfologia del cristallino. Recentemente si sono realizzate celle fotoacustiche in grado di rivelare anche segnali *in vivo*.

Bibliografia

Ahrens L. H., *Spectrochemical Analysis*, 1950, Addison-Wesley, Cambridge Mass.
Barnes R. M., *Emission Spectroscopy*, 1976, Dowden, Hutchinson & Ross, Stroudburg, Pa.
Blackburn J. A., *Spectral Analysis: Methods and Techniques*, 1970, Dekker, New York.
Caroli S., *Improved Hollow Cathode Lamps for Atomic Spectroscopy*, 1985, Ellis Horwood, Chichester.
Chang R., *Basic Principles of Spectroscopy*, 1971, McGraw-Hill, New York.
Günther H., *NMR Spectroscopy, an Introduction*, 1980, Wiley, Chichester.
Intonti R., *Elementi di spettrochimica applicata all'analisi*, 1966, Bulzoni, Roma.
Mika J., Török T., *Analytical Emission Spectroscopy*, 1974, Butterworth/Akadémiai Kiadó, Budapest.
Rollwagen W., *Chemische Spektralanalyse*, 1970, Springer, Berlin.
Sawyer R. A., *Experimental Spectroscopy*, 1951, Prentice Hall, New York.
Slavin M., *Emission Spectrochemical Analysis*, 1971, Wiley-Interscience, New York.
Winefordner J. D., *Spectrochemical Methods of Analysis*, 1971, Wiley-Interscience, New York.

SERGIO CAROLI

SPINA BIFIDA

F. *spina-bifida*. - I. *spina bifida*. - T. *Spina bifida*. - S. *espina bifida*.

SOMMARIO

Definizione

Varie e tutte insufficienti le definizioni di questa complessa malformazione, la cui prima descrizione risale al Tulpius, del 1641. Una delle più note è del Brain (1973), per il quale la spina bifida è «la chiusura incompleta del canale vertebrale associata ad anomalie simili del midollo spinale». L'elemento caratteristico e costante, secondo Lebeuf, è la malformazione meningea, senza la quale non si può parlare di vera e propria s. b.

Anatomia patologica

La s. b. cistica è costituita da una sacca contenente liquido cefalorachideo, sporgente quasi sempre posteriormente dalla colonna vertebrale, per lo più a livello della sua porzione inferiore e collegata alla cavità intradurale mediante un peduncolo che passa attraverso un difetto degli archi posteriori delle vertebre; il liquor della sacca comunica con quello degli spazi subaracnoidei. Il midollo spinale può presentarsi come una lamina ed essere estroflesso (*mielocele*); in altri casi, mentre il midollo è nella sua normale sede intravertebrale e si presenta con aspetto macroscopicamente normale, solo un grosso sacco leptomeningeo fuoriesce dallo speco vertebrale (*meningocele*); in altri casi ancora, e sono i più frequenti, l'anomalia è tanto modesta, morfologicamente e funzionalmente, da passare inosservata per tutta la vita.

Nei mielocelì il midollo contenuto nella sacca entra a volte a formarne la stessa parete, ai cui involucri epidermici aderisce fortemente.

L'area midollare può presentarsi in 3 forme diverse (Lebeuf) (fig. 1): *a*) essere addirittura scoperta (forma ulcerata o rachischisi); *b*) essere ricoperta da tegumenti più o meno normali (forma epidermizzata); *c*) essere coperta da una massa lipomatosa a sua volta rivestita da cute normale (forma con «tumore»).

Nella forma ulcerata, il midollo si presenta come una placca di color rosso-vellutato, spesso ricoperta da essudati conseguenti a infezioni: il tessuto nervoso è completamente scoperto. Dalla placca si dipartono, all'interno della sacca, alcune radici spinali, più o meno alterate nella loro struttura, che rientrano nello speco raggiungendo i rispettivi fori di coniugazione. Si noti che la dura non fa parte delle pareti della sacca, alla cui costituzione concorrono, oltre alla cute e al connettivo sottocutaneo, solo le leptomeningi; la dura si arresta, in genere, a livello della fessura ossea, o l'oltrepassa di poco. La forma epidermizzata si diversifica dalla precedente per la presenza, al di sopra della placca neurale, di uno strato connettivale ricoperto da tegumento anormale per spessore e struttura. Sempre notevole il sottostante dismorfismo midollare.

La s. b. con «tumore» si diversifica dalla precedente per l'interposizione di una massa, a volte voluminosa, di tessuto adiposo (il lipoma) che aderisce alla capsula fibrosa sporgente dalla lacuna ossea vertebrale e alla lacuna ossea stessa. A queste forme di mielocele, che presentano spesso anche gravi alterazioni del midollo, si contrappone la forma puramente meningea (meningocele), in cui la sacca è costituita da un semplice diverticolo leptomeningeo, contenente liquido cefalorachideo, ma non tessuto nervoso (midollo e radici).

La sede di tali alterazioni è generalmente lombosacrale o sacrale, ma possono osservarsi s. b. anche in altri segmenti della colonna (a volte cervicale: la *s. b. atlantis*, ad es.). Nel meningocele il midollo giace nello speco, ma può anche presentare anomalie di sviluppo quanto a risalita nello speco, con scomparsa della coda equina per la direzione quasi orizzontale delle radici; non rara la presenza di piccole cavità siringomieliche. Per le disrafie in genere e la loro frequenza, per la parte embriologica della trattazione, per la diastomatomielia, per la fistola dermica, v. DISRAFIE.

Benché la schisi vertebrale e la sacca, conseguenza di una difettosa chiusura della doccia neurale, siano una lesione nettamente localizzata, almeno nelle forme di notevole gravità la s. b. può essere la prova più appariscente di tutta una serie di malformazioni che interessano l'intero asse cerebrospinale: infatti si associano spesso, oltre alle anomalie di sviluppo dell'ultimo tratto della colonna vertebrale e del midollo, anche grossolane alterazioni cerebrali (idrocefalo, microgirie, eterotipie) e dello scheletro (platibasie, sindrome di Arnold-Chiari, etc.).

Da una statistica del Mastrangelo (1968), condotta presso l'Istituto di neuropsichiatria infantile dell'Università di Roma, su 140 «malformazioni» osservate nel corso di 15 anni, la s. b. costituiva il 17,8% dei casi.

Etiologia e patogenesi

Per le disrafie in genere è ancora discusso (e non dimostrato) il valore patogenetico di alcuni fattori, molti dei quali riassunti da Mastrangelo. È stato prospettato il ruolo casuale dell'ereditarietà, ma è da notare, al riguardo, che i casi di madri che hanno generato due figli con la stessa anomalia di sviluppo sono stati rarissimi.

Tra i fattori patogenetici, è stato anche ipotizzato l'intervento dei seguenti: l'età avanzata della madre e del padre, forse in rapporto a una traslocazione 21-22; alterazioni dello spermatozoo; aborti pregressi; l'ordine di nascita (l'anencefalia decrescerebbe dal primo nato ai successivi, il che mal si accorda con l'influenza negativa

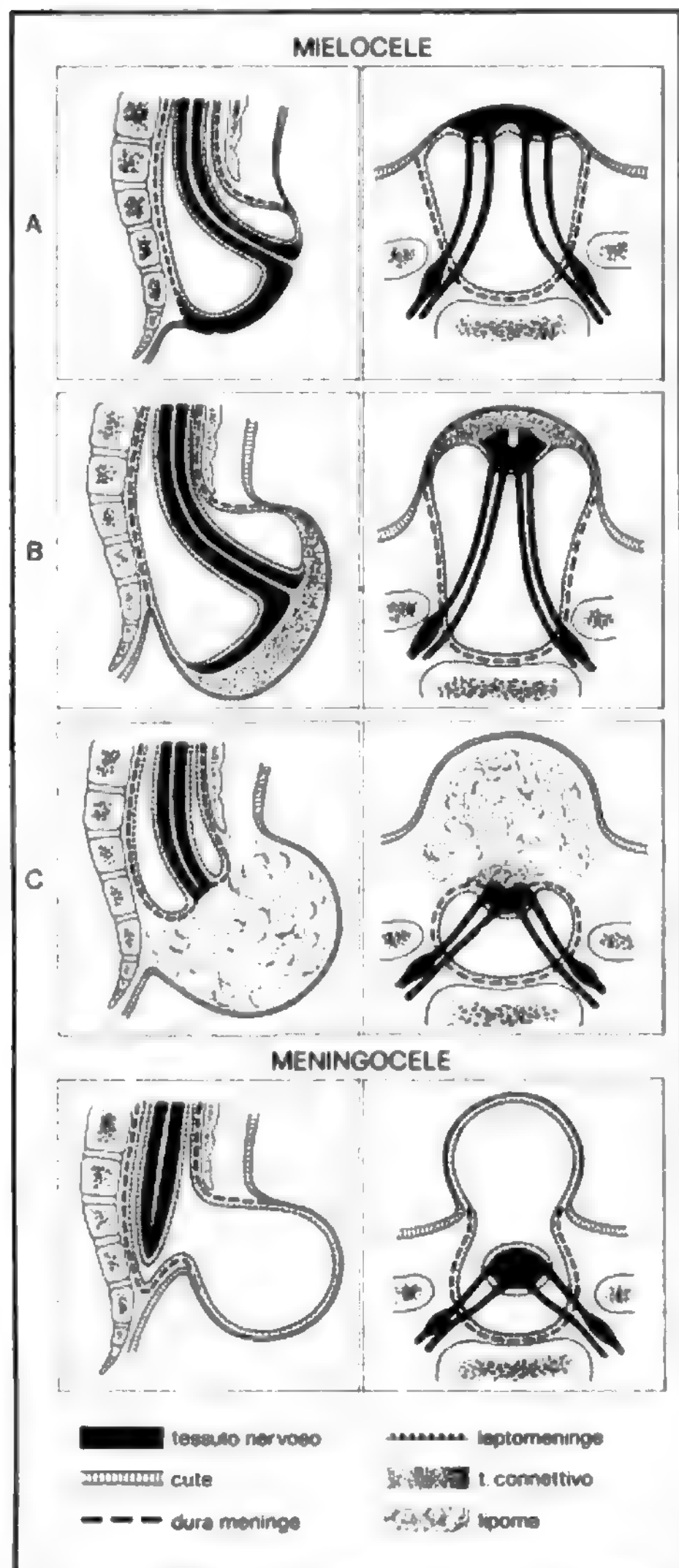



Fig. 1. Rappresentazione schematica (*a sinistra*, sezioni verticali; *a destra*, sezioni orizzontali) delle principali forme di s. b. *In alto*: mielocele. *A*) Forma ulcerata; *B*) forma epidermizzata; *C*) forma con «tumore». *In basso*: meningocele.

dell'età più avanzata della madre); malattie virali della madre (rosolia, morbillo, influenza, parotite epidemica, etc.); infezioni acute non virali; malattie endocrine materne, come il diabete; carenze alimentari e vitaminiche, oltre ai fattori voluttuari e farmacologici, spesso associati.

Con l'alcol (e il tabacco), l'LSD e gli oppiacei, etc., i farmaci assunti dalla madre appunto agli inizi della gravidanza, si possono elencare: gli antiblastici, gli antiemetici, il cortisone e l'ACTH, la talidomide, alcuni anticonvulsivanti, i neurolettici, di cui si raccomanda il più cauto uso in gravidanza, le vitamine somministrate a dosi eccessive, senza giustificata indicazione e infine, importantissimi, i raggi X e tutti gli elementi radianti e i solventi per i circuiti integrati. «Tutti questi fattori agiscono con meccanismo non ancora ben chiaro; tuttavia si può precisare che possono colpire sia l'induttore che l'abbozzo dell'organo agendo sulla 'catena di sintesi' da cui partono tutti i momenti del normale sviluppo embrionale, e provocando un 'cambiamento' del protoplasma» (Mastrangelo).

Sintomatologia e diagnosi

La diagnosi è evidente quando esiste una grossa sacca, ma, nelle forme cosiddette «occulte», può essere difficile e svelabile solo con particolari indagini radiografiche oltre che con l'esame neurologico. Per la s. b. occulta v. DISRAFIE. Nelle forme del primo tipo la diagnosi viene posta subito alla nascita; nelle altre, a volte anche in età più avanzata, durante le ricerche intese a svelare la causa, per es., della sola enuresi. I deficit neurologici sono grossolani e gravi nei mieloceli, con paralisi flaccide agli arti inferiori, gravi ostacoli e impossibilità deambulatoria, abolizione dei riflessi profondi e ipotonia, ipotrofia muscolari. Naturalmente, se la lesione interessa i segmenti più alti del midollo (come nelle schisi vertebrali cervicali) si ha paresi spastica, iperreflessia, clono, riflessi patologici, etc. I disturbi sensitivi sono accertabili con sicurezza nei bambini più grandi e hanno un valore diagnostico secondario quando siano associati ad altri gravi segni clinici riguardanti la funzione motoria; valore notevole, invece, hanno nelle forme di scarsa entità, cioè in quei meningoceli in cui esistono anche piccole cisti siringomieliche. L'esame elettromiografico è di grande utilità diagnostica per svelare alterazioni della funzione muscolare; altrettanto utile è la biopsia muscolare.

Gravi i disturbi dello sviluppo scheletrico: fino al 66% di piede piatto nei mieloceli con lipoma, mentre nelle forme ulcerate più gravi il piede torto paralitico è pressoché costante; entrambe le malformazioni si accompagnano a disturbi trofici cutanei e vasomotori (mal perforante). Gravissime, infine, le paralisi viscerali (vescica, retto).

I portatori di s. b. possono presentare danni cerebrali, con disturbi dello sviluppo psichico; frequente, ad es., è la coesistenza di un idrocefalo.

Gross e Sachs hanno osservato 17 idrocefalie su 19 casi di forme ulcerate; Lebeuf 10 su 20 casi affetti da forme epidermizzate, mentre l'idrocefalo è raro nelle forme con tumore e nei meningoceli puri. È interessante notare che nei mieloceli il midollo è ancorato ai tegumenti, fatto, questo, che ostacola la risalita fisiologica dell'organo nel rachide in accrescimento, con stiramento del nevrasse, pericolo di ernia cerebellare nel foro occipitale e conseguente ostacolo al circolo liquorale. Si spiegherebbero così gli idrocefali tardivi, che compaiono anche dopo interventi sulla sacca.

I moderni mezzi diagnostici strumentali (soprattutto radiografici con la T.A.C. ad alta risoluzione), senza e con mezzi di contrasto (metrizamide), permettono diagnosi più esatte e precise che in passato e sono utilissimi per la terapia chirurgica. Nei casi con grosse cisti, eventuale causa di distocie, è possibile anche la diagnosi prenatale mediante ecografia, amniografia, e con la determi-

Digitized by Google

nazione, nei casi gravi, dell'alfafetoproteina nel liquido amniotico.

Prognosi

Basta un'occhiata allo schema (fig. 1) per capire quale può essere la prognosi, con o senza intervento. Incombe sempre il pericolo della rottura spontanea della sacca, con gravissime meningiti recidivanti.

Nei mieloceli con «tumore» la prognosi *quoad vitam* è molto più favorevole, ma è sempre riservata la prognosi *quoad valetudinem* in presenza di gravi sindromi neurologiche e dei danni scheletrici difficilmente riparabili. Nelle s. b. di limitate dimensioni e in quelle occulte, nelle quali oggi si consiglia l'intervento più che in passato quando la cute è robusta e priva di segni di dismorfismo, è ragionevole sperare in una sopravvivenza normale.

Terapia

Nelle forme ulcerate gravi, le poche probabilità di giovare al malato, soprattutto se presenta altri segni di alterato sviluppo del sistema nervoso, faranno escludere l'intervento.

La terapia chirurgica mira soprattutto a eseguire una plastica nella sede della lesione per liberare le radici da lacinie aracnoidee e genericamente connettivali: è a questa terapia, e in modo particolare alla microchirurgia, che si dovrà far appello per la ricostruzione del rivestimento cutaneo.

La mortalità operatoria era un tempo particolarmente elevata, fino al 50%; attualmente è elevata solo nelle forme ulcerate, mentre in quella con «tumore» e in quelle «occulte» è molto bassa. Ma se la chirurgia fa bene sperare sul piano della prognosi *quoad vitam*, non altrettanto può dirsi della possibilità di un miglioramento della sintomatologia; in molti casi la chirurgia ha il solo scopo di combattere i peggioramenti, spesso inevitabili.

La terapia di codeste malformazioni è tra le più multispecialistiche della medicina. Se, per la diagnosi, al medico generico, al pediatra e al neurologo devono associarsi il neuroradiologo e l'elettromiografista, per la terapia il neurochirurgo infantile non può non richiedere la collaborazione del chirurgo plastico, dell'ortopedico, dell'urologo; e, nel delicato periodo postoperatorio, del fisioterapista, mentre per la prevenzione, sarà prezioso anche il consiglio dell'ostetrico e del genetista.

Bibliografia

Brain R., *Brain's Clinical Neurology*, 1973, Oxford Univ. Press.
Gross G., Sachs E., *Arch. Surg.*, 1934, **25**, 874.
Gurdjian A., Webster J. E., *Operative Neurosurgery*, 1952, Williams & Wilkins, Baltimore.
Lebeuf J., *Etudes sur la spina-bifida*, 1937, Masson, Paris.
Mastrangelo G., *Embriopatie del sistema nervoso*, 1968, Ed. Annali di Neuropsichiatria e Psicanalisi, Napoli.
Mastrangelo G., *Manuale di neuropsichiatria infantile*, 1975, Pensiero Scientifico, Roma.
Mastropaolo C., Bugiani O., *Malattie congenite ed encefalopatie infantili*, in Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, 1984, Universo, Roma.
Penfield W., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1935, **60**, 363.
Recklinghausen C., *Virchow's Arch. Pathol. Anat.*, 1886, **105**, 243.

ULRICO SACCHI

SPINALI NERVI

F. *nerfs rachidiens.* - I. *spinal nerves.* - T. *Rückenmarksnerven.* - S. *nervios espinales.*

I *nervi spinali* nascono dal midollo spinale bilateralmente con disposizione segmentale, rispondente alla primitiva metameria dei somiti. Nell'uomo ne esistono 33 paia e, poiché il primo esce dal canale rachideo tra occipitale e atlante e gli ultimi due, rudimentali, non abbandonano il canale, se ne contano in realtà 31 paia, di cui: 8 cervicali, 12 toracici, 5 lombari, 5 sacrali e 1 coccigeo. Dei cervicali, i primi 7 portano il numero d'ordine della vertebra seguente, l'VIII è situato tra la VII vertebra cervicale e la I toracica. I rimanenti si indicano col numero relativo alla vertebra precedente (v. MIDOLLO SPINALE, fig. 2).

Ciascun n. s. ripete la stessa disposizione schematica. Nasce con due *radici* (v. MIDOLLO SPINALE, fig. 1; v. NERVO, fig. 3) dal corrispondente mielomero, presenta un breve *tronco* che si divide in due *rami*: uno dorsale e uno ventrale. I *rami dorsali*, più modesti e scarsamente anastomizzati, si distribuiscono ai muscoli e alla cute della regione dorsale; i *ventrali*, più cospicui, solo nella zona toracica hanno disposizione metamerica, per il rimanente formano *plessi* e provvedono all'innervazione dei muscoli e della cute del tronco, degli arti e di parte del collo.

Delle *radici*, l'anteriore, o ventrale, risulta dall'unione di fibre in massima parte effettrici somatiche e viscerali (pregangliari), che hanno le loro cellule di origine rispettivamente entro le colonne grigie anteriori e laterali ed emergono in fascetti radicolari, disposti in 2-3 serie longitudinali, lungo il solco anterolaterale di ciascun mielomero. Si aggiunge una piccola quantità di fibre recettrici (particolarmente relative alla sensibilità profonda), che hanno le loro cellule di origine nel ganglio corrispondente.

La radice posteriore o dorsale risulta composta in massima parte da fibre recettrici somatiche e viscerali che rappresentano i neuriti delle cellule pseudounipolari situate nel relativo ganglio spinale: esse penetrano in serie unica e ininterrotta nel midollo, in corrispondenza del solco posterolaterale. Da queste radici fuoriescono anche fibre effettrici destinate ai vasi, alle ghiandole e alla muscolatura liscia della pelle.

Poiché le radici si estendono, entro il canale rachideo, dall'origine midollare al corrispondente forame intervertebrale, dato l'ineguale sviluppo in lunghezza del midollo e della colonna, solo le radici dei primi nervi cervicali hanno decorso trasversale, le successive sono sempre più inclinate in basso e in fuori e aumentano gradatamente di lunghezza; a livello delle 2 ultime vertebre toraciche e della I lombare corrisponde, infatti, l'origine midollare di tutte le radici lombari, delle sacrali e coccigee, le quali decorrono, più in basso, come *cauda equina* entro il sacco durale.

Le radici posteriori sono, di regola, più voluminose delle anteriori, con un rapporto variabile intorno a 2, 3:1. Il I nervo cervicale ha radici posteriori minimamente sviluppate e talora mancanti; il volume delle radici è massimo nei segmenti lombari. Ogni radice posteriore si rigonfia, nella sua parte laterale, nel corrispondente *ganglio spinale* che ha volume a essa proporzionale; indi si unisce alla radice anteriore formando il tronco del nervo.

Le radici attraversano lo spazio intraracnoideo avvolte in guaine piali. L'aracnoide e la dura madre formano pure, intorno alle radici, distinti avvolgimenti fino alla loro fusione in corrispondenza del foro intervertebrale, ove la dura si continua in connettivo denso, aderente al periostio e ha inizio l'involucro epinevrale.

Il *tronco* del n. s., brevissimo, è situato nel forame intervertebrale: ha volume progressivamente crescente nel tratto cervicale; nei nervi toracici si riduce, per aumentare di nuovo nel segmento lombare e diminuire in quello sacrale.

I *rami dorsale* e *ventrale* nascono dal tronco all'uscita del foro intervertebrale. Dall'anteriore o anche dal tronco stesso nascono un *ramo ricorrente* o meningeo e uno o due distinti *rami comunicanti*.

I *rami dorsali*, misti, volgono posteriormente e, dietro i processi trasversi, si dividono in un ramo mediale e in uno laterale. Innervano i muscoli spinodorsali e una zona

cutanea, il cui limite laterale è dato da una linea che dal vertice, passando a metà della linea nucale superiore, si porta in fuori, fino a poca distanza dall'acromion, indi all'angolo inferiore della scapola, per discendere fino al gran trocantere e di lì al coccige.

Disposizioni speciali presentano: il *primo* ramo dorsale (*sottoccipitale*), che è motore puro e innerva i muscoli retti posteriori, obliqui e semispinali della testa; il *secondo*, che, dopo aver innervato i muscoli obliquo inferiore, semispinale, lunghissimo della testa e splenio, si distribuisce, come *nervo grande occipitale*, a gran parte della cute della regione occipitale; il *terzo*, che, con un ramo mediale, detto *nervo terzo occipitale*, contribuisce pure all'innervazione cutanea dell'occipite.

I rami dorsali *toracici* presentano la particolarità di dare, nel tratto toracico superiore, rami mediali misti e laterali muscolari, mentre nel tratto inferiore danno rami laterali misti e mediali muscolari. Dei rami dorsali *lombari* i laterali innervano i muscoli sacrolombari e terminano come nervi cutanei superiori della natica. I rami dorsali *sacrali* e *coccigei* emergono dai forami sacrali posteriori e dallo *hiatus sacralis* e formano un plesso sacrale posteriore che dà rami cutanei medi alla natica.

I *rami ventrali* dei n. s., pur essi misti, presentano una disposizione metamerica tipica nel segmento toracico (*nervi intercostali*; v. INTERCOSTALI NERVI).

A livello delle rimanenti porzioni del midollo spinale, i rami ventrali dei n. s. assumono caratteristiche disposizioni a plesso, formando, in corrispondenza del segmento cervicale (compreso il I toracico), i *plessi cervicale* (v. CERVICALE PLESSO) e *brachiale* (v. BRACHIALE PLESSO) e, in corrispondenza dei segmenti lombare, sacrale e coccigeo, il *plesso lombosacrale* (v. LOMBOSACRALE PLESSO). La disposizione a plesso consiste nello scambio di anastomosi multiple tra i ricordati rami ventrali (radici del plesso) per un esteso tratto dopo la loro origine, con la formazione di intrecci dai quali nascono rami periferici collaterali e terminali, costituiti ciascuno da contingenti di fibre provenienti da varie radici.

L'origine dei dispositivi a plesso, i quali corrispondono principalmente alle estremità, si attribuisce agli spostamenti avvenuti durante lo sviluppo dei territori cutanei e muscolari dei metameri che contribuiscono alla formazione degli arti.

Si sono riconosciuti, relativamente all'innervazione cutanea, *dermatomeri* (v. SENSITIVO SISTEMA, fig. 5) che si presentano in corrispondenza del collo e del tronco con regolare disposizione metamerica pur essendo in parte sovrapposti, sia in senso craniocaudale (embricatura craniocaudale), sia lungo la linea mediana ventrale e dorsale (embricatura incrociata). Pertanto l'interruzione, o la lesione, corrispondente a un singolo nervo segmentale induce perdita totale della sensibilità in una zona cutanea molto più limitata di quella che anatomicamente corrisponde alla distribuzione del nervo stesso. Negli arti è pure riconosciuta una disposizione ben definita dei dermatomeri, per quanto più complessa. Negli arti, infatti, migrano, durante lo sviluppo, determinati campi cutanei, corrispondenti a determinati n. s., perdendo il loro primitivo rapporto con l'asse del corpo. Essi corrispondono ai segmenti centrali del gruppo di dermatomeri che ha partecipato alla formazione dell'arto stesso, e perciò più vicini all'asse dell'arto. Così, ogni dermatomero viene a confinare non soltanto con quelli corrispondenti ai metameri immediatamente seguente e precedente, ma anche con altri originariamente più lontani.

La *metameria muscolare* primitiva si rintraccia ancora più difficilmente di quella cutanea a completo sviluppo, sia per gli avvenuti spostamenti dei vari miotomi, sia perché più miotomi concorrono di norma alla formazione di singoli muscoli (muscoli plurisegmentali). Le innervazioni *radicolare* e *periferica* non sono pertanto sovrapponibili. Ne deriva il vantaggio che una lesione centrale unisegmentale non compromette totalmente la funzionalità di determinati muscoli. D'altra parte, a una lesione centrale unisegmentale possono corrispondere disturbi della motilità di più muscoli posti sotto il dominio di nervi periferici diversi.

I *rami meningei*, durali o ricorrenti, dei n. s. sono sottili e constano di 2 radici, una spinale e una simpatica, che partono dal ramo comunicante grigio, e contengono fibre di senso e fibre vasomotrici che si distribuiscono alle vertebre, ai relativi ligamenti e vasi e alla dura madre.

I *rami comunicanti* si connettono ai gangli delle catene simpatiche: per ogni segmento si distinguono rami comunicanti bianchi e grigi che possono presentarsi distinti o uniti in uno o più tronchi (v. NERVOSI CENTRI E VIE, figg. 8, 9 e 20). Presentano la massima irregolarità di decorso nel tratto lombare. I rami comunicanti bianchi constano di fibre midollate pregangliari effettrici, che si originano dalla colonna laterale della sostanza grigia del midollo spinale e raggiungono i vari gangli della catena del simpatico provenendo dallo stesso o da altri mielomeri; contengono pure, secondo l'opinione prevalente, i rami periferici degli elementi recettori viscerali, i cui corpi sono contenuti nei gangli spinali, insieme a quelli dei recettori somatici. I rami comunicanti grigi contengono fibre postgangliari amieliniche che, dalla catena simpatica, raggiungono i n. s. per distribuirsi al territorio viscerale corrispondente.

V. anche: BRACHIALE PLESSO (III, 161); CERVICALE PLESSO (III, 1904); INTERCOSTALI NERVI (VII, 2104); LOMBOSACRALE PLESSO (VIII, 2351); MIDOLLO SPINALE (IX, 1309); SENSITIVO SISTEMA (XIII, 2458).

Bibliografia

Bairati A., *Trattato di anatomia umana*, II, 1975, Minerva Medica, Torino.
Cavallotti C., Amenta F., *Vie e centri nervosi*, 1982, USES, Firenze.
Crosby E., Humphrey T., Lauer E., *Correlative Anatomy of the Nervous System*, 1962, Mcmillan, New York.
Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, 1977, Soc. Ed. Universo, Roma.
Fieschi C., Di Piero V., *Medicina-Riv. EMI*, 1981, **1**, 387.
Fumagalli Z., *Biol. Lat.*, 1950, **3**, 97.
Fumagalli Z., *Guida allo studio dell'anatomia dell'uomo*, 1973, Vallardi, Milano.
Lazorthes G., *Le système nerveux central*, 1967, Masson, Paris.
Morin G., *Physiologie du système nerveux central*, 1974, Masson, Paris.
Tower D. B., Schadé J. P., *Structure and Function of the Cerebral Cortex*, 1960, Elsevier, Amsterdam.
Tuchmann-Duplessis H., *Atlante di embriologia umana*, 1971, UTET, Torino.

VITTORIA PRETO PARVIS

SPIRAMICINA

F. *spiramycine*. - I. *spiramycin*. - T. *Spiramyzin*. - S. *spiramicina*.

Antibiotico macrolide (v. MACROLIDI), prodotto dallo *Streptomyces ambofaciens*; rappresenta, in realtà, una combinazione di 3 componenti di diverso peso molecolare: spiramicina I (circa il 63% del totale), s. II (circa il 24%) e s. III (circa il 13%).

Presenta uno spettro antibatterico molto simile a quello dell'eritromicina, risultando però, rispetto a quest'ultima, lievemente meno attiva a parità di dose. Agisce bloccando la sintesi proteica dei batteri sensibili.

Il farmaco risulta attivo contro molti grampositivi, quali: streptococchi viridanti ed emolitici, stafilococchi, pneumococchi e alcuni anaerobi del tipo *Bacteroides*. Non agisce sulla *Bordetella*, mentre risulta attiva contro il genere *Toxoplasma*. In genere v'è resistenza crociata tra la s. e gli altri macrolidi.

La s. viene assorbita in modo irregolare dal tratto ga-

strointestinale e una dose di 1 g dà concentrazioni plasmatiche che raggiungono un livello massimo di circa 1,5 µg/ml 2 h dopo la somministrazione. Poco legata alle proteine plasmatiche, si distribuisce ampiamente in organi e tessuti, fatto salvo il S.N.C. In tali tessuti, in genere mantiene a lungo concentrazioni terapeuticamente efficaci anche quando le concentrazioni sieriche si sono ridotte a livelli molto bassi. Ha un'emivita plasmatica attorno alle 4-6 h e viene eliminata in modo prevalente, previa metabolizzazione epatica, per via biliare. Solo il 10% viene eliminato per via renale. Supera la barriera placentare in piccola quantità e passa nel latte materno in concentrazioni elevate.

Data l'analogia di spettro antibatterico con l'eritromicina, la s. è in genere impiegata nel trattamento delle infezioni delle alte vie respiratorie. Inoltre, forse per il fatto che esistono dati di cinetica che indicano un'alta concentrazione della s. nella saliva e nell'osso, essa è spesso impiegata nel trattamento di infezioni del cavo orale, specie odontostomatologiche. Altro impiego peculiare della s. è quello del trattamento di infezioni da toxoplasma contratte in gravidanza. Uno studio prospettico controllato ha infatti dimostrato come il farmaco sia in grado di ridurre l'incidenza di infezioni fetali, ma non sia capace di influenzare il decorso della malattia una volta contratta dal feto. È stata impiegata, sempre nel trattamento della toxoplasmosi, anche in associazione con la pirimetamina e la sulfadiazina. In alcuni paesi la s. viene impiegata solo in veterinaria. Un suo sale di difetarsone è stato impiegato come antielmintico.

I dosaggi usuali nelle infezioni batteriche sono di 2 *g/die* suddivisi in 2-4 somministrazioni. Nel trattamento della toxoplasmosi in gravidanza è stato utilizzato uno schema posologico intermittente. Tale regime terapeutico prevede la somministrazione di s. alla dose di 2-3 *g/die*, suddivisi in 4 somministrazioni, per la durata di 3 settimane, alternate a 2 settimane senza terapia. Detto schema va mantenuto dal momento della diagnosi sino al termine della gravidanza. La s. può essere utilizzata anche nel trattamento della toxoplasmosi congenita in combinazione con pirimetamina, sulfadiazina e corticosteroidi. In quest'ultimo caso il dosaggio è di 100 µg/kg/*die* suddiviso in 2 somministrazioni e protratto per 4-7 settimane.

Gli effetti indesiderati segnalati sono assai modesti per numero e gravità. Essi consistono, in genere, in nausea, vomito, diarrea e reazioni cutanee. Teoricamente anche le interazioni farmacologiche interessanti l'attività del citocromo P-450, tipiche dell'eritromicina, dovrebbero essere estremamente rare o inesistenti con la s., ma mancano in merito studi clinici adeguati.

Bibliografia

Anonimo, *Spiramycin*, in *Martindale-The Extra-Pharmacopoeia*, 1982, 28 ed., Pharmaceutical Press, London, p. 1212.
Johnson R. H. *et al.*, *J. Can. Dent. Assoc.*, 1979, **44**, 456.
Remington J. S., McLeod R., *Toxoplasmosis*, in Braude A. I. ed., *Medical Microbiology and Infectious Diseases*, 1981, Saunders, Philadelphia, p. 1817.

ALBANO DEL FAVERO

SPIROCHAETA GENERE

Il genere *Spirochaeta*, Ehrenberg 1835, fa parte della famiglia *Spirochaetaceae*, ordine *Spirochaetales*; comprende grosse spirochete (v.) con corpo lungo ed estremità appuntite o arrotondate.

Il protoplasto si avvolge a spirale attorno a un *assistile* ben evidente, costituito da due fibrille opponentisi che originano ognuna a un'estremità del cilindro protoplasmatico. Manca una membrana ondulante e non esiste una striatura trasversale, né una membrana periplastica ben evidente.

Sono descritte 6 specie, gramnegative, anaerobie facoltative od obbligate, mobili, con metabolismo fermentativo, catalasinegative. La specie tipo è *S. plicatilis*, una grossa spirocheta a volute regolari, che può raggiungere i 250 µm di lunghezza e vive in acqua sia dolce sia salata. Altre specie, anaerobie obbligate, morfologicamente abbastanza similari, ma di dimensioni inferiori, sono *S. stenostrepta; S. zuelzerae; S. litoralis; S. aurantia; S. halophila*.

Queste spirochete vivono libere nell'acqua dolce o salata, specie in presenza di idrogeno solforato.

Nessuna delle specie del g. *S.* risulta patogena per l'uomo, né parassita per alcuna altra specie animale.

SERGIO BABUDIERI

SPIROCHETE

F. *spirochètes*. - I. *spirochetes*. - T. *Spirochäten*. - S. *espiroquetas*.

SOMMARIO

Generalità

Con il termine *spirochete* sono comunemente indicati i microrganismi appartenenti all'ordine *Spirochaetales*, forme al confine tra il gruppo degli schizomiceti e quello dei protozoi.

Le s. hanno forma elicoidale e dimensioni variabili tra 5 e 250 µm di lunghezza e 0,1-3,0 µm di diametro; sono flessibili e capaci di movimenti a serpentina o ad avvitamento, senza polarità anteroposteriore. Il corpo allungato, filiforme, è provvisto di una successione più o meno regolare di spire.

L'osservazione al microscopio elettronico ha rivelato che le cellule consistono di un cilindro protoplasmatico avvolto attorno a un filamento centrale, detto *assistile*, che rappresenta quasi lo scheletro del microrganismo. L'assistile è costituito da una o più fibrille assiali che originano, approssimativamente in egual numero, da dischi di attacco subterminali posti a entrambi i poli del cilindro protoplasmatico; tali fibrille si estendono da un polo in direzione del polo opposto della cellula, sovrapponendosi l'una all'altra. Sia il cilindro protoplasmatico che l'assistile sono inclusi in un rivestimento esterno. I lembi liberi delle fibrille assiali possono estendersi anche oltre il cilindro protoplasmatico, dando l'impressione di flagelli polari esterni; tuttavia anche questi sono inclusi nel rivestimento esterno. Il corpo di alcune s. è provvisto di una lunga membrana ondulante, a volte molto stretta, detta *crista*. Talvolta, per fenomeni probabilmente degenerativi, avviene la rottura del rivestimento esterno con la liberazione delle fibrille assiali, che possono simulare flagelli.

In alcune fasi le s. possono contenere o formare granulazioni, che però non hanno il significato di spore.

Le s. sono gramnegative. Le forme con diametro trasverso vicino al limite di risoluzione del microscopio ottico sono più facilmente osservabili al microscopio a contrasto di fase o in campo oscuro.

Le s. possono essere anaerobie facoltative od obbligate oppure microaerofile; alcune specie vivono liberamente nelle acque e nel fango o come commensali sulle mucose e nel tubo digerente di molti animali e dell'uomo; altre

Google

specie, invece, sono patogene e possono essere causa di gravi malattie. In molti casi le s. patogene sono trasmesse da particolari artropodi, nel corpo dei quali il microrganismo compie una fase del suo ciclo di sviluppo.

La coltura *in vitro* delle s. è piuttosto difficoltosa. Terreni di coltura contenenti il 10% di siero di coniglio o albumina e acidi grassi a catena lunga, con pH 6,8-7,8, consentono la crescita delle leptospire quando tenute a una temperatura di 30 °C; anche in queste condizioni tuttavia il tempo di crescita di questi microrganismi è piuttosto lungo e può richiedere alcune settimane. La membrana corionallantoidea di pollo e il terreno di Kelly permettono attualmente la crescita *in vitro* di alcune specie di *Borrelia*. Non sono noti a tutt'oggi terreni che permettano la crescita dei treponemi patogeni, la cui propagazione viene ancora realizzata mediante inoculo nel coniglio.

La replicazione avviene per divisione trasversale.

Il contenuto G + C del DNA è di 25-65 moli %.

Classificazione

La sistematica dell'ordine *Spirochaetales*, per lungo tempo incentrata sulle classificazioni di Bergey del 1948 e di Babudieri del 1953, ha in passato incontrato notevoli difficoltà in relazione alla morfologia e all'attività metabolica, soprattutto delle specie più difficilmente coltivabili. Attualmente, l'acquisizione di tecniche più raffinate per la tipizzazione e una più precisa determinazione delle strutture cellulari hanno permesso di giungere a una riclassificazione dell'ordine con la suddivisione in due famiglie: *Spirochaetaceae* e *Leptospiraceae*. Alla prima sono attribuiti 4 generi: *Spirochaeta*, *Cristispira*, *Treponema*, *Borrelia*; alla seconda, un genere soltanto: *Leptospira* (fig. 1).

Spirochete patogene

I generi *Spirochaeta* e *Cristispira* comprendono soltanto le grosse s. libere o commensali, di scarso interesse medico pratico. I generi *Treponema* e *Borrelia*, fra loro similari come dimensioni e morfologia, come pure il genere *Leptospira*, comprendono s. saprofite e patogene. Tra le s. patogene sono da ricordare *Treponema pallidum*, agente etiologico della sifilide (v.), con le due sottospecie *T. pallidum endemicum*, agente etiologico della sifilide endemica o *bejel* (v. SIFILIDE) e *T. pallidum pertenue*, agente etiologico della framboesia (v.); *Treponema carateum*, agente etiologico della spirochetosi discromica (v.); *Borrelia recurrentis*, responsabile delle febbri ricorrenti (v.); *Borrelia burgdorferi*, agente etiologico della malattia di Lyme (v. sotto); i sierotipi di *Leptospira icterohaemorragiae*, responsabili del morbo di Weil e delle leptospirosi minori.

Per i singoli generi si rinvia alle voci: BORRELIA GENERE; LEPTOSPIRA GENERE; SPIROCHAETA GENERE; TREPONEMA GENERE.

Etiopatogenesi delle malattie da *Spirochaetales*

I meccanismi etiopatogenetici delle malattie da s. dell'uomo si diversificano in rapporto al genere considerato.

Gli agenti delle *treponematosi* (sifilide, sifilide endemica, framboesia, spirochetosi discromica) si trasmettono direttamente dal malato al sano mediante contatto diretto, oppure penetrando attraverso abrasioni cutanee preesistenti, specie agli arti inferiori; nel punto di ingresso si osserva la comparsa di manifestazioni primarie, cui segue la diffusione linfoematogena, con differenti manifestazioni cliniche per ogni singolo agente.

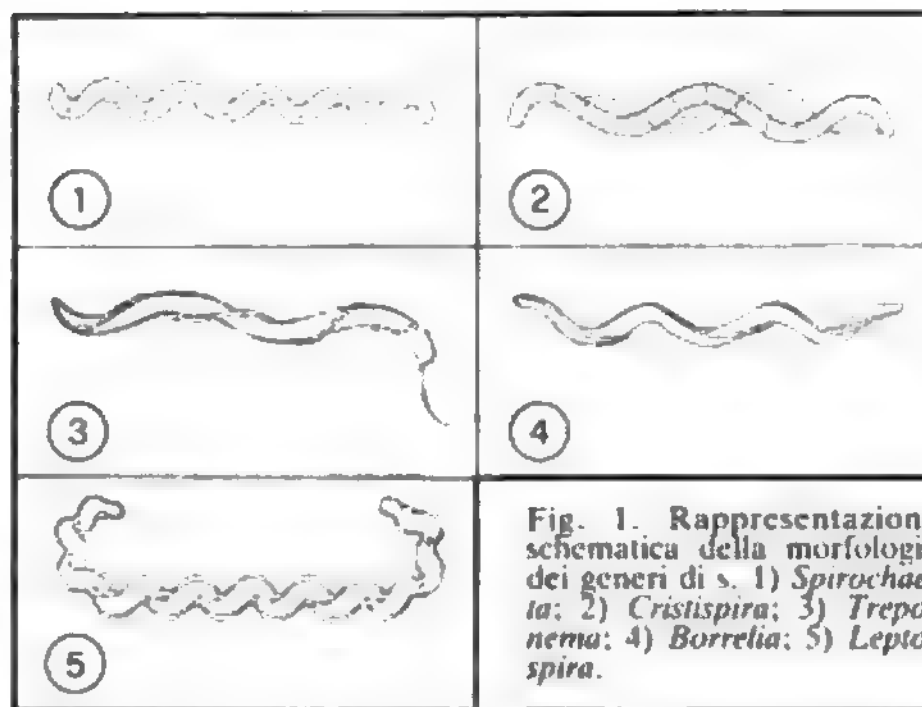



Fig. 1. Rappresentazione schematica della morfologia dei generi di s. 1) *Spirochaeta*; 2) *Cristispira*; 3) *Treponema*; 4) *Borrelia*; 5) *Leptospira*.

Le *borreliosi* (febbri ricorrenti, malattia di Lyme) necessitano di alcuni artropodi parassiti come vettori per la trasmissione, sia con meccanismo diretto che con meccanismo indiretto, attraverso animali a loro volta infettati.

Le *leptospirosi* (morbo di Weil e leptospirosi minori) si possono trasmettere mediante contatto accidentale o con parassiti animali oppure con terreni e acque contaminati da animali portatori ed eliminatori di s.

Borreliosi e leptospirosi mostrano quadri clinici legati alle fasi di batteriemia, alla diffusione sistemica, alla cronicizzazione del processo infettivo e alle localizzazioni secondarie d'organo.

Viene qui di seguito descritta la malattia di Lyme che, tra le malattie da s., rappresenta argomento di interesse emergente sia per la recente identificazione dell'agente etiologico (1982), sia per la capacità di rapida diffusione che ha mostrato, soprattutto nell'America del Nord.

Malattia di Lyme

Generalità ed etiologia

Sotto questa denominazione sono state unificate due entità nosologiche, precedentemente distinte, la cui etiopatogenesi è rimasta a lungo sconosciuta. La prima, l'*eritema cronico migrante*, noto in dermatologia fin dal 1909 (Afzelius), presentava una distribuzione in almeno 19 paesi di 3 continenti, con prevalenza nel Nord-Europa, ed era talvolta associata ad altre manifestazioni cliniche prevalentemente di tipo neurologico. La seconda, l'*artrite di Lyme*, è stata, invece, descritta per la prima volta nel 1975 da Steere, che ne aveva osservato l'andamento endemico in tre comunità rurali contigue del Connecticut (U.S.A.): Lyme, Old Lyme ed East Haddam; in molti di questi casi era presente l'associazione con l'eritema cronico migrante e dall'anamnesi risultava un morso di zecca, 4-20 giorni prima dell'esordio della malattia.

È stata questa circostanza a indurre un vasto studio clinicoepidemiologico sul territorio di Connecticut, Massachusetts, New York, Long Island e New Jersey, studio che ha dimostrato la sovrapponibilità tra le aree di endemia della malattia di Lyme e la distribuzione sul territorio di *Ixodes dammini* (artropode dell'ordine *Acarina*, famiglia *Ixodidae*), consentendo di formulare l'ipotesi che queste zecche fossero i vettori responsabili della trasmissione della malattia.

Nel 1982 questa ipotesi trovava piena conferma negli studi di Burgdorfer, che dimostravano la presenza sia di s. treponemiformi in adulti di *I. dammini*, sia di anticorpi

Digitized by Google

specifici verso questo agente in 9 soggetti affetti da malattia di Lyme; successivamente è stato confermato che questa specie di s. è l'unico agente etiologico della malattia di Lyme: essa ha i caratteri biologici e antigenici del genere *Borrelia* e, in onore al suo scopritore, è stata denominata *B. burgdorferi*.

Etiopatogenesi
La distribuzione della malattia di Lyme in ambienti rurali è indicativa della capacità di *B. burgdorferi* di mantenersi nell'ambiente attraverso passaggi ripetuti in animali; l'uomo è interessato solo occasionalmente ed è così comprensibile come la malattia di Lyme non abbia mai assunto un vero andamento epidemico, presentandosi in forma endemica solo nelle aree popolate dall'artropode vettore.

Con il morso della zecca infetta avviene la penetrazione, attraverso la lesione di continuo creatasi sulla cute dell'ospite, delle s. presenti nella saliva e nelle feci dell'artropode.

Dopo un breve periodo di latenza, *B. burgdorferi* è coltivabile con grande difficoltà dal sangue, dalla lesione cutanea e dal liquido cerebrospinale dell'individuo infetto, mentre non ne è possibile il riscontro diretto all'esame microscopico.

L'istologia delle tipiche lesioni cutanee è caratterizzata da abbondantissimi infiltrati perivascolari di tipo linfoistiocitario con rari mastociti e plasmacellule. I microrganismi non sono visibili nelle lesioni.

Il meccanismo patogenetico appare quindi connesso alla presenza, a livello della lesione, di *B. burgdorferi* che, pur non mostrando un'elevata capacità replicativa, induce una risposta immune di tipo iperergico. Le s. possono sopravvivere per anni nell'ospite infettato, ma va anche considerata l'ipotesi che possano indurre una risposta infiammatoria automantenentesi, responsabile delle manifestazioni cliniche tardive.

Sintomatologia
Come le altre malattie da s., la malattia di Lyme è caratterizzata da differenti stadi clinici, con numerose esacerbazioni e remissioni.

Nel I stadio, dopo un periodo variabile da 3 giorni a 1 mese dal morso di zecca, nel punto di penetrazione delle s. compare la tipica lesione cutanea dell'eritema cronico migrante, caratterizzata da un largo anello eritematoso con punto centrale chiaro. Alla manifestazione dermatologica, presente nella maggioranza dei soggetti affetti, si possono spesso associare malessere, astenia, sonnolenza, febbre con brividi, torcicollo, artralgie, mialgie e linfoadenopatia; numerosi altri segni e sintomi possono intervenire con minor frequenza, come indicato nelle tabb. I e II. Nei pazienti che in questa fase presentano un sia pur moderato interessamento neurologico, la puntura lombare risulta normale.

A parte la costante presenza di astenia e sonnolenza, che talvolta si protraggono per mesi, tutti i segni e sintomi di questo stadio sono tipicamente intermittenti e variabili, con durata media di 1 settimana.

I reperti di laboratorio mostrano un aumento della velocità di sedimentazione (VES I h > 20 mm), una leucocitosi neutrofila, un elevato titolo di IgM e spesso immunocomplessi circolanti e crioglobuline. Talvolta si hanno alterazioni della funzione epatica.

Nel II stadio, che sopraggiunge a 4-10 settimane dal primo, possono evidenziarsi manifestazioni neurologiche, cardiache e dermatologiche secondarie. La più comune anormalità cardiaca rilevabile è un blocco atrioventricolare di vario grado che, in taluni casi, può arrivare fino al blocco completo, spesso accompagnato da crisi sincopali; inoltre molti pazienti presentano un quadro elettrocardiografico di miocardiopericardite.

La sintomatologia neurologica è caratterizzata dalla triade «meningite, nevrite dei nervi cranici e radicolonevrite»; alla puntura lombare, è dominante la linfocitosi.

La comparsa di tipici eritemi anulari migranti è frequente in questa fase ed è verosimilmente attribuibile a localizzazioni secondarie multiple piuttosto che a nuovi contatti con l'agente etiologico.

Profonda astenia e febbre accompagnano costantemente i sintomi specifici delle localizzazioni d'organo.

Senza trattamento, i sintomi cardiaci cronicizzano e quelli neurologici perdurano da 3 a 18 mesi.

L'artrite di Lyme è la tipica manifestazione del III stadio e può esordire anche parecchi mesi dopo le manifestazioni primarie; è caratterizzata da episodi tipicamente brevi, ricorrenti e asimmetrici, di gonfiore e dolore mono- od oligoarticolare, in particolare alle grandi articola-

TAB. I. SEGNI PRECOCI DELLA MALATTIA DI LYME E LORO FREQUENZA
(da Steere *et al.*, 1983)

Segni	Frequenza %
Eritema cronico migrante	95
Linfoadenopatia regionale	41
Linfoadenopatia generalizzata	20
Dolorabilità alla flessione del collo	17
Rash malare	13
Angina rossa	12
Congiuntivite	11
Dolorabilità quadrante superiore destro dell'addome	8
Artrite franca	6
Splenomegalia	6
Epatomegalia	5
Dolorabilità muscolare	4
Edema periorbitale	3
Dolorabilità addominale diffusa	2

TAB. II. SINTOMI PRECOCI DELLA MALATTIA DI LYME E LORO FREQUENZA
(da Steere *et al.*, 1983)

Sintomi	Frequenza %
Malessere, astenia e sonnolenza	80
Cefalea	64
Febbre e brividi	59
Torcicollo	48
Artralgie	48
Mialgie	43
Lombalgie	26
Anoressia	23
Faringodinia	17
Nausea	17
Vomito	10
Dolore addominale	8
Fotofobia	6
Rigidità articolazioni delle mani	5
Vertigini	5
Tosse	5
Dolore toracico	4
Otalgie	4
Diarrea	2

Digitized by Google

zioni (ad es., ginocchio), intervallati da lunghi periodi di completa remissione, con o senza anchilosi.

Diagnosi

La diagnosi è basata su criteri clinicoepidemiologici e sull'identificazione di certezza delle s., ma, essendo l'esame colturale particolarmente difficoltoso, il sistema più vantaggioso è certamente il dosaggio del titolo anticorpale. Tra i reperti di laboratorio, sono indicativi titoli elevati di IgM (≥ 1:128) nelle fasi precoci e di IgG nelle fasi tardive.

I campioni di scelta per l'esecuzione dell'esame colturale sono rappresentati da sangue, liquor e materiale bioptico prelevato dalla periferia dell'anello eritematoso. L'impiego del terreno di Kelly modificato (Johnson *et al.*, 1984), incubato a 33 °C per almeno un mese e controllato settimanalmente al microscopio in campo oscuro, permette la visualizzazione delle borrelie in caso di positività.

Terapia

La malattia di Lyme deve essere trattata con un'adeguata terapia antibiotica in ogni suo stadio evolutivo.

Per le manifestazioni precoci (I stadio) 250 mg di tetraciclina 4 volte al dì *per os*, oppure 500 mg di fenossimetilpenicillina 4 volte al dì *per os* per almeno 10 giorni, assicurano una rapida remissione della sintomatologia e spesso ne impediscono l'evoluzione negli stadi successivi.

Per le manifestazioni cardiache e neurologiche del II stadio, si raccomanda la somministrazione e. v. di penicillina G, 20 milioni di U. al dì per 10 giorni, oppure, per i pazienti allergici alle penicilline, 500 mg di tetraciclina 4 volte al dì *per os* per 30 giorni.

L'artrite di Lyme (III stadio) si risolve in alcuni casi con la somministrazione parenterale di penicillina ritardo, 2,4 milioni di U., 1 volta a settimana per 3 volte, oppure con penicillina G 20 milioni di U. al dì e. v. per 10 giorni; in altri casi risultano necessari dosaggi superiori e periodi di somministrazione più lunghi.

La somministrazione intrarticolare di steroidi contemporaneamente alla terapia antibiotica è da considerarsi quanto meno imprudente.

Per le altre malattie da s. si rimanda alle voci: FEBBRI RICORRENTI; FRAMBOESIA; LEPTOSPIROSI; SIFILIDE; SPIROCHETOSI DISCROMICA.

Bibliografia

Afzelius A., *Acta Derm. Venereol.*, 1921, **2**, 120.
Babudieri B., *Rendic. Ist. Sup. Sanità*, 1954, **17**, 986.
Breed R. S., Murray E. G. D. *et al.*, *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1948, 6 ed., Baillière, Tindall & Cox, London.
Burgdorfer W., Barbour A. G., Hayes S. F. *et al.*, *Science*, 1982, **216**, 1317.
Ehrenberg C. G., *Phys. Abh. Preuss. Akad. Wiss. Berlin*, 1834, **145**.
Johnson S. E. *et al.*, *J. Clin. Microbiol.*, 1984, **19**, 81.
Johnston Y. E. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1985, **118**, 26.
Mesnil F., *Médecine*, 1921, **2**, 930.
Schmid G. P., *Rev. Infect. Dis.*, 1985, **7**, 41.
Smibert R. M., in *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1974, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore, p. 167.
Steere A. C. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1977, **86**, 685.
Steere A. C., Broderick T. E., Malawista S. E., *Am. J. Epidemiol.*, 1978, **108**, 312.
Steere A. C., Malawista S. E., *Ann. Intern. Med.*, 1979, **91**, 730.
Steere A. C. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1980, **93**, 8.
Steere A. C. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1983, **99**, 22; 76.
Steere A. C. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1985, **312**, 869.
Turner L. H., in Johnson R. C., *The Biology of Parasitic Spirochetes*, 1976, Academic Press, New York, p. 95.

SERGIO BABUDIERI

SPIROCHETOSI DISCROMICA

F. *spirochétose dyschromique; pinta.* - I. *pinta.* - T. *Mal del Pinto; Pinta.* - S. *pinta; mal del pinto; pintos; caratea.*

Generalità

La spirochetosi discromica, malattia infettiva provocata da una spirocheta del genere *Treponema* (*T. carateum*), in passato era presente in forma endemica in alcune zone, soprattutto rurali, dell'America latina, ma anche in alcuni paesi asiatici quali Filippine e Indonesia. Con il miglioramento delle condizioni ambientali, dell'igiene, della profilassi e delle possibilità terapeutiche anche nelle aree più povere di queste regioni, il numero dei casi segnalati, pur in assenza di una stima recente su scala mondiale, è senza dubbio in diminuzione rispetto ai 750.000 della fine degli anni '50.

Etiopatogenesi

T. carateum è morfologicamente simile ai treponemi agenti causali di sifilide (v.) e framboesia (v.): nel punto d'ingresso provoca la comparsa di una «lesione iniziale», nella quale avviene la prima moltiplicazione dei microrganismi che, successivamente, si disseminano per via linfoematogena, provocando le manifestazioni a distanza caratteristiche del periodo secondario.

La lesione iniziale colpisce le zone scoperte del corpo (viso, gambe, mani, avambraccia), suggerendo la possibilità di una trasmissione o attraverso insetti vettori, o per contatto diretto su abrasioni preesistenti; non si tratta, comunque, di contagio venereo.

Fino a oggi non è stato individuato alcun agente vettore e gli studi sperimentali eseguiti sull'uomo e sullo scimpanzé hanno dimostrato la trasmissibilità della malattia sia dopo inoculazione intradermica, sia dopo contatto diretto tra lesioni umane caratteristiche e aree cutanee scarificate di individui sani. Tali evidenze cliniche, epidemiologiche e sperimentali fanno ritenere come più probabile la trasmissione interumana per contatto diretto.

Sintomatologia

Dopo un periodo d'incubazione medio di 7-21 giorni, si assiste alla comparsa della lesione iniziale, caratteristica del periodo primario, che si manifesta sotto forma di piccole papule, circondate da un'area eritematosa e accompagnate da prurito; successivamente tali unità si allargano, divengono squamose e tendono a confluire tra loro.

Le manifestazioni del periodo secondario, o della diffusione, si presentano dopo 3-12 mesi dalla lesione iniziale sotto forma di lesioni disseminate, dette *pintidi*; queste sono inizialmente di aspetto papulosquamoso, di grandezza variabile da alcuni millimetri a enormi estensioni e di colore bruno, ma con il tempo, e con il procedere dell'ipercheratosi e della desquamazione, tendono ad assumere i caratteri delle lesioni discromiche più variegate. Le pintidi si possono ripresentare, in eruzioni successive, per oltre 10 anni dall'inizio della malattia.

Nel periodo terziario, o tardivo, le lesioni sono caratterizzate da macchie acromiche e discromiche, che assumono tonalità variabile, con aspetto a carta geografica e con localizzazione più frequente a polsi, gomiti e anche.

La s. d. non si accompagna a interessamento degli organi interni o a disturbi dello stato generale, ma spesso lo sfiguramento del volto provoca problemi di carattere sociale.

I treponemi sono facilmente dimostrabili nei prelievi dalle lesioni dei periodi primario e secondario, mediante osservazione microscopica in campo oscuro, ma non nei

prelievi dalle lesioni tardive. I test sierologici si positivizzano dopo la comparsa delle manifestazioni secondarie.

Diagnosi

Risulta facile nelle zone di endemia. Può essere confermata dalla dimostrazione dei treponemi nelle lesioni cutanee e dalla positivizzazione dei test sierologici. La diagnosi differenziale va posta con le neurodermatosi, la tigna variegata, il cloasma e la vitiligine.

Terapia

Una singola dose di penicillina G ritardo è il trattamento d'elezione. La risposta al trattamento è variabile in ragione del periodo di malattia. Le lesioni primarie e secondarie cicatrizzano in 4-6 mesi, mentre le lesioni tardive non mostrano generalmente alcun miglioramento.

Le tetracicline e il cloramfenicolo a dosi di 25 mg/kg/*die* per 10-14 giorni possono essere impiegati per il trattamento di pazienti allergici alla penicillina.

Bibliografia

Brumpt E., *Précis de parasitologie*, 1949, 6 ed., Masson, Paris.
Dooley J. R., Binford C. H., in *Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases*, I, 1979, A.F.I.P., Washington, p. 110.
Hackett C. J., *Bull. WHO*, 1963, **29**, 7.
Leòn y Blanco F., Otéiza A., *Science*, 1945, **101**, 309.
Rein C. R., *J. Invest. Dermatol.*, 1953, **18**, 137.
Smibert R. M., in *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1974, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore, p. 175.
Treponematosis Research. Rep. WHO Sci. Group, *WHO Techn. Rep. Ser. No 455*, 1970, WHO, Geneva.

SERGIO BABUDIERI

SPIROMETRIA: V. RESPIRATORIO APPARATO, *semeiotica funzionale* (XIII, 774; 783).

SPIRONOLATTONI

F. *spironolactones*. - I. *spironolactones*. - T. *Spironolactonen*. - S. *espironolactonas*.

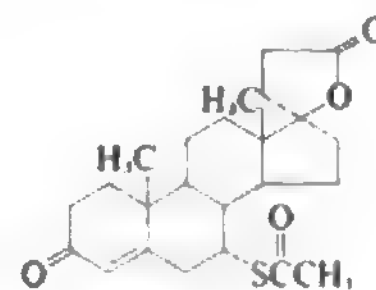
Premessa

Gli spironolattoni sono composti steroidei sintetici che presentano un anello lattonico in C 17, un gruppo chetonico in C 3 e un doppio legame tra C 4 e C 5. Sono analoghi strutturali dell'aldosterone (v.), il più potente ormone mineralcorticoide che controlla l'omeostasi idrosalina tramite la sintesi nucleare e ribosomale di proteine che regolano il trasporto transepiteliale ionico (Edelman, 1979). Gli s. competono con l'aldosterone a livello dei siti recettoriali citoplasmatici dove formano complessi inattivi. Ne consegue una riduzione di attività della pompa ionica di membrana, evidente a livello degli epiteli tubulari renali e intestinali, che porta a una perdita di sodio e a una ritenzione di potassio e magnesio.

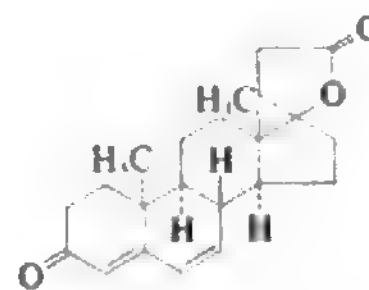
Dalla loro introduzione, avvenuta alla fine degli anni '60, sono stati sintetizzati almeno 12 composti ad attività antialdosteronica, ma solo alcuni sono stati adeguatamente valutati da un punto di vista farmacocinetico e clinico. Uno, in modo particolare, lo spironolattone è stato oggetto di numerosi studi, e rappresenta a tutt'oggi il farmaco più usato. Altri composti si sono aggiunti successivamente e hanno già trovato un impiego clinico: ricordiamo in modo particolare il canrenone, il canrenoato di potassio e il prorenoato di potassio.

Principali antagonisti dell'aldosterone

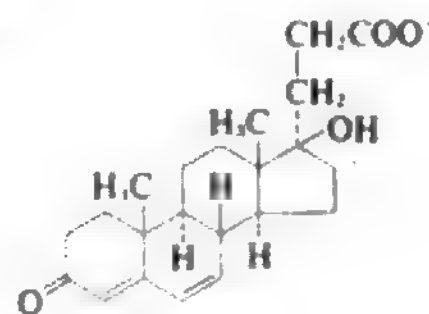
Spironolattone

Lo spironolattone (Aldactone®) è un composto molto attivo che va incontro a un completo metabolismo attraverso complessi processi di biotrasformazione. I metaboliti si possono suddividere in 2 categorie in base alla perdita o alla ritenzione del radicale solfonico; alla prima appartiene il canrenone, al quale è stata attribuita l'attività farmacologica. Studi più sofisticati hanno però dimostrato che solo i 2/3 dell'attività sono dipendenti dal canrenone, mentre 1/3 è dovuto agli altri metaboliti solfonati e allo spironolattone stesso (Karim, 1978). Lo spironolattone viene quasi completamente assorbito per via orale specie in forma micronizzata; nel sangue circola legato alle proteine plasmatiche (98%) e presenta una emivita di 10 min. Viene metabolizzato rapidamente a livello epatico ed è eliminato sotto forma di canrenone e altri metaboliti per via urinaria (23-58%) e per via biliare (5-33%). Per tutti i suoi metaboliti esiste un circolo enteroepatico molto attivo.

spironolattone

Canrenone

Il canrenone (Luvion®) è il principale metabolita dello spironolattone (79%); come questo è liposolubile e viene rapidamente e totalmente assorbito per via orale. È totalmente veicolato dalle proteine sieriche e presenta un'emivita di 4-5 h. Raggiunge concentrazioni cellulari 10 volte superiori a quelle plasmatiche e presenta una emivita biologica di 17-22 h.

canrenone

Canrenoato di potassio

Il canrenoato di potassio (Venactone®) è il sale dell'ac. canrenoico che assume maggiore importanza; è un composto idrosolubile e quindi somministrabile anche per via parenterale. Tre ore dopo la somministrazione, si raggiunge un equilibrio tra ac. canrenoico e canrenone, che rappresenta il principale metabolita e il principio farmacologico attivo.

canrenoato

Prorenoato e mexrenoato di potassio

Sono composti ancora in fase sperimentale, idrosolubili e quindi somministrabili sia *per os* sia per via parenterale.

Digitized by Google

Il prorenoato è l'unico antagonista mineralcorticoide che presenta un'attività superiore (3 volte) a quella dello spironolattone.

Per tutti gli antialdosteronici lo *steady state* viene raggiunto lentamente: in 3-4 giorni dopo somministrazione per via orale e in 1-2 giorni dopo somministrazione parenterale.

Per l'alta percentuale di legame alle proteine plasmatiche e l'elevato *uptake* tessutale non passano nel latte materno (0,2%).

Dopo singola somministrazione a parità di dose, il canrenone e il canrenoato di potassio posseggono solo il 30% circa della potenza antimineralcorticoide dello spironolattone, mentre, dopo dosi multiple, il 72% dell'attività di tutti gli antialdosteronici è dovuto al canrenone per la sua emivita più lunga rispetto agli altri metaboliti.

Usi clinici

Gli s. sono i farmaci di elezione nel trattamento degli iperaldosteronismi primitivi e secondari. Mentre la prima patologia è assai rara e si avvale in genere solo di alti dosaggi di spironolattone (400-800 mg) o di un intervento chirurgico, la seconda si riscontra assai frequentemente nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio e cirrosi epatica. In queste patologie, infatti, si associano un'iperincrezione dell'aldosterone, conseguente alla riduzione del volume ematico circolante, e un suo ridotto metabolismo epatico; ne consegue un quadro caratterizzato da ritenzione idrosalina e ipokaliemia. In questi casi lo spironolattone, al dosaggio di 200-400 mg, è in genere in grado di normalizzare il quadro clinico e di ripristinare la diuresi. Dosaggi più bassi di spironolattone (50-100 mg) si sono mostrati efficaci nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, nella quale il calo dei valori pressori è in genere inversamente correlato ai valori della renina plasmatica (Kalberg *et al.*, 1977). L'associazione coi diuretici potenzia la loro azione antipertensiva e antagonizza il loro effetto kaliurico, prevenendo così le ipopotassiemie iatrogene (Jackson *et al.*, 1982). Per la sua azione di risparmio di potassio lo spironolattone è in grado di correggere i quadri metabolici di malattie renali e respiratorie che si associano a ipopotassiemia. Lavori preliminari hanno inoltre dimostrato che l'aumento delle concentrazioni intracellulari di potassio è in grado di prevenire o ridurre le aritmie, di aumentare l'inotropismo cardiaco e di ridurre l'area infartuale sperimentale; tuttavia i risvolti clinici e terapeutici di tali azioni devono ancora essere valutati.

Effetti indesiderati degli spironolattoni

Non sono mai stati riportati casi di reazioni anafilattiche da ipersensibilità (Greenblatt e Koch-Weser, 1973).

Iperpotassiemia si riscontra in circa il 9% dei casi; essa è proporzionale al dosaggio del farmaco e alla durata della terapia ed è condizionata dalla funzionalità renale.

Il 10% degli effetti indesiderati è di natura *neurologica* e riguarda la comparsa di vertigini, confusione mentale e stanchezza; è difficile, tuttavia, scindere questi effetti da quelli delle malattie primitive trattate o da quelli determinati da altri farmaci impiegati. Nonostante l'affinità strutturale gli s. non presentano attività glicocorticoide importante.

Numerosi sono invece gli effetti sulla *sfera sessuale*, quali un calo della *libido*, impotenza, riduzione della motilità spermiale, amenorrea, tensione al seno e cloasma. Una ginecomastia dolorosa nell'uomo si riscontra nel 60% dei casi in trattamento da oltre 6 mesi. Il meccanismo attraverso il quale si determinano tali disturbi non è chiaro, ma sembra riferibile in parte all'azione diretta del farmaco e in parte alla riduzione, anche del 50%, dei livelli di testosterone che questo determina; l'uso del canrenone e del canrenoato di potassio sembra ridurre l'incidenza di tali effetti.

Altri effetti indesiderati si riscontrano a carico dell'*apparato gastrointestinale* e consistono in nausea, vomito e in disturbi riferibili a gastroduodenite che possono comparire nel 10-20% dei pazienti trattati. Poco si conosce sugli effetti teratogeni degli s. mentre sembra esclusa una loro azione di induzione di tumori, specialmente al seno.

Interazioni

Gli s. sono potenti induttori enzimatici epatici e possono accelerare la biotrasformazione di numerosi farmaci, quali il warfarin, l'antipirina e la digitale. Per quest'ultimo farmaco sembra anche essere ridotta la clearance renale per la competitività che si instaura a livello dei siti recettoriali. L'uso di ac. acetilsalicilico e di altri farmaci antinfiammatori può tradursi in un marcato antagonismo dell'azione natriuretica degli s. per un effetto mediato dalle prostaglandine. L'importanza clinica di queste interazioni non è stata tuttavia ancora verificata.

Trattamento del sovradosaggio

La iperpotassiemia può essere trattata con infusione di glicoso e insulina (0,2-0,5 U. di insulina per grammo di glicoso). Va inoltre limitata al massimo la somministrazione di sali di potassio.

Bibliografia

Edelman I. S., *J. Endocrinol.*, 1979, **81**, 49.
Greenblatt D. J., Koch-Weser J., *J.A.M.A.*, 1973, **225**, 40.
Jackson P. R., Ramsay L. E., Wakefield V., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1982, **14**, 257.
Kalberg B. E., Kagedal B. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1977, **37**, 642.
Karim A., *Pharmacokinetics and Metabolism of Aldosterone Antagonists: a Review. Proc. Searle Symp. on Aldosterone Antagonists in Clinical Medicine*, 1978, Excerpta Medica, Amsterdam.

FLAVIO TARTAGNI

SPLANCNICI VASI

F. *vaisseaux splanchniques.* - I. *splanchnic vessels.* - T. *splanchnische Gefässe.* - S. *vasos esplácnicos.*

SOMMARIO

CENNI DI ANATOMIA CHIRURGICA

I vasi splancnici che saranno oggetto della presente trattazione sono intesi nell'accezione più restrittiva del ter-

Digitized by Google

mine, cioè quella riferentesi ai vasi degli organi addominali dell'apparato digerente. Inoltre, dei v. s. così intesi, verrà trattata per esteso solo la componente arteriosa, mentre per le vene e i linfatici si rimanda alle voci qui sotto indicate; per le vene v. FEGATO E VIE BILIARI, *sistema della vena porta e delle vene porte accessorie* (VI, 1097: fig. 34) e VENE; per i vasi linfatici v. LINFATICO SISTEMA (VIII, 1805, 1813) e DOTTO TORACICO (V, 603).

Riteniamo opportuno però riassumere in schemi l'anatomia dei principali v. s., siano essi arteriosi (figg. 1, 2, 3), venosi (figg. 1 e 4) o linfatici (fig. 5).

L'*arteria* (o *tronco*) *celiaca* è un breve e grosso vaso che nasce dalla faccia anteriore dell'aorta, a circa 15 mm al di sopra dell'emergenza dell'arteria mesenterica superiore, nella maggioranza dei casi a livello del terzo superiore del corpo vertebrale di L1 e nei restanti casi poco al di sotto o al di sopra. L'ostio d'origine ha un calibro molto variabile, fra gli 1,5 e gli 8 mm, come pure assai variabile è la lunghezza, a seconda delle modalità di divisione terminale: in pratica, i tronchi celiaci lunghi tendono a biforcarsi (60%) e i corti a triforcarsi, con una lunghezza media intorno ai 23 mm. L'arteria celiaca decorre al di sotto dell'arcata media dei pilastri diaframmatici (*legamento arcuato*) e si dirige obliquamente in basso, in avanti e a destra, formando con l'aorta un angolo di 15° aperto in avanti e in basso e di 45° a destra, avvolta da un manicotto fibroso derivante dalla guaina dell'aorta e commisto a fibre nervose del plesso celiaco, mentre subito adiacenti a essa sono situati i linfonodi preaortici più prossimali. In avanti e a destra l'arteria celiaca è coperta dal lobo caudato del fegato, che va sollevato durante la esplorazione, e a sinistra è in rapporto con la vena lombare ascendente e con il tronco simpatico di questo lato. Infine, il peritoneo posteriore la ricopre dal davanti, con l'interposizione di un «feltro» fibroelastico adiposo.

Un cenno va fatto sugli importanti rami terminali dell'arteria celiaca. L'*arteria epatica* nasce come *epatica comune* all'altezza del margine superiore del pancreas, con un calibro medio di 6 mm e una lunghezza di 3 cm; si dirige in avanti, in basso e a destra, al davanti del pilastro destro del diaframma e del margine sinistro della cava da cui è separata dalla fascia di Toldt, venendo a costituire la componente sinistra del peduncolo epatico, mentre solleva una plica peritoneale («falce dell'epatica») che delimita in basso il forame di Winslow. Essa è in rapporto in alto con il lobo di Spigelio e in basso con il pancreas, essendo accompagnata dalla vena gastrica sinistra, da gangli linfatici e da nervi epatici. Dietro la 1ª porzione del duodeno e davanti alla vena porta, appena emessa la gastroduodenale essa si continua

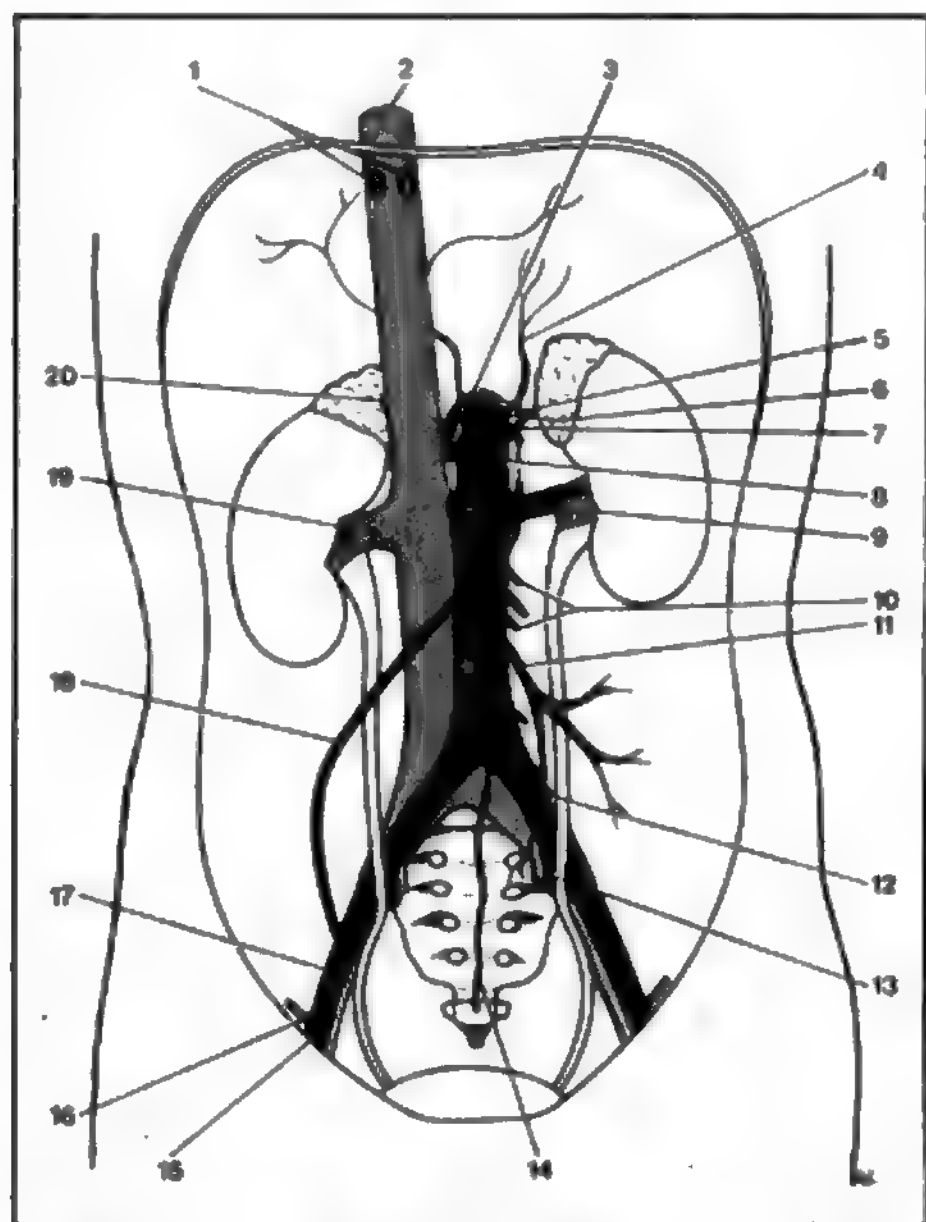



Fig. 1. Rappresentazione schematica dell'aorta addominale e della vena cava inferiore. 1) Vene epatiche; 2) vena cava inferiore; 3) cisterna del chilo; 4) arteria frenica inferiore; 5) tronco simpatico; 6) arteria celiaca; 7) arteria surrenale (media); 8) arteria mesenterica superiore; 9) arteria renale; 10) arterie lombari; 11) arteria mesenterica inferiore; 12) arteria iliaca comune; 13) arteria iliaca interna; 14) arteria sacrale media; 15) arteria epigastrica inferiore; 16) arteria iliaca circonflessa profonda; 17) arteria iliaca esterna; 18) arteria testicolare (spermatica interna); 19) vena renale; 20) vena surrenale. (*Da Snell*).

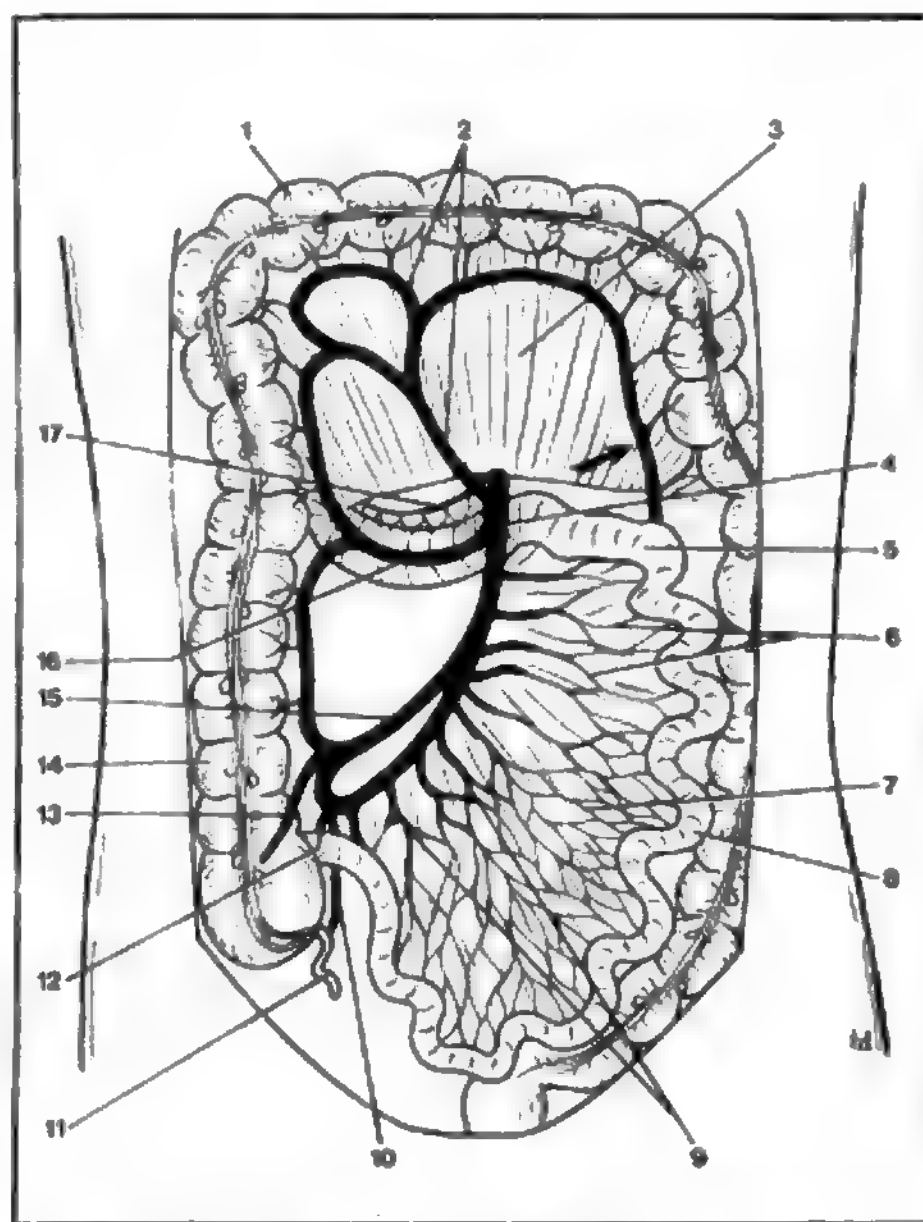



Fig. 2. Rappresentazione schematica dell'arteria mesenterica superiore e dei suoi rami collaterali. Si osservi come quest'arteria irrori il canale alimentare, dalla 2ª parte del duodeno fino al terzo distale del colon trasverso (*freccia*). 1) Colon trasverso; 2) arteria colica media; 3) mesocolon trasverso; 4) arteria mesenterica superiore; 5) digiuno; 6) arterie digiunali; 7) arcate arteriose; 8) ileo; 9) arterie ileali; 10) arteria appendicolare; 11) appendice; 12) arteria ciecale posteriore; 13) arteria ciecale anteriore; 14) colon ascendente; 15) arteria ileocolica; 16) arteria colica destra; 17) arteria pancreaticoduodenale inferiore. (*Da Snell*).

Digitized by Google

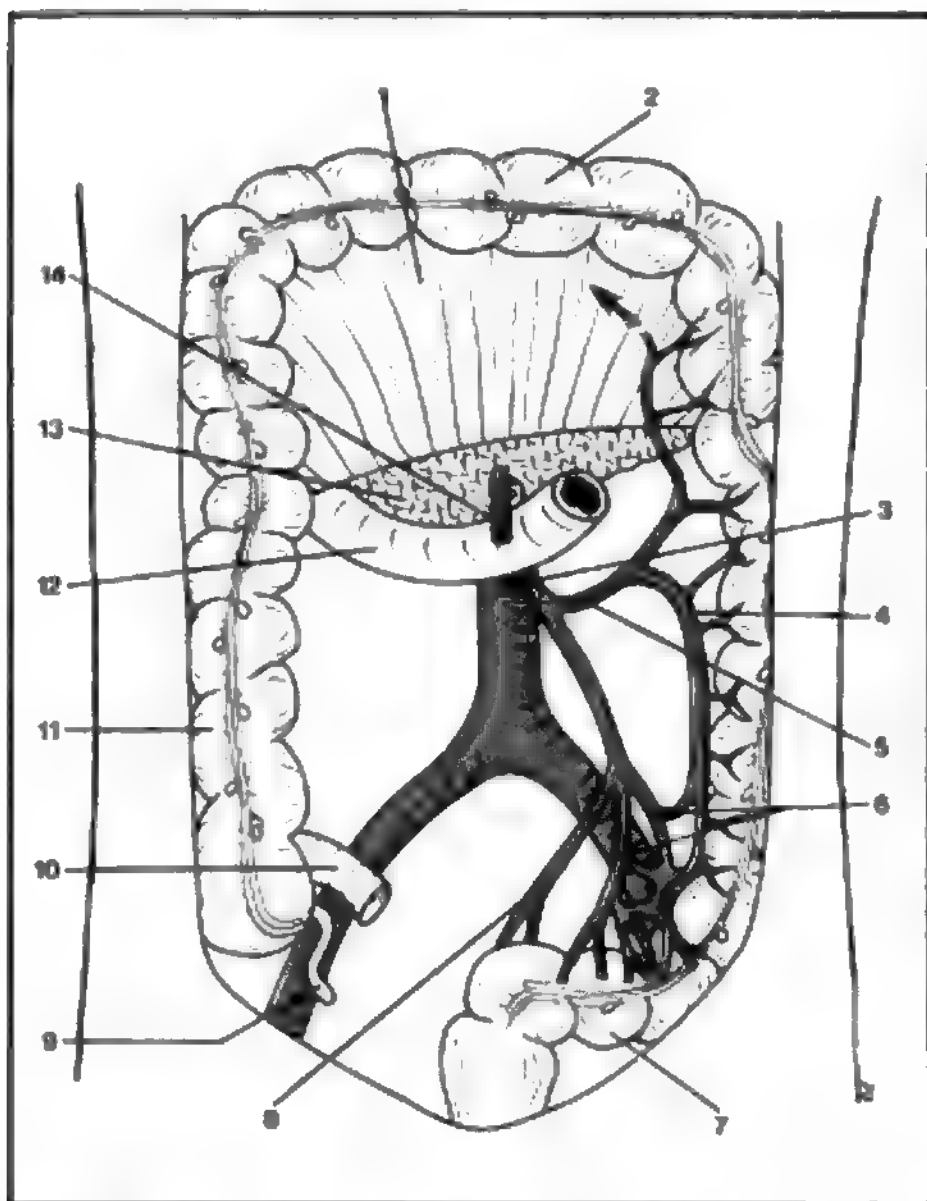



Fig. 3. Rappresentazione schematica dell'arteria mesenterica inferiore e dei suoi rami collaterali. Quest'arteria irrora l'intestino crasso, dal terzo distale del colon trasverso alla metà superiore del canale anale. Essa si anastomizza con l'arteria colica media della mesenterica superiore (*freccia*). 1) Mesocolon trasverso; 2) colon trasverso; 3) arteria mesenterica inferiore; 4) arteria marginale; 5) arteria colica sinistra superiore; 6) arteria colica sinistra inferiore; 7) colon pelvico (sigmoideo); 8) arteria emorroidaria (rettale) superiore; 9) appendice; 10) ileo; 11) colon ascendente; 12) duodeno; 13) pancreas; 14) arteria mesenterica superiore. (*Da Snell*).

nell'*arteria epatica propria*, del calibro di 4 mm e della lunghezza di 2 cm, che nel peduncolo epatico ascende al davanti della porta e a sinistra del coledoco per risolversi in prossimità dell'ilo nelle arterie epatiche destra e sinistra; da quest'ultima, nella maggioranza dei casi, nasce l'arteria gastrica destra o pilorica (per ulteriori dettagli: cfr. Picciocchi e Asole, 1977).

Un altro grosso ramo dell'arteria celiaca è l'*arteria splenica*, del calibro medio di 6 mm e della lunghezza di circa 12 cm, che nasce 1 cm al di sopra del pancreas, verso il quale si dirige, accompagnata da linfonodi e nervi, accostandosi alla vena splenica nel tratto soprapancreatico, al davanti dell'aorta e dietro al peritoneo posteriore. Essa si porta posteriormente al pancreas e al davanti della fascia di Toldt, decorrendo subito al di sopra della vena splenica, per raggiungere la coda del pancreas e quindi il legamento pancreaticosplenico, ove si biforca a 1,5-5 cm dall'ilo splenico. Lungo il suo decorso essa emette rami gastrici posteriori, pancreatici, e l'arteria gastroepiploica sinistra.

L'*arteria gastrica sinistra* (o coronaria stomacica) nasce, di solito, dal terzo medio dell'arteria celiaca, con un calibro intorno ai 25 mm. Si porta in avanti e a sinistra in direzione della piccola curvatura gastrica, all'unione del terzo superiore con i 2/3 inferiori, per addentrarsi tra i foglietti del piccolo omento e decorrere in basso e a destra lungo la piccola curvatura. Prima di raggiungere lo stomaco essa emette l'arteria esofagocardiotuberositaria e, incostantemente, l'*arteria epatica sinistra accessoria di Hyrtl*; infine termina inosculandosi a pieno canale con la pilorica.

L'*arteria mesenterica superiore* nasce dall'aorta subito dietro l'istmo pancreatico, circa 15 mm al di sotto dell'arteria celiaca e 8 cm al di sopra della arteria mesenterica inferiore; le arterie renali nascono lateralmente dall'aorta poco al di sotto della sua origine, situata, nella metà dei casi, a livello del disco fra LI e LII e nei restanti casi poco al di sopra o al di sotto. Il suo calibro iniziale è di 6-12 mm, riducendosi a 3 mm alla sua terminazione, e la lunghezza è in media di 25 cm, dirigendosi verso la fossa iliaca destra, per raggiungere l'angolo ileocolico. Classicamente il suo decorso può essere suddiviso nei seguenti segmenti (Testut): porzione retropancreatica, segmento d'emergenza preduodenale, segmento mesenterico fisso e segmento mesenterico libero. Tra i suoi rami più importanti: l'arteria pancreaticoduodenale inferiore (suddivisa nei rami anteriore e posteriore, che s'inosculano nei rispettivi omologhi superiori provenienti dalla gastroduodenale, ramo dell'epatica, costituendo perciò l'importante circolo collaterale fra arteria mesenterica superiore e arteria celiaca), oltre alle arterie per la metà destra del colon (la colica media, l'incostante colica destra e l'ileocolica) e le arterie per il digiuno e l'ileo.

L'*arteria mesenterica inferiore* origina dall'aorta 3-5 cm al di sopra delle iliache, con un calibro medio intorno ai 3 mm, e discende nella pelvi sulla faccia ventrale del sa-

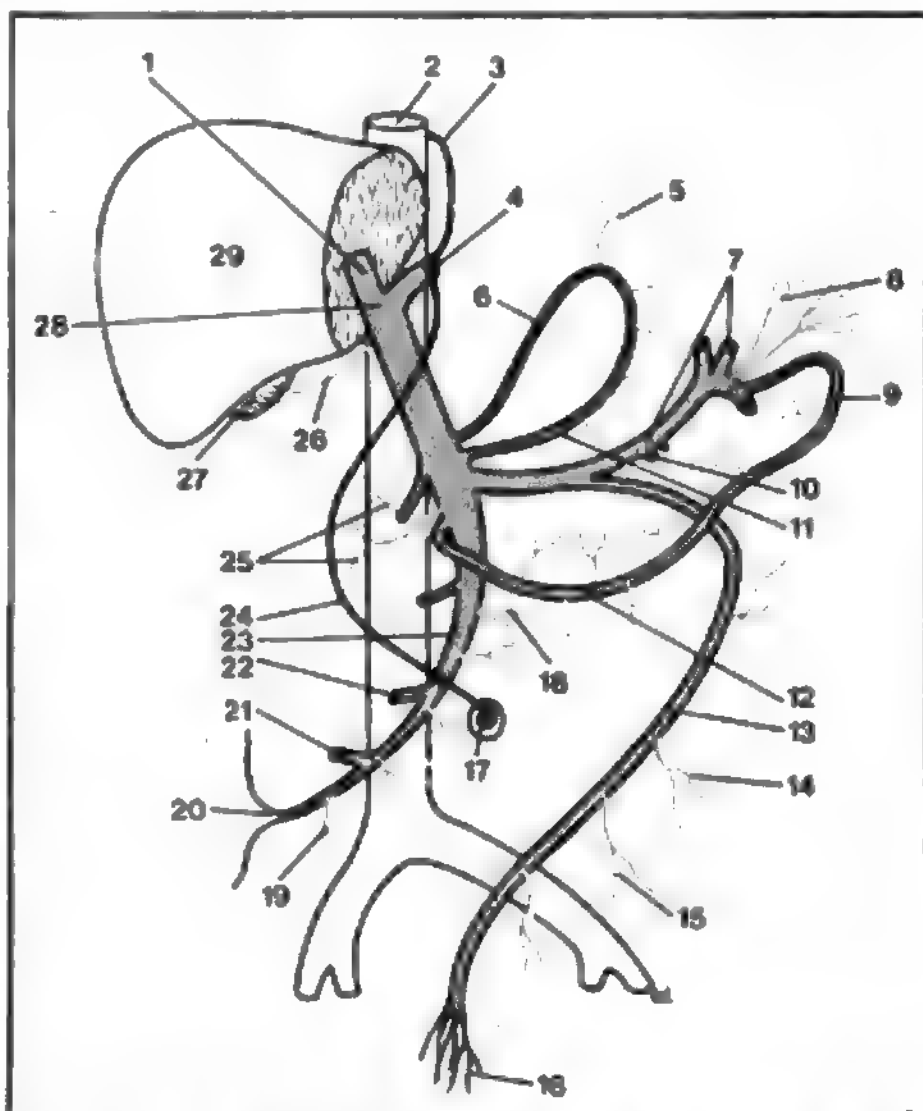



Fig. 4. Rappresentazione schematica delle radici e dei rami tributari della vena porta. 1) Ramo destro della vena porta; 2) vena cava inferiore; 3) legamento venoso; 4) ramo sinistro della vena porta; 5) vene esofagee; 6) vena gastrica sinistra; 7) vene spleniche; 8) vene gastriche brevi; 9) vena gastroepiploica sinistra; 10) vena pancreatica; 11) vena gastrica destra; 12) vena gastroepiploica destra; 13) vena mesenterica inferiore; 14) vene coliche sinistre superiori; 15) vene coliche sinistre inferiori; 16) vene emorroidarie superiori; 17) ombelico; 18) vene digiunali; 19) vene dell'ileo; 20) vena ileocolica; 21) vena colica destra; 22) vena colica media; 23) vena mesenterica superiore; 24) legamento rotondo del fegato; 25) vene pancreaticoduodenali; 26) vena cistica; 27) cistifellea; 28) vena porta; 29) fegato. (*Da Snell*).

Digitized by Google

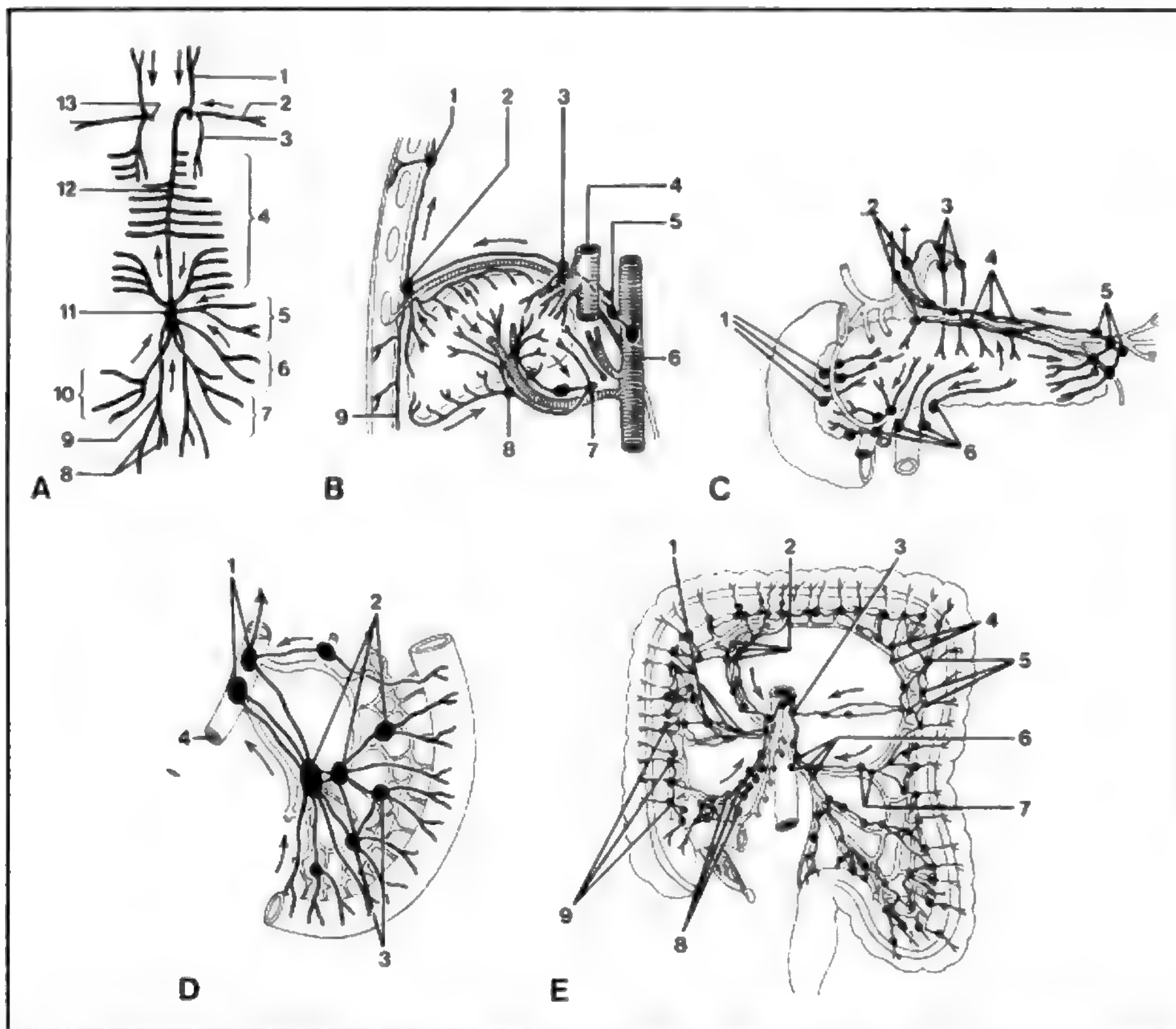



Fig. 5. Rappresentazione schematica dei linfonodi e delle vie di drenaggio dei linfatici splancnici. *A*) Principali vie di drenaggio. 1) Linfonodi giugulari sinistri; 2) linfonodi succlavi sinistri; 3) linfonodi mediastinici superiori; 4) linfonodi intercostali sinistri; 5) linfonodi gastrici; 6) linfonodi mesenterici inferiori; 7) linfonodi dell'intestino tenue; 8) linfonodi iliaci esterni e interni; 9) linfonodi lombari destri; 10) linfonodi mesenterici superiori; 11) cisterna del chilo; 12) dotto toracico; 13) dotto linfatico destro. *B*) Drenaggio del fegato. 1) Linfonodo parasternale; 2) linfonodo diaframmatico anteriore; 3) linfonodo diaframmatico medio destro; 4) vena cava inferiore: 5) linfonodi mediastinici e diaframmatici posteriori; 6) aorta; 7) linfonodo gastrico sinistro; 8) linfonodo epatico; 9) vaso epigastrico superiore. *C*) Drenaggio del pancreas. 1) Linfonodi pancreaticoduodenali anteriori; 2) linfonodi celiaci; 3) linfonodi gastrici superiori; 4) linfonodi pancreaticolienali; 5) linfonodi lienali; 6) linfonodi mesenterici superiori. *D*) Schema della circolazione linfatica dell'intestino tenue. 1) Linfonodi mesenterici principali (centrali); 2) linfonodi intermedi; 3) linfonodi marginali (periferici); 4) vaso mesenterico superiore. *E*) Drenaggio del colon. 1) Linfonodi colici destri; 2) linfonodi colici medi; 3) linfonodi mesenterici superiori; 4) linfonodi intermedi; 5) linfonodi paracolici; 6) linfonodi mesenterici inferiori; 7) linfonodi colici di sinistra; 8) linfonodi ileocolici; 9) linfonodi paracolici. (*Da Pansky*).

cro verso il basso e a destra fino alla III vertebra sacrale, continuandosi poi come *rettale* o *emorroidaria superiore*. Nel suo decorso, a circa 5 cm dall'origine, emette l'arteria colica sinistra e, poco al di sotto, il tronco sigmoideo che dopo 1 cm si divide in 2-3 rami.

Com'è noto, tutte le arterie coliche, sia quelle di destra, provenienti dall'arteria mesenterica superiore, che quelle di sinistra, provenienti dall'arteria mesenterica inferiore, si suddividono ciascuna in un ramo ascendente e uno discendente, che costituiscono, per inosculazione, l'*arcata marginale di Drummond*; la porzione di detta arcata corrispondente alla flessura splenica del colon costituisce l'importante *circolo collaterale intermesenterico*, cioè fra l'arteria mesenterica superiore e l'arteria mesenterica inferiore (arcata di Riolano). Va inoltre tenuto presente che un ultimo circolo collaterale è posto fra la rettale (emorroidaria) superiore da una parte e le rettali (emorroidarie) media e inferiore dall'altra, queste ultime provenienti dall'ipogastrica, onde si forma un circolo collaterale fra le mesenteriche e le iliache (fig. 6).

Per completezza, per i problemi d'exeresi vanno tenuti presenti i cosiddetti *punti critici* nell'irrorazione del territorio splancnico, da incostanza anatomica del relativo supporto arterioso: alla 1ª ansa digiunale, all'ultima ansa

Digitized by Google

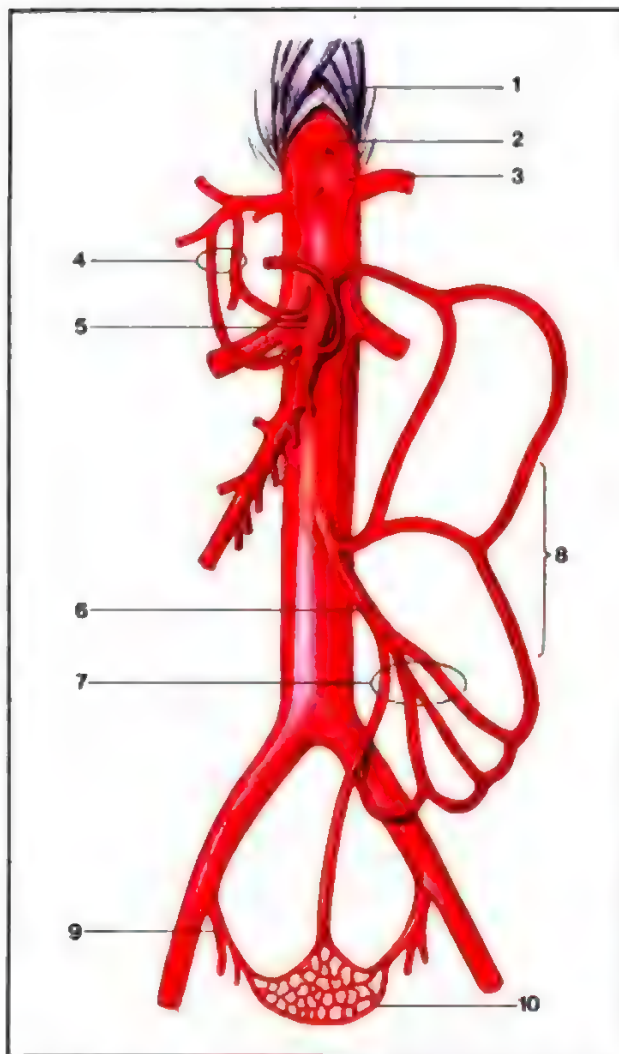



Fig. 6. Schema dei circoli collaterali celiacomesenterico, intermesenterico, mesentericoipogastrico. 1) Legamento arcuato del diaframma; 2) tronco celiaco; 3) arteria splenica; 4) arterie collaterali pancreaticoduodenali; 5) arteria mesenterica superiore; 6) arteria mesenterica inferiore; 7) arterie sigmoidee; 8) arterie collaterali mesenteriche; 9) arteria ipogastrica; 10) circolo emorroidario. (*Da Stoney e Lusby, modificata e ridisegnata*).

dell'ileo (area di Treves), alla flessura splenica del colon (punto critico di Griffiths) e alla giunzione rettosigmoidea (punto critico di Sudeck).

Una nozione anatomochirurgica altrettanto importante per le exeresi digestive è quella che si riferisce alle anomalie d'origine delle arterie splancniche, come, ad es., la possibilità che l'arteria mesenterica superiore nasca dall'arteria celiaca, o che l'epatica destra origini dall'arteria mesenterica superiore, o che l'epatica accessoria di Hyrtl irrori l'intera ala sinistra del fegato, etc. Si tratta di eccezioni, che tuttavia obbligano costantemente l'operatore a tenerne conto in questa chirurgia.

Bibliografia

Pansky B., *Compendio di anatomia macroscopica*, 1982, USES, Firenze.
Snell R. S., *Compendio di anatomia clinica*, 1984, USES, Firenze.
Stoney R., Lusby R., *Surgery of Coeliac and Mesenteric Arteries*, in Haimovici H., *Vascular Surgery*, 1984, Appleton, Norwalk.
Testut L., Latarjet, *Trattato di anatomia umana*, 1971, UTET, Torino.

AURELIANO PUGLIONISI

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Lo studio radiologico dei v. s. è campo di interesse quasi esclusivo dell'angiografia convenzionale e digitale.

Le nuove metodiche di formazione di immagine (ecografia, tomografia computerizzata e tomografia a risonanza magnetica nucleare) consentono comunque di individuare alcune condizioni patologiche relative ai v. s. per la cui verifica ed eventuale valutazione preoperatoria si rende però sempre necessario uno studio angiografico.

Anatomia radiologica

Anatomia angiografica

L'esame angiografico (fig. 7) è l'unico esame radiografico che consenta lo studio dell'anatomia dei v. s. *in vivo* (Reuter, 1972).

1. *Arteria o tronco celiaco*. – L'arteria celiaca nasce dalla faccia anteriore dell'aorta addominale all'altezza di DXII-L1 e può assumere varie direzioni, verso l'alto o verso il basso a seconda della costituzione fisica del paziente (v. anche: ARTERIOGRAFIA, *arteriografia celiaca*, II, 889).

L'arteria celiaca si divide in 3 grosse diramazioni: l'arteria epatica, l'arteria gastrica sinistra e l'arteria splenica, per cui assume il nome di *tripode di Haller*. Ci sono molte variazioni di distribuzione e divisione del tronco celiaco, ampiamente studiate da Ruzicka e Rossi (1970) e Nebesar (1969), che bisogna tenere ben presenti per evitare grossolani errori diagnostici.

L'arteria epatica si divide di solito in 2 rami, destro e sinistro, dopo aver dato origine all'arteria gastroduodenale; questi, a loro volta, si dividono in ramo anteriore e posteriore per quello di destra e in ramo mediale e laterale per quello di sinistra, e poi si distribuiscono all'intero parenchima raggiungendo con le arterie terminali la periferia del fegato.

Le principali variazioni anatomiche di origine dell'arteria epatica possono essere così classificate:

tipo A (72%): origine dell'arteria epatica comune dal tronco celiaco;

tipo B (4%): origine dell'arteria epatica comune dall'arteria mesenterica superiore;

tipo C (11%): origine dell'arteria epatica sinistra dal tronco celiaco e di quella destra dall'arteria mesenterica superiore;

tipo D (10%): l'arteria epatica destra e quella sinistra nascono entrambe dal tronco celiaco, ma con due rami separati, il primo in comune con l'arteria gastroduodenale, il secondo in comune con l'arteria gastrica sinistra.

Il restante 3% dei casi riguarda altre anomalie.

L'arteria cistica è il primo ramo dell'arteria epatica di destra e può, a volte, avere una doppia origine. Le anomalie più frequenti sono rappresentate dall'origine dell'arteria cistica dall'arteria epatica comune, dall'epatica sinistra oppure dall'arteria gastroduodenale o da una arteria epatica destra originata dall'arteria mesenterica superiore. L'arteria gastrica di destra, anch'essa ramo dell'arteria epatica di destra, decorre lungo la piccola curvatura gastrica anastomizzandosi con l'omonima di sinistra.

Dall'arteria gastroduodenale nascono 3 arterie importanti, oltre alle più piccole che irrorano il duodeno. Esse sono: l'arteria gastroepiploica di destra e le 2 arterie pancreaticoduodenali superiori, anteriore e posteriore, che formano l'arcata arteriosa attorno alla testa del pancreas anastomizzandosi con le arterie pancreaticoduodenali inferiori.

L'arteria gastrica sinistra, di solito, è il primo ramo dell'arteria celiaca e di rado nasce direttamente dall'aorta; essa nutre il fondo e il corpo dello stomaco e si anastomizza con l'omonima di destra.

L'arteria splenica, nell'82% dei casi, emerge dall'arteria celiaca dopo la gastrica sinistra. Raramente prende origine diretta-

Digitized by Google

Fig. 7. Studi angiografici anatomici del tripode celiaco, della mesenterica superiore e della mesenterica inferiore, eseguiti con cateterismo selettivo per via transfemorale. *A*): TC) Tripode celiaco; EC) arteria epatica comune; EP) arteria epatica propria; S) arteria splenica; GS) arteria gastrica sinistra; GD) arteria gastroduodenale; FI) arteria frenica inferiore. *B*): AMS) Arteria mesenterica superiore; MC) arteria colica media; RC) arteria colica destra; IC) arteria ileocolica; C) arteria ciecale; I) rami ileali; SM) ramo principale dell'arteria mesenterica superiore; RIA) arcata di Riolano. *C*): MI) Arteria mesenterica inferiore; CS) arteria colica sinistra; ES) arteria emorroidaria superiore; S) arterie sigmoidee; RIA) arcata di Riolano.

mente dall'aorta o dalla mesenterica superiore; nel suo decorso alimenta le arterie pancreatiche prima di dividersi nei suoi rami terminali.

Le arterie pancreatiche principali sono la pancreatica dorsale, la pancreatica *magna* e la pancreatica caudale.

2. *Arteria mesenterica superiore*. – L'arteria mesenterica superiore si origina dall'aorta addominale a livello del disco intervertebrale tra la I e la II vertebra lombare.

L'arteria mesenterica superiore, all'altezza del pancreas e del duodeno, fornisce rami pancreatici e rami duodenali, e in particolare dà origine all'arteria pancreaticoduodenale inferiore, che si anastomizza con l'arteria pancreaticoduodenale superiore,

Digitized by Google

ramo della gastroduodenale, che, a sua volta, deriva dall'arteria epatica. Dall'unione delle due arterie pancreaticoduodenali, superiore e inferiore, si costituiscono le arcate pancreaticoduodenali anteriore e posteriore.

Dalla concavità dell'arteria mesenterica superiore prendono origine le 3 arterie coliche destre, mentre dalla convessità prendono origine le arterie intestinali.

Le *arterie coliche destre* irrorano l'appendice vermiforme, il cieco, il colon ascendente e la metà destra del colon trasverso. Esse sono distinte in colica destra superiore, media e inferiore. Le 3 arterie si dirigono verso destra e ciascuna di esse si divide in 2 rami, di cui uno è ascendente o superiore, e l'altro discendente o inferiore. Il ramo ascendente dell'una si anastomizza con il ramo discendente dell'altra. Il ramo ascendente della colica destra superiore si anastomizza con il ramo analogo della colica sinistra superiore (ramo della mesenterica inferiore), costituendo l'*arcata di Riolano*.

Le *arterie intestinali* (da 12 a 15) irrorano il digiuno e l'ileo.

3. *Arteria mesenterica inferiore*. – L'arteria mesenterica inferiore si origina dall'aorta addominale a livello dello spazio intersomatico compreso tra la II e la III vertebra lombare.

L'arteria mesenterica inferiore emette, dal lato della convessità, le 3 *arterie coliche sinistre* (talora 2) e termina con l'*arteria emorroidaria superiore*.

Le arterie coliche sinistre, in numero di 2 o 3, irrorano la metà sinistra del colon trasverso, il colon discendente e il colon ileopelvico.

Si ricorda che possono essere presenti numerose anastomosi tra arteria celiaca e arteria mesenterica superiore, tra arteria mesenterica superiore e arteria mesenterica inferiore, tra arteria mesenterica inferiore e arteria ipogastrica.

Anatomia per piani di scansione

Le immagini ottenute secondo piani di scansione con le tecniche di ecografia, tomografia computerizzata e risonanza magnetica nucleare, forniscono un quadro apparentemente più complesso dell'anatomia vascolare.

1. *Tripode celiaco*. – Nelle scansioni assiali, il tripode celiaco è riconoscibile all'origine aortica, e spesso, nella stessa immagine, è possibile cogliere la diramazione in arteria epatica e arteria splenica (fig. 8, *A*).

Scansioni assiali più craniali possono evidenziare l'arteria gastrica sinistra presa di infilata e affiancata dalla vena gastrica sinistra nella retrocavità degli epiploon. Tale reperto è più facilmente evidenziabile in caso di versamento di liquidi occupanti tale spazio peritoneale, come in corso di pancreatiti acute con raccolta fluida dislocata cranialmente. L'arteria epatica è evidente all'ilo nel suo rapporto normale anteriormente alla porta. In caso di origine del ramo destro dall'arteria mesenterica superiore l'arteria epatica ha all'ilo un decorso anomalo, interponendosi tra la vena cava e la vena porta, posteriormente a quest'ultima (fig. 8, *B*).

Le diramazioni intraepatiche non sono generalmente riconoscibili o distinguibili dai rami portali o biliari.

L'arteria gastroduodenale può essere a volte evidente nello spazio portocavale caudalmente all'ilo epatico e lateralmente al duodeno.

L'arteria splenica è sempre evidente e differenziabile dalla vena splenica lungo il margine posteriore del corpo-coda pancreatico e nelle sue diramazioni all'ilo splenico. Per il decorso spesso tortuoso essa si rende visualizzabile su più piani assiali di scansione.

2. *Arteria mesenterica superiore*. – L'origine dell'arteria mesenterica superiore e il suo primo tratto rappresentano un valido repere anatomico nello studio con scansioni assiali (fig. 8, *C*). In questa sede l'arteria è particolarmente evidente per la presenza di tessuto adiposo retroperitoneale posteriormente all'istmo pancreatico. Caudalmente all'origine aortica si identifica il rapporto con la vena renale sinistra e, quindi, con la 3ª porzione duodenale:

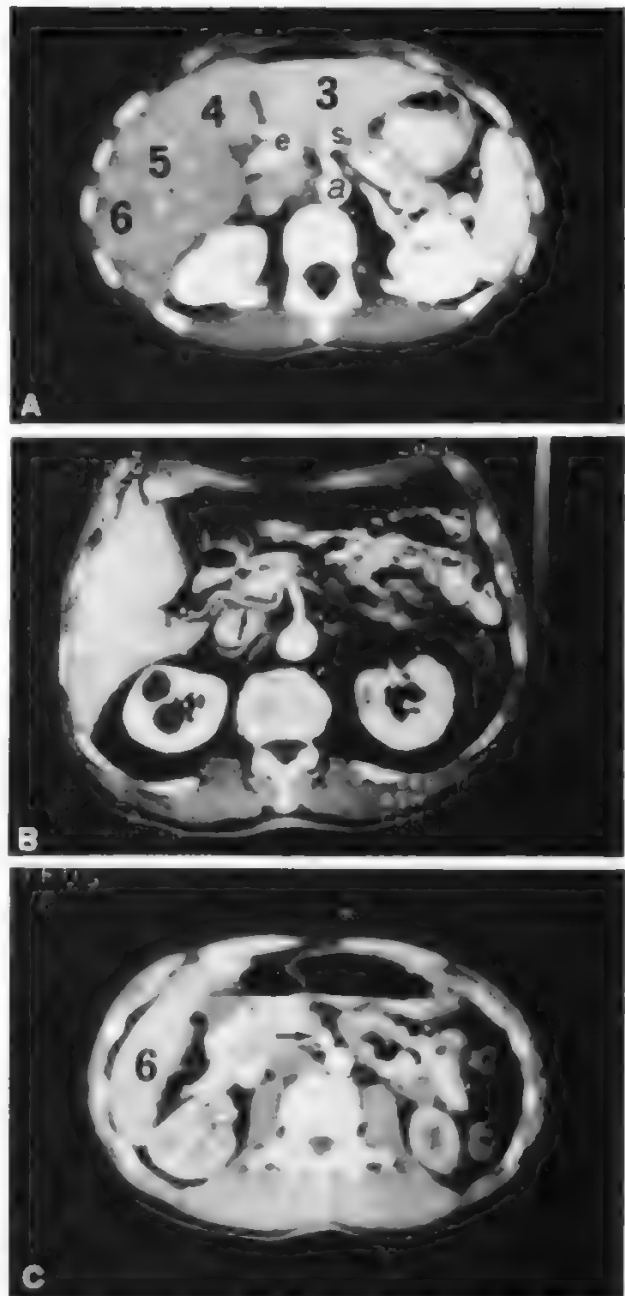



Fig. 8. Tomografia assiale computerizzata (T.A.C.) dei vasi viscerali. In *A*) l'arteria epatica origina dal tripode celiaco e si porta anteriormente alla vena porta all'ilo epatico. a) Aorta; e) arteria epatica; s) arteria splenica; 3-4-5-6) anatomia segmentaria epatica. In *B*) è dimostrata l'origine anomala dell'arteria epatica destra (*freccia*) dalla mesenterica superiore, con rapporto posteriore alla vena porta. In *C*) è evidente il primo tratto dell'arteria mesenterica superiore (*freccia*) dopo l'origine aortica. Si noti lo stretto contatto tra i due rami che può dar luogo alla sindrome da compasso aortomesenterico.

entrambe queste strutture sono infatti scavalcate dall'arteria mesenterica superiore e contraggono rapporti con la parete posteriore. Importante è inoltre il rapporto con la testa del pancreas, laterale all'arteria, e con il processo uncinato (*uncus*), che può abbracciare posteriormente o circondare completamente l'arteria e la vena.

Digitized by Google

Le scansioni assiali più caudali dimostrano l'arteria mesenterica superiore contigua alla vena che è laterale a destra nel primo tratto interno al mesentere. Infine si osservano le diramazioni principali dell'arteria, posteriori a quelle venose, che presentano decorso orizzontale e sono quindi facilmente identificabili nelle scansioni assiali.

Le scansioni sagittali o coronali ottenibili con la risonanza magnetica nucleare permettono di valutare il tronco principale dell'arteria mesenterica superiore in tutta la sua interezza.

3. *Arteria mesenterica inferiore.* – L'identificazione dell'arteria mesenterica inferiore è pressoché impossibile con ecografia per la presenza di meteorismo addominale. Le immagini offerte dalla TC dell'addome possono dimostrare l'origine dell'arteria dall'aorta ma non consentono uno studio delle diramazioni principali.

Tecniche per lo studio dei vasi splancnici

Angiografia

L'esame angiografico prevede l'iniezione con cateterismo selettivo dei v. s. singolarmente. L'iniezione in aorta non dà sufficienti informazioni e può essere eseguita solo per la dimostrazione dell'occlusione e della stenosi del tratto prossimale del tripode celiaco o della mesenterica superiore. In questi casi un'ottima evidenza dell'emergenza aortica può essere ottenuta solo nella proiezione laterale.

Il cateterismo selettivo è eseguito per via transfemorale con cateteri preformati tipo «a testa di cobra» o Sidewinder di 7 F di diametro. Questi cateteri consentono l'incannulamento delle arterie all'origine e l'eventuale avanzamento in rami più periferici per studi superselettivi. In rari casi si rende necessaria l'introduzione di cateteri attraverso l'arteria ascellare sinistra, quando, per precedenti interventi di *bypass* vascolare o per occlusione completa, non sia possibile accedere alle arterie femorali.

La ripresa delle radiografie in serie è effettuata durante e immediatamente dopo l'introduzione di mezzo di contrasto per mezzo di iniettore automatico. Vengono impiegati mezzi di contrasto ionici ad alta concentrazione di iodio (420 mg/ml) o, preferibilmente, mezzi di contrasto non ionici, a minore osmolarità, che, a parità di concentrazione iodica, consentono una significativa riduzione dei rischi connessi all'introduzione di elevata quantità di mezzo di contrasto.

La quantità necessaria per un'opacizzazione ottimale dei rami del tripode e della mesenterica superiore è di 60-80 ml, iniettati con un flusso variabile tra 5 e 10 ml/sec.

I radiogrammi devono essere ripresi 1/sec durante l'iniezione del mezzo di contrasto, per seguire la fase arteriosa e, successivamente, ogni 3 sec per 25-30 sec, allo scopo di valutare l'impregnazione parenchimale e studiare le strutture venose portali durante la fase di ritorno refluo.

V. anche: ARTERIOGRAFIA, *arteriografia celiaca* (II, 889).

Angiografia digitale

L'impiego delle apparecchiature per angiografia digitale consente di migliorare notevolmente la qualità degli esami diagnostici e di ridurre al tempo stesso i rischi connessi all'esame. Infatti, l'elevata risoluzione di contrasto della tecnica digitale può far evidenziare anche minime concentrazioni di mezzo di contrasto, fattore importante nello studio del ritorno venoso e nella valutazione di fistole arterovenose. Inoltre, con tale tecnica è possibile impiegare quantità minori di mezzo di contrasto a concentrazione di iodio ridotta, permettendo quindi l'applicazione di cateteri di calibro minore. Quando si usano mezzi di contrasto non ionici diluiti (con concentrazione di iodio pari a 150 mg/ml) l'osmolarità della soluzione iniettata è simile a quella ematica e non si verificano le alterazioni emodinamiche conseguenti all'iniezione di elevata quantità di soluzioni altamente iperosmolari.

Lo studio con angiografia digitale può trovare limitazione nella valutazione delle diramazioni periferiche delle arterie mesenteriche per il disturbo creato nell'immagine sottratta dai movimenti peristaltici delle anse intestinali in esame. È indispensabile, in questi casi, l'iniezione di farmaci ad azione antiperistaltica, quali il glucagone o il Buscopan® ed è inoltre necessaria la disponibilità di una apparecchiatura angiografica convenzionale per l'eventuale completamento dell'esame nella ricerca di fini dettagli vascolari sfuggiti alla valutazione con angiografia digitale.

V. anche: RADIOLOGIA DIGITALE (XII, 2434).

Ecografia

Le apparecchiature ecografiche *real-time* con sonda di tipo sector o convex a 3,5 MHz permettono una eccellente valutazione dell'origine del tripode celiaco e dell'arteria mesenterica superiore.

Nelle immagini ecografiche i vasi si presentano ipoecogeni ed è possibile rilevare la presenza di modesti echi lineari, mobili all'interno delle stesse.

Le nuove apparecchiature duplex, inoltre, consentono di eseguire uno studio del flusso interno alle strutture visualizzate con il principio del Doppler.

Tale tecnica ha soprattutto valore nella conferma diagnostica di alterazioni a carattere ecografico complesso, quali gli aneurismi e le grosse fistole arterovenose (v. ULTRASUONI).

Tomografia computerizzata

La TC, eseguita con apparecchiature di ultima generazione (3ª o 4ª) a tempi di scansione brevi (2-5 sec) presenta un'elevata risoluzione spaziale e consente l'identificazione delle strutture arteriose normali nel distretto splancnico.

La corretta identificazione della natura vascolare è facilitata dall'introduzione per via e. v. di mezzo di contrasto secondo la tecnica dell'angio-TC (v. TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA). Questa prevede l'iniezione di elevate quantità (fino a 200-250 ml) di mezzo di contrasto uroangiografico ionico o non ionico in una vena periferica e l'acquisizione immediatamente successiva di immagini tomografiche. Le strutture vascolari presentano in questo modo un aumento della densità e sono facilmente differenziabili dalle strutture parenchimali circostanti.

L'iniezione di mezzo di contrasto seguita da scansioni ripetute consente anche una valutazione di carattere dinamico particolarmente importante, oltre che nello studio della vascolarizzazione di lesioni patologiche, anche nell'identificazione di fistole arteroportali epatiche.

Tomografia a risonanza magnetica nucleare

In RMN le strutture vascolari, contenendo un liquido in movimento, non restituiscono il segnale creato dall'impulso a radiofrequenza inviato al paziente. In tal modo esse appaiono prive di segnale, e cioè nere.

Questo fenomeno (*flow void*) permette di identificare e distinguere le arterie e le vene dai parenchimi circostanti e dal tessuto adiposo, senza l'introduzione di mezzo di contrasto endovenoso.

Inoltre la RMN ha il vantaggio di dimostrare l'anatomia dei vasi lungo piani diversi da quello assiale, migliorando il riconoscimento dei rapporti anatomici intercorrenti tra le eventuali lesioni e i vasi in esame.

Allo stato attuale la RMN presenta tuttavia notevoli problemi nello studio dell'addome per la presenza di artefatti da movimento in conseguenza dei lunghi tempi di esame e per la ridotta risoluzione spaziale.

Esistono comunque tecniche che consentono di acquisire immagini RMN in tempi relativamente brevi in corso di apnea, e l'impiego dei campi magnetici a elevata intensità e stabilità (1,5-2 Tesla) sembra avere vantaggi notevoli nel migliorare la risoluzione spaziale.

Quadri patologici

Fistole arterovenose

Lo studio angiografico identifica chiaramente le fistole arterovenose (FAV) dei v. s. (v. anche sotto). I segni angiografici sono caratterizzati da un'accelerazione di flusso a livello del ramo che irrora la fistola e da un suo eventuale aumento di calibro, evidente nelle forme più croniche.

La fistola stessa può presentare caratteri morfologici diversi. Si può infatti avere una comunicazione diretta tra un'arteria e una vena corrispondente o si può osservare

Digitized by Google

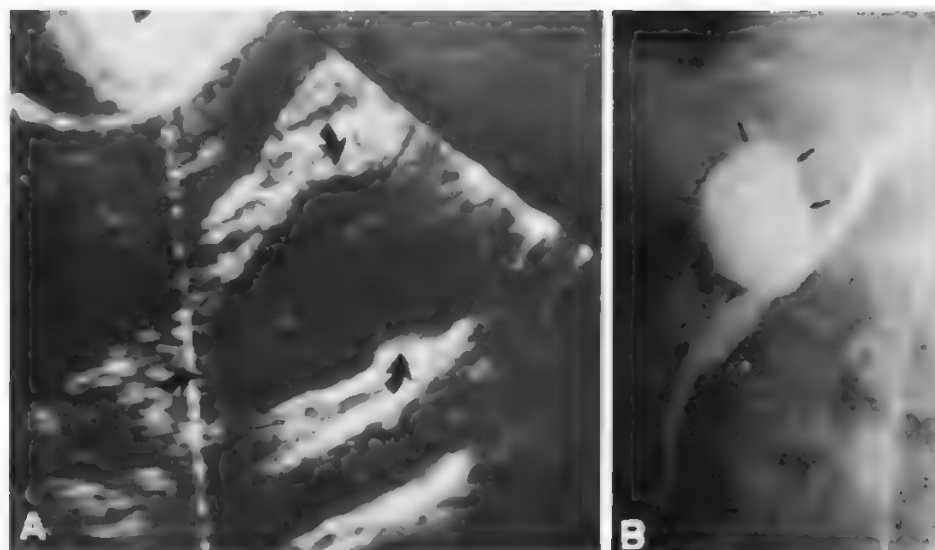



Fig. 9. Pseudoaneurisma dell'arteria mesenterica superiore in corso di pancreatite cronica. La sacca pseudoaneurismatica è evidente all'esame ecografico (*A*, *frecce*). Solo l'angiografia (*B*) consente di visualizzare accuratamente l'origine dell'aneurisma dalla mesenterica superiore con cui presenta rapporto anteriore, come evidenziato nell'esame eseguito in proiezione laterale.

un ricco nido vascolare neoformato che determina un precoce drenaggio venoso.

Nel primo caso, le cause più frequenti sono i traumi o gli interventi a livello epatico o mesenterico (Summer, 1963). Si riscontrano, inoltre, fistole arteroportali in conseguenza di biopsie epatiche o di manovre di radiologia di intervento delle vie biliari (posizionamento di cateteri di drenaggio e, soprattutto, di endoprotesi interne di grosso calibro).

Rare sono le fistole arterovenose a pieno canale di origine congenita. Soprattutto in questo tipo di alterazione è evidente all'angiografia un iperafflusso emodinamico importante del ramo afferente, con ectasia dello stesso.

Le malformazioni arterovenose con nido ipervascolare sono spesso definite come lesioni angiomatose o, a livello del colon, come lesioni angiodisplasiche. Il nido che le costituisce è rifornito da un vaso mesenterico solo lievemente aumentato di calibro. Anche la visualizzazione diretta della malformazione può non essere eccellente. È comunque dirimente la visualizzazione di una vena di drenaggio con opacizzazione precoce.

Le angiodisplasie coliche possono rappresentare una causa di emorragia cronica recidivante dell'intestino basso.

Il problema delle angiodisplasie è stato studiato in maniera particolare con angiografia per la loro difficile identificazione all'intervento chirurgico (Baum, 1977). Oltre alla diretta dimostrazione angiografica delle lesioni è stata anche impiegata l'iniezione di un colorante (blu di metilene) attraverso il catetere posizionato selettivamente nel ramo afferente per visualizzare l'ansa al tavolo operatorio. In altri casi il catetere può essere lasciato in sede e palpato dal chirurgo al momento dell'intervento.

Le altre tecniche di indagine radiologica non sono applicabili allo studio delle fistole arterovenose intestinali. Solo nel parenchima epatico è a volte possibile identificare direttamente la fistola e, con l'angio-TC si può dimostrare l'opacizzazione precoce delle strutture portali, con densità uguale a quella delle strutture arteriose.

Aneurismi

Gli aneurismi dei v. s. riconoscono più frequentemente un'origine aterosclerotica o da «embolizzazione micotica» (v. sotto). A livello dell'arteria epatica si possono formare grosse raccolte pseudoaneurismatiche in seguito a traumi, interventi e manovre percutanee (drenaggi o biopsie). A livello mesenterico, invece, gli aneurismi (o pseudoaneurismi; fig. 9) possono insorgere in seguito a rotture della parete anteriore da parte di enzimi proteolitici in caso di pancreatite acuta (Boijsen e Tylen, 1972). La stessa origine possono avere grosse formazioni aneurismatiche rifornite dall'arteria gastroduodenale.

La diagnosi iniziale può essere eseguita facilmente con l'ecografia, soprattutto quando vi sia il sospetto di processo espansivo o di pseudocisti in caso di pancreatite. Solo con la valutazione del flusso con il principio del Doppler, con apparecchiature ecografiche per immagini, è possibile riconoscere la presenza di flusso interno a queste lesioni di tipo misto che sono altrimenti indifferenziabili da raccolte ascessuali e da neoplasie con centro colliquato.

L'angio-TC dà risultati notevolmente più accurati. L'iniezione di mezzo di contrasto, infatti, opacizza la cavità aneurismatica pervia e l'eventuale trombosi parietale (Passariello, 1981). Nonostante la chiara identificazione dei rapporti anatomici contratti dalla lesione, spesso è difficile differenziare con la TC i grossi aneurismi a origine dall'arteria mesenterica superiore da quelli irrorati dalla gastroduodenale in caso di pancreatite.

L'angiografia si rende quindi indispensabile per l'identificazione del ramo rifornente l'aneurisma e per il chiarimento del tipo di lesione (sacciforme, fusiforme). Tali reperti sono di estrema importanza per il chirurgo che deve valutare l'opportunità di una completa legatura dell'arteria rifornente o deve contemplare l'inserimento di un *bypass*.

I piccoli aneurismi dei rami distali dei vasi mesenterici, tipici della poliarterite nodosa, sono identificabili soltanto con l'esame angiografico.

Patologia vascolare ischemica

La stenosi o l'occlusione dei v. s. comporta sintomi di diversa entità. Soprattutto nelle forme più gravi e acute è necessaria una pronta diagnosi clinica che indirizzi il paziente alla successiva valutazione angiografica e all'eventuale correzione chirurgica.

La stenosi o l'occlusione dell'arteria epatica e dell'arteria splenica non ha di solito conseguenze significative e si

Digitized by Google

riscontra come conseguenza di manovre angiografiche (dissezioni parietali o embolizzazione terapeutica in caso di neoplasie o di ipersplenismi), oltre che per invasione neoplastica o trombosi locale.

Al contrario, il ridotto afflusso vascolare al distretto intestinale può determinare sindromi cliniche importanti, fino all'*infarto* intestinale (v. sotto), con conseguenze anche fatali.

1. *Ischemia intestinale acuta.* – Possono distinguersi due forme di ischemia mesenterica (colite ischemica fulminante necrotizzante) (Clark, 1984): *a*) una forma occlusiva nella quale esiste un'interruzione, angiograficamente dimostrabile, di un segmento dell'arteria mesenterica superiore; *b*) una forma a basso flusso caratterizzata da assenza di occlusione, spesso senza alterazioni all'angiografia, all'intervento chirurgico e persino all'esame patologico *post mortem*.

I pazienti con forme occlusive sviluppano l'ischemia mesenterica a causa di un'interruzione acuta del flusso ematico a segmenti intestinali. Le cause includono principalmente la trombosi locale o la dislocazione di un embolo (fig. 10). Occasionalmente, l'ischemia può essere dovuta a una dissezione aortica addominale che coinvolga l'origine dell'arteria mesenterica superiore. In alcuni casi, infine, la sintomatologia ischemica acuta può insorgere dopo occlusione del distretto venoso mesenterico, in conseguenza, ad es., di ipertensione portale di grado notevole.

L'*infarto intestinale* irreversibile si verifica dopo circa 10 h dall'insorgere dell'occlusione vascolare: per tale motivo è importante una diagnosi precoce che permetta di assumere la condotta terapeutica più efficace (Williams, 1971).

La tecnica prevede l'esecuzione di un'aortografia nelle due proiezioni, che consente la valutazione angiografica dell'origine dell'arteria mesenterica superiore e l'identificazione di occlusioni prossimali. Successivamente si esegue un'angiografia selettiva del ramo per valutare eventuali embolie più distali.

Nel caso di occlusione dovuta a trombosi da placca aterosclerotica o embolia, l'occlusione si determina a livello della biforcazione dell'arteria colica media. La trombosi coinvolge spesso tutto il tratto prossimale dell'arteria mesenterica superiore, determinando l'assenza del flusso a valle.

Al contrario, l'insorgenza di occlusioni più prossimali, può spesso essere asintomatica per la presenza di abbondanti circoli collaterali splancnici che consentono la perfusione ematica a valle del tratto occluso.

I circoli collaterali, più comunemente, si formano attraverso le arcate pancreaticoduodenali e sono riforniti dall'arteria gastroduodenale o attraverso l'anastomosi tra l'arteria colica sinistra, irrorata dall'arteria mesenterica inferiore e l'arteria colica media.

La sindrome da ischemia mesenterica acuta si sviluppa quindi soltanto *quando l'occlusione è distale* rispetto all'origine dell'arteria colica media e i piccoli vasi collaterali mesenterici non riescono a supplire alla riduzione del flusso ematico a valle.

Tra il 20 e il 50% delle ischemie mesenteriche acute non riconosce nella sua origine un substrato anatomico legato all'occlusione mesenterica angiograficamente dimostrabile. Si deduce, generalmente, che tale condizione patologica sia dovuta a vasocostrizione mesenterica verificantesi a livello delle arteriole intramurali della parete intestinale. Tra le cause del ridotto flusso ematico intesti-

Fig. 10. Ischemia intestinale acuta. L'angiografia dimostra la causa dell'ischemia nell'occlusione embolica dell'arteria mesenterica superiore (*A*) distalmente all'arteria colica media. Dopo 24 h di perfusione (POST P = *post perfusion*) con urochinasi (70.000 U.I./h), si dimostra la ricanalizzazione completa del vaso (*B*). sm) Arteria mesenterica superiore; IM) arteria mesenterica inferiore; MC) arteria colica media.

Digitized by Google

nale si annoverano le condizioni di riduzione acuta della gittata cardiaca, come in caso di infarto miocardico o insufficienza cardiaca congestizia in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia toracica o addominale. La malattia si osserva anche in associazione all'ingestione di digitale, che determina vasocostrizione mesenterica diretta (Ferrer, 1965).

Angiograficamente non si osserva occlusione mesenterica, ma una condizione di flusso ridotto, con perfusione assente in alcuni distretti intestinali. Alcuni rami intestinali possono anche presentare delle aree di restringimento concentrico che possono essere corrette dall'infusione di sostanze vasodilatatrici (papaverina) attraverso il catetere angiografico (Athanasoulis, 1975).

L'infusione di papaverina può avere un effetto terapeutico immediato e ristabilire la normale perfusione intestinale. Più spesso, tuttavia, la diagnosi clinica è ottenuta in una fase più avanzata quando si sono già verificate alterazioni irreversibili di infarto intestinale. L'infusione di papaverina ha, in questi casi, lo scopo di ridurre la vasocostrizione generalizzata e isolare i segmenti intestinali già infartuati, che saranno successivamente rimossi all'intervento operatorio. Nonostante una condotta terapeutica accorta, la mortalità dell'ischemia mesenterica acuta da condizioni di flusso ridotto è ancora molto elevata, raggiungendo il 90-100%.

Il ruolo terapeutico dell'angiografia nell'ischemia mesenterica acuta è completato dall'infusione di farmaci fibrinolitici all'interno del ramo occluso da trombo o embolo.

Viene impiegata preferibilmente l'urochinasi, che determina una minore incidenza di complicazioni della streptochinasi (Becker, 1983). L'infusione a basse dosi di urochinasi (50.000 U.I./h) è preceduta dall'introduzione di elevate quantità del farmaco (100-300.000 U.I. nella 1ª h) e da contemporanei tentativi di trombolisi meccanica, con ripetuti passaggi del catetere o di una guida angiografica attraverso il trombo. Tali manovre sono molto importanti in quanto hanno lo scopo di esporre una superficie maggiore di trombo all'effetto del farmaco fibrinolitico. L'eventuale dislocazione distale di trombi non ha un effetto significativo, poiché l'ulteriore infusione di urochinasi a basse dosi (70.000 U.I./h) ne determina il completo dissolvimento (fig. 10).

Fig. 11. Ischemia intestinale cronica. L'aortografia in proiezione laterale dimostra stenosi aterosclerotica del tripode celiaco e occlusione della mesenterica superiore (*frecce*).

Fig. 12. Ischemia intestinale cronica da aterosclerosi. L'aortografia addominale evidenzia occlusione completa del tripode celiaco e della mesenterica superiore. Si noti l'opacizzazione dell'arcata di Riolano (*frecce*), rifornita dalla mesenterica inferiore. IM) Arteria mesenterica inferiore; R) arcata di Riolano.

Ovviamente il successo angiografico nella ricanalizzazione vascolare è accompagnato da successo clinico, con risoluzione dei sintomi, solo quando la diagnosi sia stata posta in fase molto precoce e l'angiografia sia stata eseguita prima dell'insorgenza di infarto mesenterico irreversibile.

V. anche: ADDOME, *sindromi addominali acute di origine vascolare* (I, 510).

2. *Ischemia intestinale cronica*. – La progressiva stenosi dei v. s., su base aterosclerotica, porta a una condizione di ridotto flusso intestinale con il quadro clinico dell'*angina abdominis* (v.).

La presenza di numerosi circoli collaterali tra i v. s. fa sì che la stenosi o anche l'occlusione completa dell'origine di uno solo dei rami, non comporti una riduzione significativa del flusso ematico intestinale (fig. 11).

Gli studi angiografici hanno dimostrato che è indispensabile una stenosi superiore al 50% di almeno 2 dei 3 rami splancnici (fig. 12) perché si sviluppino i sintomi dell'ischemia intestinale cronica (Reinen, 1964).

I caratteri angiografici della stenosi od occlusione arteriosclerotica dei rami splancnici sono simili a quelli rilevati in altri distretti. Lo studio angiografico deve mirare a un'accurata identificazione dei circoli collaterali neoformati, allo scopo di valutare la necessità della correzione chirurgica.

Altre cause più rare di stenosi cronica e ostruzione dei v. s. comprendono la displasia fibromuscolare e la sin-

Digitized by Google

drome del legamento arcuato del diaframma, rara anomalia anatomica che determina stenosi importante del tronco celiaco per compressione estrinseca (v. sotto, col. 763).

Per la patologia dei vasi venosi v. IPERTENSIONE PORTALE (VIII, 228); IPERTENSIONE VENOSA, *territorio della vena cava inferiore* (VIII, 249); SPLENOPORTOGRAFIA E SPLENOMANOMETRIA; v. anche: FLEBOGRAFIA, *cavografia inferiore* (VI, 1726); *flebografia del sistema portale* (VI, 1732); FLEBOTROMBOSI E TROMBOFLEBITI (VI, 1739).

Bibliografia

Athanasoulis C. A., *Gastroenterology*, 1975, **68**, 146.
Baum S., *Am. J. Radiol.*, 1977, **129**, 789.
Becker G. J., *Radiology*, 1983, **149**, 419.
Boijsen E., Tylen U., *Acta Radiol.*, 1972, **12**, 34.
Clark R. A., *Am. J. Radiol.*, 1984, **142**, 555.
Ferrer M. I., *Circulation*, 1965, **32**, 527.
Nebesar R. A., Kornblith P. L. *et al.*, *Celiac and Superior Mesenteric Arteries: A Correlation of Angiographs and Dissection*, 1969, Little, Brown, Boston.
Passariello R., *Radiology*, 1981, **139**, 267.
Reinen L., *Arch. Intern. Med.*, 1964, **114**, 765.
Reuter S. R., *Gastrointestinal Angiography*, 1972, Saunders, Philadelphia.
Ruzicka F. F., Rossi P., *N. Y. State J. Med.*, 1968, **68**, 3032.
Sethi G. K., Nelson R. M., *Surgery*, 1976, **79**, 233.
Summer R. G., Kistler P. C., *Circulation*, 1963, **27**, 943.
Williams L. F., *Gastroenterology*, 1971, **61**, 757.

PLINIO ROSSI, PAOLO PAVONE, GIAN CARLO CASALENA, MARCO CASTRUCCI, ADELCHI SALTARELLI E AMELIA MARADEI

PATOLOGIA

In questa sede tratteremo solo la patologia della componente arteriosa dei v. s. Per la patologia delle vene splancniche, v. FEGATO E VIE BILIARI, *affezioni della vena porta* (VI, 1234); IPERTENSIONE PORTALE (VIII, 221); IPERTENSIONE VENOSA (VIII, 249); PILEFLEBITE E PILETROMBOSI (XI, 2088); SPLENOPORTOGRAFIA E SPLENOMANOMETRIA. Per la patologia dei vasi linfatici splancnici si rinvia alle voci relative concernenti le malattie che possono coinvolgerli (soprattutto tumori) e alla voce DOTTO TORACICO (V, 603), soprattutto, per quanto concerne la *cisterna chyli* del segmento addominale del dotto toracico.

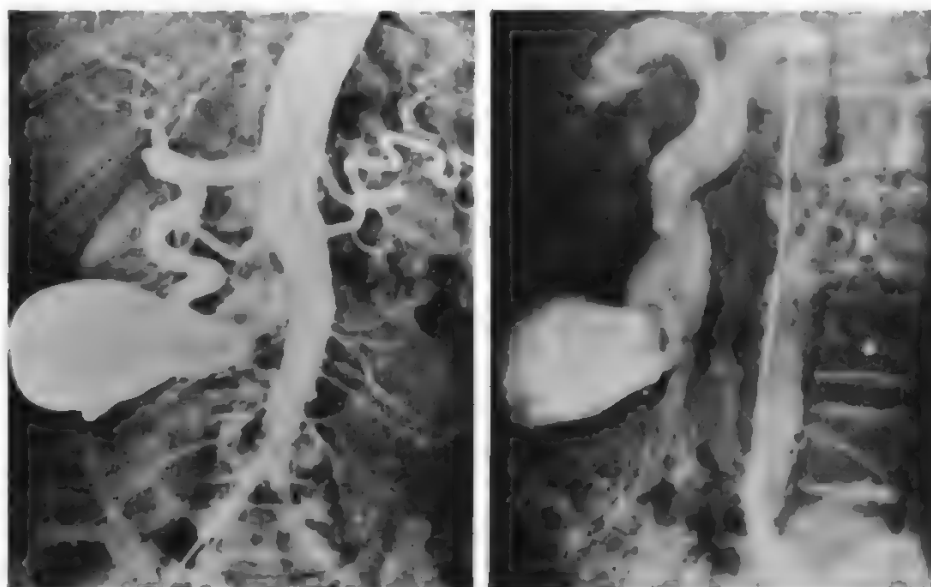
Patologia malformativa

Le fistole arterovenose (FAV) del distretto splancnico sono *comunicazioni celiaco- o mesentericoportali* (fig. 13). Si tratta di una patologia rara, spesso misconosciuta, che nel 1973 assommava a 147 casi in letteratura, di cui 26 angiomi arterovenosi gastrointestinali (Puglionisi, 1973). Spesso tali fistole arterovenose sono congenite, per comunicazione di solito multipla, diretta o mediata da vasi anomali, mentre altre volte possono risultare acquisite, eventualmente mediate da una sacca aneurismatica, in genere postraumatiche (o iatrogene: da biopsia, splenoportografia, interventi su milza, stomaco, etc.). I loro effetti emodinamici sono: ipoafflusso arterioso distrettuale, ipertensione portale distrettuale, iperafflusso portale e aumento della portata epatica totale (cfr. Puglionisi, 1973); ne possono conseguire «angina» addominale (v. sotto) e sindrome da ipertensione portale (varici esofagee, splenomegalia, eventualmente ascite, etc.). In particolare, v'è la possibilità di un aumento della portata cardiaca, ma senza scompenso.

Quanto agli *angiomi arterovenosi digestivi*, si tratta, di solito, di localizzazioni alla radice del mesentere o in corrispondenza più spesso della tonaca sottomucosa dell'intestino, in genere con *shunts* arterovenosi di entità variabile, eventualmente responsabili di un'azione ischemizzante da «diversione» del circolo della mucosa intestinale, cui possono conseguire lesioni distroficoulcerative ed emorragie recidivanti. La loro dimostrazione può essere ottenuta con l'angiografia celiacomesenterica.

Un aspetto recente di questa patologia (Basile, 1984) riguarda le angiodisplasie arterovenose del colon, di cui Boley (1977) ha chiarito la genesi: in individui anziani, nel colon destro e specialmente nel cieco ove la parete è più sottile, possono formarsi delle comunicazioni arterovenose in conseguenza di un'ipertonia segmentaria del colon pari a quella responsabile dei diverticoli. Là dove le vene intramurali attraversano lo strato muscolare possono, per detta ipertonia, incontrare un relativo ostacolo e dilatarsi con successiva apertura cronica dei normali *shunts* precapillari, fino al formarsi delle angiodisplasie. È facile, a questo punto, intuire l'eventuale erosione dei capillari della mucosa e il sopravvenire di emorragie a volte anche imponenti, la cui soluzione terapeutica può consistere in una semplice elettrocoagulazione o apposizione di *clip* metalliche per via endoscopica, o addirittura

Fig. 13. Caso personale di aneurisma splancnico con fistolizzazione portale. Aortografia secondo Seldinger: si noti la voluminosa sacca aneurismatica, che attrae precocemente il mezzo di contrasto in fase arteriosa (*a sinistra*), per cortocircuitarlo nella porta (*a destra*), fortemente dilatata. (*Osservazione Puglionisi*).

Digitized by Google

in una resezione colica segmentaria o in un'emicolectomia, a seconda dell'entità (angiografica) delle displasie.

Nella patologia splancnica malformativa può rientrare anche la cosiddetta *sindrome di compressione del tronco celiaco* (Harjola, 1963; Dunbar, 1965; Bobbio e Zanella, 1967; Conti, 1973). In questi casi, la compressione dell'arteria celiaca da parte del legamento arcuato preaortico finisce col sostenere un'*angina abdominis*. V'è infine da menzionare anche la *sindrome del compasso aortomesenterico*, descritta da Rokitansky nel 1907 e da allora sempre più conosciuta. L'arteria mesenterica superiore si diparte dall'aorta con un angolo acuto verso il basso e decorre al davanti della 3ª porzione del duodeno: è evidente che quanto più tale angolo si restringe, tanto più il duodeno risulta compresso fra le due branche del «compasso» costituite dall'aorta indietro e dall'arteria mesenterica superiore in avanti. Se il legamento del Treitz costringe l'ultima porzione del duodeno a una notevole fissità e se, contemporaneamente, l'intera massa intestinale tende a portarsi in basso nello scavo pelvico per peculiari caratteristiche somatiche (biotipo astenico, denutrizione e dimagramento, prolungata degenza a letto), tutto ciò contribuisce a trasformare il vaso in una «corda tesa» che «strozza» la 3ª porzione del duodeno sull'aorta, con un quadro di occlusione intestinale alta.

Aneurismi

Anche questa è una patologia rara o poco conosciuta. Gli aneurismi splancnici interessano tutte le età, ma con maggior frequenza il 5° decennio di vita; colpiscono prevalentemente il sesso maschile, con l'esclusione della sola localizzazione splenica. Su oltre 1500 casi in letteratura (Poilleux, 1981), la distribuzione fra le varie arterie splancniche risultava la seguente: 64% arteria splenica, 20% arteria epatica, 7% arteria mesenterica superiore e meno ancora la celiaca e la gastroduodenale. Il numero è di solito unico; le dimensioni sono modeste nella maggioranza dei casi, ciò che ne rende difficile il riconoscimento, se non in occasione di angiografie o laparotomie per altre cause; la forma è più spesso sacculare, il che aumenta il rischio di rottura e indica un'exeresi preventiva. La causa più comune è l'aterosclerosi (arteria splenica e arteria celiaca) con sovrapposizione eventuale di un traumatismo; l'infezione è invece la causa più frequente per gli aneurismi delle mesenteriche (aneurismi «micotici»); la gravidanza è caratteristicamente responsabile di aneurismi della splenica per accumulo di mucopolisaccaridi nella tunica media a opera del progesterone gravidico, con frammentazione delle lamine elastiche e possibilità di rottura dell'aneurisma durante il parto (cfr. Bevilacqua, 1980). Altre più rare cause sono l'ipertensione portale, la periarterite nodosa o la sindrome di Marfan, la prolungata immunosoppressione, la tossicomania, etc.

Molte volte si tratta, dunque, di forme asintomatiche che in *fase di prefissurazione* possono essere riconosciute soltanto come reperti occasionali. Se il quadro diviene sintomatico, in *fase di fissurazione*, il dolore circoscritto e accessionale o progressivo attrae l'attenzione sulla sede interessata anche per eventuali calcificazioni visibili a un esame radiografico dell'addome e per il possibile rilievo di un soffio sistolico, cui può seguire l'accertamento strumentale (v. sopra). Ovviamente, in *fase di rottura* il riconoscimento avviene nel corso dell'intervento d'urgenza, con il quadro dello shock da emorragia nel retroperitoneo, nel tubo digerente o in addome.

Eccezionalmente, nel corso della sua lunga esistenza un aneurisma splancnico può anche comportare una sua fistolizzazione nel distretto portale, con il quadro clinico da *shunt* dianzi descritto. Una localizzazione del tutto particolare può essere quella di un aneurisma intraepatico, la cui rottura può dar luogo a un ematoma sottocapsulare o parenchimale, oppure a una fistolizzazione nelle vie biliari con emobilia (colica, melena e ittero ostruttivo), di cui solo l'angiografia può dimostrare l'esistenza.

Ischemia intestinale acuta necrotizzante

L'insufficienza acuta non compensata del circolo enterico comporta l'*infarto intestinale* (v. anche: ADDOME, *sindromi addominali acute di origine vascolare* I, 510). La frequenza dell'infarto intestinale è di circa 1 su 100.000 abitanti, ovvero di 1 su 1000 ricoveri, con lieve prevalenza nel sesso maschile e con il 75% oltre i 60 anni (Zanella, 1980). Le cause sono per il 90-98% arteriose e per il 2-10% venose.

Tra le *cause arteriose*, l'embolia e la trombosi acuta su preesistente ateromasia riguardano l'80-90% dei casi, mentre nei restanti casi compaiono i traumi, gli aneurismi, le arteriopatie varie e le compressioni estrinseche. In particolare, fra le malattie embolizzanti figurano: l'infarto cardiaco, la fibrillazione atriale, l'endocardite vegetante, la chirurgia cardiaca, l'aterosclerosi ulcerata dell'aorta; tra le malattie trombizzanti: l'aterosclerosi, l'aneurisma dissecante dell'aorta, le arteriti, l'ipercoagulabilità e i traumi chiusi dell'addome. Esiste poi un insieme di cause d'infarto intestinale *senza occlusione vascolare*: l'insufficienza miocardica, lo shock, cause iatrogene (*mediche*: estrogeni, anticoagulanti, diuretici, digitale, vasodilatatori e vasopressori, immunosoppressori quali l'azatioprina, chemioterapici per microperfusione, radioterapia per neoplasie genitali; *parachirurgiche*, quali l'angiografia, il cateterismo venoso, l'embolizzazione, la celioscopia; *chirurgiche*: lesioni vasali, fistole arterovenose da legatura di peduncoli d'organo e l'eccezionale *furto ileomesenterico* da rivascolarizzazione degli arti inferiori: Castrini, 1980). Per completezza, si ricordano anche le *cause venose*, che possono risalire a processi infettivi intestinali (appendicite, enterite), traumi, compressioni, ipertensione portale, insufficienza del cuore destro, stati trombofilici (da contraccettivi orali, da iperpiastrinemia, postsplenectomia, etc.: Santangelo, 1980).

Il quadro clinico dell'ischemia acuta intestinale s'instaura quando si realizzano condizioni di scompenso assoluto del circolo locale: ciò avviene per la *subitaneità* del fattore causale (embolia, trombosi acuta su placca ateromatosa, deficit «critico» del circolo su base funzionale); per l'impossibilità dell'intervento del circolo collaterale (per preesistente ateromasia diffusa nel distretto, oppure per localizzazione del fattore ostruttivo nel cosiddetto

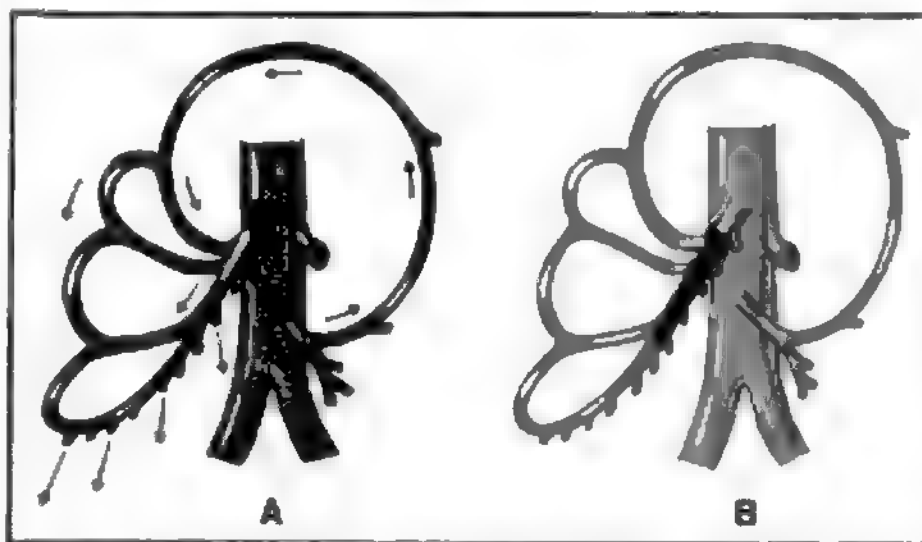



Fig. 14. Circolo di compenso intermesenterico: *A*) ostruzione all'origine dell'arteria mesenterica superiore; *B*) ostruzione estesa al «segmento o zona critica di Reiner» (*in nero*), con impossibilità di compenso. (*Da Morone, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

A B C D

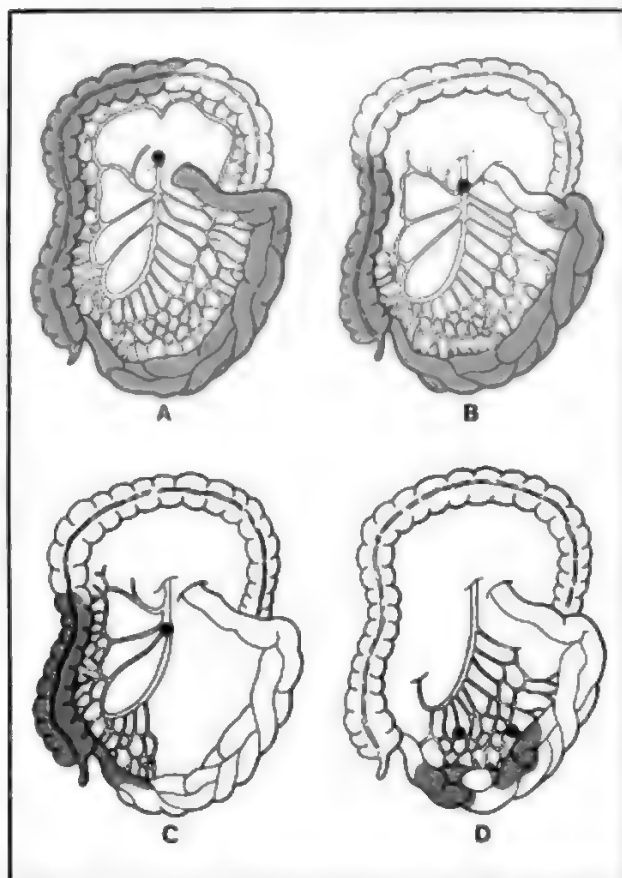



Fig. 15. Distribuzione dell'ischemia in rapporto alla sede dell'ostruzione dell'arteria mesenterica superiore. *A*) Ostruzione all'origine. *B*) Ostruzione colica media. *C*) Ostruzione ileocolica. *D*) Ostruzione a livello dei vasi retti. (*Da Jackson, modificata e ridisegnata*).

arteriola venula

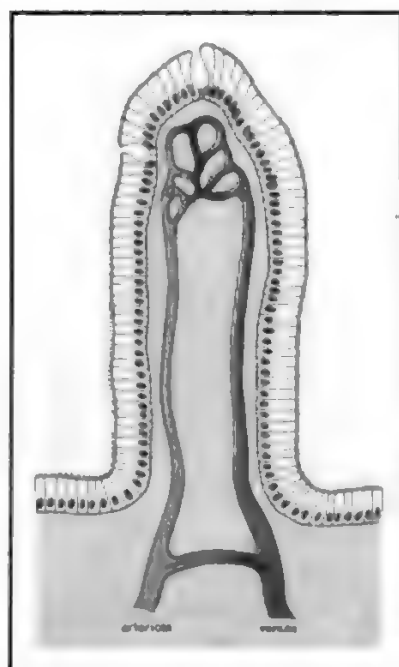



Fig. 16. Schema del microcircolo nel villo intestinale. Il deficit del circolo splancnico sotto un livello «critico» provoca l'apertura degli *shunts* arterovenosi con ischemia della rete capillare a valle e dolore da acidosi locale.

segmento critico di Reiner: fig. 14). A seconda della sede dell'ostruzione variano poi la localizzazione e l'estensione dell'ischemia intestinale (fig. 15).

Il principale sintomo è il dolore, che s'instaura allorché il microcircolo nella mucosa dell'intestino ischemico si riduce al di sotto di un livello «critico», con la conseguente apertura di *shunts* arterovenosi nei villi e ipossia stagnante a valle (fig. 16). Il dolore, all'epigastrio o periombelicale, si fa violento e ingravescente, spesso accompagnato da vomito e diarrea sanguinolenta, fino a sfociare in atonia intestinale (segno prognostico infausto). In complesso il paziente si presenta in condizioni di palese gravità, con ipotensione, talora febbre, mentre l'addome dolente e dolorabile non presenta contrattura (se non in stadio avanzato), ma soltanto modica «difesa», a volte «pastosità» palpatoria a carico della matassa intestinale. In particolare, è stato messo in rilievo che in queste condizioni si ha una liberazione di enzimi dai lisosomi delle cellule della mucosa intestinale ischemica e, fra le sostanze immesse in circolo, una è responsabile specificatamente di una «depressione funzionale del miocardio» (MDF), che nel giro di 2 h induce una riduzione del 50% della gittata cardiaca. A ciò si aggiunge la tossiemia da virulentazione batterica nell'intestino ischemico, con produzione di endotossine e talora di microembolia gassosa intramurale a opera degli anaerobi. È stata anche documentata una caratteristica, anche se transitoria, liberazione locale di fosfati inorganici dall'intestino infartuato, fosfati che nelle prime ore possono essere ricercati nel liquido peritoneale e nel sangue periferico (Zanella, 1980).

Il sospetto diagnostico emerge dalla gravità clinica e dai numerosi esami di laboratorio (LDH, SGOT, SGPT, CPK, conta dei globuli bianchi). La certezza potrà aversi solo con la laparotomia, quando la clinica non abbia consentito un preventivo accertamento angiografico (v. sopra: *diagnostica per immagini*).

Anche il deficit dell'arteria mesenterica inferiore può essere responsabile di una *colite ischemica gangrenosa*, che è una delle tre forme d'ischemia del colon riconosciute da Marston nel 1964 (v. COLITI, IV, 495; INTESTINO TENUE E CRASSO, VII, 2299). Perché ciò si verifichi è necessaria l'esistenza di un circolo collaterale inadeguato, in una preesistente condizione subostruttiva dell'arteria mesenterica superiore (circolo collaterale intermesenterico) e dell'ipogastrica (circolo collaterale emorroidario). Tale può essere, ad es., il caso dell'interruzione dell'arteria mesenterica inferiore in corso d'aneurismectomia aortica addominale (Fiorani, 1980), oppure della legatura dell'arteria mesenterica inferiore per exeresi radicale del colon sinistro (Castrini, 1980); in quest'ultimo caso, però, una preesistente condizione subostruttiva del distretto splancnico potrà essere denunciata da una voluminosa arcata di Riolano (fig. 17), che dovrebbe almeno indurre a un clampaggio «di prova» prima d'interrompere l'arteria mesenterica inferiore. Il carattere «gangrenoso» del danno colico deriva dalla superinfezione degli *anaerobi*, che trasmigrano rapidamente dal lume alla mucosa e poi a tutti gli strati della parete.

Ischemia intestinale cronica

È facile comprendere quale ampia varietà di condizioni anatomopatologiche possano sostenere l'ischemia intestinale cronica. Vi sono occlusioni o stenosi «critiche» delle varie arterie digestive che comportano nel loro insieme una riduzione del flusso di almeno il 40% e con una pressione inferiore ai 70 mmHg nel circolo poststenotico, tali da rendersi sintomatiche nel periodo postprandiale, nelle ore, cioè, di maggior richiesta funzionale da parte dell'apparato digerente (Derrick, 1959). Nel villo intestinale vengono allora ad aprirsi gli *shunts* arterovenosi, con accumulo di cataboliti acidi a valle che inducono il caratteristico dolore postprandiale (*claudicatio abdominis* o an-

Digitized by Google

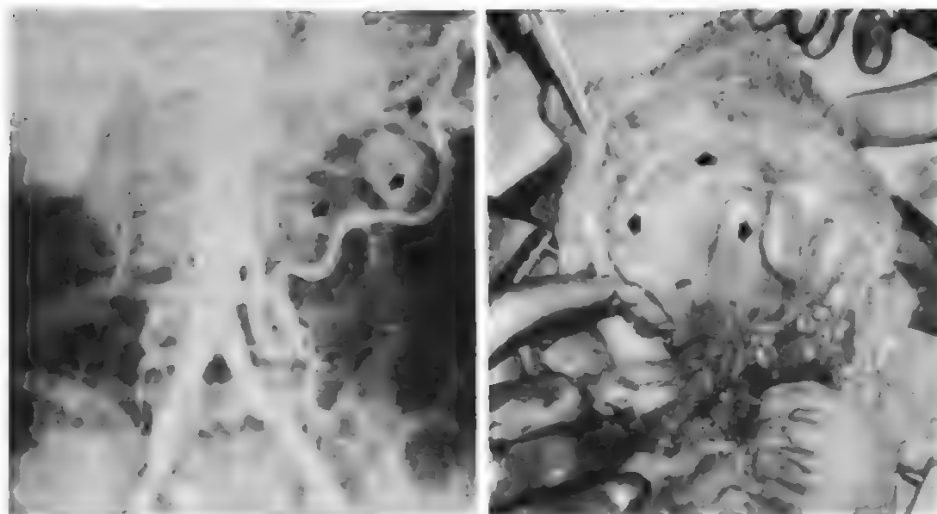



Fig. 17. Esempio di vistoso circolo collaterale intermesenterico: aortografia (*a sinistra*) e fotografia intraoperatoria (*a destra*).

gina addominale: v. ANGINA ABDOMINIS). A ciò consegue tutto il corteo di sintomi che completano nel tempo il quadro clinico: malassorbimento, meteorismo, diarrea cronica e cospicuo dimagramento; erosioni mucose con comparsa di sangue nelle feci; possibilità di stenosi intestinali con stipsi alternata a diarrea.

Il sospetto diagnostico potrà derivare dalle crisi parossistiche di dolori postprandiali, insieme alle turbe digestive. Caratteristica è la restrizione alimentare volontaria sempre più spinta, per evitare il dolore. L'esame delle feci, l'eventuale dimostrazione del malassorbimento con prove da carico (test di assorbimento dell'ac. oleico marcato, del D-xiloso e della Vit. B_{12}) e un eventuale soffio sistolico sopraombelicale, possono precedere l'accertamento angiografico.

CHIRURGIA

Il trattamento prevede talora una terapia medica d'attesa o di preparazione per la soluzione chirurgica d'elezione o d'urgenza, di competenza generale o ancor meglio vascolare.

Se ci si trova di fronte a una *compressione del tronco celiaco*, la soluzione non può che essere la *sezione del legamento arcuato*. L'accesso, mediano, può non presentare difficoltà, anche attraverso la ristretta via del piccolo omento; un accesso maggiore alla retrocavità degli epiploon può aversi per scollamento o sezione del legamento gastrocolico.

Se ci s'imbatte in una sindrome del *compasso aortomesenterico*, la risoluzione della stenosi duodenale può ottenersi da una semplice *duodenodigiunostomia sottomesocolica*; quando si debba invece giungere allo «scrociamento» fra arteria mesenterica superiore e duodeno si rende allora necessaria una *derotazione intestinale* secondo Cattel-Valdoni (v. INTESTINO TENUE E CRASSO, VII, 2376).

Per gli *aneurismi splancnici*, la tattica d'elezione varia di molto a seconda della sede. Ad es., per i più frequenti aneurismi *splenici* va considerato il segmento arterioso interessato: se iuxtaceliaco, può essere indicata la resezione fra legature senza splenectomia, al contrario che nella sede iuxtailare; se soprapancreatico, è sufficiente anche qui la resezione fra legature senza altro gesto operatorio. Per gli aneurismi dell'*epatica comune* la legatura prima di una gastroduodenale pervia potrebbe essere seguita da una buona riabilitazione a valle, anche se, tuttavia, è sempre preferibile una tecnica ricostruttiva; per gli aneurismi dell'*epatica propria* la semplice interruzione è ancor più discutibile e rischiosa per la vitalità del fegato, onde ancor più in questo caso va fatto ricorso alla ricostruzione arteriosa (*bypass* in vena o protesi, o trasposizione del tronco d'origine della splenica, etc.); per le localizzazioni *intraepatiche* il metodo più indicato è l'embolizzazione (per cateterismo arterioso superselettivo). Per gli aneurismi dell'*arteria mesenterica superiore*, la localizzazione al tronco d'origine richiede la resezione e la tassativa ricostruzione, meglio se con innesto venoso, mentre per le sedi periferiche può bastare la resezione, a valle del segmento critico di Reiner.

Come si vede, tale chirurgia richiede un accesso assai variabile a seconda delle esigenze: la via mediana sovrasottombelicale può eventualmente essere allargata al torace nel caso di un laborioso intervento d'exeresi e ricostruzione all'origine dell'arteria mesenterica superiore. Se invece l'accesso potrà limitarsi all'addome, e in particolare ai quadranti alti, potrà allora essere più opportuna una laparotomia trasversale, come, ad es., la sottocostale bilaterale (interventi sul fegato, sulla milza o sul tronco celiaco). A seconda, poi, delle caratteristiche somatiche del soggetto (ad es. brevilineo o adiposo) e della specifica esperienza dell'operatore, si potrà ricorrere alle molte altre scelte d'accesso descritte in questa chirurgia (via laterocolica con scollamento del «mesogastrio posteriore», via extraperitoneale di Benjamin-Jackson, etc.) (Piccìocchi e Asole, 1977).

Quanto al trattamento dell'*ischemia acuta*, va innanzitutto stabilito se si tratti di una forma d'ostruzione vascolare o di deficit circolatorio funzionale (v. sopra). Instaurato un pronto riequilibrio medico (correzione dell'iperkaliemia e dell'acidosi, terapia della vasocostrizione e della sepsi), si ricorre alla laparotomia d'urgenza, con cui si giunge all'accertamento della natura, arteriosa o venosa, e della sede dell'ostruzione vascolare e del conseguente danno enterico in atto. Può essere utile, a tal fine, l'uso intraoperatorio del Doppler (Fiorani, 1984). Si potranno poi presentare due differenti eventualità, a seconda del quadro anamnesticoclinico e, se disponibile, anche angiografico: un'embolia oppure una trombosi acuta dell'arteria mesenterica superiore. Nel caso dell'*embolia*, l'accesso in urgenza potrà essere limitato, ad es., a una semplice via sotto- e preduodenale attraverso la faccia

Digitized by Google

anteriore del mesentere; nel caso della *trombosi acuta*, si presenterà presumibilmente più adatta la via interduodenopancreatica per un intervento di rivascolarizzazione sul primo tratto dell'arteria mesenterica superiore. Quanto all'intervento, si procede all'*embolectomia* con Fogarty, o al *bypass* o *reimpianto* dell'arteria mesenterica superiore secondo le tecniche correnti. Una volta rivascolarizzato l'asse arterioso, va valutata la condizione dell'intestino per l'eventuale resezione. Talora, può essere adottata la metodica del cosiddetto *second look*, che può perfino, se del caso, essere programmato all'atto stesso del primo intervento (cfr. D'Addato, 1980).

La terapia fibrinolitica per via generale o intrarteriosa è ancora in discussione. Attualmente l'urochinasi ha soppiantato l'impiego della streptochinasi per la maggiore efficacia e minore incidenza di complicazioni. Per questa metodica, v. sopra col. 755.

In caso d'infarto venoso, la trombectomia mesenterica è del tutto incerta e difficilmente eseguibile, mentre la resezione ampia si presenta come una necessità vitale e tempestiva, a evitare lo shock tossinfettivo, cui facciano seguito la nutrizione parenterale totale e la terapia anticoagulante (Santangelo).

Per lo specifico problema dell'ischemia del colon va innanzitutto premesso che la si può prevenire mediante clampaggio «di prova» dell'arteria mesenterica inferiore, misurazione della pressione a valle del clampaggio e studio del flusso arterioso marginale del colon con Doppler durante la manovra. Ove necessario, può allora essere adottato il reimpianto dell'arteria mesenterica inferiore con il metodo del *Carrel patch* (fig. 18). Di fronte, infine, a una gangrena colica, l'unica risorsa per la vita del paziente è l'exeresi più tempestiva possibile.

Per l'*ischemia cronica* la chirurgia d'elezione richiede il preventivo studio dell'intero distretto vascolare splancnico e poi la scelta dell'intervento e dell'accesso più idonei, con *tutte le risorse* che la chirurgia vascolare oggi offre, cui si rimanda. Possibilità sempre nuove provengono anche da parte della radiologia operativa: ad es., per un ostio d'origine stenosato di un'importante arteria digestiva può essere adottato il semplice metodo della dilatazione per catetere intrarterioso (*angioplastica transluminale* con catetere a palloncino: fig. 19), eventualmente, in futuro, anche con l'impiego della fotovaporizzazione-laser di placche ateromasiche.

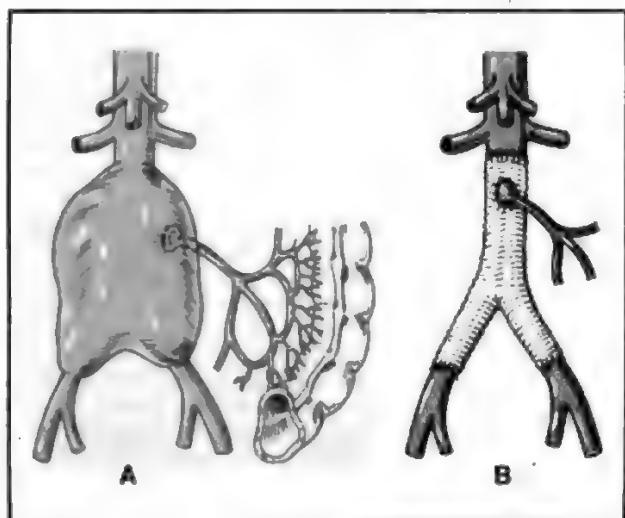



Fig. 18. Eccezionale reimpianto dell'arteria mesenterica inferiore con il metodo del *Carrel patch*. (*Da Bernard e Towne, ampiamente modificata e ridisegnata*).

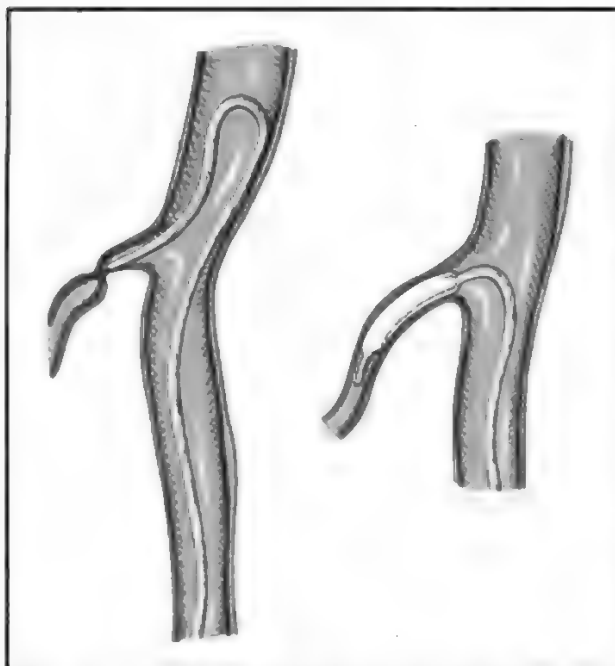



Fig. 19. Tecnica dell'angioplastica transluminale con catetere a palloncino, per via percutanea transfemorale. (*Da G. D. Jang, modificata e ridisegnata*).

Le *complicanze*, infine, sono quelle della chirurgia «maggiore», con blocco renale, infarto intestinale recidivante, ischemia del midollo spinale, ischemia degli arti inferiori, pancreatite. Ma, in particolare, due possono essere le complicanze specifiche di questa chirurgia: la *sindrome da rivascolarizzazione* (acidosi, iperkaliemia, alterazioni enzimatiche da sofferenza epatica, pancreatite, enterorragia, coagulopatia da consumo) e l'eventuale *sindrome da intestino corto*, nelle exeresi estese, quali quelle, ad es., richieste più spesso dall'infarto venoso (v. RESEZIONI INTESTINALI, SINDROMI DA).

Bibliografia

Basile A., *Atti Soc. Ital. Chir.*, 1984, **1**, 651.
Bernard V. M., Towne J. B., *Complications in Vascular Surgery*, 1980, Grune & Stratton, New York.
Bevilacqua G., *Atti Soc. Ital. Chir.*, 1980, **1**, 490.
Biocca P., Virno F., *Atti Soc. Ital. Chir.*, 1978, **1**, 35.
Castrini G., Pappalardo G., *Atti Soc. Ital. Chir.*, 1980, **1**, 589.
Conti A., *Atti Soc. Ital. Chir.*, 1973, **1**, 161.
D'Addato M., Stella A., *Atti Soc. Ital. Chir.*, 1980, **1**, 365.
Fiorani P., Petrassi C., *Atti Soc. Ital. Chir.*, 1984, **1**, 253.
Fiorani P., Pistolese G., *Atti Soc. Ital. Chir.*, 1980, **1**, 573.
Jackson B., *Occlusion of the Superior Mesenteric Artery*, 1963, Thomas, Springfield.
Jang G. D., *Angioplasty*, 1986, McGraw-Hill, New York.
Morone C., Marandolo P., *Chir. Ital.*, 1966, **18**, 170.
Picciocchi A., Asole F., *La chirurgia delle arterie digestive*, 1977, SEU, Roma.
Poilleux J., Bourgeois T., *Ann. Gastroenterol. Hepatol.*, 1981, **17**, 283.
Puglionisi A., *Atti Soc. Ital. Chir.*, 1973, **1**, 53.
Puglionisi A., Asole F., *Chir. Gastroenterol.*, 1973, **7**, 47.
Puglionisi A., Camilli S., *Acta Med. Roma*, 1977, **15**, 27.
Santangelo M., Di Salvo E., *Atti Soc. Ital. Chir.*, 1980, **1**, 546.
Stoney R., Lusby R., *Surgery of Coeliac and Mesenteric Arteries*, in Haimovici H., *Vascular Surgery*, 1984, Appleton, Norwalk.
Zanella E., *Atti Soc. Ital. Chir.*, 1980, **1**, 528.

AURELIANO PUGLIONISI

Digitized by Google

SPLANCNOPTOSI

F. *splanchnoptose*. - I. *splanchnoptosis*. - T. *Splanchnoptose*. - S. *esplacnoptosis*.

Definizione e concetti generali

Nel 1885, Glénard raccolse sotto questa accezione nosografica un complesso di quadri morbosi eterogenei, riconducendoli, come unico meccanismo alterativo, alla ptosi, cioè a una dislocazione dei visceri addominali in basso, nella posizione ortostatica: come corollario indispensabile si deve avere la scomparsa del quadro clinico in clinostatismo o con la compressione addominale (manovra di Glénard). Considerando la definizione di splancnoptosi in questo suo aspetto esclusivamente morfologico, nulla osta alla conservazione del termine, purché coesista, come condizione permissiva, un ampliamento dello spazio addominale per rilasciamento della parete. Infatti, solo in questa condizione di cedimento declive della parete anteriore e del pavimento pelvico, i visceri dotati di una relativa mobilità spontanea possono adattarsi, abbassandosi, all'aumento dello spazio. Per contro, in assenza di cedimento parietale, la posizione dei visceri è la risultante di reciproci adattamenti, legati a momenti funzionali, ma non alla forza di gravità. Se, però, per la s. si mantenesse il concetto patogenetico espresso da Glénard, dandole la responsabilità di un'ampia sintomatologia, funzionale e organica, addominale e anche extraddominale, allora la s. non potrebbe considerarsi accettabile come forma morbosa autonoma e di conseguenza non avrebbe più una sua collocazione nella moderna trattatistica. Le impressioni cliniche, basate su concomitanze sintomatiche, hanno fatto confluire nel quadro della s. molteplici disordini funzionali di varia matrice patogenetica ma non dovuti a un cambiamento di posizione, incapace di interferire nella funzione dei visceri anche quando la posizione ortostatica sia mantenuta a lungo. Là dove, invece, il cambiamento di posizione dei visceri si associ, in modo stabile, ad alterazioni dell'irrorazione, dell'innervazione intrinseca e anche della loro pervietà luminale, vengono a mancare i requisiti essenziali della s.

Etiopatogenesi

Perché si realizzi una s. debbono intervenire fattori capaci di modificare lo spazio addominale e la relativa mobilità dei visceri. La dotazione muscolare della parete addominale e del pavimento pelvico, lo spessore del grembiule omentale, la dotazione di grasso dello spazio retroperitoneale sono gli elementi influenti sull'ampiezza dello spazio addominale; la lunghezza dei mesi e degli ili vascolari, la distanza dai punti di fissazione legamentosa e la dotazione del grasso periviscerale sono invece gli elementi influenti sulla mobilità spontanea dei visceri. Su quest'insieme di elementi basali hanno un'indubbia influenza il sesso (femminile), l'età (non più giovane), la disposizione costituzionale (ipostenica), le gravidanze, gli interventi chirurgici, le ampie oscillazioni ponderali, le condizioni morbose con interessamento generale e nutrizionale, in quanto tutti capaci di modificare le strutture di contenimento, muscolari, connettivali e adipose.

Anatomia patologica

La lassità della parete addominale e la presenza di sfiancamenti laparocelici sono aspetti anatomici di agevole riconoscimento. Ai riscontri chirurgico o autoptico non sono invece rilevabili alterazioni organiche dei visceri attribuibili alla s., quali: stasi dei visceri cavi e dei dotti escretori, complicanze flogistiche, lesioni da disordini irrorativi.

Quadri clinici

La sindrome di Glénard è stata nel passato oggetto di studio da parte delle principali scuole mediche a impronta costituzionalistica; basti citare i lavori della scuola di Cassano e la relazione sull'argomento alla Società italiana di gastroenterologia del 1948. Oggi, nel rivedere i quadri clinici inseriti nella sindrome ptosica, risultano evidenti la scarsa fondatezza dei presupposti patogenetici e l'eterogeneità del quadro clinico.

Nella sintomatologia generale, extraddominale, prevalgono i sintomi di una labilità neurocircolatoria (cefalee, astenia, pseudovertigini e sbandamenti, ipotensione ortostatica, etc.), che configurano una completa sindrome somatica neurasteniforme, su fondo ansioso-depressivo, e talvolta una più o meno completa anoressia psicogena. Nel passato è stato motivo di notevoli perplessità quanto della sintomatologia generale sia dipendente dalla situazione disfunzionale digestiva e quanto, invece, in via autonoma sia legato all'atteggiamento temperamentale di base. Oggi si propende ad attribuire tutta la sintomatologia generale all'atteggiamento temperamentale del soggetto.

La sintomatologia digestiva va considerata criticamente, separando quanto è semplicemente concomitante da quanto può avere origine dalla mutata situazione viscerale addominale.

Tra i sintomi concomitanti vengono inseriti i disordini funzionali del tratto digestivo superiore, configurati nella sindrome dispeptica «*bassa*» secondo Lambling (tensione postprandiale tardiva, nausee, cefalee, meteorismo) più che in quella «*alta*» (tensione postprandiale precoce, eruttazioni, bruciori e rigurgiti acidi). Il tratto digestivo inferiore partecipa con sintomi da rallentato transito (stipsi con stasi colica destra e stasi pelvica di tipo dischettico, aerocolia diffusa o segmentaria). L'apparato urinario si inserisce con disordini minzionali, collegati almeno in parte con la stasi colica.

Tra i sintomi con possibile matrice posizionale vanno inseriti i disordini urinari e quelli ginecologici, tutti collegati al cedimento del pavimento pelvico. Al cedimento della parete addominale ipogastrica si ricollegano invece i fastidi addominali, varianti dal malessere al dolore gravativo, tutti caratterizzati dall'insorgenza in posizione ortostatica protratta e dalla regressione clinostatica o mediante la manovra di Glénard.

L'esame clinico permette di riconoscere l'aspetto somatico generale e la configurazione proptosica della parete addominale in posizione eretta. In ortostasi è clinicamente impossibile documentare la posizione assunta dai singoli visceri, che nella clinostasi mantengono invece una corretta dislocazione.

Il quadro della s. ha avuto la sua più agevole e rispondente documentazione nell'iconografia radiologica e da questa riceve l'indispensabile convalida diagnostica. Purtroppo, non sempre la definizione radiologica di s. segue criteri anatomici ben stabiliti. Non di rado, una più ampia distensibilità (*compliance*) al pasto baritato dello stomaco, una dolicocolia con andamento a festone, una verticalizzazione del fegato e della colecisti e un limitato abbassamento ortostatico «fisiologico» dei reni sono considerati a torto aspetti della s.

La moderna diagnostica per «immagini» (scansioni isotopiche, ecografia, tomografia assiale computerizzata [T.A.C.], angiografia digitale) non ha indicazioni diagnostiche nel campo della s. così come l'endoscopia digestiva e la laparoscopia.

La diagnostica funzionale ematochimica o digestiva rie-

Digitized b

sce a svelare situazioni generali di compromissione nutrizionale e deficienze secretive e motorie digestive. Non è improbabile che in un prossimo futuro vi siano più agevoli possibilità di rilevare eventuali variazioni dell'increzione ormonale e neurormonale nella s.

Terapia

La sintomatologia digestiva concomitante trova nella terapia medica ampie possibilità correttive sintomatiche, così come quella generale e neurocircolatoria avrà vantaggi dalla terapia di supporto e psicofarmacologica.

Il problema terapeutico centrale della s. è però quello della correzione delle basi anatomiche della ptosi; al riguardo esistono mezzi correttivi semplicemente fisici e mezzi chirurgici. Per quanto riguarda i primi, a prescindere da ogni possibile sollievo sintomatico attribuito a fasce, guaine o busti contentivi, è lecito chiedersi quale effettiva influenza possa svolgere una contenzione addominale (con riduzione dello spazio a disposizione dei visceri) nel correggere le singole dislocazioni e nell'influenzarne le funzioni. È ragionevole supporre che una compressione costante (non solo in ortostasi) abbia solo effetti di riduzione sulla *compliance* viscerale e di intralcio funzionale; non si vede, infatti, come uno stomaco o una colecisti verticali o una dolicocolia possano avvantaggiarsi di una compressione esterna «fisiologicamente» cieca; per di più sugli organi a posizione pelvica o retroperitoneale, una compressione anteriore risulta inutile o dannosa. Per quanto riguarda una correzione chirurgica, spesso richiesta dai medici curanti e dagli stessi pazienti o suggerita dai chirurghi, per fortuna più di rado che nel passato, ogni intervento di solito fallisce sia nell'obiettivo di alleviare la sintomatologia che in quello di ottenere uno stabile e definitivo fissaggio dei visceri.

Il più sensato obiettivo terapeutico da porre nel campo della s. resta quello di correggere, in via dietetica e fisioterapica, lo scadimento nutrizionale e l'indebolimento delle strutture contentive, in modo da influire positivamente sulla cenestesi, generale e addominale, dei soggetti interessati.

Bibliografia

Bockus H. L., *Gastroenterology*, I, 1974, Saunders, Philadelphia.
Cassano C. *et al.*, *Le ptosi. Relaz. Congr. S.I.G.E.*, 1948.
Glénard R., *Les ptoses viscérales*, 1899, Masson, Paris.

GIORGIO NAVA

SPLENECTOMIA: v. MILZA (IX, 1577-1588); v. anche: IPERSPLENISMO (VIII, 155); SPLENOMEGALIA; TALASSEMIE; TROMBOCITOPENIE.

SPLENOMEGALIA

F. *splénomégalie*. - I. *splenomegaly*. - T. *Splenomegalie*. - S. *esplenomegalia*.

SOMMARIO

DEFINIZIONE E GENERALITÀ

Il termine *splenomegalia* comprende ogni ingrossamento della milza rilevabile all'esame clinico o strumentale, indipendentemente dai meccanismi etiopatogenetici che ne siano causa. L'aumento del volume della milza non implica necessariamente un significato patologico. L'incidenza di milza palpabile in soggetti apparentemente sani si aggira intorno al 2,5%. Il 30% di questi soggetti continua a presentare milza palpatoriamente apprezzabile anche dopo diversi anni, senza che nel contempo insorgano altre patologie.

Il solo esame clinico non sempre è sufficiente a mettere in evidenza una s. Perché sia «palpabile», una milza deve aumentare di almeno 2 volte il suo volume.

Un elenco dei disordini che si accompagnano a s., praticamente comprende tutti i tipi di malattie cui l'uomo è suscettibile: infettive, circolatorie, metaboliche, neoplastiche; a esse possono aggiungersi i disordini di natura puramente meccanica: pertanto, l'ingrossamento splenico rappresenta quasi sempre soltanto una manifestazione sintomatica delle più svariate malattie. Ne segue che, per ottenere una classificazione delle s., si deve tener conto dei diversi fattori etiopatogenetici che stanno all'origine della malattia principale.

I meccanismi attraverso i quali una milza può presentare aumento del suo volume, schematicamente sono:

il sovraccarico della funzione fagocitaria e della reattività immunitaria (meccanismo iperergogenetico);

l'ostacolo alla circolazione sanguigna epatolienale;

la colonizzazione splenica: *benigna* (displasie, metaplasie) o *maligna* (leucemie, linfomi);

l'immagazzinamento istiocitario e/o stromale di sostanze metaboliche (tesaurismosi);

l'accrescimento asimmetrico, congenito o acquisito.

Una migliore comprensione delle funzioni della milza e dei meccanismi patogenetici della s. si può raggiungere prendendo in considerazione la microarchitettura della milza. Accenniamo ad alcuni aspetti della sua struttura, rimandando per una più ampia trattazione alla voce MILZA (IX, 1529).

STRUTTURA DELLA MILZA

Microarchitettura della polpa rossa

La trama reticolare nella quale confluiscono i vasi arteriosi della polpa rossa della milza è una struttura tridimensionale costituita

Digitized by Google

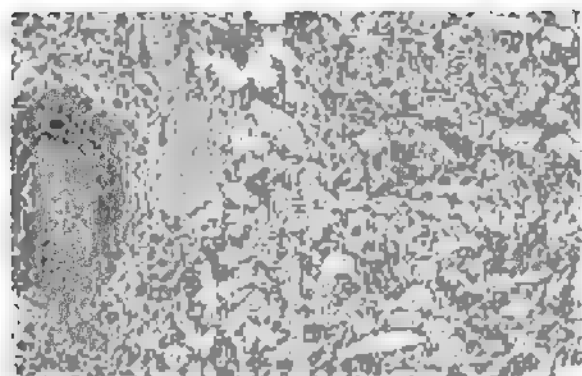



Fig. 1. Milza sinusale: sono evidenti la rete sinusale e i cordoni splenici. (Colorazione con ematossilina-eosina; ingrandimento 160×).

dalle cellule reticolari disposte all'esterno delle pareti vascolari, arteriose e venose. Le cellule reticolari, come i fibroblasti, possiedono gli organuli deputati alla sintesi del materiale costitutivo e alla produzione stessa delle fibre reticolari.

L'architettura della polpa rossa della milza varia nelle diverse specie animali, a seconda che il passaggio dalla circolazione arteriosa a quella venosa avvenga con, o senza, l'interposizione della rete sinusale.

Nella *milza a struttura sinusale*, come è quella umana, esiste un sistema di seni venosi che si ramificano e si anastomizzano fra loro fino alla zona marginale della polpa bianca: qui essi confluiscono nella vena della polpa rossa (fig. 1). In conseguenza di questa struttura sinusale tridimensionale, gli spazi interposti tra seno e seno sono occupati da cordoni di cellule reticolari e di cellule linfoidi (*cordoni di Billroth*). Le diramazioni capillari delle arterie spleniche a struttura sinusale si dirigono e terminano nei cordoni splenici: dato che questi sono sottili, le estremità arteriolari vengono a trovarsi molto vicine alla parete dei seni venosi.

Non esiste evidenza morfologica diretta che i seni venosi siano collegati alle arteriole con continuità dell'endotelio: anzi, sembra che tra l'estremità dell'arteriola e l'inizio del seno venoso sia interposto un tratto dell'intreccio reticolare, come avviene nelle milze non sinusali. In tal caso, anche qui si tratterebbe di circolazione aperta. In conclusione, nelle milze sinusali il flusso ematico attraverso la polpa rossa sarebbe: arteriola → cordone splenico → parete del seno venoso → lume del seno venoso → vena della polpa → vena trabecolare → vena splenica.

La parete dei seni splenici è costituita da 3 strati: endotelio, membrana basale, avventizia. L'endotelio è formato da cellule allungate, riunite fra di loro da complessi di giunzione: esse posseggono attività fagocitica. Il sistema di microfilamenti di actina esistente in queste cellule endoteliali dà loro rigidità e contrattilità. La fase contrattile causa l'apertura di fessure tra cellula e cellula endoteliale, tali da consentire il passaggio di un'importante aliquota del flusso del sangue nella milza. Queste fessure sono, normalmente, molto sottili (2-3 µm), ma possono allargarsi mediante diversi meccanismi, incluse la contrazione delle cellule endoteliali, la contrazione delle cellule reticolari dell'avventizia, il grado della pressione sanguigna, etc. Questi meccanismi permettono al sangue di scorrere nella milza alla stessa velocità con cui esso scorre negli altri organi.

La membrana basale dei seni splenici è sempre fenestrata, essendo costituita, essenzialmente, da fibre e da sostanza filamentosa. La fenestratura della membrana basale permette al sangue di circolare attraverso la polpa e di raggiungere le fessure interendoteliali. Le cellule avventiziali rivestono parzialmente la superficie esterna dei seni venosi e inviano prolungamenti dalla parete dei seni fino ai cordoni splenici: esse, attraverso le fessure interendoteliali, svolgono un ruolo importante nella regolazione della corrente sanguigna: infatti, in conseguenza della propria contrattilità, possono sia ampliare le fessure sopramenzionate, sia ricoprirle e quindi richiuderle, in modo che il passaggio del sangue può risultarne facilitato o impedito.

Osservazioni della milza sinusale al microscopio elettronico hanno messo in evidenza che gli eritrociti portatori di corpi di Heinz (o di altri inclusi) vengono «intrappolati» nella parete del seno. La porzione dell'eritrocito che contiene la particella inclusa si trova sempre dalla parte dei cordoni splenici rispetto all'endotelio del seno, indicando così che le emazie scorrono solamente secondo la direzione polpa → lume dei seni e non in senso opposto. Questa stessa osservazione è stata compiuta nelle scimmie con eritrociti carichi di parassiti malarici. Infatti, anche la porzione del globulo rosso che tiene incluso il parassita malarico è sempre dalla parte dei cordoni della milza. Questa funzione splenica, descritta per la prima volta da Crosby, viene indicata con il termine di *pitting* (o «snocciolamento»).

Nell'uomo, il contenuto di eritrociti in una milza di dimensioni normali corrisponde a circa 50 ml, il che equivale a un flusso ematico splenico pari al 5% del volume/minuto del sangue totale; ciò indica che, in 1 h, il sangue totale attraversa la milza 12 volte. Nelle milze normali, la captazione di emazie marcate viene completata in 1-2 min dopo la loro iniezione. Per contro, nel-

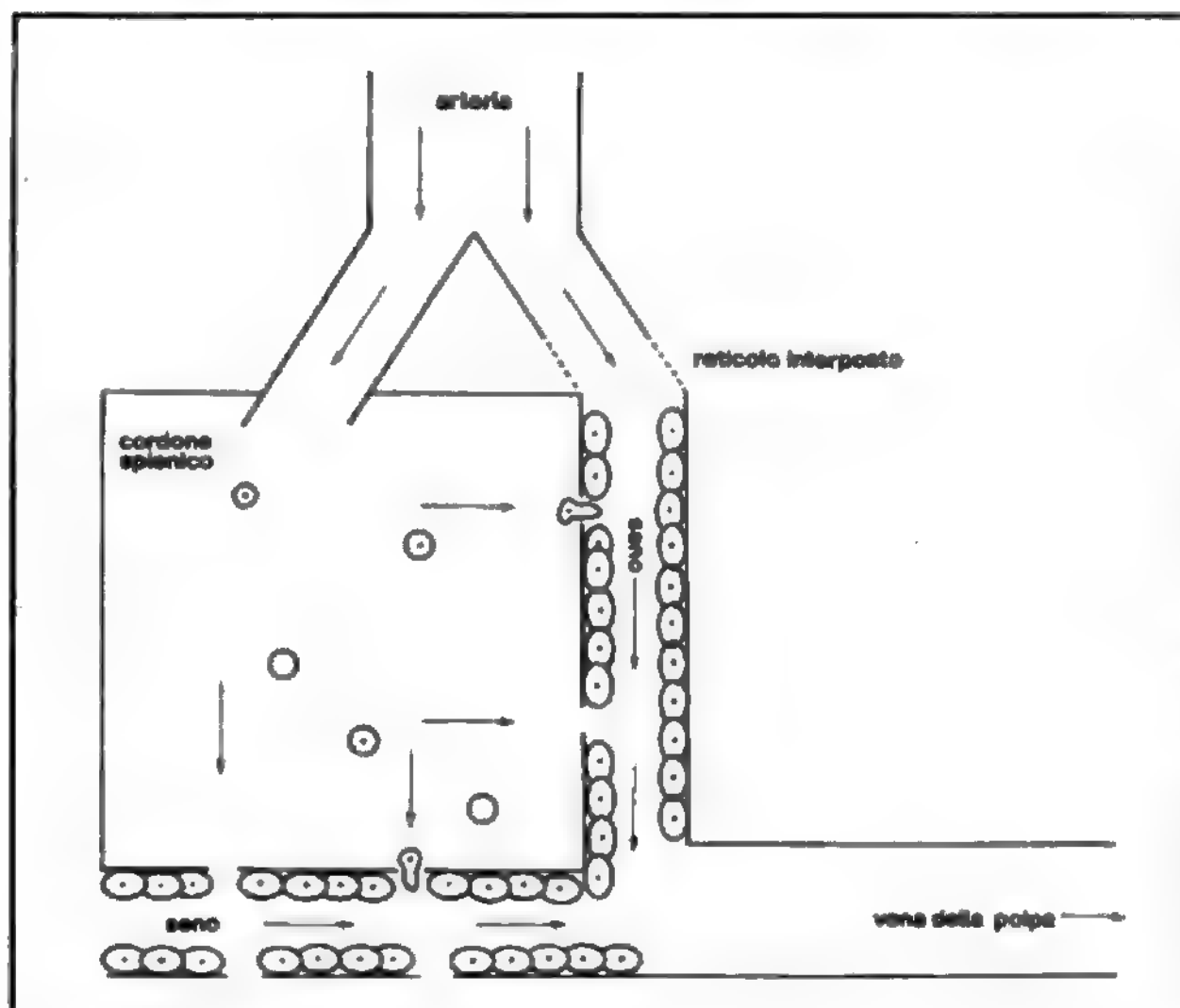



Fig. 2. Schema di circolazione nella milza sinusale. Il flusso ematico dispone di due vie: una via rapida e diretta che si attua mediante meccanismi fisiologici, quali l'avvicinamento dell'estremità della arteriola al seno venoso, attraverso la riduzione dello spazio reticolare interposto e l'apertura delle fessure interendoteliali; una via lenta, attraverso i cordoni di Billroth, la quale favorisce la funzione splenica della rimozione di eritrociti difettosi o senescenti o di inclusi eritrocitari.

Digitized by Google

le milze ingrandite, il tempo di captazione è molto maggiore e la curva di tale captazione è biesponenziale. Questo comportamento indica la presenza, nelle milze megaliche, di depositi cospicui di eritrociti, come si verifica nel caso delle milze non sinusali.

In conclusione, il flusso ematico che attraversa la milza dispone di 2 diverse vie di attraversamento (fig. 2): *a*) una *via rapida*, che si attua mediante meccanismi fisiologici di adattamento delle strutture anatomiche, quali l'apertura o la chiusura delle fessure interendoteliali, o l'avvicinamento dell'estremità dell'arteriola al seno venoso; *b*) una *via lenta*, che si svolge attraverso i cordoni della milza, la quale favorisce la funzione splenica della rimozione degli eritrociti difettosi, o senescenti, nonché delle particelle estranee al sangue.

Microarchitettura della polpa bianca

Il tessuto linfatico splenico rappresenta il maggior accumulo linfocitario singolo dell'organismo. Questo complesso cellulare è localizzato nei manicotti linfatici periarteriolari, nei corpuscoli di Malpighi e, in ordine sparso, nei cordoni splenici.

La milza costituisce la sede d'incontro tra l'informazione antigenica — che viene veicolata in tale sede dal sangue circolante — e le cellule immunoresponsive, responsabili della risposta immune dell'ospite.

Il traffico delle T- e delle B-cellule attraverso la milza umana è molto simile a quello che si verifica in alcuni animali da esperimento, quali i topi e i ratti (fig. 3). Le T-cellule sono prevalentemente localizzate nei manicotti periarteriolari e le B-cellule nei centri germinativi della polpa bianca.

Studi di cinetica con cellule marcate hanno fornito evidenza che la milza umana contiene il 25% del *pool* totale scambiabile dei T-linfociti e circa il 10-15% di quello dei B-linfociti. Studi in ratti hanno mostrato che circa il 50% dei linfociti veicolati dal sangue periferico alla milza entra realmente nella polpa bianca. Appena lasciato il sangue, sia le B- che le T-cellule restano insieme per qualche ora nelle aree T-dipendenti. Quindi, tra la 1ª e la 6ª h dopo che hanno lasciato il sangue, i B-linfociti raggiungono i follicoli, e specialmente la corona attorno ai centri germinativi, mentre i T-linfociti lasciano il manicotto linfatico periarteriolare per ritornare alla polpa rossa e di lì rientrare nel circolo venoso. Ne deriva che il tempo di transito nella milza dei T-linfociti è di 4-6 h, mentre quello dei B-linfociti è assai più lungo: circa 20 h. Non è però ancora accertato come le B-cellule lascino la corona linfocitica.

midollo osseo
T: 3 h
3 %
sangue periferico
10 %
45 %
45 %
42 %
52 %
milza
T: 5 h
B: 20 h
tessuti extralinfatici (intestino, fegato)
T: 3 h
10 %
linfonodi placche di Peyer
T: 12 h
B: 24 h

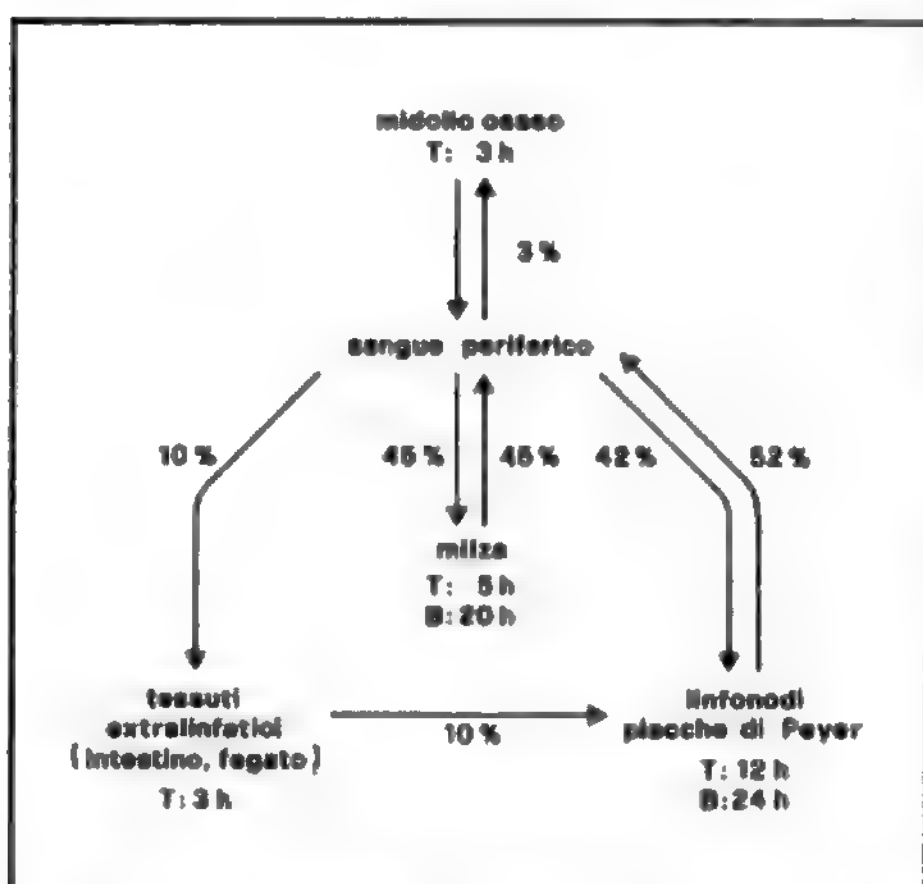



Fig. 3. Schema raffigurante la circolazione dei linfociti tra i diversi compartimenti anatomici. I valori percentuali rappresentano il numero di linfociti che lasciano il sangue periferico nell'unità di tempo per popolare gli altri tessuti. È riportato anche il tempo di transito medio, in ore, per i linfociti T e B.

Sistema cellulare fagocitario

La milza contiene la maggior parte delle cellule fagocitiche fisse, che appartengono al sistema mononucleare fagocitario (v. RETICOLO-ISTIOCITARIO SISTEMA). Il contributo della milza alla clearance di materiale vario (microrganismi, elementi cellulari per lo più senescenti, particelle di derivazione cellulare o estranee, etc.) dipende dalla natura del materiale che deve essere fagocitato, dalle sue caratteristiche immunologiche, dalla presenza o dall'assenza di anticorpo specifico sierico. Ne segue che la fagocitosi splenica svolge un ruolo importante nella difesa dell'ospite contro le infezioni, mediante la rimozione degli agenti infettanti, nella captazione degli immunocomplessi circolanti (quindi nella protezione dei tessuti dal danno provocato dal deposito di tali complessi), nell'eliminazione di eritrociti, leucociti e piastrine senescenti, o comunque difettosi.

In alcune specie animali le cellule fagocitiche sono particolarmente raggruppate attorno alle terminazioni dei vasi arteriosi a formare un manicotto cellulare macrofagico, o *corpo ellissoidale*: *periarterial macrophage sheet*. Tali cellule, oltre a svolgere funzioni fagocitarie, esplicano anche quella di captare e manipolare gli antigeni, nonché di trasferirli ai linfociti. Tale funzione risulta favorita dalla particolare localizzazione delle cellule nei manicotti summenzionati, e queste arterie, trovandosi nell'area marginale ai confini con la polpa bianca, possono più facilmente raggiungere i linfociti cui presentare l'antigene. Nella milza umana i manicotti macrofagici periarteriosi sono meno sviluppati che nelle milze di altri animali, ma comunque le funzioni di cui sopra sono svolte dai macrofagi della zona marginale.

L'attività fagocitica nella milza è svolta, oltre che dai suddetti aggregati cellulari specializzati, anche dalle cellule endoteliali dei seni e dai numerosi macrofagi sparsi negli interstizi della trama reticolare, i quali si trovano in diretto contatto con gli eritrociti e con i vari corpuscoli estranei, soprattutto quando la corrente sanguigna rallenta, nel momento in cui essa attraversa i cordoni splenici.

L'attività fagocitaria dei macrofagi è incrementata dalle opsonine. Nel caso specifico della milza, la fagocitosi risulta potenziata dalla presenza di un peptide di 4 aminoacidi (*tuftsin*), originato dal frammento Fc delle IgG per clivaggio enzimatico, che in parte avviene nella milza. Questo peptide è infatti uno stimolatore potente dell'attività fagocitica dei neutrofili e dei macrofagi, sia nell'uomo, sia negli animali da esperimento. La sua attività risulta fortemente ridotta dopo splenectomia.

V. anche: MILZA (IX, 1536).

FUNZIONI DELLA MILZA

La milza svolge diverse ed importanti funzioni, oggi meglio conosciute che in passato (tab. I). Accenniamo qui ad alcuni aspetti funzionali della milza, più chiaramente correlati con le s. rimandando per una più ampia trattazione alla voce MILZA.

TAB. I. FUNZIONI DELLA MILZA

Fagocitosi
- a) funzione di difesa contro le infezioni: rimozione di particelle estranee (microrganismi);
- b) funzione di selezione, o *culling*, degli eritrociti: rimozione di eritrociti vivi ma difettosi, quali le emazie ricoperte da anticorpi, le emazie alterate con mezzi chimici o fisici, le emazie congenitamente difettose (ad es., nella sferocitosi, nelle talassemie, etc.), le emazie senescenti;
- c) funzione di snocciolamento, o *pitting*, degli eritrociti: rimozione delle inclusioni dagli eritrociti;
- d) funzione di rimodellamento, o *remodelling*, della membrana citoplasmatica degli eritrociti: rimozione di componenti lipoproteici dalla membrana eritrocitaria.

Emolinfopoiesi

Reattività immunitaria

Digitized by Google

Fagocitosi

Difesa contro le infezioni

Un'aumentata incidenza di setticemia si verifica dopo la splenectomia. Sebbene lo pneumococco sia il microrganismo più frequentemente responsabile di queste infezioni (fino al 50% dei casi), sono stati isolati anche altri organismi, quali *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*.

L'osservazione che la milza svolge un'importante funzione nella rimozione degli immunocomplessi costituisce un dato importante per la clearance di microrganismi: infatti la presenza di elevate quantità di immunocomplessi circolanti può portare alla saturazione del sistema fagocitico della milza, con conseguente incapacità di quest'organo a rimuovere i microrganismi intravascolari.

Funzione di selezione, o culling: rimozione di eritrociti vivi, ma difettosi

La milza possiede una particolare capacità di captare eritrociti difettosi o danneggiati artificialmente (esposizione al calore, a farmaci ossidanti, o coperti con immunoglobuline). Questa capacità della milza di scoprire anche una minima alterazione degli eritrociti e alcuni difetti congeniti di queste cellule (sferocitosi), viene definita «funzione di selezione», o *culling*. Essa è favorita dalla particolare struttura della milza, in quanto le cellule che attraversano il percorso tortuoso dei cordoni splenici sono esposte a periodi di stasi, e vengono in intimo contatto con i macrofagi splenici.

La prolungata stasi intrasplenica nei cordoni espone gli eritrociti ad alcuni fenomeni, quali l'emoconcentrazione, l'ipoglicemia e il basso pH; come conseguenza, si ha un incremento della forma sferica delle emazie e della fragilità osmotica. Questo porta, presumibilmente, a un ulteriore danno della membrana cellulare e, se il danno è di un certo grado, alla conseguente fagocitosi da parte dei macrofagi.

Il processo del *culling* si verifica nel mezzo dei cordoni splenici. La rimozione degli eritrociti senescenti è effettuata dal sistema fagocitico-macrofagico, attraverso il riconoscimento di una nuova struttura antigenica della membrana eritrocitaria senescente: essa si coprirebbe di un autoanticorpo e verrebbe riconosciuta via recettore Fc, così come avviene per gli eritrociti ricoperti da immunoglobuline.

Funzione di snocciolamento, o pitting: rimozione delle inclusioni citoplasmatiche dagli eritrociti

Con il termine *pitting* ci si riferisce alla capacità della milza normale di rimuovere dal globulo rosso particelle o corpiccioli inclusi, senza distruggerlo. È stato osservato che, se si effettua una trasfusione di sangue contenente siderociti in elevata percentuale in ricevente con milza integra, i granuli siderotici vengono rimossi nell'intervallo di diverse ore, mentre gli eritrociti (identificabili mediante la marcatura con ^{51}Cr) continuano a circolare vivi nel sangue.

Lo stesso meccanismo è responsabile della rimozione dei corpi di Howell-Jolly, dei residui dei nuclei dei globuli rossi, dei parassiti della malaria, etc. Gli eritrociti perdono i loro corpi inclusi durante il passaggio dai cordoni di Billroth ai seni splenici: grazie alla loro deformabilità, essi sgusciano attraverso le esili aperture esistenti tra i prolungamenti citoplasmatici delle cellule endoteliali che costituiscono le pareti dei seni. I corpi inclusi, non essendo deformabili, non possono attraversare questi sottili interstizi e quindi rimangono nei cordoni splenici, dove vengono fagocitati dai macrofagi.

Funzione di rimodellamento, o remodelling, degli eritrociti: rimozione di componenti della membrana eritrocitaria

La milza provvede a rimuovere dalla membrana citoplasmatica dei reticolociti gli aggregati di spettrina e altre proteine. A causa della presenza di queste proteine sulla loro superficie, i reticolociti nella milza si spostano più lentamente: tale rallentamento favorisce la funzione splenica di «rimodellare» la superficie eritrocitaria. Ciò è convalidato anche dal fatto che nel sangue periferico, dopo la splenectomia, compaiono cellule a bersaglio. La presenza di tali *leptociti* indica che gli eritrociti formatisi dopo splenectomia hanno un volume cellulare normale, ma una superficie cellulare più larga.

Durante il soggiorno nella milza (24-48 h) i reticolociti perdono i suddetti aggregati proteici dalla loro superficie. Nei cordoni splenici si può verificare anche il fenomeno della frammentazione delle emazie, che dà origine agli *schistociti* osservabili negli strisci di sangue. Tali frammenti si staccano a seguito di restringimento del citoplasma eritrocitario: ne derivano due frammenti, uno dei quali è molto piccolo. È possibile che con questo sistema gli eritrociti eliminino quelle aree della loro superficie che contengono gli aggregati proteici di cui si devono liberare.

Emolinfopoiesi

Nel feto la milza svolge un'attività emopoietica. Dalla XII settimana fino alla nascita si possono infatti osservare isolotti di eritropoiesi e di granulocitopoiesi. Dopo la nascita, cessata l'emopoiesi, a carico della polpa bianca è ancora osservabile la linfopoiesi, fino alla produzione di plasmacellule mature. È stata anche dimostrata, attraverso studi sperimentali, la presenza nella milza, come nel midollo osseo, di cellule staminali emolinfopoietiche pluripotenti (My/Ly CFU-s: v. MIDOLLO OSSEO, tab. III [IX, 1286]). Esiste inoltre evidenza che la milza interferisce sulla distribuzione nel sangue dei progenitori eritroidi e granulomonocitari (E BFU-c, E CFU-c, G/M CFU-c). Sembra che il *pool* delle cellule staminali e dei progenitori del sangue splenico costituisca un'importante componente del *pool* marginale di tali cellule nel sangue.

Una conferma ulteriore che nella milza sono normalmente presenti cellule staminali pluripotenti e progenitori emopoietici e linfopoietici, deriva dal fatto che l'irradiazione splenica causa leucopenia molto più intensa e precoce di quanto non faccia la stessa quantità di irradiazioni su altri organi. Esiste inoltre evidenza che le cellule staminali e i progenitori a indirizzo eritroide (E BFU-c ed E CFU-c) migrano dal midollo nella milza, pur non essendo ancora definitivamente accertato se le cellule staminali midollari e quelle spleniche siano identiche. È infatti possibile che normalmente, dopo la nascita, l'eritropoiesi richieda l'*environment* del midollo osseo.

La potenzialità emopoietica della milza può tuttavia continuare anche dopo la nascita. Ad es., in gravi stress ematologici, può insorgere un'eritropoiesi extramidollare splenica, come nel caso della talassemia, dell'anemia perniciosa, dell'anemia emolitica cronica, etc. Questo processo potrebbe verificarsi a causa del meccanismo seguente: per l'iperplasia midollare eritroblastica postemolitica, un numero eccessivo di cellule eritropoietiche preme sulle sottili (2 μm) fessure interendoteliali dei seni midollari. Tale pressione determina un danno della barriera endoteliale, per cui cellule immature possono penetrare nel sangue e venire «intrappolate» nel filtro della polpa rossa della milza. Queste cellule hanno la potenzialità di 2-4 successive divisioni mitotiche e pertanto possono dare origine a isolotti eritropoietici, o a *clusters* in coltura. Allo stesso modo, in sede splenica possono insorgere focolai extramidollari megacarioblastici.

Esiste, infine, evidenza sperimentale che la milza contiene una certa riserva di piastrine, che può immettere nel sangue periferico, o anche scambiare con piastrine circolanti. Studi con piastrine marcate con ^{111}In hanno dimostrato l'esistenza di un *pool* splenico di questi corpuscoli, e che tale *pool* è costituito dalle piastrine più giovani. Sembra che questi elementi giovani, dopo il loro distacco dal citoplasma megacariocitico, vadano a soggiornare nella milza per circa 2 giorni, a costituirvi un *pool* di riserva di piastrine più fresche di quelle circolanti. Il *pool* di piastrine spleniche costituisce circa il 20-40% di tutto il *pool* piastrinico, che, in milze megaliche, può aumentare fino al 90% delle piastrine totali.

I fattori che controllano il transito intrasplenico delle piastrine non sono ancora chiariti. Il loro tempo di transito è di circa 10 min: esso non aumenta nella milza ingrossata, mentre si abbrevia fino a 6 min quando aumenta la perfusione splenica. Per contro, il suddetto tempo di transito si allunga quando vi sia rallentamento della perfusione, come nel caso della policitemia secondaria.

È noto che gli studi sulla clearance dei granulociti mar-

cati hanno dimostrato l'esistenza di un *pool* di granulociti circolanti e di un *pool* di granulociti marginati. Una gran parte dei polinucleati marginati sembra ubicata nei polmoni. Usando granulociti marcati con ^{111}In, è stato possibile studiare la captazione di queste cellule da parte della milza: essa è risultata simile a quella osservata per le piastrine. I polinucleati presentano un tempo di transito intrasplenico di circa 10 min: ne deriva che i granulociti nella milza costituiscono una aliquota del *pool* dei granulociti circolanti.

Le alterazioni ematologiche osservabili dopo splenectomia sono state chiarite da Crosby, il quale ha dimostrato che i reticolociti, prima di passare definitivamente in circolo, soggiornano per 24-48 h nella milza, dove subiscono il *remodelling* della loro membrana citoplasmatica. La reticolocitosi periferica conseguente alla splenectomia deriverebbe quindi dalla perdita del controllo splenico sull'immissione in circolo dei reticolociti, per il venir meno della funzione del *remodelling* della membrana citoplasmatica.

Anche la leucocitosi e la trombocitosi che si verificano dopo splenectomia si spiegano con l'esistenza di *pool* di piastrine e di granulociti nella milza, che vengono immessi in circolo dopo l'asportazione dell'organo. Tuttavia, la leucocitosi conseguente a splenectomia può essere prevenuta lasciando intatto nell'organismo il 25% dell'organo, o trapiantandone appena il 10%. Inoltre, quando la splenectomia viene praticata in uno di due partner di ratti parabionti, non si riscontra alcun aumento del tasso leucocitario né nell'uno, né nell'altro animale. Soltanto in seguito alla rimozione della milza del secondo, il numero dei leucociti aumenta in entrambi i ratti.

Reattività immunitaria

Nella milza è ubicata la maggiore quantità di cellule linfatiche di tutto l'organismo. In particolare la milza contiene circa il 25% del totale del *pool* dei T-linfociti sottoposti a «traffico», e circa il 10-15% di quello dei B-linfociti. Un'area di tessuto linfoide splenico, che svolge un ruolo molto importante per le funzioni immunologiche, è costituita dalla zona marginale situata attorno ai corpuscoli del Malpighi e ai manicotti periarteriolari. È quindi comprensibile come la milza rappresenti la sede di maggiore risposta primaria specifica. La formazione degli anticorpi IgM si manifesta circa 16 h dopo l'incontro del B-linfocita con l'antigene circolante nella milza. La splenectomia riduce quantitativamente tale produzione anticorpale.

Anche l'importante fenomeno della modulazione dei linfociti a cellule di memoria ha luogo nella milza. Tale evoluzione consegue all'intervento delle cellule dendritiche della milza, le quali «intrappolano» l'antigene, o i complessi antigene-anticorpo. Le cellule dendritiche, che circondano i follicoli linfatici, si trovano nella posizione ideale per presentare l'antigene ai linfociti: questi iniziano così la loro evoluzione a cellule di memoria. La suddetta funzione delle cellule dendritiche spleniche differisce da quella dei macrofagi, in quanto le prime non ingeriscono il materiale legato alla membrana citoplasmatica; questo può rimanere sulla superficie della cellula dendritica per un lungo periodo di tempo, e solo all'occorrenza essere presentato al linfocito.

La milza sembra costituire una sede importante per la produzione di linfociti T-suppressor. La differenziazione da precursore a effettore ha probabilmente luogo nella milza. Dopo di ciò, le T-cellule mature migrano e popolano i linfonodi periferici.

IPERSPLENISMO

Il termine *ipersplenismo* (v.; v. anche: BANTIANE SINDROMI) è stato introdotto da Chauffard (1907) e riferito all'anemia presente nella malattia di Banti. Oggi esso viene usato con il significato di sindrome e non implica alcuna etiopatogenesi specifica della malattia che dà origine alla s. e il conseguente eccesso di attività splenica. In genere l'ipersplenismo è caratterizzato da:

ingrossamento della milza;

riduzione quantitativa di una o più serie cellulari del sangue periferico;

ipercellularità del midollo osseo (o almeno conservazione a livello normale dei precursori delle linee cellulari, che risultano deficitarie nel sangue periferico);

miglioramento dello squilibrio emopoietico dopo splenectomia.

Si è proposto di escludere dalla sindrome con ipersplenismo quelle condizioni patologiche la cui patogenesi è stata chiaramente definita. Per es., non vi rientrano quei casi nei quali il maggior difetto si trova nelle cellule circolanti piuttosto che nella milza, come nella sferocitosi ereditaria e nella porpora trombocitopenica idiopatica, per le quali l'aumento della distruzione è causato sia dal difetto congenito degli eritrociti che dalla presenza di anticorpi. Tuttavia, anche in tali casi l'ingrossamento della milza derivante dall'iperfunzione cronica fagocitica implica successivamente ipersplenismo.

L'*ipersplenismo primario* comprende alcune sindromi ben definite, quali la neutropenia splenica primaria, la pancitopenia splenica primaria, la s. idiopatica non tropicale. La scarsa conoscenza dell'etiologia di queste forme impedisce di sapere se rappresentino quadri conclusivi conseguenti agli stessi fattori etiopatogenetici oppure a una varietà di disordini che si manifestano con quadri patologici simili.

L'*ipersplenismo secondario* ha luogo in associazione con s. della quale sia conosciuta la causa. L'ingrossamento della milza, in qualsiasi modo causato, può provocare ipersplenismo, pur variando notevolmente la sua frequenza. Tra i disordini che si accompagnano a ipersplenismo secondario sono inclusi i processi infiammatori da microrganismi (virus, batteri, protozoi), i disordini con sovraccarico di funzione emolitica, la s. congestizia, i disordini mieloproliferativi, le affezioni maligne (leucemie, linfomi).

L'*ipersplenismo occulto* costituisce una variante clinica nella quale il calo numerico degli elementi del sangue è mascherato dalla rigenerazione compensatoria del midollo. Generalmente, questa condizione viene riconosciuta quando la produzione cellulare rigenerativa del midollo è passibile di un ulteriore aggravio a causa di aumento della richiesta periferica, come nel caso di infezioni intercorrenti. Sia nelle forme primarie che in quelle secondarie, si può riscontrare ipersplenismo occulto.

MECCANISMI PATOGENETICI DELLA SPLENOMEGALIA

Abbiamo già detto che numerosi sono i disordini che si accompagnano a s. Tuttavia, i meccanismi patogenetici attraverso i quali la milza può diventare megalica sono relativamente pochi. Essi sono elencati nella tab. II, mentre nella tab. III sono raggruppati i principali disordini che si accompagnano a s., con indicazione del relativo meccanismo patogenetico.

TAB. II. MECCANISMI PATOGENETICI DELLA SPLENOMEGALIA

1. Da sovraccarico di attività fagocitica: splenomegalia iperergogenetica
2. Da ostacolo al flusso epatolienale
3. Da colonizzazione splenica: *maligna* (leucemica, linfomatosa); *benigna* (metaplastica, displastica)
4. Da tesaurismosi istiocitaria e stromale
5. Da accrescimento asimmetrico (congenito o acquisito)

Digitized by Google

TAB. III. DISORDINI CHE SI ACCOMPAGNANO A SPLENOMEGALIA E MECCANISMI PATOGENETICI DELL'INGRANDIMENTO SPLENICO

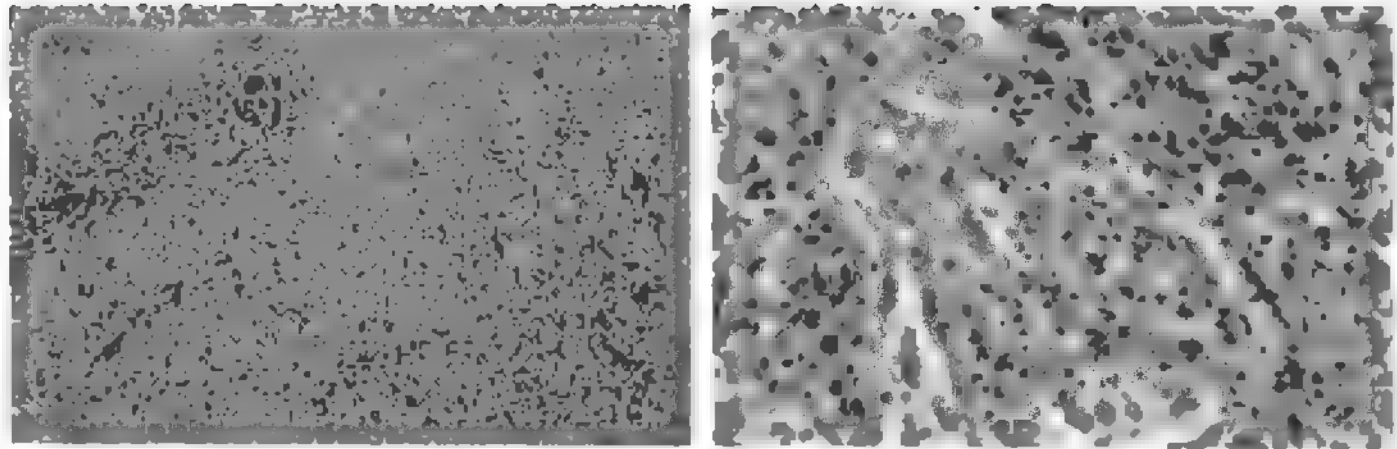
Malattie	Meccanismo patogenetico
Disordini infiammatori	*Sovraccarico di funzione*
Malattie infettive (parassitarie)	
a) Acute	
virali	Mononucleosi, epatite, infezioni da citomegalovirus
batteriche	Salmonellosi, ascesso splenico, polmonite
b) Subacute croniche	
batteriche	Endocardite, brucellosi, tbc splenica
da spirochete	Sifilide, spirochetosi itteroemorragica
protozoarie	Malaria, leishmaniosi, tripanosomiasi, toxoplasmosi
micotiche	Istoplasmosi
Varie	Artrite reumatoide (sindrome di Still, di Felty), *lupus erythematosus systemicus*, sarcoidosi, berilliosi, bilharziosi
Disordini ematologici non neoplastici	*Sovraccarico di funzione*
Anemie emolitiche	
a) Congenite	Sferocitosi, ellissocitosi, talassemia, drepanocitosi, malattie da emoglobina C, emoglobine instabili, deficit di G6PD e PK
b) Acquisite	Anemia emolitica autoimmune, anemia perniciosa, da isoimmunizzazione
Varie	Iperplasia splenica primaria, panemopatia splenica primaria, splenomegalia idiopatica
Disordini ematologici neoplastici	*Colonizzazione splenica*
Malattie neoplastiche	
a) Benigne (metaplasia, displasia)	Metaplasia mieloide agnogenica, sindromi mielodisplastiche, sindromi mieloproliferative
b) Maligne	
sistemiche	Leucemie acute, leucemie croniche (leucemia a cellule capellute), istiocitosi maligna, mieloma multiplo, malattia di Waldenström, linfomi di Hodgkin, linfomi non-Hodgkin
circoscritte	Linfoma primitivo, plasmocitoma primitivo
Disordini circolatori	*Ostacolo circolo portolienale*
Ostacolo alla circolazione portale intraepatica	Cirrosi epatica, cicatrizzazione postepatitica, cirrosi biliare, cirrosi emocromatosica, sclerosi epatolenticolare
Ostacolo alla circolazione portale extraepatica	
a) Ostruzione della vena porta	Piloflebite, atresia, stenosi della porta, compressione estrinseca della porta
b) Ostruzione della vena splenica	Atresia, stenosi della vena splenica, splenotromboflebite, ostruzione estrinseca per malattia pancreatica o aneurisma dell'arteria splenica, malattia di Banti (ostacolo alla circolazione intrasplenica?)
c) Ostruzione delle vene sovraepatiche	Stenosi congenita o aplasia (sindrome di Baumgarten), tromboflebite (sindrome di Budd-Chiari)
d) Insufficienza cardiaca congestizia cronica	
Disordini da immagazzinamento istiocitario e stromale	*Tesaurismosi*
Istiocitario	Malattia di Gaucher, malattia di Niemann-Pick, malattia di Tay-Sachs, malattia di Tangier, sindrome di Hurler, istiocitosi X
Stromale	Amiloidosi primaria e secondaria
Miscellanea	*Accrescimento asimmetrico*
Malattie disontogenetiche	Amartoma, linfangioma, emangioma, fibroma, cisti congenite (mesoteliali, squamose)
Cisti acquisite	Parassitarie (echinococco), traumatiche
Neoplasie maligne non emopoietiche	Angiosarcoma, fibrosarcoma

Da sovraccarico di lavoro: splenomegalia iperergogenetica

La milza risponde ai processi infiammatori sistemici con aumento della cellularità e della vascolarizzazione. Per realizzare questa condizione non è indispensabile che la milza mantenga le sue connessioni vascolari con il sistema portale. Infatti l'iperplasia provocata dai processi infiammatori si osserva anche nei frammenti di milza trapiantati.

Il meccanismo attraverso il quale tale iperplasia si verifica non è ancora chiarito. Particelle non immunogene, come la somministrazione di eritrociti autologhi artificialmente alterati, stimolano l'iperplasia della milza e suggeriscono che la proliferazione cellulare in questa sede sia solamente una risposta al sovraccarico di fagocitosi. Inoltre, negli animali da esperimento, si può ottenere iperplasia splenica anche mediante iniezione di macromolecole (fenilidrazina, endotossine batteriche, Zimosan®, metilcellulosa). All'iniezione ripetuta di tali materiali in animali da esperimento

Digitized by Google

Fig. 4. *A sinistra*: milza di donna di 50 anni affetta da sindrome di Felty. Forte ispessimento dei cordoni splenici con riduzione della rete sinusale. (Ematossilina-eosina; 200×). *A destra*: stesso materiale della figura precedente a più forte ingrandimento. Ispessimento dei cordoni splenici: si noti la terminazione di un'arteriola nello spessore di un cordone splenico. (Ematossilina-eosina; 800×).

consegue s., collegata ad aumentata proliferazione delle cellule mononucleate. La variazione dell'aumento della proliferazione cellulare è indicata dall'incremento del peso della milza, che dopo 3-4 mesi dalla somministrazione di fenilidrazina può raggiungere 10 volte la norma, nonché dall'aumento dei livelli di DNA di 18-20 volte la norma. Il fatto che i globuli rossi autologhi, danneggiati col calore, producano lo stesso effetto, e che alcuni pazienti con deficit strutturali o biochimici dei propri globuli rossi (ad es., sferocitosi ereditaria, deficienza di piruvatochinasi, emoglobinopatie) mostrino un ingrossamento della milza, indicherebbe che lo stimolo alla proliferazione cellulare sia costituito dalla fagocitosi e dall'aumento dell'attività filtrante, più che dallo stimolo immunitario.

L'iperplasia delle componenti macrofagica e linfocitica della polpa rossa splenica diventa irreversibile dopo una stimolazione prolungata. Nell'uomo è stato calcolato che il numero di cellule nucleate, per milze di grandezza normale, è compreso tra 70-320 × 10^9 cellule. Nella sferocitosi ereditaria, la milza può raggiungere 720-2020 × 10^9 cellule. In questi casi, l'iperplasia è provocata esclusivamente dall'emolisi intrasplenica «non immune», con eccessivo sovraccarico di attività fagocitica. È presumibile che un meccanismo patogenetico simile a quello summenzionato sia responsabile anche per la s. delle infezioni acute e croniche (virus, batteri, protozoi), dell'artrite reumatoide, del LES e di altre malattie con immunocomplessi, della sferocitosi ereditaria, delle deficienze enzimatiche dell'eritrocita, delle emoglobinopatie, delle malattie emolitiche acquisite (fig. 4).

È tuttavia opportuno tenere presente che l'anemia che accompagna la s. — indipendentemente dalla patogenesi di tale ingrossamento — può essere dovuta, in molti casi, anche all'aumento del volume plasmatico, con conseguente diluizione della componente eritrocitaria (formazione di *pool* eritrocitario splenico). Questa pseudoanemia, da diluizione, non è specifica di un tipo di s.: la si osserva in quasi tutti i casi di ingrossamento splenico, indipendentemente dalla sua etiopatogenesi. Sembra, inoltre, che l'aumento del volume plasmatico sia secondario all'aumento del letto vascolare. La richiesta di sangue, necessario a riempire lo spazio intravascolare aumentato, è soddisfatta da un incremento dell'eritropoiesi midollare. Quando, però, il midollo non riesce più a sopperire all'aumento delle richieste, si determina una espansione compensatoria del volume plasmatico.

Da ostacolo al flusso ematico epatolienale

La s. congestizia è conseguente a un'ipertensione venosa cronica passiva della vena porta e della vena splenica. I meccanismi attraverso i quali si arriva all'ipertensione cronica passiva sono:

ostruzione portale intraepatica (cirrosi epatica, cirrosi biliare, sclerosi postepatitica, emocromatosi, occlusione delle vene epatiche);

ostruzione portale extraepatica (trombosi, stenosi, atresia, aneurisma, compressione estrinseca della porta e della vena splenica);

stasi cronica cardiogena.

La causa più comune è la cirrosi epatica, nella quale il 70% dei casi presenta s.

Nella s. congestizia la milza può raggiungere il peso di 1 kg, in alcuni casi fino a 3 kg e, nei casi estremi, anche fino a 5 kg. L'ingrossamento della milza è dovuto a incremento della componente fibrovascolare, con proliferazione dei macrofagi e dei fibroblasti, ispessimento della trama trabecolare e ispessimento dei cordoni splenici. Il tasso di rimozione degli eritrociti autologhi trattati con il calore è aumentato nella s. congestizia ed è correlato con il grado dell'ingrossamento splenico.

Da colonizzazione splenica

La presenza nel sangue circolante di cellule staminali pluripotenti e/o di progenitori delle linee emopoietiche è stata messa chiaramente in evidenza in ricerche eseguite in animali da esperimento irradiati con dosi letali, quindi sottoposti a inoculazione di cellule mononucleate, ottenute dal sangue periferico o dal midollo osseo. La ripopolazione del midollo, con ripresa a livelli normali dell'attività emopoietica e linfopoietica nell'animale irradiato, si verifica con entrambe le popolazioni cellulari trapiantate. Questo stesso meccanismo di insemenzamento e colonizzazione degli organi emolinfopoietici è responsabile della presenza di *foci* di emopoiesi extramidollare, soprattutto splenica, che si verifica quando si ha aumento delle richieste periferiche (anemie emolitiche, croniche, etc.), e quando il microambiente midollare è alterato e non consente una normale crescita degli elementi emopoietici (mielofibrosi); infatti, l'aumento del volume della milza nella mielosclerosi (che può raggiungere anche il peso di 5 kg) è conseguente all'aumento del contenuto di elementi emopoietici in quest'organo, cioè in questa emopatia esiste un'emopoiesi extramidollare, intrasplenica. Infatti, all'esame istologico si osservano cellule emopoietiche infiltranti la polpa rossa: cellule delle linee eritrocitica, granulocitica, megacariocitica sono presenti a vari stadi di maturazione, sia nei cordoni, sia nei seni.

Nel sangue periferico di pazienti con mielosclerosi è stato osservato un aumento delle cellule progenitrici G/M-CFU-c ed E-BFU-c. La milza sembra essere la sede di produzione di queste cellule progenitrici, che in molti casi svolgono funzione emopoietica vicariante. La eritropoiesi splenica è una caratteristica costante della mielofibrosi: essa è considerata un requisito diagnostico per differenziare la mielofibrosi dalla policitemia vera, in cui non si verifica eritropoiesi splenica.

Il meccanismo della colonizzazione mieloide intrasplenica è responsabile anche dell'aumento del volume della

by Google

nella proliferazione leucemica. Infatti l'ingrandimento della milza nelle malattie neoplastiche delle linee granulocitica o linfocitica è connesso con la circolazione delle cellule di tali linee maligne, con conseguente loro infiltrazione (*homing*) e colonizzazione (invasione) negli organi extramidollari, soprattutto nella milza.

Nella leucemia mieloide cronica vi è un netto incremento del numero delle cellule progenitrici a orientamento granulocitico-macrofagico (G/M-CFU-c). È stato osservato che il numero delle G/M-CFU-c è 100 volte più elevato nella vena splenica rispetto al numero di tali cellule presenti nel sangue venoso periferico. Inoltre, la splenectomia causa una marcata riduzione del numero delle G/M-CFU-c circolanti. La proliferazione leucemica nella milza si presenta all'esame istologico con l'infiltrazione di cellule leucemiche o linfomatose nella polpa rossa e nei seni, con sostituzione della polpa bianca.

Da tesaurismosi istiocitaria e stromale

Le malattie che si accompagnano ad accumulo abnorme di sostanze metaboliche nel citoplasma degli istiociti, o alla proliferazione neoplastica di questi elementi (malattia di Gaucher, malattia di Neuman-Pick, istiocitosi X, malattia di Tangier, sindrome di Hurler) presentano, con elevata frequenza, s. di grado elevato. Tale risultato è dovuto ad accumulo di grossi istiociti schiumosi, carichi di svariate sostanze metaboliche, nella polpa rossa e nella polpa bianca.

Da accrescimento asimmetrico congenito o acquisito

Malformazioni vascolari congenite, cisti congenite o acquisite, nonché tumori non emopoietici, possono provocare un ingrossamento, talora cospicuo, localizzato e asimmetrico, della milza. L'ipersplenismo accompagna con frequenza limitata queste patologie: quando è presente, è dovuto all'ostacolato flusso ematico, conseguente alla massa neoformata, o all'incremento dell'attività fagocitica, causata dall'aumento dei prodotti della necrosi cellulare. Anche l'accumulo di sostanza amiloide nella milza, che si verifica nell'amiloidosi primaria e nella secondaria, comporta un aumento di volume della milza di grado notevole e una conseguente iperattività fagocitica.

CLASSIFICAZIONE E QUADRI PATOLOGICI DELLE SPLENOMEGALIE

L'ingrossamento della milza accompagna numerosi disordini di natura infiammatoria, emolitica, circolatoria, metabolica, neoplastica e a genesi congenita. Nella tab. III sono raggruppate, su basi etiopatogenetiche, le principali malattie nelle quali, con frequenza elevata, è presente s. Nella stessa tab. III sono indicati i meccanismi attraverso i quali si produce l'ingrossamento della milza nelle varie malattie.

Disordini infiammatori

L'ingrossamento acuto della milza (tumore splenico acuto), che si sviluppa in concomitanza con varie infezioni e con processi infiammatori, deriva dall'aumento delle attività spleniche di difesa. Un aumento del bisogno del sangue periferico di una sua clearance da parte della milza (batteri, protozoi, cellule danneggiate, etc), può determinare un aumento del numero delle cellule reticoloendoteliali spleniche e/o stimolarne la produzione anticorpale. L'esaltamento di quest'ultima attività comporta un aumento del numero delle cellule macrofagiche e linfocitarie. La s. che si verifica nelle malattie infettive croniche presenta un particolare interesse diagnostico: infatti il suo quadro clinico può a volte apparire simile a quello di vari disordini ematologici.

Una condizione molto rara è la s. tubercolare: la cosiddetta *tbc primaria della milza*. Essa può venire confusa con la localizzazione splenica di una tbc generalizzata. Accanto alla s., talvolta anche imponente, si possono osservare facile affaticamento e calo ponderale. Tra le alterazioni ematiche più frequenti possono rilevarsi anemia, leucopenia e anche trombocitopenia.

La *malaria* è causa ben conosciuta e comune di s.: qui l'ingrossamento splenico può raggiungere valori molto elevati. Alla sezione di taglio, la milza presenta colorito blu-ardesia. All'esame istologico è riscontrabile marcata iperplasia macrofagicolinfocitaria. L'anemia che si associa, per la maggior parte dei casi, deriva da sequestro di emazie nella milza ingrossata e da aumentato volume plasmatico. La massa dei globuli rossi è spesso normale, anche quando la loro sopravvivenza è raccorciata. È possibile che in pazienti affetti da malaria cronica, anche se gravemente anemici, non coesista itterizia. Per contro, numerosi di questi casi presentano leucopenia e trombocitopenia, mentre può essere difficile il riscontro del parassita.

La *leishmaniosi* s'accompagna a s. cospicua e presenta febbre irregolare, anemia e leucopenia. È possibile la presenza di una linfoadenopatia, anche quale sintomo primario e principale. L'anemia è normocitica e la leucopenia interessa tutti i tipi cellulari, ma specialmente i neutrofili. La diagnosi viene effettuata in base alla dimostrazione del protozoo, *Leishmania donovani*, nei monociti del sangue periferico, ma più spesso nelle cellule istiomonocitiche del puntato midollare e/o splenico.

Nella mononucleosi infettiva la milza ingrossata è intensamente ricca di immunoblasti, concentrati soprattutto nella polpa rossa. Tali linfociti immunologicamente attivati tendono a infiltrare le trabecole e la capsula, fino a causare, eccezionalmente, la rottura spontanea della milza.

Infine, un'elevata iperplasia dei follicoli e dei centri germinativi della milza può verificarsi anche in casi di infezione sistemica prolungata, in casi di malattie autoimmuni, in pazienti dializzati, etc.

Disordini ematologici

Anemie emolitiche congenite

Il ruolo condizionante della milza nel determinismo dell'iperemolisi in queste emopatie è più esplicito che in ogni altra malattia. L'esame istologico convalida questo condizionamento, dimostrando intensa congestione della polpa, che è dovuta a un tempo di transito dei globuli rossi nella milza assai prolungato. La splenectomia attenua notevolmente l'iperemolisi, in alcune forme (sferocitosi ereditaria) fino alla guarigione clinica.

Dal momento che pH e concentrazione di glicoso nella polpa splenica sono bassi, i globuli rossi dei pazienti con sferocitosi sono sottoposti a stress metabolico, con deplezione di ATP: ne può derivare una accelerata perdita degenerativa di materiale di membrana dallo sferocito. Le emazie ristagnanti nella polpa hanno fragilità osmotica aumentata, elevato contenuto di Na^+ e basso contenuto di K^+, ridotta deformabilità. Non è quindi sorprendente che la sopravvivenza degli sferociti sia accorciata, e che essa ritorni alla norma dopo l'ablazione della milza.

Nell'*ellissocitosi ereditaria* probabilmente il meccanismo di distruzione degli eritrociti è simile a quello della sferocitosi ereditaria. Qui si tratta però di alterazioni più lievi, per cui, di solito, la splenectomia non si rende necessaria.

Il denominatore comune nelle *enzimopatie eritrocitarie* è un'impossibilità di generare ATP in quantità sufficiente alle necessità energetiche. Tale carenza costituisce la base fisiopatologica dell'emolisi prematura. I reticolociti e i globuli rossi maturi, carenti di piruvatochinasi, dovrebbero dipendere dalla fosforilazione ossidativa per mantenere un livello adeguato di ATP. Ma, poiché l'ambiente sfavorevole della polpa splenica danneggia notevolmente la suddetta fosforilazione ossidativa, la diminuzione dell'ATP non può essere corretta, per cui la deformabilità eritrocitaria è ridotta. Avviene inoltre, specialmente nella milza, una marcata distruzione dei reticolociti, dovuta alla loro maggiore adesività rispetto a quella dei globuli rossi. La splenectomia migliora il livello emoglobinico nella maggior parte dei pazienti: ciononostante, poiché l'enzimopatia eritrocitaria perdura anche dopo l'asportazione della milza, è evidente come la fragilità eritrocitaria permanga invariata.

Nel portatore eterozigote le *emoglobine instabili* sono causa frequente di anemia emolitica. In queste eritropatie si riscontrano, in sede intracellulare, corpi di Heinz, che costituiscono i precipitati dell'emoglobina instabile. I corpi di Heinz aderiscono lassamente alla membrana dei globuli rossi con legami idrofobici: essi sono causa di deformabilità cellulare ridotta. Tali corpi inclusi e la membrana a cui sono adesi vengono rimossi dalla milza: ne rimane un globulo rosso danneggiato, con vitalità ridotta.

Nella *malattia drepanocitica*, la falcizzazione delle emazie è il punto focale per la spiegazione dell'iperemolisi. Ripetute falcizzazioni-defalcizzazioni, in rapporto a variazioni della tensione d'ossigeno, causano la perdita di porzioni della membrana eritrocitaria. Ciò porta alla produzione di drepanociti irreversibili, che sono più suscettibili alla lisi rispetto ai globuli rossi con normale forma a disco. Ne consegue emolisi, sia intravascolare che extravasale, cui partecipa l'attività splenica. È infatti risultato che, nei malati di anemia drepanocitica, l'emivita dei globuli rossi marcati con ^{51}Cr migliora notevolmente dopo splenectomia.

Nell'omozigosi *β-talassemica*, lo squilibrio delle catene globiniche è causa di aggregati di catene alfa, la cui sintesi si svolge normalmente. Questi aggregati precipitano entro il citoplasma e danneggiano la membrana cellulare, causando così distruzione eritrocitaria prematura. Questi eritrociti rigidi sono incapaci di penetrare nelle fini fessure dell'endotelio del midollo osseo e quindi di attraversarlo. Inoltre, tali eritrociti circolanti rigidi, sfuggiti alla distruzione midollare, sono incapaci di superare il passaggio attraverso la milza, dove vanno incontro a ulteriore danno metabolico e meccanico.

Anemie emolitiche acquisite

Il successo potenziale della splenectomia nell'*anemia emolitica da anticorpi caldi* convalida l'importante ruolo che la milza può svolgere in questo gruppo di malattie. Tuttavia, nel 40% dei casi, la dipendenza dell'emolisi dalla milza non risulta dimostrabile.

Gli anticorpi caldi che rivestono gli eritrociti causano la loro distruzione intrasplenica. Poiché i macrofagi e i monociti del sangue hanno recettori specifici per il frammento Fc delle IgG, le emazie ricoperte con anticorpi aderiscono alla superficie dei macrofagi e tale adesione risulta in un rapido danno alla membrana eritrocitaria. Ne consegue perdita di superficie e deformazione dei globuli rossi, che diventano sferici e si frammentano. L'asportazione della milza può risultare vantaggiosa sia per l'eliminazione di un'importante sede di produzione di anticorpi, sia per la rimozione del filtro splenico.

Neutropenia e pancitopenia splenica primaria

La *neutropenia splenica primaria* è caratterizzata da febbre, ingrossamento della milza con frequente dolore in sede splenica, midollo osseo normale o iperplastico. La milza è palpabile nel 70% circa dei casi, e l'entità dell'ingrossamento splenico può variare da modesta a marcata.

Nei pochi casi descritti le manifestazioni sono acute, subacute, o croniche: in alcuni casi esse sono ricorrenti. Infezioni e ulcerazioni orali sono frequenti. La splenectomia produce la scomparsa di tutti i sintomi e la ricaduta è rara. Le milze asportate mostrano spiccato aumento numerico degli istiociti, per lo più in fagocitosi di granulociti: di conseguenza, il disordine viene attribuito all'eccessiva distruzione di neutrofili da parte della milza. La malattia è più frequente nelle donne che negli uomini.

La *pancitopenia splenica primaria*, la cui etiologia è pure sconosciuta, presenta manifestazioni cliniche piuttosto vaghe e varie; anch'esse possono essere acute, subacute, o croniche, potendo comparire e decorrere in un arco di tempo variante da qualche settimana a molti anni. I sintomi consistono in: astenia, palpitazione cardiaca, febbre, vaga dolenzia alle estremità, talora ulcere orali e/o alle estremità. La s. è frequente, mentre la megalia dei linfonodi è di solito minima o assente, ma a volte spiccata, tanto da giustificare il sospetto di linfoma. Infine, a volte sono rilevabili segni di modesto aumento della distruzione eritrocitaria, con aumento del tasso reticolocitario.

Splenomegalia idiopatica

La *s. idiopatica non tropicale* si presenta con quadro clinico di anemia, neutropenia, trombocitopenia e s. cospicua. La splenectomia migliora le condizioni ematologiche in un elevato numero di casi. Alcuni di questi pazienti presentano (o successivamente sviluppano) un linfoma. Sembra tuttavia accertata l'esistenza di casi che non hanno mai presentato evidenza di linfoma, anche dopo osservazione prolungata, giustificando così la denominazione di *s. idiopatica*.

Malattie neoplastiche

Nella *metaplasia mieloide agnogenetica*, con mielosclerosi, è presente cospicuo ingrossamento della milza. Generalmente, nella polpa rossa esiste marcata infiltrazione di precursori degli eritrociti, dei granulociti e delle piastrine. Spesso sono presenti nuclei nudi di megacariociti, che risultano ipercromici, iperlobati, di aspetto bizzarro. Questo grado così elevato di panmetaplasia permette di distinguere la metaplasia mieloide agnogenetica dall'infiltrazione splenica di tessuto mieloide della leucemia mieloide cronica e dall'emopoiesi extramidollare secondaria ad anemia cronica.

La s. è la regola nella *mielofibrosi*, nella quale la milza può raggiungere la fossa iliaca e riempire, virtualmente, l'addome. Tale s. può inoltre contribuire, mediante diversi meccanismi, al determinismo dell'anemia nella mielofibrosi. Infatti, l'ingrossamento splenico riduce la durata di vita delle emazie, dal momento che la sopravvivenza eritrocitaria può ritornare a livello normale dopo splenectomia. Inoltre, la s. può produrre un'anemia «relativa», provocando aumento del volume plasmatico e formazione di *pool* di energia, conseguente all'intrappolamento di un'aliquota della massa eritrocitaria.

In altri disordini mieloproliferativi, quali la *policitemia vera* e la *trombocitemia essenziale*, come pure in alcuni casi di sindrome mielodisplastica (ad es., leucemia mielomonocitica cronica), la s. si verifica con frequenza elevata. I suoi meccanismi patogenetici, e le sue conseguen-

ze sulla crasi ematica, sono sovrapponibili a quelli descritti per la metaplasia agnogenetica.

Le *leucemie*, soprattutto le forme croniche, e i *linfomi*, rappresentano malattie in cui la s. svolge un importante ruolo diagnosticoclinico. Nelle leucemie acute linfoblastiche si ha frequentemente s. di grado medio-lieve, mentre in quelle mieloblastiche l'ingrossamento della milza è meno frequente.

Nella *leucemia mieloide cronica*, la grandezza della milza varia in rapporto allo stadio della malattia e al trattamento terapeutico. In casi estremi, essa può raggiungere il peso di oltre 5 kg. Nei pazienti non trattati, la polpa rossa è infiltrata diffusamente da cellule della serie granulocitica in vari stadi di maturazione. È sorprendente come spesso, in queste milze, vi sia ancora un buon residuo di polpa bianca.

La sequenza delle alterazioni che hanno luogo nella leucemia granulocitica cronica tende a essere ordinata. Partendo da una singola cellula staminale pluripotente che ha subito la trasformazione leucemica, la proliferazione neoplastica sostituisce gradualmente l'emopoiesi normale, riempiendo le cavità delle ossa lunghe, anche nelle aree occupate normalmente da tessuto adiposo. I granulociti aumentano di numero in maniera esponenziale, e tale aumento s'accompagna alla comparsa in circolo di precursori e anche di progenitori di questa serie. La milza comincia a ingrossare e diventa palpabile quando il numero dei granulociti (maturi e immaturi) raggiunge valori superiori a 50×10^9/l. In seguito inizia l'anemizzazione, sia per riduzione dell'eritropoiesi midollare, sia per il *pooling* splenico.

Nella maggioranza dei casi di *leucemia B-linfocitica* cronica, la malattia è caratterizzata da linfocitosi lentamente progressiva. L'ingrossamento del fegato, della milza e dei linfonodi avviene dopo anni, quando si raggiungono il 3° e il 4° stadio. Meno del 5% di tutti i casi di questa leucemia appartengono alla forma splenomegalica pura. Quando il progressivo ingrossamento splenico avviene senza ingrossamento dei linfonodi, la prognosi è migliore.

Nella *leucemia prolinfocitica*, l'interessamento splenico avviene in modo caratteristicamente precoce. Per contro, l'ingrossamento linfonodale è assente o modesto, eccetto che in fase terminale. Per questa tendenza alla s. precoce, si è ipotizzato che la leucemia prolinfocitica sia una malattia splenica. Contro tale interpretazione, sta il fatto che la splenectomia non è curativa.

Le cellule della leucemia prolinfocitica differiscono da quelle della cronica, in quanto esse dimostrano un nucleolo ben evidente. L'esame istologico della milza permette di rilevare ingrossamento della polpa bianca e infiltrazione di quella rossa. Vi è una marcata zonazione dei corpuscoli di Malpighi, che talvolta è però osservabile anche nella leucemia linfocitica cronica: non esiste ancora una sicura spiegazione di questo comportamento. Studi in animali da esperimento suggeriscono che i macrofagi della zona marginale «intrappolino» cellule grandi e «viscose» e impediscano la loro migrazione nel centro del corpuscolo.

La *leucemia a cellule capellute* (*hairy cell leukemia*) è una malattia dovuta a proliferazione neoplastica dei B-linfociti. La maggior parte dei pazienti si presenta con sintomi che derivano dalla pancitopenia, dovuta a vari gradi di insufficienza midollare e all'ipersplenismo conseguente all'infiltrazione splenica da parte delle cellule leucemiche. La splenectomia viene eseguita sia a scopo terapeutico, sia come procedura diagnostica.

Il modello d'infiltrazione delle cellule capellute è tipicamente leucemico. La polpa rossa è diffusamente infiltrata, con cancellazione della polpa bianca. Le cellule sono relativamente piccole, con nuclei dalla cromatina dispersa e contenenti piccoli nucleoli. Il rapporto nucleocitoplasmatico è basso e raramente tali cellule si presentano in mitosi. Un altro aspetto caratteristico è dato dalla presenza, nella polpa rossa, di *pools* di globuli rossi fiancheggiati da cellule capellute, che formano pseudolaghi e seni. La diagnosi citoistologica della leucemia a cellule capellute può essere confermata dalla reazione della fosfatasi acida tartratoresistente sui preparati per striscio e/o per apposizione.

Nel *morbo di Hodgkin*, la splenectomia è stata largamente usata come procedura di routine nella stadiazione della malattia e i relativi rilievi hanno permesso di osservare che esiste una frequente, ma non costante, correlazione tra l'entità della megalia splenica e la presenza d'infiltrazione hodgkiniana. Milze ingrandite possono infatti risultare indenni, mentre milze di dimensioni normali possono essere sede di infiltrazione specifica. Questa può variare da un focolaio singolo a numerosi noduli. Le prime lesioni avvengono nel corpuscolo malpighiano, generalmente nella zona marginale.

I *linfomi non-Hodgkin* primitivi della milza — come anche il morbo di Hodgkin splenico primario — sono rari, essi rappresentano solo l'1% di tutti i linfomi. Al contrario, la milza è interessata, assieme alle altre sedi, in circa il 50% dei linfomi non-Hodgkin. L'alta frequenza con cui la milza è interessata in questo tipo di linfoma va posta in relazione con l'elevata frequenza (40-80%) di interessamento del midollo osseo, osservabile già al momento della diagnosi, tanto che il 25% dei pazienti presenta un quadro leucemico. Nella milza, gli infiltrati neoplastici si possono presentare come: *a*) infiltrazione e ingrossamento dei corpuscoli del Malpighi; *b*) infiltrazione e ingrossamento dei corpuscoli del Malpighi, con infiltrazione della polpa rossa; *c*) infiltrazione massiva della polpa rossa, con cancellazione della polpa bianca (fig. 5).

I linfomi non-Hodgkin di riscontro più comune in Europa e negli U.S.A. sono quelli centroblastici-centrocitici. In queste neoplasie i corpuscoli del Malpighi sono interessati più o meno intensamente. Questa variabilità si correla direttamente con la grandezza della milza. Il linfoma centroblastico-centrocitico è

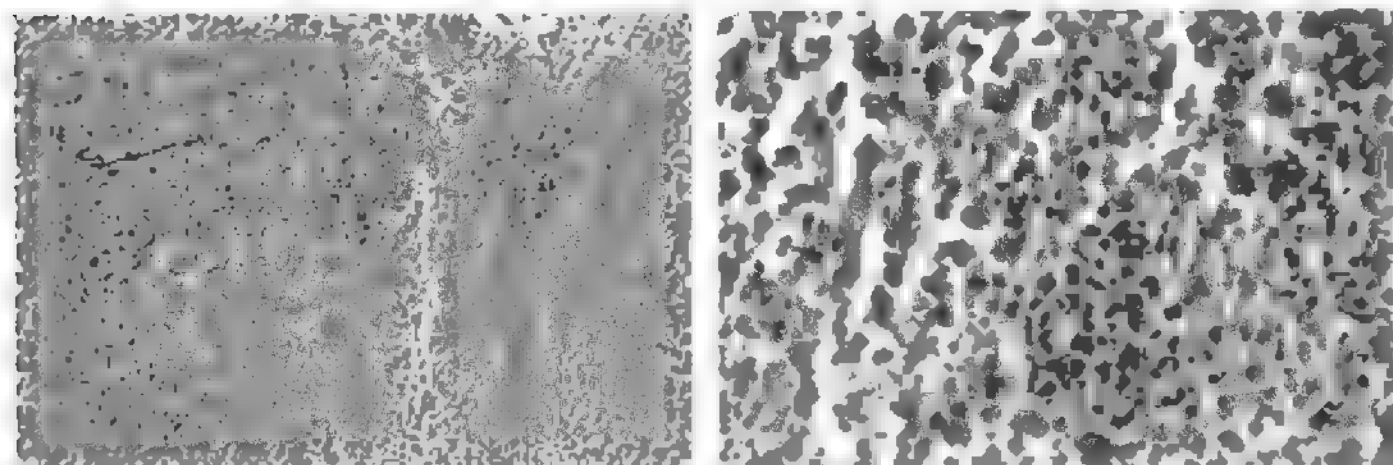



Fig. 5. Milza di donna di 52 anni affetta da linfoma primitivo splenico (linfoma non-Hodgkin centrocitico). *A sinistra*, completo sovvertimento della struttura splenica per proliferazione diffusa di elementi linfoidi. (Colorazione con ematossilina-eosina; ingrandimento 20×). *A destra*, stesso materiale della figura precedente a più forte ingrandimento. (Colorazione con ematossilina-eosina; ingrandimento 800×).

considerato una neoplasia della polpa bianca, benché non sia rara la presenza delle caratteristiche cellule anche nella polpa rossa.

Il termine *istiocitosi maligna* si riferisce a un disordine caratterizzato da proliferazione neoplastica di istiociti e di loro progenitori. La condizione è generalmente sistemica, sebbene siano stati descritti 4 casi limitati alla milza. I pazienti presentano febbre, malessere e anemia. L'adenopatia e l'epatosplenomegalia sono comuni. Il sangue periferico dimostra spesso eritropenia, leucopenia, trombocitopenia.

L'esame microscopico accurato degli aspirati midollari è spesso sufficiente per accertare la diagnosi: tuttavia, in alcuni casi, si è resa necessaria la biopsia del fegato e dei linfonodi e, occasionalmente, la splenectomia. Carattere distintivo della proliferazione degli istiociti maligni è la loro attività eritrofagocitica. Questo reperto, insieme a quelli ottenibili mediante reazioni immunoistochimiche, permette la diagnosi differenziale tra l'istiocitosi maligna e altre neoplasie. Tuttavia, è bene tenere presente che macrofagi in eritrofagocitosi possono riscontrarsi anche in varie leucemie e linfomi, come pure in casi di infezioni batteriche e virali (sindrome emofagocitica).

Nell'*istiocitosi blu-mare*, intesa come disordine primitivo, il quadro splenico è simile a quello della porpora trombocitopenica idiopatica. Tuttavia, l'istiocitosi interessa anche il midollo osseo, il fegato, i polmoni e il S.N.C.

Disordini circolatori

L'ipertensione venosa passiva cronica, delle vene portali o spleniche, porta alla s. congestizia: le malattie che possono causare la s. congestizia sono riportate nella tab. III. Tra di esse, la più frequente è la cirrosi di origine portale: nel 70% di tali casi, si sviluppa s. Seguono le altre forme di cirrosi epatica, nonché la trombosi, la stenosi e l'occlusione estrinseca delle vene porta e/o splenica. La durata dell'ipertensione venosa costituisce un fattore causale di importanza maggiore dell'entità della pressione stessa.

La s. congestizia raggiunge mediamente il peso di 900 g, con estremi superiori fino a 3 kg. L'aumento del peso della milza è conseguenza della proliferazione fibrovascolare, che porta ad aumento numerico dei macrofagi e dei fibroblasti, ad ampliamento dei cordoni splenici e ad assottigliamento dello scheletro trabecolare. Nonostante l'ostruzione venosa, il flusso totale di sangue tende a essere superiore alla norma: ciò può risultare sufficiente per l'aumento significativo dell'ipertensione portale. Nella s. congestizia, il tasso di rimozione dal circolo di emazie autologhe trattate al calore è aumentato. Tale fenomeno si correla bene con il grado di ingrossamento della milza, ma non con l'entità della pressione venosa portale.

Disordini ad accumulo stromale

Le *tesaurismosi lipidiche* (malattia di Gaucher, di Niemann-Pick, di Tay-Sachs) costituiscono un gruppo di malattie caratterizzate dall'accumulo abnorme di lipidi conseguente ad anomalie genetiche degli enzimi che interferiscono sul metabolismo dei grassi nelle cellule istiocitarie di tutti i tessuti. Le sostanze tesaurizzate sono glicocerebrosidi (ceramidi), sfingomieline e galattocerebrosidi, rispettivamente per le malattie di Gaucher, di Niemann-Pick e di Tay-Sachs. L'accumulo di tali sostanze avviene principalmente negli istiociti, o più genericamente nelle cellule del sistema reticoloendoteliale, con conseguente megalia della milza e del fegato. Caratteristici sono gli istiociti della malattia di Gaucher e della malattia di Niemann-Pick, a causa del loro citoplasma ampio, che presenta aspetto schiumoso (*foam cells*).

Nella *sindrome di Hurler* si accumulano mucopolisaccaridi acidi che si depositano principalmente nei connettivi dei vari tessuti e nell'encefalo. I pazienti affetti dalla sindrome di Hurler possono a volte presentare s.

La *malattia di Hand-Schüller-Christian*, il *granuloma eosinofilo* e la *malattia di Letterer-Siwe* rientrano nel gruppo delle istiocitosi X. Si tratta di forme di natura incerta (di qui la definizione di istiocitosi X): in comune hanno l'accumulo di eosinofili e soprattutto di istiociti carichi di colesterolo. L'ipotesi che vede queste malattie riunite in un gruppo unico (benché siano molto diverse tra loro per gravità di manifestazioni cliniche e per diversità di localizzazione della lesione), si basa anche sull'esistenza di forme intermedie, di passaggio, tra una malattia e l'altra. La megalia splenica è preminente nella malattia di Hand-Schüller-Christian e in quella di Letterer-Siwe: essa è dovuta all'accumulo dei caratteristici istiociti, con abbondante citoplasma schiumoso.

Nell'*amiloidosi* la milza è coinvolta frequentemente, sia nelle forme primitive, sia in quelle secondarie. Nella forma primitiva (che presenta basi eredofamiliari), l'ingrossamento splenico è meno pronunciato rispetto a quanto avviene nella secondaria. L'amiloide, costituita da proteine a struttura fibrillare frammiste a immunoglobuline, si deposita principalmente nella parete arteriosa. La sostanza amiloide di questi casi di amiloidosi primitiva non dà positività alle reazioni specifiche, come invece avviene per l'amiloide secondaria. È pertanto necessario che la diagnosi istologica sia confermata dall'evidenza clinica.

L'amiloidosi secondaria della milza si verifica in presenza di infezioni croniche purulente (osteomielite, empiema, etc.) e di infezioni granulomatose croniche (tbc, lebbra, etc.). Compare inoltre amiloidosi nell'artrite reumatoide, nella colite ulcerosa e in alcuni tipi di neoplasia (mieloma, macroglobulinemia). L'interessamento della milza può presentarsi sotto gli aspetti «focale» o «diffuso». Il primo è dato dalla presenza di numerosi *foci* isolati di sostanza amiloide, del diametro di 2-3 mm: essi risultano sparsi nel contesto della polpa splenica e sembrano sostituire i follicoli linfatici. La disposizione diffusa è dovuta all'accumulo massivo di amiloide lungo i cordoni splenici, mentre i follicoli risultano talora conservati.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE

Lo studio strumentale dell'immagine e delle funzioni della milza può oggi fornire informazioni di importanza primaria. Le indagini condotte con metodi strumentali permettono infatti di rilevare l'esistenza di asplenia, di valutare la funzione splenica nel suo insieme, di monitorare la milza dopo terapia o dopo traumi, di riconoscere l'esistenza di emopoiesi splenica, di valutare l'entità della distruzione di eritrociti-leucociti-piastrine, di riconoscere la presenza di tumori endosplenici, di rilevare possibili fenomeni di rigenerazione splenica dopo atrofia dell'organo o dopo la sua rimozione.

Le principali tecniche della semeiotica funzionale e radiologica della milza sono state già esposte (v. MILZA).

In questa sede ricordiamo soltanto che la *scintigrafia splenica* costituisce la tecnica più largamente impiegata per lo studio della milza. Essa è di esecuzione relativamente facile, non è traumatica, ma comporta l'introduzione di materiale radioattivo nel paziente.

Inoltre l'impiego di eritrociti marcati con ^{51}Cr, di granulociti o di piastrine marcate con ^{111}In permette di otte-

nere utilissime informazioni sulla cinetica di tali cellule e sul loro tempo di transito nella milza in condizioni fisiologiche e in vari stati patologici.

L'*ecografia* permette invece di rilevare accuratamente i bordi splenici, di valutare l'entità di una s., di esaminare la struttura interna dell'organo e quindi di riconoscere la presenza di eventuali formazioni intraspleniche (cisti, etc.).

L'introduzione della *tomografia computerizzata a raggi X* (CT) ha rivoluzionato la resa dell'immagine radiologica e ha stimolato altri campi di studio come la risonanza magnetica nucleare. Le stesse indagini con radionuclidi se ne sono avvantaggiate e oggi forniscono immagini di molto maggiore risoluzione.

La CT fornisce una rappresentazione molto accurata dell'anatomia della milza e della sua relazione con altri organi importanti come fegato e reni. Possono così venire identificate milze lobulate o accessorie e gli ascessi subcapsulari. L'uso di materiale di contrasto come tracciante della funzione splenica è limitato, ma alcune misurazioni della funzione possono essere eseguite direttamente. Gli studi CT della milza si sono perciò concentrati sulla determinazione della grandezza e della forma dell'organo nello studio di lesioni da traumi, nel riconoscimento e nella localizzazione di alterazioni benigne e maligne. Questo studio non è invasivo, non è traumatizzante e non comporta tempi lunghi. Tuttavia, il paziente subisce una dose significativa d'irradiazione. Un altro aspetto negativo è dato dal costo dell'apparecchiatura, tanto per il suo acquisto quanto per la sua gestione.

La *tomografia a risonanza magnetica nucleare* offre un metodo d'indagine non invasivo, senza conseguenze stabili d'irradiazione, né altro danno per il paziente, ed è di esecuzione assai semplice. Essa fornisce un dettaglio d'immagine relativamente fine e, in tre dimensioni, un certo numero di parametri correlati alla funzione, potenzialmente sensibili a modificazioni patologiche. La tecnica si è già dimostrata particolarmente valida nello studio della fisiologia e della patologia cerebrali nonché nello studio del midollo spinale. Nessun ruolo le è stato finora assegnato nella riproduzione di immagini spleniche.

Accanto ai metodi di visualizzazione della milza summenzionati, si devono ricordare anche le tecniche di studio che utilizzano l'*angiografia*, quali la *splenoportografia* e l'*angiografia* selettiva. Queste indagini radiologiche si sono rivelate utili per differenziare le formazioni cistiche, o altre anomalie congenite della milza dai tumori degli organi vicini, oltre che nello studio dello stato del circolo portolienale.

INDICAZIONI ALLA SPLENECTOMIA

La splenectomia può trovare indicazioni esclusivamente terapeutiche, essere cioè eseguita per influenzare favorevolmente il decorso della malattia, come anche può venire praticata a scopo diagnostico-terapeutico, come nel caso della stadiazione dei linfomi (tab. IV).

Una citopenia persistente nei *linfomi maligni* può derivare dagli effetti combinati dell'ipersplenismo, dell'aumentato volume plasmatico, dell'infiltrazione midollare di cellule linfomatose con conseguente riduzione dell'emopoiesi normale; infine, dal danno midollare conseguente al trattamento antiblastico. Il contributo della s. al determinismo della citopenia può essere provato soltanto dall'esito della splenectomia. Tale citopenia ematica viene migliorata dalla splenectomia nella maggioranza dei casi di linfoma o di leucemia linfocitica cronica, in cui esiste ipersplenismo.

TAB. IV. DISORDINI SPLENOMEGALICI PER I QUALI SI PONE L'INDICAZIONE PER LA SPLENECTOMIA

Splenectomia terapeutica	Splenectomia diagnostico-terapeutica
Sferocitosi ereditaria	Splenomegalia idiopatica
Ellissocitosi ereditaria	Iperpiressia idiopatica
Emoglobinopatie (talassemia *maior*, drepanocitosi)	Cisti congenite: mesoteliali; squamose
Anemia emolitica autoimmune	Cisti acquisite: traumatiche; parassitarie (echinococco)
Porpora trombocitopenica idiopatica	Alterazioni vascolari congenite: emangiomi; linfangiomi
Leucemie croniche	Neoplasie primitive non ematologiche
Linfomi primitivi	Linfoma di Hodgkin (diagnosi di stadio)
Sindrome di Felty	Linfoma non-Hodgkin (diagnosi di stadio)
LES	
Tesaurismosi	
Splenomegalia congestizia	
Sarcoidosi	

La *leucemia a cellule capellute* (*hairy cell leukemia*) si presenta generalmente con ipersplenismo: il 92% dei casi presenta milza palpabile. L'infiltrazione di cellule capellute nella milza accresce il tempo di transito delle normali cellule ematiche attraverso l'organo, provocandone la distruzione prematura. L'asportazione della milza migliora il quadro clinico della malattia, sia perché annulla l'ipersplenismo, sia perché rimuove una massa cospicua della componente neoplastica.

Nella *leucemia mieloide cronica*, la splenectomia era stata proposta nel tentativo di rimuovere la sede di cloni abnormi dopo il trattamento con busulfano col presupposto di poter ottenere una maggior sopravvivenza degli elementi figurati del sangue e di evitare le crisi blastiche. Purtroppo, la relativa sperimentazione clinica non ha confermato tali premesse teoriche, mostrando che la splenectomia non comporta nessun beneficio, sia nei riguardi della durata della sopravvivenza, sia nei riguardi della prevenzione delle crisi blastiche. La splenectomia può tuttavia trovare indicazione in singoli casi con evidente ipersplenismo nei quali esistono trombocitopenia e/o eritropenia, e dove si può dimostrare che esse sono dovute ad accorciamento dell'emivita delle piastrine e/o degli eritrociti.

La s. che accompagna la *mielosclerosi* è solitamente imponente. La milza, pur diventando la sede principale di emopoiesi extramidollare, può tuttavia causare un aumento anche notevole della distruzione degli eritrociti e delle piastrine, a seguito della produzione di *pools* di questi elementi. Inoltre, per le sue dimensioni cospicue, la milza megalica può essere sede di infarti più o meno frequenti, con conseguente perisplenite, nonché causare diversi disturbi meccanici da compressione degli organi vicini. Queste situazioni possono a volte giustificare la splenectomia che può condurre a vantaggi indubbi, anche se la valutazione retrospettiva della casistica non ha dimostrato differenze significative in termini di sopravvivenza tra i pazienti splenectomizzati e quelli non splenectomizzati.

L'associazione tra *artrite reumatoide cronica, s. e neutropenia* è indicata come *sindrome di Felty*. Quando la neutropenia è severa, vi è rischio di infezioni ricorrenti: in tali casi la splenectomia trova una sua indicazione. Ne consegue infatti aumento numerico dei granulociti, che si mantiene nel tempo nel 50% circa dei casi.

La maggior parte delle *anemie emolitiche* da difetto corpuscolare si avvantaggia dalla splenectomia. Tutti i casi di sferocitosi ereditaria sono corretti dall'asportazione della milza, per quanto eventuali splenuncoli non ben ricercati, e quindi non rimossi, possano poi ipertrofizzarsi e così condurre a ricadute.

Nella β-talassemia omozigote, la s. si sviluppa invariabilmente in tutti i casi non trattati. Gli orientamenti terapeutici attuali, che prevedono di mantenere il tasso emoglobinico al di sopra di 10 g/dl, convalidano l'opportunità della splenectomia in tali casi, anche per ridurre le richieste di trasfusioni. In genere, si giudica che la milza debba essere asportata quando la richiesta di trasfusione ecceda 250 ml/kg/anno.

Nell'*anemia drepanocitica*, la s. è presente già a 18 mesi di età. Con l'avanzare dell'età, i ripetuti infarti splenici dovuti a falcizzazione e trombosi endosplenica causano un'«autosplenectomia», per cui l'asportazione della milza è indicata in due sole situazioni, piuttosto rare. La prima è data dal persistere della s. con concomitante ipersplenismo. La seconda è data dalla sindrome da sequestro splenico, in cui si assiste a un improvviso sequestro di sangue nella milza megalica.

Nell'*anemia emolitica autoimmune da anticorpi «caldi»* si ottengono buoni risultati con la splenectomia. Tale beneficio è dovuto al fatto che la milza costituisce la sede principale di distruzione dei globuli rossi coperti da anticorpi, nonché al fatto che, mediante splenectomia, si elimina una grossa sede di produzione degli anticorpi. L'intervento è soprattutto indicato nei casi in cui la terapia steroidea non riesce a controllare l'emolisi.

La *porpora trombocitopenica idiopatica* è frequentemente caratterizzata dalla produzione di anticorpi (IgG) antipiastrine con conseguente fagocitosi piastrinica per l'azione delle cellule del sistema reticoloendoteliale. In questa malattia la milza svolge dunque un duplice ruolo negativo: da un lato essa produce anticorpi antipiastrine; dall'altro, essa distrugge piastrine per iperattività fagocitica. È pertanto biologicamente giustificato che la splenectomia produca una remissione permanente nel 70-80% dei pazienti, anche refrattari agli steroidi. Anche qui eventuali splenuncoli trascurati possono essere causa di ricadute.

Bibliografia

Baccarani M., Corbelli G., Tura S., *Leuk. Res.*, 1981, **5**, 149.
Banti C. S., *Beitr. Pathol. Anat.*, 1898, **24**, 21.
Bishop M. B., *Hum. Pathol.*, 1982, **13**, 334.
Bowdler A. J., *Splenomegaly and Hypersplenism*, in Lewis S. M. ed., *Clinics in Haematology: The Spleen*, 1982, Saunders, Philadelphia, p. 467.
Brozman M., *Acta Anat.* (*Basel*), 1985, **121**, 189.
Christensen B. E., Jonsson V. *et al.*, *Scand J. Haematol*, 1978, **20**, 246.
Christensen B. E., Jonsson V., Videbaek A., *The Spleen in Lymphoproliferative Disorders*, in Lewis S. M. ed., *Clinics in Haematology: The Spleen*, 1982, Saunders, Philadelphia, p. 192.
Coon W. W., World J., *Surgery*, 1985, **9**, 437.
Crosby W. H., *Blood*, 1977, **50**, 643.
Dameshek W., *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1955, **31**, 113.
Dameshek H. L., Ellis L. D., *Surg. Clin. North Am.*, 1975, **55**, 253.
Eibl M., *Prog. Pediatr. Surg.*, 1985, **18**, 139.
Ferrant A., Cauwe F., Michaux J. L., *Br. J. Haematol.*, 1982, **50**, 591.
Galton D. A. G., *The Chronic Leukaemias*, in Hardisty R. M., Weatherall D. J. eds., *Blood and Its Disorders*, 1982, Oxford Blackwell, p. 877.
Goldman J. M., Lu D. P., *Semin. Hematol.*, 1982, **19**, 241.
Hazenberg H. J., Muller C. J., *Diagn. Imag. Clin. Med.*, 1984, **53**, 288.
Karpantin S., Strick N., Siskind G. W., *Br. J. Haematol.*, 1972, **23**, 167.
Koga T., *J. Clin. Ultrasound*, 1979, **7**, 119.
Lampert I. A., Catovsky D., Marsh G. W., *Histopathology*, 1980, **4**, 3.
Lanng Nielsen J., Saks Ø. P. *et al.*, *Acta Chir. Scand.*, 1984, **150**, 469.
Lennert K., *Malignant Lymphomas other than Hodgkin Disease*, 1978, Springer, Berlin.
Lewis S. M., *The Spleen. Solved and Unsolved Mysteries*, in *Clinics in Haematology: The Spleen*, 1982, Saunders, Philadelphia, p. 375.
Mitchell A., Morris P. S., *Surgery of the Spleen*, in Lewis S. M. ed., *Clinics in Haematology*, 1982, Saunders, Philadelphia, p. 252.
Peters A. M., *Splenic Blood Flow*, in Mathie R. T. ed., *Blood Flow Measurement in Man*, 1982, Castle House, Tunbridge Wells, p. 227.
Rappaport H., *The Pathological Anatomy of the Splenic Red Pulp*, in Lennert K., Harmus D. eds., *The Spleen*, 1970, Springer, Berlin, p. 25.
Re G., Casali A. *et al.*, *Haematologica*, 1985, **70**, 283.
Shohet S. B., *N. Engl. J. Med.*, 1982, **306**, 1170.
Sieber G., Breyer H. G. *et al.*, *Immunology*, 1985, **169**, 263.
Spriano P., Baroni G. *et al.*, *Haematologica*, 1986, **71**, 25.
Weiss L., *Blood*, 1974, **43**, 665.
Weiss L., Powell E., Schiffman F. J., *Experientia*, 1985, **41**, 233.

GIOVANNI ASTALDI E ROMANO AIRÒ

SPLENOPORTOGRAFIA E SPLENOMANOMETRIA

F. *splénoportographie et splénomanométrie.* - I. *splenoportography and splenomanometry.* - T. *Splenoportographie und Splenomanometrie.* - S. *esplenoportografía y esplenomanometría.*

SOMMARIO

Splenoportografia

Definizione

Per *splenoportografia* si intende la visualizzazione contrastografica del sistema venoso portale con tecniche angiografiche. Di estrema utilità sia per quanto concerne la diagnosi di pervietà che per l'identificazione di ostacoli al flusso portale epatopeto, la s. è ampiamente impiegata per il corretto inquadramento diagnostico e, soprattutto, nella valutazione preoperatoria di condizioni patologiche epatiche, spleniche, pancreatiche, intestinali o intrinseche al sistema portale.

Anatomia radiografica normale del sistema portale

Il tronco portale è costituito dalla confluenza della vena splenica e della vena mesenterica superiore, riconoscibile radiograficamente a livello del corpo di L1. La vena mesenterica inferiore drena direttamente nella vena splenica pochi centimetri prima della confluenza di quest'ultima nel tronco portale.

I rami venosi mesenterici provengono dalle anse dell'intestino tenue e dal colon destro e hanno un decorso laterale a destra rispetto ai corrispondenti rami arteriosi.

La vena splenica si forma a livello dell'ilo splenico da numerosi rami confluenti. Alla vena splenica affluiscono anche la vena gastroepiploica sinistra, le vene pancreatiche del corpo-coda e la vena gastrica sinistra, che defluisce sul margine superiore con decorso discendente e laterale da sinistra a destra, drenando l'area della giunzione gastroesofagea, importante per la presenza di varici.

Questi rami affluenti sono particolarmente evidenti nella splenoportografia di ritorno venoso dopo iniezione nel tripode celiaco, in condizioni di flusso invertito per condizioni di ipertensione

Digitized by Google

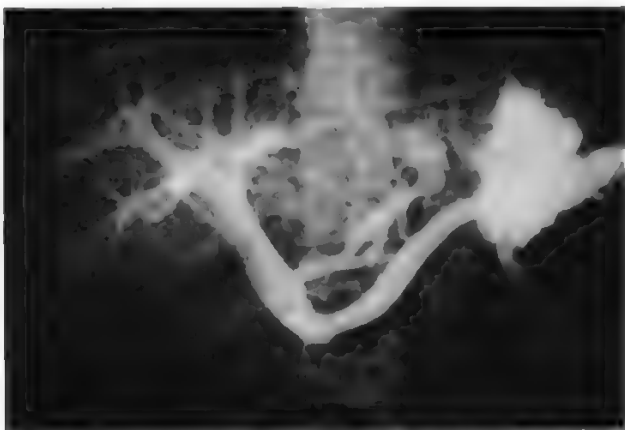



Fig. 1. Splenoportografia per puntura splenica. Iniezione nel parenchima splenico con visualizzazione di stravaso intraparenchimale e ottima opacizzazione dell'asse splenoportale e delle diramazioni intraparenchimali epatiche. Sono evidenti varici gastro-esofagee rifornite dalla vena gastrica sinistra.

portale. Nella splenoportografia per puntura diretta, la loro semplice visualizzazione è sempre indice di flusso invertito e quindi di ipertensione portale.

Il tronco portale principale si porta verso l'ilo epatico con decorso medio-laterale e ascendente. All'ilo esiste la divisione principale in ramo destro e sinistro. Le successive divisioni segmentarie epatiche portano alle più fini ramificazioni intraepatiche e quindi a un'impregnazione parenchimale omogenea. Nella fase di ritorno venoso arteriografico, questa impregnazione si confonde con l'opacizzazione capillare epatica arteriosa. Con l'angiografia digitale è invece possibile identificare un aumento della densità parenchimale in fase venosa tardiva, relativamente a tale impregnazione. Con la splenoportografia per puntura diretta l'opacizzazione parenchimale è esclusivamente relativa all'impregnazione parenchimale venosa.

La parenchimografia venosa è normalmente omogenea e può essere alterata in varie condizioni patologiche, anche se nella valutazione diagnostica ha molto più valore l'impregnazione capillare arteriosa.

Tecnica di studio

La visualizzazione angiografica del distretto venoso portale può essere ottenuta con diverse tecniche.

1. *Splenoportografia per puntura splenica.* – È stata la prima tecnica impiegata, ma, attualmente, è quasi del tutto in disuso.

Si esegue con puntura diretta del parenchima splenico previa identificazione palpatoria e fluoroscopica della milza. L'agocannula, di calibro 18-20 *gauge* e con camicia esterna in Teflon®, è inserita con puntura percutanea lungo la linea ascellare media a livello del X spazio intercostale. La sede di puntura sarà relativamente più posteriore e superiore per milze piccole e più anteriore e inferiore in caso di splenomegalia. La puntura va eseguita con l'ago diretto superomedialmente e avanzato nella porzione centrale della milza. Per valutare il corretto posizionamento dell'ago, una volta estratto il mandrino, occorre iniettare pochi millimetri di mezzo di contrasto sotto controllo fluoroscopico: se la puntura è interna alla polpa splenica, il mezzo di contrasto si porterà rapidamente verso l'ilo splenico, visualizzando la vena splenica o le vene gastriche brevi (in caso di ipertensione portale). A questo punto si esegue l'iniezione di 50-60 ml di mezzo di contrasto con l'iniettore automatico, riprendendo il passaggio del liquido di contrasto con seriografie rapide (fig. 1).

Le controindicazioni alla splenoportografia per puntura diretta sono rappresentate dagli alterati stati della coagulabilità del sangue, dall'asplenia, dall'ascite imponente e dalla preesistenza o dalla programmata esecuzione di uno *shunt* splenorenale tipo Warren. Per tali motivi, considerata l'alta invasività e il rischio di emorragie della poco controllabile polpa splenica, si preferisce oggigiorno eseguire la splenoportografia con altre tecniche.

2. *Splenoportografia indiretta o arteriosa.* – Rappresenta la tecnica angiografica di impiego routinario nella valutazione del sistema portale (fig. 2).

Il sistema portale può essere visualizzato durante la fase di ritorno venoso dello studio angiografico addominale, eseguito con iniezione selettiva dell'arteria splenica e delle arterie mesenteriche superiore e inferiore. La seriografia viene estesa per un tempo sufficiente a coprire il ritorno venoso portale (20-30 sec) e il mezzo di contrasto viene iniettato in quantità maggiori (60-70 ml) in modo da ottenere una sufficiente opacizzazione del sistema venoso. Per migliorare l'opacizzazione venosa possono essere impiegati farmaci vasodilatatori (papaverina) immediatamente prima dell'iniezione nell'arteria mesenteri-

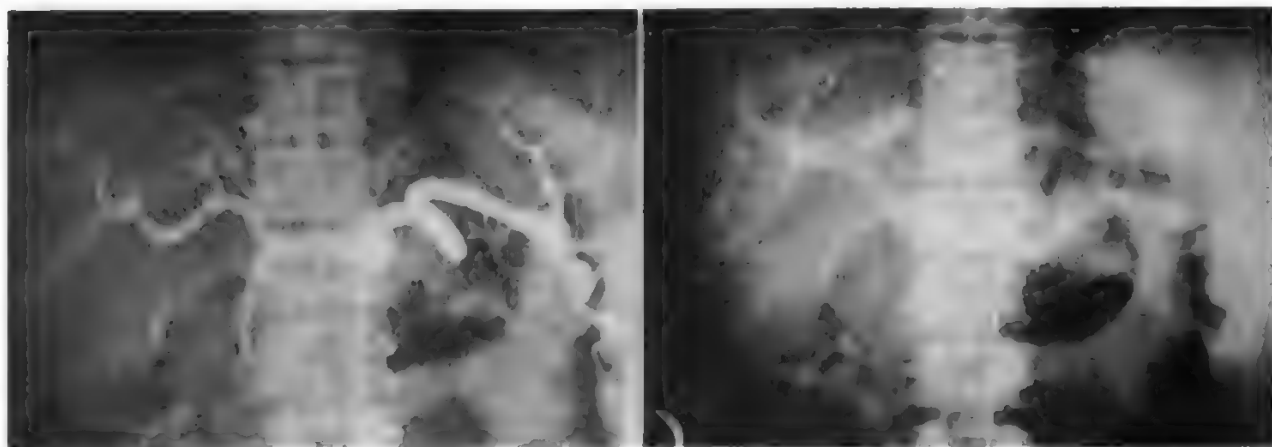



Fig. 2. Splenoportografia indiretta. Cateterismo selettivo del tripode celiaco con dimostrazione della fase arteriosa (*a sinistra*) di distribuzione parenchimale. È evidente una discreta splenomegalia. Nella fase tardiva (*a destra*) si opacizza l'asse venoso splenoportale che appare pervio e senza evidenza di grossolani circoli collaterali.

Digitized by Google

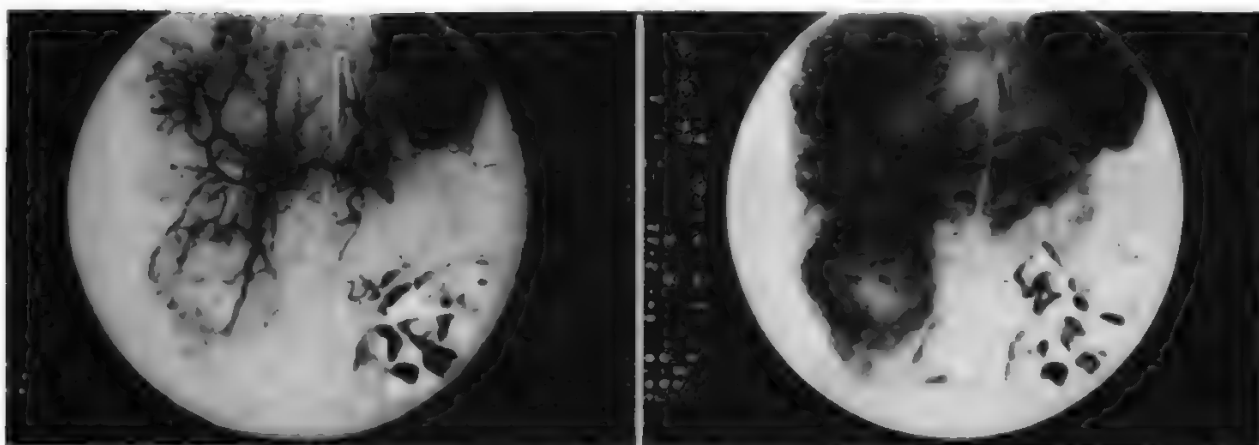



Fig. 3. Splenoportografia indiretta con apparecchiatura di angiografia digitale. *A sinistra*: iniezione nel tripode celiaco. *A destra*: intensa opacizzazione del sistema portale in fase tardiva. Sono presenti metastasi epatiche multiple.

ca, determinando un rapido ritorno venoso del mezzo di contrasto iniettato. Recentemente sono stati ottenuti ottimi risultati con l'impiego dell'angiografia digitale che permette una migliore definizione del sistema portale dopo iniezione arteriosa, grazie all'aumentata risoluzione di contrasto di questa apparecchiatura (fig. 3).

3. *Splenoportografia per puntura percutanea transepatica.* – L'incannulazione del sistema portale per via transepatica (fig. 4) si esegue con puntura percutanea lungo la linea ascellare media a livello del IX-X spazio intercostale. L'agocannula di calibro 18 *gauge* è diretta verso il disco intervertebrale TxI-TxII, attraversando il ramo portale principale di destra. Dopo aver estratto il mandrino, la cannula è ritirata lentamente sotto aspirazione continua, fino a che non si osserva la fuoriuscita di sangue. L'iniezione di pochi millilitri di mezzo di contrasto indica la sede dell'estremo distale dell'ago. Se si opacizza il ramo destro epatico si procede all'incannulamento del sistema portale inserendo dapprima una guida angiografica soffice, che viene avanzata lungo il tronco portale principale e lungo la vena splenica. Su questa guida si avanza successivamente la cannula o un secondo catetere con fori laterali.

L'iniezione nella vena splenica permette una valutazione globale del flusso portale e dei circoli collaterali. Nonostante la presenza di rischi di ordine emorragico associati a questa tecnica, essa è tuttora impiegata per eseguire cateterismi selettivi dei rami portali, a scopo sia diagnostico (tumori funzionanti del pancreas), sia terapeutico (embolizzazioni di varici gastroesofagee) (fig. 5).

4. *Splenoportografia per approccio venoso transgiugulare.* – Per raggiungere, con questa tecnica, il sistema portale si esegue dapprima il cateterismo delle vene sovraepatiche dopo incannulamento della vena giugulare. Il catetere, che presenta una lieve curvatura distale, è avanzato attraverso l'atrio destro e la vena cava inferiore, in un ramo di una vena sovraepatica in posizione occludente. Quindi si inserisce all'interno del catetere un lungo ago flessibile che è avanzato oltre l'estremo distale del catetere, perforando il parenchima epatico. L'iniezione di mezzo di contrasto con controllo fluoroscopico dimostrerà il raggiungimento di una vena portale e il catetere sarà avanzato lungo l'ago, incannulando il ramo portale. L'uso di una guida angiografica permetterà di avanzare ulteriormente il catetere nel tronco portale principale dopo la rimozione dell'ago. L'iniezione di mezzo di contrasto e la seriografia vengono eseguite come per la precedente tecnica.

Questa tecnica ha il vantaggio di non determinare

Fig. 4. Portografia transepatica. Il catetere è stato introdotto per via transepatica (t) e posizionato nella vena gastrica sinistra (gs). L'iniezione di mezzo di contrasto visualizza enormi varicosità (v) gastroesofagee. L'esame è stato condotto come prima fase dell'embolizzazione percutanea delle varici.

Digitized by Google

emorragie intraperitoneali conseguenti ad ascite e/o stato di ipocoagulabilità ematica; tuttavia è raramente impiegata nella routine clinica.

5. *Splenoportografia per cateterismo della vena ombelicale.* – La vena ombelicale può persistere anche in età adulta e drena direttamente nel ramo sinistro portale. La sua dilatazione si osserva nella sindrome di Cruveilhier-Baumgarten. Il cateterismo di questa vena può essere eseguito dopo incisione chirurgica paraombelicale e reperimento del legamento rotondo nel contesto del quale può persistere pervia la vena ombelicale. Il catetere può quindi essere avanzato fino al ramo sinistro epatico e al tronco portale principale. Anche questa tecnica è attualmente in disuso.

6. *Splenoportografia intraoperatoria.* – L'iniezione di mezzo di contrasto in sala operatoria, dopo incannulamento chirurgico del sistema portale, può avere valore solo quando nessuna delle tecniche precedenti abbia permesso la valutazione del flusso venoso portale in fase preoperatoria. Si tratta di un'evenienza del tutto improbabile, grazie ai progressi tecnici operati in questi ultimi anni in campo angiografico. Inoltre, l'iniezione intraoperatoria comporta un prolungamento, a volte inaccettabile, dei tempi operatori.

Fig. 5. Stesso paziente della fig. 2 studiato con due diverse modalità diagnostiche per la visualizzazione del sistema portale. *In alto*: la fase di ritorno venoso dell'iniezione in arteria mesenterica superiore dimostra una tenue opacizzazione del sistema portale e delle varici gastroesofagee (v.). *In basso*: l'iniezione diretta con cateterismo transepatico (t), eseguita come prima fase dell'embolizzazione delle varici, consente una opacizzazione più marcata. gs) Vena gastrica sinistra.

Indicazioni alla splenoportografia

Nella pratica clinica attuale la splenoportografia è praticamente sempre eseguita come fase di ritorno venoso dell'iniezione arteriosa nel tripode celiaco o nelle arterie mesenteriche. Per tale motivo le indicazioni della splenoportografia si confondono e si sommano con le indicazioni all'arteriografia splancnica.

Va infine ricordato come le nuove modalità diagnostiche (ecotomografia, tomografia assiale computerizzata [T.A.C.], e tomografia a risonanza magnetica nucleare [RMN]) permettano ottime valutazioni dei parenchimi viscerali e al tempo stesso della pervietà delle grosse strutture venose addominali, per cui spesso la diagnosi di alterazioni splenomesentericoportali può essere ottenuta direttamente con queste metodiche senza ricorrere alla splenoportografia.

L'esigenza di dimostrare la morfologia del distretto splenoportale si impone, tuttavia, in un'ampia serie di patologie, e soprattutto nella fase preoperatoria di alterazioni epatiche, spleniche e intrinseche al sistema portale.

Nell'ipertensione portale (v.), la splenoportografia ha lo scopo di dimostrare la pervietà del sistema portale, la presenza di circoli collaterali e la causa della sindrome: si possono infatti riscontrare processi espansivi epatici e pancreatici che hanno determinato ipertensione portale pre-epatica da occlusione dei tronchi venosi principali; nella splenomegalia la splenoportografia dimostra la pervietà o meno dell'asse splenoportale e la condizione di iperafflusso, causa di ipertensione portale; negli ostacoli a livello epatico da cirrosi, identifica peculiari alterazioni delle diramazioni intraepatiche; nella condizione di ostacolo postepatico, dimostra il rallentamento del flusso portale e il normale decorso dei rami intraepatici, in presenza di epatomegalia. La venografia sovraepatica è tuttavia indispensabile per la diagnosi definitiva della sindrome di Budd-Chiari.

La splenoportografia trova inoltre applicazione importante nella valutazione postoperatoria della pervietà delle anastomosi tra sistema portale e sistema cavale.

Un'utile applicazione della s. per puntura e cateterismo transepatico è rappresentata dal prelievo ematico a vari livelli del sistema portale per il dosaggio degli ormoni prodotti da tumori funzionanti del pancreas, quando sia la tomografia assiale computerizzata che l'angiografia siano negative. Un rialzo dei valori ormonali in un distretto portale può guidare una ricerca della lesione a livello del-

Digitized by Google

la regione pancreatica con drenaggio venoso in quello stesso distretto venoso. In alternativa, il chirurgo potrà eseguire resezioni cieche della testa o della coda pancreatica, sempre in relazione ai risultati del drenaggio venoso selettivo.

Infine, la s. con cateterismo transepatico è stata impiegata per l'obliterazione delle varici gastroesofagee attraverso embolizzazione della vena gastrica sinistra. I risultati clinici ottenuti non sono però stati del tutto soddisfacenti e la sclerotizzazione delle varici per via endoscopica ha fatto cadere in disuso tale tecnica.

Quadri patologici

Nei casi di ipertensione portale da ostacolo pre-epatico, la splenoportografia mostra immagini di stenosi, compressioni, difetti di riempimento o vere e proprie ostruzioni del lume vasale, in dipendenza delle varie patologie: trombosi (parziale o totale), neoplasie, malformazioni congenite della porta, etc.

A monte dell'ostacolo, inoltre, si visualizzano i circoli collaterali più o meno sviluppati a seconda dell'entità di questo e con direzione epatopeta o epatofuga se il circolo epatico è compromesso.

In caso di trombosi della vena porta è possibile osservare il decorso dell'asse splenoportale fino alla sua interruzione dove si può scorgere il profilo più o meno irregolare del trombo, percorso talvolta da fini canali vascolari segno di una ricanalizzazione del trombo nel tentativo di ristabilire il flusso portale.

Caratteristici i circoli collaterali epatopeti che, nei pressi dell'ostruzione, possono manifestarsi con il classico aspetto del cavernoma portale.

Nelle lesioni occupanti spazio, epatiche e pancreatiche, la splenoportografia non ha grande valore diagnostico per la maggior precisione delle altre tecniche per la formazione di immagine (ecografia, T.A.C., tomografia a RMN). Una precisa identificazione della vascolarizzazione parenchimale e della pervietà dell'asse splenoportale è tuttavia indispensabile nella fase preoperatoria.

Nell'ipertensione portale da ostacolo intraepatico, in genere dovuto a cirrosi o a fibrosi del fegato, il quadro angiografico si presenta, caratteristicamente, con assottigliamento e riduzione di numero dei rami portali e/o sovvertimento della normale angioarchitettura, di entità più o meno grave a seconda dello stato del processo, fino a giungere al classico aspetto di «albero spoglio potato».

La porta risulta aumentata di calibro e con l'asse più o meno verticalizzato. I circoli collaterali si presentano con opacizzazione, in senso epatofugo, di vene ectasiche, tortuose, distinte o aggrovigliate che vanno verso il sistema venoso della cava.

Nell'ipertensione portale da ostacolo sovraepatico il quadro angiografico del sistema portale è simile a quello che si ha in corso di cirrosi con la differenza che non vi è un sovvertimento della normale angioarchitettura del fegato.

Splenomanometria

Definizione

Per splenomanometria si intende la determinazione della pressione venosa nell'asse splenoportale per una esatta valutazione delle condizioni di ipertensione portale.

Tecniche di studio

La splenomanometria può essere effettuata attraverso l'infissione percutanea di un'agocannula nel parenchima splenico e il successivo collegamento di questa a un manometro ad acqua. L'altezza raggiunta dalla colonnina corrisponde alla pressione (espressa in mm di H_2O) vigente in questo distretto venoso.

Oltre a essere relativamente traumatica, in quanto comporta la puntura di un organo parenchimatoso ipervascolare come la milza, a volte non è sufficientemente attendibile: la misurazione pressoria non è infatti significativa in caso di splenomegalia da trombosi della porta.

Un'altra tecnica consiste nel cateterismo dei rami portali intraepatici previa puntura percutanea con agocannula e avanzamento lungo una guida di un catetere. Il catetere può essere posizionato in più punti lungo il decorso dell'asse splenoportale, valutando i valori pressori ai diversi livelli.

Una terza tecnica, senz'altro meno traumatica in quanto non comporta la puntura del parenchima epatico o splenico, è rappresentata dalla misurazione dei valori pressori dopo cateterismo delle vene sovraepatiche, eseguito previa puntura della vena giugulare interna o della vena femorale. Il catetere viene avanzato fino a raggiungere una posizione occludente o bloccata (WHVP: *Wedged Hepatic Vein Pressure*) laddove il calibro delle vene sovraepatiche si riduce. La pressione così misurata, risentendo delle pressioni vigenti nel sistema cavale, non corrisponde all'effettiva pressione splenoportale. Alla pressione occludente va sottratto il valore della pressione misurata nelle vene sovraepatiche con il catetere in posizione non occludente o libero (FHVP: *Free Hepatic Vein Pressure*).

La pressione normale nel sistema portale è di 5-10 mmHg con un flusso di 1000-1200 ml/min. La pressione misurata con catetere in posizione occludente in una vena epatica è invece normalmente 40-150 mm di H_2O. La pressione sinusoidale corretta, che corrisponde, in pratica, alla pressione interna al sistema portale è di meno di 100 mm di H_2O. Tale pressione può arrivare fino a valori di 300 mm di H_2O in corso di ipertensione portale. In generale il rischio di emorragia da varici gastroesofagee è raro con pressioni inferiori a 200 mm di H_2O.

Indicazioni alla splenomanometria

La pressione portale è un valido parametro di valutazione del flusso splenoepatocavale, per cui, nei casi in cui risulta elevata, la sua misurazione dà una diretta informazione sull'entità dell'ostacolo a tale flusso, consentendo di esprimere giudizi prognostici più accurati e decidere, eventualmente, l'esecuzione di anastomosi portocavali.

Allo stato attuale, tuttavia, la valutazione del paziente, una volta individuata la causa della sindrome di ipertensione portale, è eseguita esclusivamente con criteri di ordine clinico. Le decisioni relative alla necessità dell'intervento derivativo sono quindi prese considerando l'entità delle emorragie digestive, dell'ascite, e valutando le condizioni generali e i dati ematoclinici. La misurazione diretta della pressione venosa portale non trova quasi mai applicazione nella realtà clinica.

Bibliografia

Burchart F., *Am. J. Radiol.*, 1979, **132**, 177.
Chiondussi L., *Am. J. Radiol.*, 1967, **99**, 625.
Pollard J. J., Nebesar R. A., *N. Engl. J. Med.*, 1964, **271**, 234.
Rosch J., *Roentgenology of the Spleen and the Pancreas*, 1967, Thomas, Springfield.
Rosch J., Antonovich R., Dotter C. T., *Am. J. Radiol.*, 1975, **125**, 602.
Rossi P., Simonetti G. *et al.*, *Radiology*, 1985, **154**, 229.
Viallet A., *Gastroenterology*, 1975, **69**, 1297.
Viamonte M., Warren W. D., Fomon J. J., *Radiol. Clin. North Am.*, 1970, **8**, 147.

PLINIO ROSSI E PAOLO PAVONE

Digitized by Google

SPONDILITI

F. *spondylites*. - I. *spondylitis*. - T. *Spondylitiden*. - S. *espondilitis*.

SOMMARIO

SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Definizione e classificazione

Con il termine di *spondiliti*, o *spondiloartriti*, *sieronegative* vengono definite alcune malattie infiammatorie croniche interessanti lo scheletro assiale, erroneamente interpretate in passato come «varianti dell'artrite reumatoide».

La sieronegatività che le distingue è legata all'abituale assenza nel siero di questi pazienti del fattore reumatoide IgM. Altre caratteristiche delle s. sieronegative sono rappresentate da:

1) presenza di sacroileite con o senza s.;
2) presenza di artropatia flogistica periferica;
3) tendenza all'aggregazione familiare (presenza di una di queste s. in diversi membri della stessa famiglia);
4) positività per l'antigene di istocompatibilità HLA-B27;
5) possibilità di sovrapposizione clinica con presenza di due o più manifestazioni cliniche di s. diverse.

Appartengono al gruppo delle s. sieronegative:
a) la s. anchilosante;
b) l'artropatia psoriasica;
c) la malattia di Reiter e alcuni tipi di artriti reattive;
d) l'artropatia associata alle enteriti croniche (colite ulcerosa, morbo di Crohn);
e) la forma pauciarticolare della poliartrite cronica giovanile.

A De Sèze, Coste e Forestier in Francia e a Robecchi in Italia è dovuta la separazione, ormai da tutti accettata, dall'artrite reumatoide.

Gli elementi clinici e anatomici che giustificano tale differenziazione sono: *a*) la preferenza per il sesso maschile; *b*) l'asimmetria delle localizzazioni articolari periferiche; *c*) la maggior frequenza dell'irite; *d*) l'assenza dei noduli sottocutanei; *e*) la tipica e precoce localizzazione sacroileitica; *f*) la tardiva e spiccata calcificazione e ossificazione dei legamenti.

Rispetto all'artrite reumatoide esistono, inoltre, differenze anche da un punto di vista anatomopatologico: nelle s. sieronegative, infatti, ha un ruolo fondamentale l'infiammazione della cartilagine, dell'osso subcondrale e della capsula articolare fibrosa e non la flogosi sinoviale che, invece, risulta marginale. In questo gruppo di affezioni il processo di riparazione risulta estremamente rapido, conducendo a un'estesa ossificazione delle strutture interessate.

Spondilite anchilosante

Introduzione

Tra i reumatismi cronici infiammatori primari la s. anchilosante trova una sua precisa collocazione nosografica. Descritta per la prima volta da Bechterew e da Strümpell, rispettivamente nel 1884 e nel 1893, venne in seguito chiamata «spondilosi rizomelica» (Pierre Marie, 1898) per la notevole frequenza dell'impegno articolare delle spalle e delle anche.

Tale affezione, caratterizzata clinicamente da dolore e rigidità vertebrale, colpisce prevalentemente il sesso maschile in età giovanile.

Frequenza

La s. anchilosante era ritenuta in passato una malattia relativamente rara. Infatti l'incidenza stimata da alcuni AA. era del 4‰ nel sesso maschile e dello 0,5‰ nel sesso femminile (Lawrence). Questi dati sicuramente sottostimavano la reale incidenza della malattia in quanto numerose sono le forme non diagnosticate a causa del decorso clinico sfumato e dell'impegno articolare localizzato (forme sacroileitiche).

Studi più recenti, effettuati su donatori di sangue «sani» HLA-B27 positivi, hanno dimostrato che circa il 20% di questi soggetti presentavano una s. anchilosante sintomatica e non diagnosticata (Calin). In base a questa segnalazione, essendo la frequenza del B27 nella popolazione caucasica di circa l'8%, la frequenza attesa per la s. anchilosante è di circa l'1%. La s. anchilosante avrebbe quindi una frequenza simile a quella dell'artrite reumatoide.

Età

Si tratta di un'affezione giovanile, manifestandosi l'esordio della malattia più frequentemenre tra i 15 e i 30 anni d'età.

Tuttavia, come per l'artrite reumatoide, esistono forme di s. anchilosante con esordio della malattia sotto i 15 anni d'età. Secondo alcuni AA. tale forma è da considerare una variante della s. anchilosante classica dell'adulto, essendo il quadro clinico dominato da una coxite bilaterale associata alla sacroileite con compromissione molto tardiva della colonna vertebrale.

Sesso

Più frequentemente è colpito il sesso maschile (50-60%). Nei casi insorti nel sesso femminile alcuni AA. (Carrozzo *et al.*, Forestier *et al.*) hanno dimostrato una maggiore frequenza di artriti periferiche (78%) rispetto ai maschi, di sacroileite monolaterale e un decorso più mite della malattia.

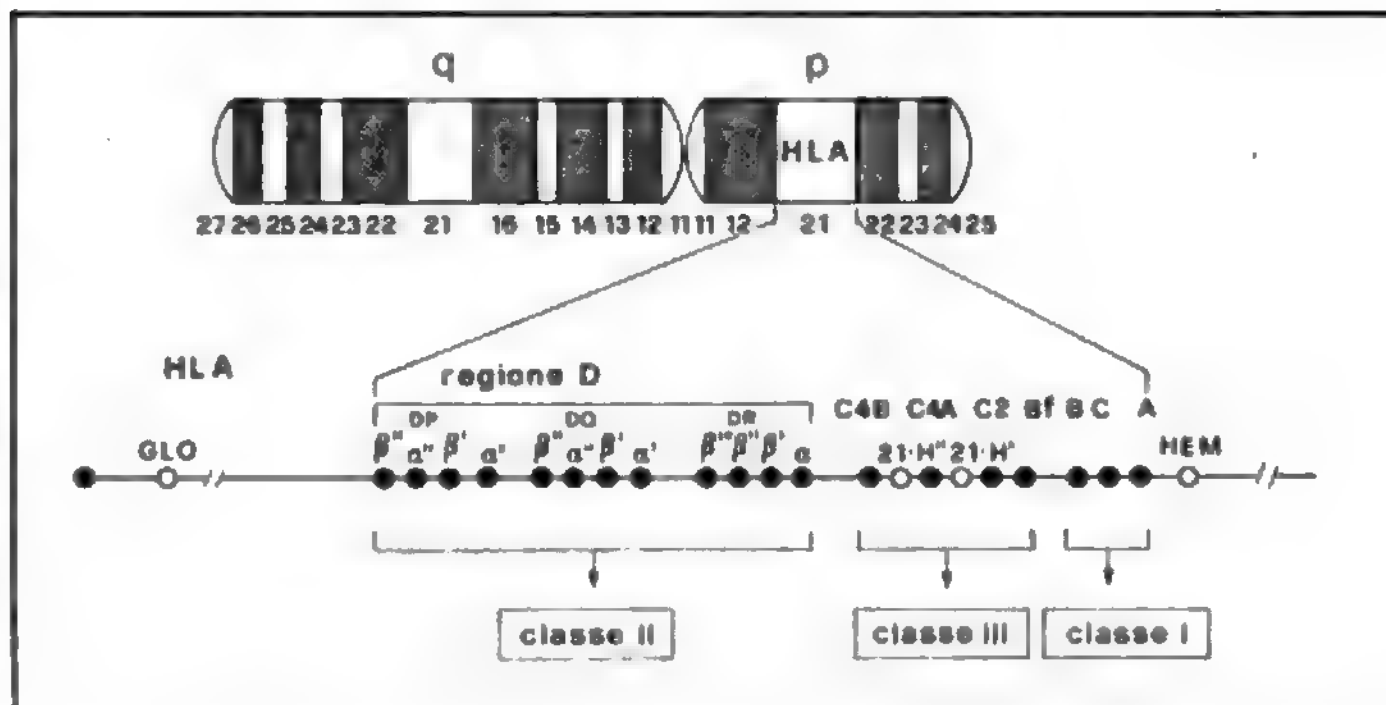
Etiopatogenesi

È a tutt'oggi sconosciuta. In passato è stata data importanza, quali fattori causali, alle infezioni urogenitali (infezione gonococcica, da *Bedsoniae*), ai traumi e ai microtraumi, alle alterazioni endocrine.

Un nuovo e stimolante contributo alla comprensione di queste forme è derivato dalla scoperta del sistema maggiore di istocompatibilità (HLA [v.]).

Questo complesso genico situato nell'uomo sul cromosoma 6 esplica una serie di funzioni immunologiche fondamentali. La

Digitized by Google

Fig. 1. Rappresentazione schematica dei geni del sistema maggiore dell'istocompatibilità (HLA) dell'uomo. Questi geni sono situati sul braccio corto del sesto cromosoma (l'amplificazione del supergene HLA è riportata nella parte inferiore dello schema che indica la collocazione dei vari *loci*). I geni che codificano per antigeni della classe I sono situati nei *loci* A, B e C; quelli per gli antigeni della classe II sono situati nei *loci* della regione D; quelli per gli antigeni della classe III codificano per diverse componenti del sistema del complemento e sono situati nei *loci* C4B, C4A, C2 e Bf.

sua costituzione estremamente complicata è ancora in corso di definizione; tuttavia, in base ai dati più recenti, può essere sintizzata come in fig. 1.

Dalle numerose ricerche eseguite è emerso che fra le associazioni più frequenti fra antigeni HLA e malattie, quella più stretta e significativa riguarda le spondiloartriti sieronegative in generale e la s. anchilosante in particolare (tab. I). Attualmente si riscontra una frequenza del 90-96% nei soggetti affetti da s. anchilosante dell'antigene di istocompatibilità HLA-B27, contro una frequenza del 4-10% osservata nei soggetti di controllo. L'antigene HLA-B27 è inoltre associato a diverse condizioni morbose che potrebbero essere considerate come differenti manifestazioni della stessa sindrome, chiamata dagli AA. di lingua inglese con il termine di *B27 disease*. Tale sindrome comprenderebbe infatti, oltre la s. anchilosante, la sindrome di Reiter, l'uveite anteriore acuta, le artriti «reattive» conseguenti all'infezione da *Salmonella*, *Shigella* o *Yersinia*, l'artrite psoriasica, le s. associate all'enterite di Crohn e alla rettocolite ulcerosa.

Sono state proposte due teorie principali per spiegare l'associazione tra HLA-B27 e s. anchilosante.

1) Secondo Mc Devitt e Bodmer esisterebbero, sul braccio corto del cromosoma 6, due geni, uno che codifica per l'antigene HLA-B27 e l'altro, chiamato gene *AS*, il cui prodotto genico determina, in qualche modo, lo sviluppo della malattia, probabilmente attraverso un'alterazione della risposta immune. Secondo gli AA. i due geni si troverebbero in forte disequilibrio di legame (*linkage disequilibrium*).

2) L'antigene HLA-B27 è il diretto responsabile della malattia, a causa della sua somiglianza con antigeni virali o batterici, o perché la sua molecola può fungere da recettore per virus o batteri. Secondo l'ipotesi della tolleranza crociata (Ebringer) la malattia verrebbe prodotta da microrganismi come la *Klebsiella*, la *Yersinia* o altri gramnegativi, il cui corredo antigenico assomiglia stereochimicamente all'antigene HLA-B27. Questi microrganismi evocano una risposta anticorpale diretta, in parte, anche contro l'antigene HLA-B27.

Secondo l'ipotesi recettoriale, il B27 fungerebbe da recettore per diversi microrganismi (*Klebsiella*); si verrebbe quindi a formare un complesso recettore-microrganismo che stimolerebbe un'abnorme risposta immune.

TAB. I. FREQUENZA PERCENTUALE DELL'HLA-B27 IN CORSO DI SPONDILOARTRITI

Spondilite anchilosante	85-90
con cardite e uveite	95-100
Uveite anteriore acuta	50-56
Sindrome di Reiter	63-76
con sacroileite, uveite e cardite	90-100
Enteropatie infiammatorie	NON ↑ *
con artrite periferica	NON ↑ *
con spondilite	30-50
Psoriasi volgare	NON ↑ *
con artrite periferica	NON ↑ *
con spondilite	40-50
Soggetti normali (caucasici)	6-10

(*) Non significativamente più elevata di quella di soggetti normali caucasici.

A questo proposito diversi AA. hanno segnalato la presenza di *Klebsiella pneumoniae* nelle feci di un gran numero di soggetti affetti da s. anchilosante in fase attiva di malattia. Va però tenuto presente che la colonizzazione asintomatica intestinale da parte della *Klebsiella* non è limitata soltanto a individui affetti da s. anchilosante, ma è relativamente frequente sia in soggetti sani che in individui, affetti da altre malattie, che frequentano i presidi sanitari. È quindi probabile che tutti questi soggetti posseggano una qualche «memoria» immunologica per *Klebsiella*. I rapporti tra s. anchilosante e *Klebsiella* costituiscono pertanto un problema aperto e la s. anchilosante una «malattia in cerca di microbi».

È forse utile ricordare che, nel 1940, Batson prospettava l'ipotesi che metastasi di neoplasie maligne pelviche potessero verificarsi attraverso il plesso venoso vertebrale (plesso di Batson).

La configurazione di questo plesso è schematicamente riportata nella fig. 2. Anche in base a indagini svolte nelle scimmie l'esistenza di questa via di disseminazione è stata chiaramente dimostrata, documentando anche che, talvolta, in questo distretto venoso il flusso ematico può essere estremamente lento e talvolta stagnante, consentendo quindi a processi patogeni di vario tipo di stabilirsi *in situ*. Non sorprende perciò che si sia pensato che nel caso della s. anchilosante processi infettivi a carico di organi pelvici possano raggiungere il rachide attraverso il sistema venoso vertebrale. Questo stesso concetto ha chiamato in causa le vie linfatiche che seguono un percorso simile a quello venoso (fig. 2).

Secondo Romanus e Yden sembra che le lesioni spondilitiche seguano però più strettamente la via venosa che non quella linfatica. È probabile, comunque, che entrambe le vie, linfatica e venosa, possano essere in causa; ove venissero documentate reali diversità nei due sessi, questo potrebbe contribuire a spiegare la maggiore incidenza della s. anchilosante nei maschi rispetto alle femmine

Anatomia patologica

I dati anatomopatologici riguardanti questa affezione sono piuttosto limitati. Le lesioni articolari sembrano costituite da due

Digitized by Google

Fig. 2. *A*) Sistema venoso vertebrale di Batson (schematico); *B*) sistema linfatico vertebrale. (*Da Moll, 1983*).

meccanismi primari (la *sinovite* e l'*entesopatia infiammatoria*) e da due *secondari* (l'*ossificazione encondrale*, da considerare come un effetto non specifico dell'immobilizzazione articolare, e i *traumi secondari*, operanti su uno scheletro indebolito dall'osteoporosi). A livello vertebrale, caratteristica è la rapida ossificazione delle strutture fibrocartilaginee che interessa elettivamente la zona interdiscolegamentosa situata tra il disco intervertebrale e il legamento longitudinale anteriore.

Ciò conduce alla formazione dei sindesmofiti, risultato appunto dell'ossificazione delle lamelle esterne dell'*anulus* e del connettivo paravertebrale adiacente. In fase tardiva si arriva al quadro della colonna «a canna di bambù» con cifosi dorsale accentuata. Anche le articolazioni diartrodiali sono interessate nella s. anchilosante. Le diartrosi del rachide (interapofisarie, costovertebrali, costotrasversarie) mostrano scarse lesioni flogistiche a carico della sinovia e una rapida ossificazione capsulare, per cui spesso queste articolazioni presentano un'anchilosi ossea pur rimanendo indenne la rima articolare. Anche a carico delle sacroiliache è precocemente interessata la cartilagine articolare con infiltrazione parvicellulare e sclerosi dell'osso subcondrale. Successivamente si ha l'ossificazione capsulare ed encondrale che portano all'anchilosi ossea.

L'interessamento articolare periferico (sono colpite soprattutto l'anca, la spalla, il ginocchio) mostra un quadro istopatologico simile a quello dell'artrite reumatoide, con l'aspetto di una sinovite cronica granulomatosa che si differenzia, però, da quella reumatoide per la scarsa o assente necrosi fibrinoide, e la prevalenza dei fenomeni di infiltrazione linfoplasmacellulare e la precoce evoluzione fibrosclerotica.

Come è noto, l'aspetto più caratteristico della patologia spondiloartritica è costituito dall'*entesite* (entesopatia). Si tratta di una lesione infiammatoria diffusa a differenti distretti che interessa il punto di attacco legamentoso o tendineo all'osso (entesi), e che ha il tipico aspetto di lingua irregolare di nuovo osso compatto adagiato nell'interfacie fibroso-ossea.

Nel 10% dei casi è presente un'*irite* o un'*iridociclite*, mono- o bilaterale, che di rado conduce alla distruzione del segmento anteriore. È possibile un *interessamento cardiaco* con insufficienza aortica, disturbi della conduzione atrioventricolare e pericardite. L'insufficienza aortica (3-10% dei casi) è secondaria a un'aortite che colpisce i primi 2-3 cm dell'aorta ascendente, con necrosi della tunica media, a cui consegue una dilatazione dell'anello valvolare e l'insufficienza valvolare.

Quadro clinico

Il quadro clinico della malattia è correlato con la fase evolutiva in cui affiora il primo sospetto diagnostico. Più precoce sarà la formulazione della diagnosi presuntiva e meno netta e più sfumata sarà la sintomatologia.

Per chiarezza di esposizione il quadro clinico può essere suddiviso in 3 fasi distinte: una iniziale, una di stato e una terminale.

1. *Fase iniziale*. – L'esordio della malattia è insidioso. Il quadro clinico è aperto, nella maggior parte dei casi (60%), dal dolore, localizzato nella regione lombare inferiore e sacrale irradiantesi simmetricamente alle regioni glutee e alla faccia posteriore delle cosce fino al ginocchio (lombosciatalgia cosiddetta «tronca»). Tale sintomatologia è in rapporto all'artrite sacroiliaca.

Presenta inoltre delle particolari caratteristiche che valgono a distinguerla dalla lombalgia discoartrosica con la quale viene il più delle volte confusa: l'insorgenza spontanea del dolore non in rapporto allo sforzo fisico, la sua accentuazione notturna e la graduale ingravescenza con lunga durata dei periodi dolorosi.

In fase iniziale di malattia può essere presente, inoltre, una rigidità più o meno conclamata a carico dei segmenti del rachide.

Più raramente il quadro clinico si apre con una sintomatologia dolorosa cervicale (forme cosiddette «discendenti»).

In alcuni casi, più frequenti di quanto non si ritenesse in passato, sono le artriti periferiche a dominare il quadro clinico all'esordio della malattia.

Le sedi predilette sono il cingolo pelvico (30% dei casi), e il cingolo scapolare (15% dei casi); tali localizzazioni configurano il quadro della variante «rizomelica» e sono responsabili nella maggior parte dei pazienti di gravi e irreversibili alterazioni.

Con minor frequenza sono colpite le ginocchia, le caviglie, i gomiti, i polsi, le mani e i piedi (variante «scandinava»). Il quadro clinico è quello dei reumatismi infiammatori cronici. Come già è stato detto, la coxartrite rappresenta l'artrite periferica di più comune riscontro e di più precoce comparsa, potendo essere la prima manifestazione clinica della malattia. È particolarmente importante per gli esiti invalidanti che da essa derivano; evolve infatti rapidamente verso la rigidità in posizione di semiflessione obbligata con gravi ripercussioni sulla deambulazione e sulla stazione eretta.

In fase precoce di malattia l'esordio può essere dominato dalla comparsa di talalgie tenaci e simmetriche legate alla formazione di speroni calcaneari. Addirittura la presenza di questo sintomo in un giovane maschio, in assenza di altra sintomatologia, deve sempre far pensare alla possibilità di una s. anchilosante.

Altro sintomo inaugurale, e quindi di considerevole importanza diagnostica, è la comparsa di un'irite o un'iridociclite (10% dei casi), mono- o bilaterale, non di rado recidivante.

Secondo alcuni AA. gli episodi di irite acuta si verificano più spesso nei pazienti portatori della variante scandinava. In fase iniziale di malattia lo stato generale del paziente è scarsamente compromesso, manca la febbre e gli esami di laboratorio risultano nella norma, eccezion fatta per la VES, che può essere, non di rado, aumentata.

2. *Fase di stato*. – Sintomi predominanti sono il dolore e la rigidità a carico della colonna vertebrale, localizzati con maggior frequenza nel segmento lombare. A questo livello scompare la lordosi fisiologica cosicché il tratto lombare del rachide appare rettilineo. Si rendono poi evidenti, contemporaneamente o in tempi successivi, alterazioni dell'atteggiamento del rachide dorsale e cervicale.

Si riduce infatti, o addirittura scompare, la lordosi fisiologica cervicale, mentre aumenta fortemente la cifosi

dorsale il cui tratto inferiore si continua in modo rettilineo con quello lombare. La sintomatologia dolorosa vertebrale può essere in qualche caso assai modesta in rapporto alla rigidità e all'impotenza funzionale ingravescenti. Essa presenta, comunque, alcune caratteristiche il cui tempestivo riconoscimento può far porre, in fase precoce di malattia, il sospetto diagnostico di s. anchilosante. Un'importante caratteristica, come già è stato accennato, è l'insorgenza della sintomatologia dolorosa o la sua esacerbazione nelle ore notturne, durante il riposo a letto; quest'aspetto contrasta, ad es., con il dolore della spondiloartrosi. Altro aspetto importante è dato dall'alternarsi di fasi di remissione spontanea, più o meno completa, a fasi di riacutizzazione della sintomatologia dolorosa. Essa può inoltre presentare frequenti e diverse irradiazioni a seconda del segmento vertebrale interessato. La localizzazione cervicale, infatti, può comportare l'irradiazione della sintomatologia dolorosa al cranio e agli arti superiori, mentre quando è coinvolta la colonna dorsale frequente è la comparsa di algie toraciche di vario tipo, generalmente accentuate dagli atti respiratori, dalla tosse e dagli starnuti. Il dolore lombare può presentare, invece, un'irradiazione di tipo lombosciatalgico, differenziandosi da quest'ultima per l'assenza della tipica topografia radicolare; la sintomatologia dolorosa, infatti, si arresta generalmente a livello del ginocchio interessando prevalentemente e diffusamente la regione glutea e la radice della coscia.

3. *Fase terminale*. – È rappresentata dagli esiti irreversibili e invalidanti del processo flogistico che ha coinvolto le strutture assiali dello scheletro. In questa fase, infatti, il processo infiammatorio è ormai spento; è assente o assai modesta la sintomatologia dolorosa, mentre, sul piano clinico, prevalgono la marcata rigidità e impotenza funzionale della colonna vertebrale e delle strutture articolari periferiche eventualmente interessate dal processo morboso. L'ammalato assume il cosiddetto aspetto del «burattino di legno»: il tratto cervicodorsale della colonna vertebrale è fuso in un rigido blocco in atteggiamento cifotico. Il capo è proiettato in avanti, il mento flesso, il campo visivo è conseguentemente limitato; per consentire la visione in avanti si rendono necessari un'iperelevazione delle palpebre e il corrugamento della fronte. Durante la deambulazione, poiché il baricentro è spostato in avanti dalla cifosi, e l'equilibrio non può essere mantenuto dalle articolazioni coxofemorali, frequentemente interessate, si assiste a un'iperflessione delle ginocchia.

Interessamento viscerale

La *compartecipazione viscerale* in corso di s. anchilosante non è infrequente, coinvolgendo soprattutto gli occhi, il cuore, i polmoni e l'apparato nervoso periferico. A carico dell'apparato oculare si può osservare, in circa il 10-15% dei casi, la comparsa di un'irite o di un'iridociclite, in genere monolaterale, frequentemente recidivante, cui possono conseguire gravi sequele di tipo cheratitico o cheratomalacico; raramente conduce a cecità.

A carico del miocardio diverse sono le manifestazioni cliniche della malattia, prima tra tutte l'insufficienza valvolare che colpisce elettivamente la valvola aortica, più raramente la mitrale.

L'insufficienza aortica, presente secondo i diversi AA. con una frequenza del 3-10% trova il suo momento patogenetico nella fibrosi dell'anello valvolare. Tale fibrosi, estendendosi al miocardio di conduzione, può determinare, per interessamento del fascio di His, un blocco atrioventricolare di vario grado che, in alcuni casi, fortunatamente rari, può sfociare nell'arresto cardiaco. Possibile è inoltre la comparsa di pericardite sierofibrinosa.

Anche l'apparato respiratorio è frequentemente interessato in forma diversa. Il quadro meglio conosciuto è costituito da un deficit ventilatorio di tipo restrittivo di vario grado, legato alla diminuzione dell'espansibilità toracica causata dall'anchilosi delle articolazioni costovertebrali e costotrasversarie.

Un altro aspetto più raro, e non meglio conosciuto, è costituito dalla fibrosi degli apici polmonari che, secondo alcuni AA., sarebbe da considerare come una manifestazione extrarticolare della s. anchilosante, mentre secondo altri rappresenterebbe l'esito di un processo specifico tubercolare non eccezionalmente associato alla malattia (6-7% dei casi).

A carico dell'apparato nervoso periferico frequenti sono le radicolalgie, interessanti soprattutto la V radice lombare e, più raramente la I sacrale, del tutto simili alle sciatalgie da ernia discale, alle quali si possono accompagnare deficit sensitivomotori a topografia radicolare. Raramente si possono avere manifestazioni cliniche da compressione midollare (paralisi spastiche, paralisi vescicali e intestinali) attribuibili alla presenza di neoformazioni ossee all'interno del canale vertebrale.

Quadro radiologico ed esami strumentali

Il *segno radiologico* patognomonico della s. anchilosante è costituito dalla sacroileite bilaterale, in assenza della quale diviene assolutamente impossibile formulare una diagnosi corretta. Tuttavia, in alcuni casi osservati in fase iniziale di malattia, è stata riscontrata l'unilateralità radiografica delle lesioni.

Nell'evoluzione dell'artrite sacroiliaca possono essere distinti radiologicamente, secondo Forestier, 3 stadi successivi.

Il *I stadio* è caratterizzato dal cosiddetto «pseudoslargamento» dell'interlinea articolare conseguente all'erosione della cartilagine articolare e al riassorbimento dell'osso subcondrale (fig. 3).

Il *II stadio* è caratterizzato dalla sclerosi dell'osso subcondrale, interessante sia il versante iliaco che quello sacrale dell'interlinea articolare. In questa fase l'interlinea

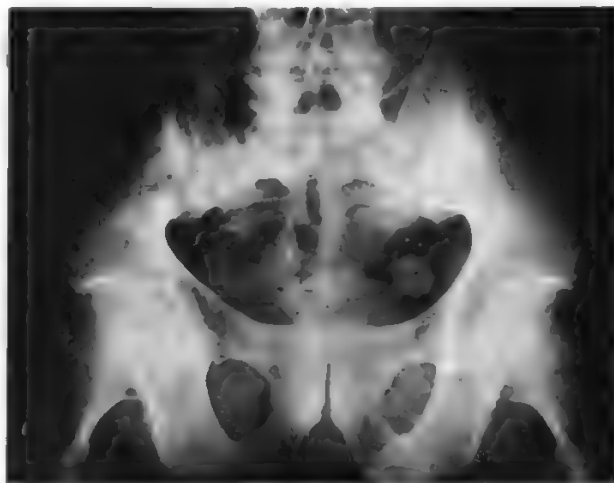



Fig. 3. Sacroileite bilaterale. Sul versante iliaco di destra, si nota uno pseudoslargamento dell'interlinea articolare (I stadio). Su quello di sinistra, si ha invece una sclerosi dell'osso subcondrale (II stadio).

Digitized by Google

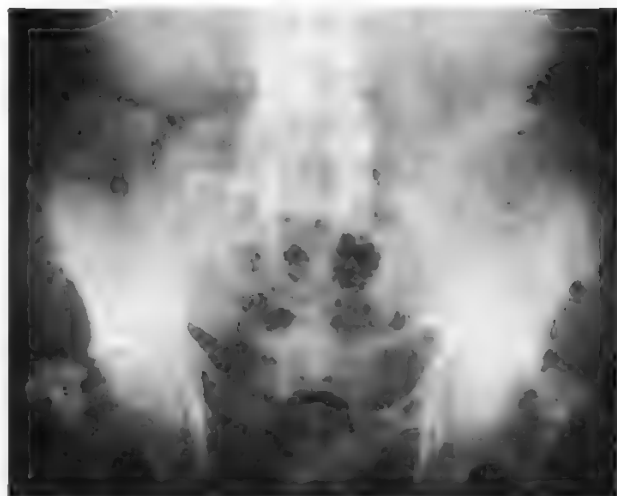



Fig. 4. Sacroileite bilaterale con scomparsa dell'interlinea articolare (III stadio).

appare ristretta, irregolare, e presenta zone di rarefazione alternate ad aree di sclerosi che configurano il cosiddetto aspetto radiologico «a corona di rosario» (fig. 3).

Nel *III stadio* si ha la completa scomparsa dell'interlinea, conseguente all'anchilosi ossea che interessa i 2/3 inferiori e talora anche la parte legamentosa superiore dell'articolazione sacroiliaca (fig. 4).

Fig. 5. Sindesmofita della parte anteriore del corpo di CIV.

Particolari aspetti radiografici caratterizzano l'evoluzione della malattia a livello vertebrale. Nelle fasi precoci si assiste a una decalcificazione diffusa e a un'ipertrasparenza omogenea dei corpi vertebrali, il cui profilo appare come rinforzato da un tratto di penna.

In questa fase la comparsa di lesioni a carattere distruttivo e condensante a carico degli spigoli superiore e inferiore dei corpi vertebrali realizza il quadro della s. anteriore di Romanus e Yden.

In pratica si assiste a un raddrizzamento del margine dei corpi vertebrali, con immagine di squadratura degli stessi sui radiogrammi in proiezione laterale. Quest'aspetto si associa spesso alla formazione di quell'elemento che, radiologicamente, è tipico più di ogni altro della malattia: il sindesmofita. Esso trae origine dalla calcificazione e successiva ossificazione degli strati più esterni dell'anello fibroso. Radiologicamente appare come una tenue calcificazione che si stacca dall'angolo vertebrale e, estendendosi in senso verticale (il sindesmofita rincorre la vertebra a differenza dell'osteofita che la fugge), raggiunge la vertebra adiacente (fig. 5). Vengono così a configurarsi, quando l'ossificazione è incompleta, i classici aspetti «a stalattite» e/o «a stalagmite». Tipica è la localizzazione a livello della cerniera dorsolombare (DXI-LI), in fase precoce di malattia, mentre nelle fasi più evolute, quando la sindesmofitosi si estende a tutta la colonna, o quasi, si assiste al classico aspetto denominato «a canna di bambù» (fig. 6). Anche le articolazioni interapofisarie non rimangono indenni dal processo morboso. A questo livello il quadro radiologico ricalca quello della sacroileite nei suoi stadi di evoluzione, dall'iniziale pinzamento dell'interlinea fino all'anchilosi ossea finale. Nelle fasi tardive si osserva anche l'ossificazione dei legamenti gialli e del legamento interspinoso.

Infine, gli stessi reperti osservati a livello sacroiliaco sono reperibili frequentemente in altri distretti: sinfisi pubica, manubrio sternale, articolazioni costovertebrali e costotrasversarie, calcagno. La coxartrite rizomelica può presentare alterazioni radiografiche simili a quelle prodotte dall'artrite reumatoide; nelle fasi avanzate di malattia l'interlinea articolare coxofemorale è globalmente ridotta ed è presente osteoporosi associata a osteosclerosi del cotile.

Altri *esami strumentali* che possono essere vantaggiosamente usati per lo studio delle sacroiliache sono la scintigrafia ossea, che si effettua col ^{99}Tc (fig. 7), e la tomografia computerizzata; questi esami possono evidenziare un impegno delle sacroiliache quando ancora l'esame radiologico standard è negativo.

Decorso e prognosi

Si tratta di un'affezione cronica in cui fasi di remissione, almeno parziale, della sintomatologia clinica si alternano a periodi di riacutizzazione, nel corso dei quali i dolori si fanno più marcati e la rigidità aumenta. Queste *poussées* evolutive conducono, almeno nei pazienti non opportunamente trattati, al definitivo quadro anchilotico dopo 20-30 anni dall'esordio della malattia. In questa fase si assiste all'attenuazione fino alla scomparsa della sintomatologia dolorosa, mentre massima risulta essere la limitazione funzionale.

I mezzi terapeutici attualmente disponibili sono in grado di influenzare favorevolmente il decorso della malattia, bloccando per lunghi periodi di tempo, secondo alcuni AA., le *poussées* evolutive del processo morboso.

Il giudizio prognostico, ovviamente variabile da caso a caso, dipende essenzialmente dalle caratteristiche evolu-

Digitized by Google

tive del processo morboso, dall'interessamento delle articolazioni periferiche, dalla sensibilità alla terapia. In linea generale si può affermare che la prognosi *quoad functionem*, nella maggior parte dei casi, è sfavorevole per gli esiti in anchilosi cui si giunge. Favorevole è la prognosi *quoad vitam*, che può risultare infausta in quei casi, fortunatamente rari, che presentano nella loro evoluzione complicanze cardiovascolari, respiratorie o neurologiche.

Esami di laboratorio

Scarsa rilevanza occupano gli esami di laboratorio nell'*iter* diagnostico della s. anchilosante. Il carattere flogistico dell'affezione è documentato dall'aumento, peraltro modesto, della velocità di eritrosedimentazione e dall'incremento delle alfa 2- e delle gammaglobuline. Tuttavia nel 15-20% dei casi la VES può rimanere normale anche durante le fasi di attività della malattia. Come affermato in precedenza, inoltre, la ricerca del fattore reumatoide risulta negativa. Attualmente grande importanza assume la ricerca dell'antigene di istocompatibilità HLA-B27, presente nel 90-96% di questi pazienti, che costituisce l'argomento biologico più importante per la diagnosi.

Diagnosi

La diagnosi si basa essenzialmente sui criteri clinici e radiologici formulati nel 1963 a Roma da Kellgren, Jaffry e Ball e in seguito modificati a New York da Bennet e Wood (tab. II).

Secondo alcuni AA. importante criterio diagnostico è rappresentato dalla positività dell'HLA-B27, presente, come già detto, nel 90-96% di questi pazienti.

Fig. 6. Colonna dorsale in proiezione anteroposteriore: aspetto caratteristico «a canna di bambù» del rachide dorsale.

Fig. 7. Scintigrafia ossea eseguita con ^{99}Tc. Si nota un accumulo bilaterale del tracciante a livello delle sacro-iliache.

Diagnosi differenziale

Numerose sono le affezioni che possono simulare il quadro clinico e radiologico della s. anchilosante.

Innanzitutto la diagnosi differenziale deve essere posta con l'artrosi vertebrale e con la lombosciatalgia da ernia discale con la quale la s. anchilosante viene troppo spesso confusa. L'artrosi vertebrale inizia normalmente in età più avanzata, la sintomatologia dolorosa si attenua con il riposo, la rigidità è generalmente assente, mancano i segni generali e bioumorali legati al processo flogistico; il quadro radiologico è caratterizzato dalle tipiche alterazio-

TAB. II. CRITERI DIAGNOSTICI DELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE

1) Dolore lombare datante da più di 3 mesi e non alleviato dal riposo.
2) Dolore e rigidità in regione toracica.
3) Riduzione della motilità del rachide lombare.
4) Ridotta espansibilità toracica.
5) Presenza di irite o anamnesi positiva per iriti ricorrenti.
6) Reperto radiografico di sacroileite bilaterale.
7) Reperto radiografico di sindesmofitosi.

La diagnosi di s. anchilosante richiede la presenza di 4 dei 5 criteri clinici oppure il criterio (6) più uno degli altri criteri.

Digitized by Google

ni discosomatiche, mentre sono assenti le lesioni sacroileitiche e la sindesmofitosi. Anche la lombosciatalgia da ernia discale può essere differenziata sul piano clinico dalla s. anchilosante. In questa condizione infatti, la sintomatologia dolorosa segue un'irradiazione tipicamente radicolare in rapporto alle radici nervose interessate; inoltre è alleviata dal riposo a letto. Al contrario nella s. anchilosante il dolore presenta spesso un'irradiazione tronca, è basculante, a insorgenza notturna, non alleviato (anzi esacerbato) dal riposo a letto.

L'iperostosi anchilosante vertebrale senile (malattia di Forestier) insorge prevalentemente nella terza età in soggetti diabetici o prediabetici, iperuricemici o dislipidemici. In questa affezione il quadro radiologico della colonna vertebrale può ricordare la colonna «a canna di bambù» della s. anchilosante; mancano, tuttavia, le tipiche alterazioni sacroileitiche. Esiste, infine, una netta sproporzione tra la lieve entità del quadro clinico e le marcate alterazioni radiografiche.

L'osteite condensante degli ilei, presente solitamente nelle donne dopo la gravidanza, è caratterizzata dalla sclerosi pararticolare dell'osso iliaco senza alterazione delle articolazioni sacroiliache. Può essere causa di dolore lombosacrale irradiantesi ai glutei. La malattia di Scheuermann (osteocondrite giovanile) si localizza prevalentemente alla colonna dorsale con una sintomatologia dolorosa di modesta entità, attenuata dal riposo e accompagnata da cifosi a largo raggio. Anche in questa affezione mancano la rigidità e i sintomi generali e umorali tipici dei processi infiammatori; il quadro radiologico, caratterizzato dalla presenza di ernie intraspongiose di Schmorl e dalla deformazione cuneiforme dei corpi vertebrali, si differenzia da quello della s. anchilosante per l'assenza dei segni radiografici di sacroileite. Non è tuttavia da dimenticare l'associazione (non rara, secondo alcuni AA.) delle due forme morbose. Inoltre, le forme di s. anchilosante a esordio cervicale o con spiccato interessamento articolare periferico devono essere distinte dall'artrite reumatoide; in questo senso, come già accennato in precedenza, saranno probativi per la diagnosi di s. anchilosante la preferenza per il sesso maschile, l'asimmetria delle localizzazioni articolari periferiche, l'assenza dei noduli sottocutanei, la localizzazione sacroileitica bilaterale, l'assenza del fattore reumatoide nel siero e la presenza dell'HLA-B27.

Nella diagnostica differenziale della s. anchilosante devono essere prese in considerazione, infine, le altre s. sieronegative, il morbo di Pott e le altre s. infettive non tubercolari.

Terapia

Scopo della terapia della s. anchilosante è quello di attenuare la sintomatologia dolorosa e la rigidità tipiche della malattia e di prevenire, o per lo meno ritardare, le deformazioni della colonna e l'anchilosi in atteggiamento viziato delle articolazioni interessate. In questo senso va attuato un programma terapeutico farmacologico, cinesiterapico e infine ortopedico da articolare in rapporto alle fasi evolutive della malattia.

La terapia medica si avvale di due FANS con elettiva e spiccata efficacia per questa affezione: il fenilbutazone — con il suo derivato ossifenilbutazone — e l'indometacina.

Nella terapia d'attacco il *fenilbutazone* deve essere somministrato alla dose di 10 mg/kg di peso corporeo al dì (600-800 mg) in 3-4 somministrazioni, da ridurre gradualmente verso dosi di mantenimento di 200-400 mg al dì. Visti gli effetti collaterali connessi all'uso dei pirazolonici (gastrolesività, agranulocitosi, ritenzione idrosalina) sembrano preferibili cicli di 2 settimane di somministrazione giornaliera con intervalli di 1-2 mesi tra un ciclo e l'altro.

Durante tali intervalli, se necessario, si può ricorrere ad altri FANS meno tossici (piroxicam, diclofenac, etc.). Per l'ossifenilbutazone, dotato di attività terapeutica inferiore, i dosaggi vanno incrementati del 20% circa.

L'altro farmaco principe nella terapia della s. anchilosante è l'*indometacina*, che va somministrata a dosi crescenti (25 mg 2-3 volte al dì, sino a 200 mg al dì); la dose di mantenimento è di 75 mg al dì.

Un ruolo fondamentale spetta alla *cinesiterapia* e a particolari *norme igieniche*.

Il paziente deve riposare la notte su un letto duro (tavola posta sotto il materasso) e con un solo cuscino; un materasso morbido favorisce infatti l'aggravamento della sintomatologia dolorosa durante le ore notturne. Grande importanza rivestono inoltre gli esercizi di ginnastica respiratoria e posturale da praticare quotidianamente. Sono infine indicati periodi di riposo durante la giornata e la modificazione dell'attività lavorativa per chi è addetto a lavori pesanti. La terapia chirurgica ortopedica può trovare indicazione nelle fasi avanzate di malattia là dove esistono deformazioni permanenti vertebrali e articolari gravemente invalidanti. In questo senso possono risultare utili alcuni interventi chirurgici, quali osteotomie, artroplastiche e artroprotesi.

Artropatia psoriasica

Un'altra spondiloartrite sieronegativa è rappresentata dall'artropatia psoriasica, affezione che interessa soprattutto il sesso femminile. L'incidenza di tale affezione nella popolazione generale è dello 0,1% circa. È da notare che le manifestazioni artritiche possono precedere anche di anni ogni segno di psoriasi cutanea e ungueale.

Sono stati descritti diversi quadri clinici di artropatia psoriasica.

1) Una forma classica con interessamento predominante delle articolazioni interfalangee distali e lesioni ungueali.

2) Un'artropatia mutilante dovuta all'osteolisi delle falangi e dei metacarpi; si manifesta nel 5% dei casi ed è spesso associata a sacroileite.

3) Una poliartrite simmetrica simile all'artrite reumatoide.

4) Un'oligoartrite asimmetrica, localizzata soprattutto alle articolazioni interfalangee distali e prossimali e alle articolazioni metatarsofalangee. Rappresenta la forma più comune di artropatia psoriasica (70% dei casi).

5) Una spondiloartrite psoriasica. In molti di questi pazienti è presente l'antigene di istocompatibilità HLA-B27 (65% dei casi).

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, il carattere infiammatorio dell'affezione è svelato dall'andamento della VES, delle α-2-globuline e degli altri «reattanti della fase acuta» (fibrinogeno, PCR, aptoglobina e α-1-antitripsina); aumentate risultano anche le immunoglobuline, soprattutto le classi IgG e IgA. La ricerca del fattore reumatoide nel siero di questi pazienti è negativa. Nel 10-20% di questi pazienti è presente iperuricemia correlata alla gravità dell'affezione cutanea; essa riflette l'aumentato metabolismo purinico legato al più rapido *turnover* delle cellule epidermiche.

L'aspetto radiologico delle articolazioni periferiche interessate è simile a quello dell'artrite reumatoide, presentando però una maggior tendenza all'asimmetria delle lesioni. Le alterazioni radiografiche più tipiche a carico del-

lo scheletro assiale sono rappresentate dall'ossificazione paravertebrale, da una sindesmofitosi atipica in assenza di sacroileite e dalla sacroileite monolaterale (Lambert).

La terapia si avvale dell'uso dei FANS, tra i quali una maggior efficacia sembra essere esplicata, in questa affezione, dal diclofenac alle dosi di 150 mg al dì, e dai sali d'oro. Controindicato è invece l'uso degli antimalarici di sintesi che possono provocare in questi pazienti una grave dermatite esfoliativa. Nei pazienti anziani può essere indicata la somministrazione di corticosteroidi a basse dosi (10 mg al dì). L'impiego di farmaci immunosoppressori quali il methotrexate, l'azatioprina o la ciclofosfamide deve essere riservato alle forme più gravi ed evolutive. Le lesioni cutanee traggono giovamento dall'impiego della PUVA-terapia (psoralen e raggi U. V. a onde lunghe). Infine, al trattamento farmacologico devono essere affiancati cicli di fisiocinesiterapia e l'osservazione di un appropriato riposo articolare.

V. anche: PSORIASI (XII, 1979).

Sindrome di Reiter

Rappresenta la forma classica di artropatia acuta postinfettiva. La causa della malattia è tuttora sconosciuta. Attualmente si pensa che determinati eventi infettivi agiscano come fattori precipitanti in individui geneticamente predisposti, come testimoniato dall'alta percentuale con la quale l'antigene d'istocompatibilità HLA-B27 è presente in questa affezione (35% dei casi). In alcuni casi la classica triade sintomatologica (artrite, congiuntivite e uretrite non gonococcica) si manifesta poco tempo dopo rapporti sessuali per lo più extraconiugali; nel secreto uretrale di molti di questi pazienti è presente la *Chlamydia trachomatis*.

Quest'affezione, ritenuta per lungo tempo appannaggio esclusivo degli adulti di sesso maschile, è stata osservata anche in donne e bambini, rappresentando con ogni probabilità una condizione postdissenterica (*Shigella flexneri*) e non necessariamente postvenerea.

Il quadro clinico della sindrome di Reiter è definito dall'associazione di uretrite non gonococcica, artrite e congiuntivite. Possono essere presenti sintomi generali, quali febbre e calo ponderale; in alcuni casi è presente diarrea. L'uretrite può essere asintomatica; l'intervallo di tempo dal rapporto sessuale alla sua insorgenza varia da pochi giorni a 1 mese circa. Sue complicanze sono rappresentate dalla prostatite e dalla cistite emorragica. L'artrite interessa principalmente le grosse articolazioni, soprattutto quelle degli arti inferiori; è solitamente poliarticolare e asimmetrica. Può essere presente una sacroileite, in genere monolaterale, associata a s. Manifestazioni frequenti sono la tendinite del tendine d'Achille e le talalgie da speroni calcaneari.

L'interessamento oculare più frequente è rappresentato dalla congiuntivite che può essere monolaterale e bilaterale e, in fase conclamata di malattia, dall'irite; più rare, invece, risultano essere la cheratite, la retinite e la neurite ottica.

Importante e variabile può essere l'interessamento della cute e delle mucose. Sono comunemente osservate erosioni superficiali sul pene, intorno al meato uretrale, la cui coalescenza dà origine alla cosiddetta «balanite circinata». Ulcerazioni simili si riscontrano nel 10% dei casi a carico della mucosa buccale e della lingua. Interessamento cutaneo tipico in corso di sindrome di Reiter è rappresentato dalla cheratodermia blenorragica, localizzata prevalentemente alla pianta dei piedi e al palmo delle mani. Si tratta di lesioni pustolose che rapidamente divengono ipercheratosiche e crostose, con tendenza a confluire. Gli esami di laboratorio mostrano, in fase acuta di malattia, un aumento della VES e leucocitosi. La ricerca del fattore reumatoide è tipicamente negativa. L'esame delle urine mette in evidenza la presenza di piuria e, in qualche caso, di ematuria. Il liquido sinoviale ha caratteri tipicamente infiammatori con cellularità costituita prevalentemente da granulociti polimorfonucleati. Grande importanza assumono, infine, gli esami colturali del secreto uretrale e prostatico al fine di escludere un'eziologia gonococcica. L'esame radiografico delle articolazioni interessate, normale nei primi tempi di malattia, può successivamente mettere in evidenza la presenza di osteoporosi periarticolare e di erosioni. L'aspetto radiologico caratteristico della sindrome di Reiter è rappresentato dalla proliferazione periostiale a carico dei calcagni (speroni calcaneari) e in vicinanza delle articolazioni colpite dal processo morboso. Può inoltre essere presente un interessamento dello scheletro assiale (sacroileite, s.).

La diagnosi non è difficile in presenza della classica triade sintomatologica e delle tipiche lesioni cutaneomucose. Di fronte a forme incomplete, la diagnosi differenziale deve essere posta nei confronti dell'artrite gonococcica, dell'artrite reumatoide e delle altre s. sieronegative; in quest'ultimo caso la diagnosi può essere resa difficile dalla possibile sovrapposizione dei diversi quadri clinici.

Non esiste una terapia specifica per la sindrome di Reiter. L'artropatia risponde efficacemente al trattamento con fenilbutazone o indometacina; può in qualche caso essere richiesto l'uso di corticosteroidi per via intrarticolare, soprattutto se è presente un interessamento di grosse articolazioni quali il ginocchio. Secondo alcuni AA., infine, è raccomandabile la somministrazione di antibiotici (tetracicline) allo scopo di eradicare l'infezione da *Chlamydia*; tale opinione non è però generalmente condivisa da tutti.

V. anche: REITER, SINDROME DI.

Artrite da *Yersinia*

Un'altra s. sieronegativa reattiva, simile alla sindrome di Reiter, è stata recentemente osservata in alcuni bambini finlandesi affetti da gastroenterite da *Yersinia enterocolitica*. Nella maggior parte di questi bambini è presente l'antigene HLA-B27. La terapia si basa sull'impiego delle tetracicline (Larsen).

Spondiloartropatie associate alle enteriti croniche

Nei pazienti affetti da colite ulcerosa e da morbo di Crohn non è infrequente il riscontro di un interessamento articolare periferico e assiale.

L'artrite periferica è solitamente oligoarticolare, asimmetrica e colpisce prevalentemente le grosse articolazioni degli arti inferiori (anche, ginocchia). Spesso insorge durante le riesacerbazioni dell'enteropatia sottostante; in genere non è ricorrente e le alterazioni articolari residue sono di lieve entità. Tuttavia nel morbo di Crohn, in rari casi, l'interessamento articolare periferico può essere progressivo e destruente, non correlato all'attività dell'enteropatia.

Dal 5 al 7% dei pazienti affetti da colite ulcerosa ed enterite segmentaria presenta un interessamento dello scheletro assiale (s., sacroileite) che segue un proprio decorso clinico, tendendo a proseguire anche dopo la risoluzione della sottostante enteropatia (Dekker-Saeys). Questa localizzazione si accompagna in genere alla positività dell'antigene HLA-B27.

Artrite cronica giovanile pauci- o monoarticolare

Generalmente osservabile nei bambini di età superiore agli 8 anni, quest'affezione è caratterizzata dalla tumefazione del ginocchio, della caviglia o di un piccolo numero di grosse articolazioni.

Alcuni di questi bambini, quelli che risultano essere B27-positivi, possono manifestare nell'adolescenza un'evidente s. anchilosante. Presentano inoltre, al posto dell'irite cronica osservabile in altre forme di artrite giovanile, l'irite acuta tipica della s. anchilosante. Il marcatore genetico B27 può essere utile per distinguere questa forma dall'artrite reumatoide con reperti sierologici ancora negativi.

SPONDILITE TUBERCOLARE

La s. tubercolare, o morbo di Pott, dal nome dello studioso che circa un secolo fa per primo ne diede un'esauriente descrizione, consegue alla localizzazione del bacillo di Koch nella colonna vertebrale. Generalmente la propagazione avviene per via ematogena da un focolaio primario di infezione pleuropolmonare o linfoghiandolare. La malattia predilige l'infanzia e la giovinezza, rappresentando il 30-40% di tutti i casi di tbc ossea.

La colonna vertebrale può essere colpita in tutti i suoi segmenti, ma la localizzazione preferenziale sembra essere, secondo alcuni AA., il tratto di passaggio dorsolombare (Davidson). Generalmente sono interessate dal processo morboso 2 vertebre contigue.

In fase iniziale, il *quadro clinico* è caratterizzato dalla comparsa di dolore, rigidità e contrattura muscolare localizzati al tratto di rachide interessato; possono essere presenti sintomi generali, quali astenia, anoressia, calo ponderale e febbricola serotina. L'evoluzione della lesione tubercolare a carico dei corpi vertebrali colpiti conduce, da una parte, allo schiacciamento «a cuneo» di questi e alla conseguente cifosi o gibbo; dall'altra, alla formazione dei cosiddetti ascessi freddi ossifluenti che si possono estrinsecare sul piano clinico anche a notevole distanza dalla lesione vertebrale principale (triangolo del Petit o dello Scarpa a seguito di localizzazione lombare). A livello del rachide dorsale la compartecipazione di più vertebre alla carie tubercolare può determinare la comparsa di cifosi a largo raggio; la possibilità di compenso dei tratti cervicale e lombare condiziona nel tempo l'entità della cifoscoliosi con importanti alterazioni delle funzioni respiratoria e cardiocircolatoria.

Il crollo vertebrale può determinare compressione midollare con comparsa di sintomi neurologici di vario tipo in rapporto al livello di lesione. Paraplegia flaccida si manifesta nel 10-25% dei pazienti con morbo di Pott.

Il *laboratorio* evidenzia una marcata elevazione della VES; la sua modificazione costituisce un importante indice per il monitoraggio dell'attività di malattia una volta instaurata la terapia specifica. Il quadro radiologico è caratterizzato, nelle fasi iniziali di malattia, dall'osteoporosi dei corpi vertebrali lesi; successivamente si rendono evidenti le erosioni e il restringimento dello spazio discale e infine il crollo vertebrale e gli ascessi paraspinali. In alcuni casi l'interessamento della porzione centrale del corpo vertebrale può causare una grave distruzione ossea difficilmente evidenziabile nei radiogrammi standard; può allora essere d'ausilio l'esame stratigrafico (Chapman).

Elementi importanti per la *diagnosi* risultano essere: l'anamnesi del paziente (pregressi episodi tubercolari), il quadro clinico, laboratoristico (aumento marcato della VES) e radiologico. Utile è l'intradermoreazione tubercolinica. Nei casi dubbi può essere richiesto l'esame bioptico. La diagnosi differenziale deve essere posta soprattutto nei confronti dell'osteocondrite vertebrale di Scheuermann, che, peraltro, fornisce un quadro radiografico tipico (frammentazione e addensamento dei nuclei epifisari) delle spondilodisciti infettive non tubercolari, delle neoplasie primitive e metastatiche della colonna.

La *terapia* si basa sull'impiego di agenti chemioterapici. In genere vengono prescritte combinazioni di questi farmaci. Quella raccomandata all'inizio del trattamento è costituita dall'isoniazide (5-10 mg/*die per os*) ed etambutolo (15-25 mg/kg/*die per os*).

Nei primi due mesi di trattamento possono essere aggiunte la rifampicina (10-20 mg/kg/*die per os*) o la streptomicina (15-20 mg/kg/*die* i. m.). Secondo alcuni AA. la durata del trattamento deve essere di almeno 2 anni. Farmaci di seconda linea, quali la cicloserina, la pirazinamide o la kanamicina, possono essere impiegati qualora insorga tossicità o resistenza al regime terapeutico iniziale. La terapia chirurgica (v. COLONNA VERTEBRALE [IV, 661]) può trovare indicazione nel trattamento delle complicanze (svuotamento di ascessi freddi, correzione del gibbo, decompressione midollare).

SPONDILITI INFETTIVE NON TUBERCOLARI

Oltre alla s. tubercolare bisogna ricordare tra le s. infettive, quelle da stafilococco, da streptococco, da brucella, da salmonella, da *E. coli*, da *Proteus*, da pneumococco, da gonococco, da piocianeo, da meningococco, in corso di lue, da miceti, da echinococco, etc.

Le forme cliniche più importanti e frequenti sono rappresentate dalle s. da cocchi ed enterobatteri, dalla s. post-tifica e dalla s. brucellare.

Spondilite da cocchi ed enterobatteri

Gli agenti patogeni più frequentemente implicati nella genesi di tale affezione sono lo stafilococco e gli enterobatteri (*E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*); più rare le forme da streptococco, gonococco, meningococco e pneumococco. Questi microrganismi raggiungono la colonna vertebrale per via ematica o linfatica; si impiantano successivamente a livello della parte anteriore della spongiosa del corpo vertebrale, diffondendo poi verso il disco intervertebrale contiguo (spondilodiscite).

Dal *punto di vista clinico* distinguiamo una forma acuta e una forma cronica. La prima è caratterizzata dalla sintomatologia legata alla setticemia: iperpiressia preceduta da brividi e seguita da profuse sudorazioni, cefalea, compromissione dello stato generale. I dati di laboratorio evidenziano un aumento della VES e degli indici di flogosi, leucocitosi neutrofila, positività delle emocolture. La forma cronica può rappresentare l'evoluzione della forma acuta oppure può mostrarsi come tale sin dall'inizio della malattia; la sintomatologia generale è attenuata e la febbre può essere spesso assente.

In entrambe le forme la localizzazione vertebrale è svelata dalla comparsa di dolore e dalla contrattura muscolare antalgica riflessa. Il dolore è in genere localizzato ai corpi vertebrali interessati, viene esacerbato dai movimenti e dalla pressione sulle apofisi spinose corrispondenti, può avere un'irradiazione di tipo radicolare o pseudoradicolare. Le complicanze sono rappresentate dal cedimento del corpo vertebrale leso, dalla formazione di raccolte ascessuali capaci di fistolizzare all'esterno o all'interno dell'organismo (visceri cavi endotoracici o endoaddominali) e dall'interessamento flogistico del midollo spinale (radicoliti, meningiti, paraplegia).

Il *quadro radiologico* mostra, in fase iniziale di malat-

tia, il restringimento dello spazio discale intersomatico e la comparsa di erosioni a carico del piatto vertebrale. Successivamente compaiono aree di osteolisi a carico dei corpi vertebrali in prossimità del disco leso.

La *diagnosi* si basa sulla combinazione dei dati clinici, laboratoristici e radiologici. Bisogna tuttavia ricordare che i segni radiografici compaiono tardivamente, da 2 a 3 settimane dall'inizio della sintomatologia clinica.

Successivamente, allo scopo di istituire al più presto una terapia antibiotica e chemioterapica mirata, bisogna procedere a una diagnosi etiologica. Innanzitutto devono essere ricercati accuratamente gli eventuali focolai infettivi che rappresentano la porta d'ingresso del microrganismo, il che permette il suo isolamento e la successiva identificazione. A questo scopo sono di grande utilità le emocolture ed eventualmente il prelievo bioptico (Russell).

Spondilite post-tifica e brucellare

La s. post-tifica si manifesta in genere alla fine della malattia, quando il paziente è in via di guarigione. Colpisce prevalentemente la colonna lombare, dove si può localizzare a carico di uno o più corpi vertebrali contigui. Come per le forme precedentemente descritte la sintomatologia clinica è caratterizzata dal dolore e dalla rigidità del segmento vertebrale leso.

Il quadro radiologico, simile, nelle fasi iniziali, a ciò che si osserva nelle altre s., è caratterizzato, in fase tardiva, da un processo riparativo con esuberante neoformazione ossea. Questo aspetto, ma soprattutto l'anamnesi accurata del paziente (dolore e rigidità in sede lombare in paziente con storia recente di ileotifo), facilitano la diagnosi (David).

Un altro microrganismo in grado di determinare frequentemente una s. è la *Brucella melitensis* (Rolando). La s. brucellare colpisce prevalentemente la colonna lombare, dove il tessuto di granulazione invade i corpi vertebrali e i dischi contigui. La sintomatologia clinica ricorda quella del morbo di Pott, con il quale spesso la s. brucellare viene confusa. Elementi differenziali sono costituiti dalla mitezza delle lesioni distruttive e dalla rapidità dei fenomeni riparativi.

La diagnosi si basa sui rilievi anamnestici (categorie di lavoratori «a rischio», quali allevatori o veterinari) e sulle reazioni di sieroagglutinazione.

La terapia elettiva è costituita dall'associazione della tetraciclina e della streptomicina.

Spondiliti meno frequenti

Raramente, in corso di lue congenita o terziaria, può essere presente un interessamento vertebrale caratterizzato, sul piano clinico, da dolore e rigidità. La s. sifilitica presenta, inoltre, un quadro radiologico abbastanza tipico, legato alla contemporanea presenza di fenomeni di distruzione e di neoformazione ossea. La positività della reazione di Wassermann e l'isolamento bioptico del microrganismo facilitano la diagnosi differenziale con il morbo di Pott. La terapia elettiva è costituita dall'impiego della penicillina.

Da ricordare, infine, la possibilità di localizzazione vertebrale in corso di actinomicosi ed echinococcosi.

Bibliografia

SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Batson D. V., *Ann. Surg.*, 1940, **112**, 138.
Bennett P. H. J., Burch T. A., *Bull. Rheum. Dis.*, 1967, **17**, 453.
Calin A., Fries J. F., *N. Engl. J. Med.*, 1975, **293**, 835.
Carrozzo M., D'Amore M. *et al.*, *Reumatismo*, 1975, **27**, 63.
Dekker-Saeys B. J. *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 1978, **37**, 33.
Ebringer A., *Lancet*, 1979, **1**, 1269.
Ebringer A., *Br. J. Rheumatol.*, 1983, **22** (Suppl. 2), 53.
Forestier J., Jaqueline F. *et al.*, *La spondylarthrite ankilosante: clinique, radiologie, anatomie pathologique et traitment*, 1968, Masson, Paris.
Kellgren J. H., Jeffrey M. R. *et al.*, *The Epidemiology of Chronic Reumatism*, 1963, Blackwell, Oxford.
Lambert J. R., Wright V., *Q. J. Med.*, 1977, **46**, 411.
Larsen J. H. *Infection and Immunology in the Rheumatic Diseases*, 1976, Blackwell, Oxford.
Lawrence P. M., *Br. J. Med. Pract.*, 1963, **17**, 699.
Mc Devitt H. O., Bodmer W. F., *Lancet*, 1974, **1**, 1269.
Moll J. M. H., *Br. J. Rheumatol.*, 1983, **22** (suppl. 2), 53.
Romanus R., Yden S., *Pelvi-Spondylitis Ossificans (Rheumatoid or Ankylosing Spondylitis): A Roentgenological and Clinical Guide to Its Early Diagnosis (Especially Anterior Spondylitis)*, 1955, Munksgaard, Copenhagen.

SPONDILITE TUBERCOLARE

Chapman M., Murray R. D. *et al.*, *Semin. Roentgenol.*, 1979, **14**, 266.
Davidson P. T., Horowitz I., *Am. J. Med.*, 1970, **48**, 77.

SPONDILITI INFETTIVE NON TUBERCOLARI

David J. R., Black R. L., *Medicine*, 1960, **39**, 385.
Rolando I., Espinoza L. R., *Semin. Arthritis Rheum.*, 1982, **12**, 245.
Russel A.S., Ansell B. M., *Ann. Rheum. Dis.*, 1972, **31**, 40.

UGO CARCASSI E GIUSEPPE PERPIGNANO

SPONDILOLISTESI E SPONDILOLISI

F. *spondylolisthesis et spondylolyse.* - I. *spondylolisthesis and spondylolysis.* - T. *Spondylolisthesis und Spondylolysis.* - S. *espondilolistesis y espondilolisis.*

Definizione

Per *spondilolisi* s'intende l'interruzione della continuità normalmente esistente tra apofisi articolari superiori (assieme alle apofisi trasverse, ai peduncoli e quindi al corpo vertebrale) e le apofisi articolari inferiori (assieme alle lamine e all'apofisi spinosa) di una stessa vertebra. Per *spondilolistesi* si intende, invece, lo slittamento lento e spesso progressivo di un metamero vertebrale con tutta la colonna vertebrale sovrastante sopra il metamero vertebrale sottostante. Queste due lesioni devono essere considerate insieme perché la spondilolistesi vera inizia e si instaura allorquando già esiste, magari dall'infanzia, una spondilolisi bilaterale. Nelle spondilolisi unilaterali può verificarsi una spondilolistesi rotatoria perché il metamero vertebrale interrotto tende a scivolare lateralmente su quello sottostante facendo perno sull'articolazione interapofisaria con la quale è rimasto unito. Le spondilolistesi postraumatiche si verificano allorquando, per un trauma, si è avuta l'interruzione dell'arco neurale, o per l'interruzione dei due peduncoli, o per frattura delle due apofisi articolari inferiori alla loro base, o per lussazione traumatica delle articolazioni interapofisarie. Le *pseudospondilolistesi* sono scivolamenti in avanti di un metamero vertebrale con tutta la colonna sovrastante senza alcuna interruzione dell'arco neurale, ma per cattivo orientamento delle superfici delle articolazioni interapofisarie inferiori.

Etiologia

Molti AA. ritengono che la spondilolisi possa essere un difetto congenito, sebbene le ricerche su feti siano state negative, dato che tale patologia può essere riscontrata in più membri della stessa famiglia o può coesistere, nello stesso individuo, con altre malattie disontogenetiche. Altri AA. propendono a ritenere la lisi una frattura da durata tipo Looser indotta da microtraumi ripetuti con

Digitized by Google

Fig. 1. *A sinistra*: bambina di otto anni con iperlordosi lombare e spondilolisi di Lv prima del trattamento. *Al centro*: stesso caso dopo trattamento con corsetti gessati di tipo antigravitario. Si apprezza la riduzione della olistesi con scomparsa della rima di lisi a livello della porzione interarticolare. *A destra*: proiezione obliqua destra dello stesso caso. Si vede chiaramente la scomparsa della lisi per fusione dei capi ossei con residua deformità della regione.

grande frequenza e causati da anomalie di postura o da abnorme orientamento della *pars interarticularis* o delle stesse apofisi articolari. Ma anche le continue sollecitazioni meccaniche in quella sede, provocate non solo nello svolgimento dell'atto agonistico, ma anche dal costante diuturno allenamento al quale si sottopongono gli atleti impegnati in particolari attività sportive o ginniche, possono essere la causa di questi microtraumi continui tanto è vero che i medici sportivi, anni or sono, indussero, per es., alla variazione delle tecniche di sollevamento pesi. Per la spondilolistesi i pareri sono molto più concordi: infatti gli AA. ritengono che lo slittamento di un metamero vertebrale sul sottostante può verificarsi solo allorquando il disco intervertebrale interposto tra i due sia andato incontro a fenomeni degenerativi tali da non aver più la capacità di mantenere perfettamente stabili i rapporti tra i due corpi vertebrali che dovrebbe unire. Solo eccezionalmente è possibile mettere una spondilolistesi in rapporto a un trauma perché un disco intervertebrale sano resiste più validamente del tessuto osseo a un'unica sollecitazione violenta.

Nella maggior parte dei casi la spondilolistesi si verifica in relazione alla V vertebra lombare, ma si può osservare anche in relazione alla IV, e molto più raramente, e comunque con uno slittamento molto più modesto, anche in relazione alla III. A livello cervicale si possono avere pseudospondilolistesi.

Anatomia patologica

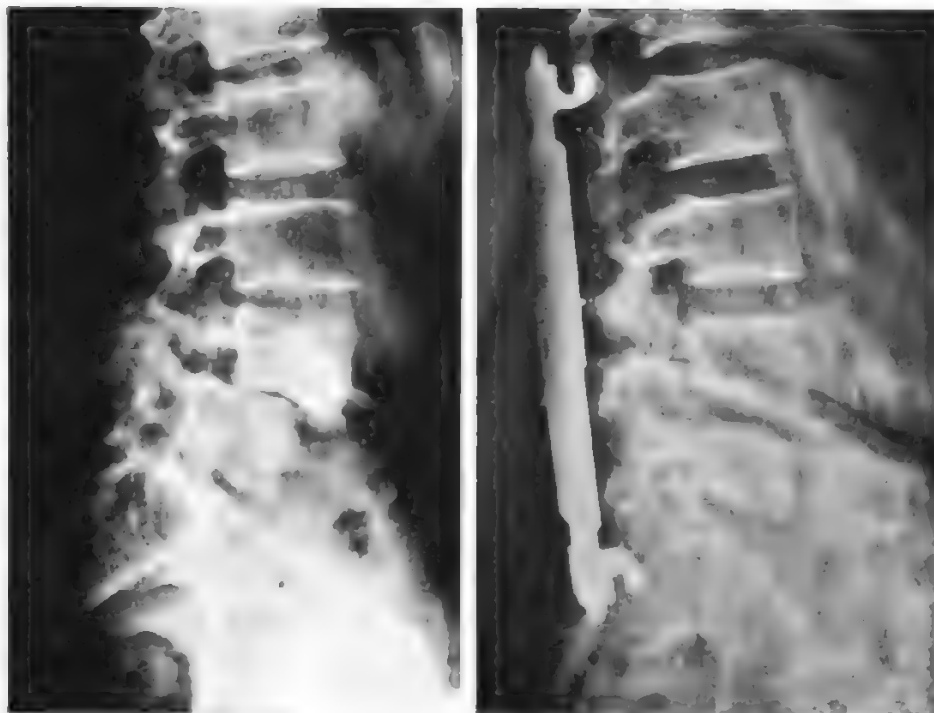
La lesione si riscontra nella porzione interarticolare dell'arco neurale; con grande frequenza si reperta, nella zona dell'interruzione scheletrica, tessuto fibrocartilagineo che può anche essere esuberante; altre volte si può osservare la presenza di una cavità racchiusa da tessuto legamentoso, forse derivato dai legamenti gialli, e non è possibile, anche istologicamente, mettere in evidenza tessuto cartilagineo sulla superficie dei due capi ossei separati dalla cavità. Nei casi di spondilolistesi, oltre al reperto riscontrabile a livello dell'interruzione dell'arco neurale, è possibile riscontrare tutti i gradi di processi degenerativi possibili a carico del disco intervertebrale che consente lo slittamento. Malgrado questa condizione di degenerazione del disco, non è frequente riscontrare protrusioni posteriori del nucleo polposo a livello della spondilolistesi, mentre non è raro repertare un'ernia del disco che protrude dallo spazio intersomatico sovrastante.

Sintomatologia

La spondilolisi può essere del tutto asintomatica o può causare solo un'alterazione della postura, comportando una notevole accentuazione della lordosi lombare. Per la spondilolistesi, al contrario, si instaura spesso una vera verticalizzazione del sacro mentre la regione lombare sembra quasi infossata nel bacino e le creste iliache sono più sporgenti del rilievo dei due gran trocanteri. In molti altri casi, però, la lordosi può essere molto marcata, tanto che il sacro raggiunge quasi una disposizione orizzontale. Con la palpazione eseguita lungo la catena delle apofisi spinose sarà quasi sempre possibile apprezzare che l'apofisi spinosa della vertebra lesa è nettamente più sporgente delle altre soprastanti.

Oltre le deformità sopra descritte, la sintomatologia della spondilolistesi sarà principalmente rappresentata dal dolore che potrà avere il carattere di quello dovuto all'instabilità, e che quindi aumenterà con la stazione eretta,

Digitized by Google

Fig. 2. *A sinistra*: Spondilolistesi di LIV. *A destra*: stesso caso dopo riduzione a cielo aperto e stabilizzazione con trapianti ossei e due mezzi di sintesi tipo Del Torto.

con la deambulazione e, ancor più, con i tentativi di eseguire un'attività fisica. Oppure il dolore può essere dovuto a compressione radicolare, sia per una concomitante ernia del disco, sia per l'inginocchiamento cui è costretto il tubo meningeo con le radici nervose che contiene, sia per ispessimento della capsula delle articolazioni interapofisarie, sia, infine, nei casi di pseudospondilolistesi, che hanno l'arco neurale integro, per l'avvicinarsi dell'arco della vertebra che slitta in avanti al corpo della vertebra sottostante. Quando è causato da un'ernia discale, se questa si è prodotta a un livello diverso da quello della vertebra lesa, la sintomatologia radicolare non corrisponderà al livello della lesione e comunque sarà monoradicolare; quando, invece, è dovuto alla spondilolistesi sarà quasi sempre bilaterale. Il dolore può irradiarsi al podice, all'inguine e, a volte, ai visceri addominali, ma più frequentemente è irradiato nel territorio dei due grandi nervi sciatici o nel territorio dei due nervi crurali.

Terapia

Nel caso di una spondilolisi scoperta fortuitamente in un bambino, un periodo di immobilizzazione in un busto gessato che mantenga la colonna in posizione corretta può anche portare alla consolidazione del focolaio di lisi (fig. 1). Negli altri casi, la vigile attesa sarà la migliore condotta terapeutica coadiuvata dal miglioramento della postura con opportuni esercizi e dalla proibizione di attività che richiedano movimenti incontrollati della colonna.

Nei casi di spondilolistesi che presentino già un discreto slittamento in avanti, si potrà tentare una riduzione, tenendo ben presente che, in genere, vi è una pronta recidiva della deformità, a meno che questa manovra sia considerata come tempo preliminare di un intervento stabilizzante. Si potrà anche eseguire una riduzione estemporanea a cielo aperto (fig. 2) e completare l'intervento chirurgico con il tempo di stabilizzazione.

La chirurgia artrodesizzante è certamente consigliabile nei casi più gravi, che non trovano il minimo giovamento col trattamento incruento. Gli interventi descritti sono numerosi e si possono raggruppare in artrodesi eseguite direttamente sui corpi vertebrali per via anteriore o per via posteriore e artrodesi eseguite sugli archi neurali per via posteriore o posterolaterale. Ciascuna tecnica operatoria ha i propri sostenitori e ciascuna presenta particolari vantaggi.

Bibliografia

Del Torto U., *Atti e Mem. SOTIMI*, 1961, **6**, 381.
Rinonapoli E., Stringa G. *et al.*, *Relaz. LV Congr. Soc. Ital. Ortop. Traumatol.*, 1970.

UGO DEL TORTO

SPOROTRICOSI

F. *sporotrichose*. - I. *sporotrichosis*. - T. *Sporotrichose*. - S. *esporotricosis*.

Etiologia

La sporotricosi è una malattia infettiva che si instaura nell'uomo e negli animali in seguito a impianto nei tessuti di un fungo: lo *Sporotrichum schenckii*. In contrasto con quanto avviene in molte altre micosi, in cui la porta d'entrata del fungo è a livello delle vie aeree, nella s. il fungo penetra nell'organismo quasi sempre per via cutanea attraverso una soluzione di continuo, anche del tutto modesta, quale quella provocata dal semplice grattamento o da una puntura d'insetto. Le prime manifestazioni cliniche della malattia sono in genere localizzate alla zona cutanea d'inoculo e ricordano da vicino quelle dello stadio primario della sifilide. Assai di rado si hanno quadri di una generalizzazione dell'infezione.

Dopo alcune segnalazioni isolate, Schenck, nel 1898, descrisse dettagliatamente il quadro clinico della malattia. A partire dal 1903, De Beurmann, insieme a numerosi collaboratori, pubblicò

Digitized by Google

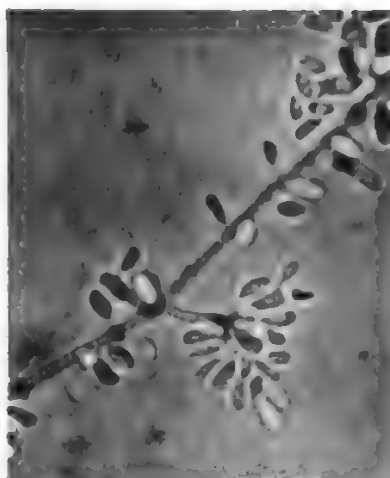



Fig. 1. Coltura di *Sporotrichum schenckii*. (*Da C. W. Emmons et al.*, 1977).

le sue osservazioni cliniche descrivendo per primo forme generalizzate della malattia. Nel 1944 si ebbe tra i lavoratori delle miniere del Sud Africa un'epidemia con più di 3000 casi.

Epidemiologia

È accertato che soltanto lo *S. schenckii* è responsabile della malattia. Questo fungo dimorfo vegeta in coltura in forma di blastospora a 37 °C e in forma filamentosa a temperatura ambiente (fig. 1). In natura si trova come saprofita in vegetali vivi e morti e sugli escrementi animali.

La s. è una micosi cosmopolita che non presenta alcuna predilezione razziale; i maschi sono più frequentemente colpiti delle femmine, in genere nelle età medie della vita, forse perché più esposti per la loro attività lavorativa. Ben di rado la malattia si trasmette da uomo a uomo; possibile è la trasmissione da animali infetti in quanto è noto che cavalli, cani e gatti possono ammalare di s.; di solito, però, l'uomo si infetta direttamente tramite punture provocate da spine di piante infette.

Fig. 2. S. cutanea: lesione cutanea non accompagnata da interessamento linfatico. (*Da C. W. Emmons et al.*, 1977).

Quadro clinico

Dal punto di vista clinico si distinguono una s. cutanea e una s. extracutanea a seconda della via seguita dal fungo nell'infettare l'uomo.

Nella s. cutanea, dopo un periodo di incubazione variabile da pochi giorni a qualche mese, si manifesta nella sede d'impianto una papula rilevata, rosea o cianotica, spesso di forma ovale e orientata col suo asse maggiore nel senso delle pieghe cutanee. Nel 60% dei casi la lesione primaria ha sede a livello della cute dell'arto superiore, nel 23% a livello del torace, nell'11% a livello degli arti inferiori, mentre ben di rado si localizza al viso e al collo. La lesione è caratteristicamente indolente e scarsamente essudativa. La papula aumenta lentamente di dimensioni e va incontro a graduale e altrettanto lenta ulcerazione centrale.

Il cratere dell'ulcera presenta margini sfrangiati e fondo necrotico che sanguina con facilità; attorno alla lesione primaria compaiono spesso piccole papule secondarie integre o ulcerate. Dopo una o più settimane, la maggior parte dei pazienti presenta noduli multipli situati lungo il decorso dei vasi linfatici che drenano il territorio del primo inoculo. Questi noduli, inizialmente piccoli e a sede sottocutanea, in seguito aumentano di volume e contraggono aderenza col derma, ulcerando la cute e assumendo aspetti del tutto simili a quelli del primitivo nodulo d'inoculazione. I linfonodi regionali vanno incontro a tumefazione, ma di solito non tendono ad aderire alla cute né a fistolizzare all'esterno. Lo stato generale del paziente rimane sempre buono.

L'interessamento linfatico nel corso della malattia è frequente, ma non del tutto costante. In alcuni casi si nota solo un graduale progredire della lesione cutanea in forma di piastrone duro, lievemente rilevato, talora ricoperto da squame argentee (fig. 2). A volte la lesione assume anche aspetti verrucosi che simulano da vicino la tbc verrucosa e la blastomicosi.

In casi rari, la s. ha inizio a livello delle mucose del naso e dell'orofaringe e procede in seguito con l'interessamento dei linfonodi regionali, in modo del tutto sovrapponibile a quanto si osserva nella forma cutanea.

Svariate sono le sedi di possibile localizzazione extracutanea della s. In quasi l'80% di queste forme vengono coinvolte le articolazioni (ginocchio, anca, spalla) che appaiono tumefatte e arrossate ma usualmente scarsamente dolenti; tale sintomatologia articolare non si associa in genere a segni di interessamento sistemico. Descritte sono s. a sede oculare, in genere conseguenti a lesioni traumatiche della congiuntiva e della cornea, che coinvolgono le palpebre e le ghiandole lacrimali. Estremamente rari sono i casi di s. ad unica localizzazione a carico del sistema nervoso centrale. In tali condizioni è in genere presente cefalea e confusione mentre non è presente rigidità nucale; l'esame del liquor prelevato in tali occasioni evidenzia un aumentato numero di globuli bianchi (prevalentemente linfociti) e delle proteine ed ipoglicorrachia. Possibile è anche la s. polmonare; la polmonite da *S. schenckii* è localizzata abitualmente ai campi polmonari superiori, le formazioni nodulari caratteristiche evolvono in genere in escavazione e si associano a tosse produttiva e modica febbre. In tali condizioni è importante porre la diagnosi differenziale con la tubercolosi, la coccidioidomicosi e l'istoplasmosi.

Circa l'esistenza di un secondo tipo di s. primaria a inizio extracutaneo, è molto significativo il fatto che su circa 3000 casi di s. cutanea osservati in forma epidemica nelle miniere sudafricane non si ebbe un solo caso di disseminazione del fungo ad altri organi. Per spiegare, quindi, le

rare forme di blastomicosi generalizzata che verranno descritte in seguito, occorre ammettere che la porta d'entrata del fungo sia in sede diversa da quella abituale cutanea. Sperimentalmente è stato dimostrato che il fungo, ingerito con vegetali infetti, può superare la barriera intestinale e che, iniettato in peritoneo, determina lesioni viscerali e non cutanee. Alcuni AA. pensano che nelle forme generalizzate di s. il fungo giunga ai polmoni per via aerea dando luogo a una lesione che può anche decorrere insospettata.

Una *s. generalizzata* non si osserva praticamente mai nel corso dell'abituale forma cutaneolinfatica circoscritta. Più frequentemente essa si manifesta *d'emblée* con voluminosi noduli multipli e disseminati in sede sottocutanea che vanno presto incontro a rammollimento e fluidificazione e che, in seguito a incisione o spontaneamente, si ulcerano. Si hanno quadri clinici che ricordano quelli della sifilide terziaria, della tbc o delle altre micosi profonde. La malattia evolve cronicamente e, data la scarsa o nulla risposta ai procedimenti terapeutici, porta spesso all'esito letale. Spesso, unitamente alla cute, si ha un interessamento di ossa, articolazioni, muscoli, guaine tendinee così come dei polmoni, delle meningi, degli organi genitourinari e dell'apparato digerente.

A scopo diagnostico sono utilizzati nella s. il test intracutaneo alla sporotrichina e la ricerca degli anticorpi specifici mediante test di fissazione del complemento. L'intradermoreazione alla sporotrichina dà spesso risultati falsi positivi ma ciò va riferito probabilmente al fatto che, come nella coccidioidomicosi e nell'istoplasmosi, non sono rari i casi di infezioni decorse in forma del tutto asintomatica che hanno provocato nell'organismo uno stato di ipersensibilità al fungo.

Istopatologia

L'istopatologia della s. presenta un dato negativo caratteristico: usando le comuni colorazioni, compreso il metodo all'acido periodico di Schiff (PAS), non è quasi mai possibile riconoscere il fungo come tale nelle sezioni di tessuto e negli essudati, pur essendovi presente in numero elevato. La dimostrazione del fungo richiede particolari procedimenti, come quello consigliato da Fetter, che prima di colorare il materiale con acido periodico di Schiff o con impregnazione argentica, lo sottopone all'azione della ptialina o della maltasi per allontanare i polisaccaridi non fungini; o come quello dell'immunofluorescenza (Kaplan).

Nelle sezioni e negli essudati il fungo si presenta in forma di sottili corpiccioli a forma di sigaro, lunghi 3-5 μm, provvisti su una o entrambe le estremità di 1-3 piccole gemme ovalari. Nelle lesioni cutanee l'epidermide presenta segni di ipercheratosi e paracheratosi e talora quadri di iperplasia pseudoepiteliomatosa; nel derma sottostante il nodulo sporotricotico presenta un centro necrotico anucleare circondato da una corona di neutrofili; linfociti, plasmacellule e cellule epitelioidi giganti. Vengono riprodotti quadri istologici che mal si differenziano da quelli del granuloma tubercolare, sarcoide e luetico e da quelli degli altri granulomi micotici. Nel centro dei noduli si osserva a volte un cosiddetto *corpo asteroide*: si tratta di un ammasso di cellule fungine sferiche e in parte gemmanti sul cui contorno si irradiano proiezioni stellate o raggiate, disposte in modo alquanto irregolare. La formazione è costituita da materiale acidofilo e può giungere a un diametro di 25 μm. Si ritiene che la sostanza disposta attorno al gruppo di cellule fungine non sia un prodotto del fungo, bensì conseguenza di una reazione dell'ospite nei confronti del microrganismo; si è prospettato che il materiale asteroide sia costituito da precipitati di complessi antigene-anticorpo e che sia caratteristico di un elevato grado di immunità. Nei noduli sporotricosici non si osservano mai ife fungine.

Terapia

Il trattamento classico della s. rimane ancor oggi quello a base di sostanze iodate. Lo ioduro di potassio *per os* rappresenta il farmaco d'elezione per le forme cutaneolinfatiche, mentre è praticamente inattivo nelle forme generalizzate. Nella terapia delle forme cutanee è stato recentemente utilizzato il ketoconazolo con risultati non sempre soddisfacenti.

La griseofulvina è inattiva, mentre ottimi risultati si sono ottenuti con anfotericina B. Questo farmaco viene però, in genere, usato solo per le forme generalizzate o insensibili a terapia iodica, dato che si tratta di una sostanza più tossica dello ioduro di potassio. Il trattamento chirurgico delle lesioni è in genere controindicato in quanto può favorire le disseminazioni. Deboli dosi di raggi X possono essere utili in caso di ulcere a lenta risoluzione. Vengono usati vaccini preparati dal fungo in forma di lievito. Come nelle altre micosi analoghe, anche nella s. non si deve far uso di antibiotici antibatterici; nessuno di questi dimostra, infatti, un'azione inibitrice sul fungo.

Bibliografia

De Beurmann L., Gougerot H., *Les sporotrichoses*, 1912, Alcan, Paris.
Emmons C. W., Binford C. H. *et al.*, *Medical Mycology*, 1977, 3 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Jones H. E., *Medicina-Rev. EMI*, 1984, **4**, 119.
Langeron M., Vanbreuseghem R., *Précis de mycologie*, 1952, Masson, Paris.
Mandell G. L., Douglas R. G. jr., Bennet J. E., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1985, 2 ed., Wiley, New York.
Pijper A., Pullinger B. D., *Lancet*, 1927, **2**, 914.
Redaelli P., Ciferri R., *Le granulomatosi fungine dell'uomo nelle zone tropicali e subtropicali*, 1942, Sansoni, Firenze.
Wilson J. W., Orda A., Plunkett Ph. D., *The Fungous Disease of Man*, Univ. California Press, Berkley & Los Angeles.

RED.

SPOROZOI

F. *sporozoaires*. - I. *sporozoa*. - T. *Sporozoa*. - S. *esporozoos*.

Gli sporozoi sono protozoi (v.) appartenenti alla classe *Sporozoea*; tale classe, creata dal Leuckart nel 1879, è stata recentemente inclusa nel nuovo *phylum Apicomplexa*, così definito per la presenza nei vari organismi di una struttura endocellulare detta *complesso apicale*, o *conoide*, necessaria per la penetrazione all'interno delle cellule ospiti. La classe *Sporozoea* comprende 2 ordini distinti: l'ordine *Eucoccidiida*, con i generi *Eimeria*, *Isospora*, *Sarcocystis*, *Toxoplasma*, *Pneumocystis* e *Plasmodium* e l'ordine *Piroplasmida* con i generi *Babesia* e *Theileria*.

Nella maggioranza degli s., la riproduzione avviene per schizogonia, e cioè per divisione ripetuta del nucleo cui segue la segmentazione del citoplasma intorno a ciascun nucleo figlio. Gli *sporozoiti* penetrano nelle cellule dell'ospite ove si accrescono e diventano *trofozoiti*, dai quali hanno origine gli *schizonti*, che producono per schizogonia i merozoiti; questi invadono nuove cellule e ripetono lo stesso ciclo di sviluppo. Dopo un numero variabile di generazioni schizogoniche dai merozoiti si differenziano gli elementi sessuali (gametociti), dai quali hanno origine i gameti dei 2 sessi dalla cui copula e sviluppo successivo (*sporogonia*) derivano gli *sporozoiti*.

Gli s. sono parassiti di cellule e di tessuti di varie specie animali, specialmente di vertebrati, anellidi, artropodi, tunicati e molluschi; a volte compiono tutta la loro evoluzione in uno stesso ospite, altre volte il loro sviluppo avviene in due ospiti diversi, in uno dei quali ha luogo il processo di riproduzione asessuale e nell'altro l'evoluzione sessuale.

Le principali malattie indotte nell'uomo da s. sono la malaria (v.) la coccidiosi (v.) dovuta a specie del genere *Isospora*, la sarcosporidiosi (v.), la toxoplasmosi (v.), le infezioni da *Pneumocystis carinii* (v. PNEUMOCYSTIS CARINII, INFEZIONI DA; SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA), la piroplasmosi (v.).

RED.

SPORT, MEDICINA DELLO

F. *médicine du sport.* - I. *sport medicine.* - T. *Sportmedizin.* - S. *medicina deportiva.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Alimentazione nello sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Allenamento	SPORT, MEDICINA DELLO
Alpinismo	MAL DI MONTAGNA (IX, 185)
Anabolizzanti nello sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Anemia nello sportivo	SPORT, MEDICINA DELLO
Apparato cardiovascolare e sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Apparato digerente e sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Apparato endocrino e sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Apparato genitourinario e sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Apparato locomotore e sport	SPORT, MEDICINA DELLO: LOCOMOTORE APPARATO (VIII, 2300); LOCOMOZIONE (VIII, 2316; 2326)
Apparato respiratorio e sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Baropatie	BAROPATIE (II, 1932); IPOSSIA E IPOSSIEMIA (VIII, 433); MAL DI MONTAGNA (IX, 185); SUBACQUEA MEDICINA
Biomeccanica	BIOMECCANICA (II, 2339); ARTICOLAZIONI (II, 1043); LOCOMOTORE APPARATO (VIII, 2300); LOCOMOZIONE (VIII, 2926); SPORT, MEDICINA DELLO, *cenni di biomeccanica*
Classificazione fisiologica degli sport	SPORT, MEDICINA DELLO, *fondamenti di fisiologia dello sport; valutazione funzionale dell'atleta*
Controindicazioni allo sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Corpi mobili articolari	ARTICOLAZIONI (II, 1065)
Corsa	SPORT, MEDICINA DELLO
Cuore d'atleta	SPORT, MEDICINA DELLO
Distensibilità delle articolazioni	SPORT, MEDICINA DELLO
Distrazione muscolare	SPORT, MEDICINA DELLO
Dolore muscolare	SPORT, MEDICINA DELLO
Doping	SPORT, MEDICINA DELLO
Ecocardiografia	SPORT, MEDICINA DELLO
Elettrocardiografia	SPORT, MEDICINA DELLO
Elongazione muscolare	SPORT, MEDICINA DELLO
Ematoma muscolare	SPORT, MEDICINA DELLO
Encefalopatia traumatica da pugilato	SPORT, MEDICINA DELLO
Epicondilite	SPORT, MEDICINA DELLO
Ergometri	SPORT, MEDICINA DELLO
Fegato e sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Fisiologia dello sport	SPORT, MEDICINA DELLO; *fondamenti di fisiologia: cenni di biomeccanica;* BIOENERGETICA (II, 2266); BIOMECCANICA (II, 2339-2348); CIRCOLATORIO APPARATO, *fisiologia* (III, 2293-2352) e relativo quadro sistematico; FATICA (VI, 900-908); GLICIDI, *metabolismo dei glicidi* (VII, 329-365); GLICOLISI (VII, 394); LATTICO ACIDO (VIII, 1193); LAVORO MUSCOLARE (VIII, 1238-1256); LOCOMOTORE APPARATO (VIII, 2300-2311) e relati-
Fisiologia dello sport (*segue*)	vo quadro sistematico: LOCOMOZIONE, *neurofisiologia della locomozione nei mammiferi e nell'uomo* (VIII, 2316); *biomeccanica e cenni di bioenergetica della locomozione nell'uomo* (VIII, 2326); MIOCARDIO, *biochimica ed energetica* (IX, 1612-1620); MOTORIO SISTEMA (IX, 2029-2053); MUSCOLO, *fisiologia* (IX, 2168-2190); *biochimica* (IX, 2190-2219); OSSIDAZIONI BIOLOGICHE (X, 2169-2180); PRESSIONE SANGUIGNA (XII, 1005); RESPIRATORIO APPARATO, *fisiologia* (XIII, 717-759); *semeiotica funzionale* (XIII, 774-803) e relativo quadro sistematico: RESPIRAZIONE (XIII, 937-950); TERMOREGOLAZIONE
Fisioterapia	FISIOTERAPIA e il relativo quadro sistematico
Fratture	SPORT, MEDICINA DELLO; v. anche: FRATTURE (VI, 1979), e le voci relative ai singoli segmenti corporei: AVAMBRACCIO; COLONNA VERTEBRALE; GAMBA, etc.
Fratture da fatica	SPORT, MEDICINA DELLO
Funzione respiratoria	SPORT, MEDICINA DELLO
Gravidanza e sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Inidoneità allo sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Jogging	SPORT, MEDICINA DELLO, *sport come profilassi e terapia*
Limiti delle prestazioni umane	SPORT, MEDICINA DELLO, *fondamenti di fisiologia; sport aerei; sport motoristici*
Mal di montagna	MAL DI MONTAGNA (IX, 185); BAROPATIE (II, 1932); IPOSSIA E IPOSSIEMIA (VIII, 433)
Marcia	LOCOMOZIONE (VIII, 2316)
Massaggio	MASSOTERAPIA (IX, 441)
Medicina aeronautica	AERONAUTICA MEDICINA (I, 739)
Medicina legale nello sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Medicina spaziale	SPAZIALE MEDICINA
Medicina subacquea	SUBACQUEA MEDICINA
Miosite ossificante traumatica	SPORT, MEDICINA DELLO
Morte improvvisa	SPORT, MEDICINA DELLO, *controindicazioni allo sport e cause di inidoneità; patologia cardiaca aritmica;* v. anche: MORTE IMPROVVISA (IX, 1985)
Neurologia e sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Nuoto	SPORT, MEDICINA DELLO, *fondamenti di fisiologia; valutazione funzionale dell'atleta*
Ormoni	ORMONI (X, 1912); SPORT, MEDICINA DELLO
Paracadutismo sportivo	SPORT, MEDICINA DELLO

Digitized by Google

ARGOMENTI	RIMANDI
Patologia articolare e sport	SPORT, MEDICINA DELLO; ARTICOLAZIONI (II, 1056) e le voci relative ai singoli segmenti corporei
Patologia cardiaca aritmica	SPORT, MEDICINA DELLO
Patologia cardiaca non aritmica	SPORT, MEDICINA DELLO
Patologia dei legnmenti	SPORT, MEDICINA DELLO
Patologia dei menischi	SPORT, MEDICINA DELLO; ARTICOLAZIONI (II, 1067)
Patologia dermatologica e sport	SPORT, MEDICINA DELLO; ERITRASMA (VI, 71); IMPETIGINE (VII, 1683); PIEDE DELL'ATLETA (XI, 1944), etc
Patologia muscolare e sport	SPORT, MEDICINA DELLO; v. anche: MUSCOLO (IX, 2279)
Patologia tendinea e sport	SPORT, MEDICINA DELLO; v. anche: TENDINI E GUAINE TENDINEE
Prove funzionali nello sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Psicologia e psicopatologia nello sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Riabilitazione	RIABILITAZIONE, *riabilitazione cardiologica* (XIII, 1270); *riabilitazione in ortopedia* (XIII, 1280); GINNASTICA MEDICA (VII, 214); SPORT, MEDICINA DELLO
Rottura del tendine d'Achille	SPORT, MEDICINA DELLO
Rottura muscolare	SPORT, MEDICINA DELLO
Salto	SPORT, MEDICINA DELLO
Sindromi compartimentali	SPORT, MEDICINA DELLO
Sommozzamento	SUBACQUEA MEDICINA
Sport aerei	SPORT, MEDICINA DELLO; AERONAUTICA MEDICINA (I, 739)
Sport motoristici	SPORT, MEDICINA DELLO
Sport-profilassi	SPORT, MEDICINA DELLO
Sport-terapia	SPORT, MEDICINA DELLO
«Stiramento» muscolare	SPORT, MEDICINA DELLO
«Strappo» muscolare	SPORT, MEDICINA DELLO
Superallenamento	SPORT, MEDICINA DELLO
Tendinopatie	SPORT, MEDICINA DELLO; TENDINI E GUAINE TENDINEE
Test di laboratorio nello sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Training autogeno	PSICOTERAPIA (XII, 1933); v. anche: SPORT, MEDICINA DELLO
Traumatologia sportiva speciale (calcio, sci, atletica leggera, pallaovale, pallacanestro, pallavolo, scherma, tennis, ginnastica, etc.)	SPORT, MEDICINA DELLO
Traumi muscolari diretti	SPORT, MEDICINA DELLO
Tutela sanitaria nello sport	SPORT, MEDICINA DELLO
Valutazione funzionale dell'atleta	SPORT, MEDICINA DELLO
Volo muscolare umano	SPORT, MEDICINA DELLO

SOMMARIO GENERALE

INTRODUZIONE E CENNI STORICI

La medicina dello sport [s.] è una disciplina che comprende tutti gli aspetti medici connessi allo svolgimento delle varie specialità sportive e che si fonda sulle conoscenze di fisiologia, biochimica e biomeccanica dell'esercizio fisico; di psicologia; di traumatologia; di igiene, etc. Essa ha come finalità principali il miglioramento della salute mediante un'adeguata attività fisica, l'incremento dell'efficienza psicofisica dell'atleta, la prevenzione di eventuali malattie e lesioni in rapporto con l'attività sportiva, la ricerca dell'idoneità richiesta per praticarla e delle attitudini generali e specifiche necessarie per attingere i

Digitized by Google

massimi livelli agonistici, le modalità dell'allenamento generico e della preparazione a carattere speciale.

La medicina dello s. presenta anche aspetti medicolegali, ergonomici, fisio- e idroterapeutici, tecnologici, sociali, etc., di varia importanza nelle diverse specialità sportive. È, quindi, scienza sperimentale e applicata in rapido progredire.

Nell'antichità asiatica e mediterranea furono specialmente considerate l'influenza benefica degli esercizi ginnicosportivi e quella del massaggio e dell'idroterapia per la prevenzione e la cura di malattie organiche e anche mentali. Una notevole e «moderna» eccezione è rappresentata dalla Scuola medica di Crotone (VI-V secolo a. C.), della quale massimo esponente fu Alcmeone, sperimentatore e innovatore della medicina grecoitalica, teorico del concetto di salute come armonico equilibrio fra le varie condizioni corporee (isonomia). Egli distingueva l'«arte ginnastica» a scopo salutare dall'esercizio atletico agonistico.

Nella stessa città e quasi contemporaneamente fiorì la Scuola di Pitagora da Samo, che produsse atleti di altissimo valore agonistico, quali il mitico Milone e Faillo «che saltò 55 piedi». Fanno spicco, nell'epoca, altri due cultori della medicina ginnica, Erodico (o Erodoco), maestro di Ippocrate, e Icco da Taranto, quest'ultimo eccellente preparatore di pentatleti. L'equazione: attività fisica = fattore di salute (tuttora validissima) rimase un principio medico universalmente accettato nei secoli successivi e rappresentò spesso il fondamento dell'educazione giovanile. In epoca romana, il ginnasiarca presiedeva alla preparazione degli atleti secondo criteri medici, acutamente indicati da Aulo C. Celso. Si deve a Galeno (131-201 d. C.) una severa critica dell'atletismo professionale, di cui segnala malattie e traumatismi.

Dopo una lunga parentesi medievale e dopo precursori quali P. Vergerio e Vittorino da Feltre si deve giungere al tardo rinascimento per trovare un medico illuminato, Girolamo Mercuriale, il quale nei suoi «De arte gymnastica libri sex» (1569, ristampati e arricchiti dall'A. fino al 1601) ha accuratamente descritto esercizi ed effetti fisiologici e patologici della ginnastica medica, di quella atletica e di quella militare (combattimento con e senza armi), la durata e il tipo degli esercizi (preparatori, complementari e reali) e molte regole di igiene sportiva. Di poco antecedente è il «De subtilitate et de rerum varietate» (1551) di Girolamo Cardano, nel quale il movimento muscolare è analizzato da un punto di vista meccanico. Padre della biomeccanica è Giovanni Alfonso Borelli («De motu animalium», stampato postumo nel 1710), e della patologia dello s. Bernardino Ramazzini, che dedica nelle sue opere di «medicina del lavoro» (De morbis artificum, 1713) documentati capitoli alle malattie, acute e croniche, dovute a fatica o a sforzi eccessivi. Sempre nel '700 Simon-André e Clemens-Joseph Tissot portarono importanti contributi alla fisiologia dello s. Solo verso la fine dell'800 troviamo opere che, pur circoscritte a una parte della materia, possono definirsi di medicina dello s.: tali sono «La fatica» (1891), «L'Uomo sulle Alpi» (1897) e «Mens sana in corpore sano» (1911) di Angelo Mosso, «Exercise in Education and Medicine» (1909) di R. Tait Mackenzie (USA), «L'hygiène des sports» (1910) di Sigfried Weissbein e alcune esemplari opere quali «The Respiratory Function of the Blood» (1914 e 1925) di J. Barcroft, «Muscular Movement in Man» (1927) di A. V. Hill, «The Physiology of Muscular Exercise» (1931) di J. B. S. Haldane. Esempi di opere moderne in cui la materia è trattata nei suoi vari aspetti sono indicati in *bibl.* con particolare riguardo alla letteratura italiana. La sua natura specialistica è riconosciuta nel mondo in campo scientifico e accademico, sicché al progresso delle conoscenze contribuiscono parallelamente istituti universitari, centri di ricerca, comitati olimpici, federazioni (tra le quali la Federazione Medico Sportiva Italiana) e organizzazioni sportive e industriali.

Bibliografia

Åstrand P.-O., Rodahl K., *Fisiologia dello sport e del lavoro*, 1984, Edi-ermes, Milano.
Cerretelli P., *Manuale di fisiologia dello sport e del lavoro muscolare*, 2 ed., 1985, SEU, Roma.
Cerretelli P., Di Prampero P. E., *Sport, ambiente e limite umano*, 1985, EST Mondadori, Milano.
Dal Monte A., *Fisiologia e medicina dello sport*, 1977, Sansoni, Firenze.
Di Donato M., *Alcmeone*, 1977, **1**, 11.
Di Donato M., *Alcmeone*, 1978, **2**, 7.
Falls H. ed., *Exercise Physiology*, 1968, Academic Press, New York.
Fox E. L., *Fisiologia dello sport*, 1982, Grasso, Bologna.
Kayser C., *Physiologie du travail et du sport*, 1947, Hermann, Paris.
La Cava G., *Manuale pratico di medicina sportiva*, 1973, Minerva Medica, Torino.
Larson L. A. ed., *Encyclopedia of Sport Sciences and Medicine*, 1971, Macmillan, New York.
Lucherini T., Cervini C., *Medicina dello sport*, 1960, SEU, Roma.
Margaria R., *Fisiologia muscolare e meccanica del movimento*, 1975, EST Mondadori, Milano.
Morehouse L. E., *Laboratory Manual for the Physiology of Exercise*, 1972, Mosby, St. Louis.
Morehouse L. E., Miller A. T. jr., *Fisiologia dell'esercizio*, 1978, Pensiero Scientifico, Roma.
Mosso A., *La fatica*, 1891, Treves, Milano.
Mosso A., *L'uomo sulle Alpi*, 1909, 3 ed., Treves, Milano.
Mosso A., *Mens sana in corpore sano*, 1911, Treves, Milano.
Pelliccia A., Venerando A., *Fisiopatologia dello sport*, 1986, Masson Italia, Milano.
Saibene F., Rossi B., Cortili G., *Fisiologia e psicologia dello sport*, 1986, EST Mondadori, Milano.
Shephard R. J., *Endurance Fitness*, 1969, Univ. Press, Toronto.
Strauss R. H., *Sports Medicine*, 1984, Saunders, Philadelphia.
Venerando A. *et al.*, *Medicina dello sport*, 1980, SEU, Roma.

ARISTIDE SCANO

FONDAMENTI DI FISIOLOGIA DELLO SPORT

SOMMARIO

Generalità

La fisiologia dello s. studia l'impegno delle varie funzioni corporee nelle diverse attività sportive, nonché gli effetti di queste e dell'allenamento su funzioni, organi e sistemi corporei, i fenomeni di adattamento temporanei e quelli — meno frequenti — permanenti, i limiti delle prestazioni fisiche e le metodiche di valutazione funzionale degli atleti.

Tocca, quindi, quasi tutti i capitoli della fisiologia dell'uomo ed è variamente connessa ad altre discipline, quali l'antropologia fisica, la genetica, la biomeccanica, la psicologia, la medicina aerospaziale e quella subacquea e, in misura preminente, la biochimica.

Su di essa si fondano le tecniche di allenamento generale e specifico e quelle selettive per l'accertamento dell'idoneità all'esercizio sportivo e il reperimento e controllo medico di soggetti particolarmente dotati.

Nei suoi vari aspetti, la fisiologia dello s. illumina e arricchisce la nostra conoscenza dell'uomo, studiato in un complesso di attività che ne esaltano o specializzano in vario modo le qualità naturali.

Gran parte della materia si trova descritta sotto diversi esponenti in quest'opera e, specialmente, nelle varie sezioni della presente voce. Qui si cercherà di dare un quadro generale e di segnalare, di volta in volta, gli esponenti da consultare per una trattazione più esauriente.

Quadro sommario degli effetti fisiologici dell'attività sportiva

Non poche attività atletiche richiedono, in gara e in allenamento, le massime prestazioni dei grandi apparati di supporto (cardiovascolare e respiratorio), delle funzioni omeostatiche fondamentali (regolazione della temperatura; della composizione del sangue e dei liquidi – in parti-

colare del pH –; del metabolismo energetico), e degli effettori neuromuscolari. Tutte sollecitano variamente l'organismo provocando, se praticate in misura e modo adeguati, effetti benefici generali e specifici su apparati, funzioni e rendimenti. Ciò avviene essenzialmente attraverso un regolare e razionale *allenamento*, di cui, nell'apposita sezione sono riferiti particolarmente gli effetti. Per quanto riguarda i fenomeni fisiologici connessi con l'esercizio sportivo, si rinvia alle singole trattazioni, in questa e in altre voci concernenti la *funzione cardiovascolare* (v. sotto: *sport e apparato cardiovascolare*; v. anche: MIOCARDIO, *biochimica ed energetica*; PRESSIONE SANGUIGNA), quella *respiratoria* (v. sotto: *sport e funzione respiratoria*; v. anche: RESPIRATORIO APPARATO; RESPIRAZIONE), la *termoregolazione* (v. TERMOREGOLAZIONE), il *metabolismo energetico* (v. CICLI METABOLICI; LAVORO MUSCOLARE; METABOLISMO; MUSCOLO, *fisiologia*; *biochimica*: OSSIDAZIONI BIOLOGICHE), il *lavoro muscolare* (v.; v. anche: BIOENERGETICA; BIOMECCANICA; LOCOMOZIONE, *biomeccanica e cenni di bioenergetica della locomozione nell'uomo*; MUSCOLO, *fisiologia*; LOCOMOTORE APPARATO), la *funzione endocrina* (v. sotto), la *sensomotricità* (v. LOCOMOZIONE, *neurofisiologia della locomozione nei mammiferi e nell'uomo*; MOTORIO SISTEMA) e la *nutrizione* (v. NUTRIZIONE; v. sotto: *sport e alimentazione*).

Un merito non trascurabile della fisiologia dello s. è l'aver stabilito su basi sperimentalmente documentate, e concernenti realmente l'uomo, i limiti di molti parametri funzionali altrimenti non determinabili, alcuni dei quali ritenuti in precedenza non raggiungibili o anche non compatibili con la vita.

Ne diamo alcuni esempi a titolo indicativo, ricordando che quasi sempre i valori estremi riferiti possono essere sopportati per tempi più o meno brevi e richiedono il sollecito ritorno entro la fascia di normalità della nostra specie. Lo svolgimento di esercizi massimali a esaurimento e ripetuti a brevi intervalli porta a valori di lattacidemia di 32,1 mmol/l con pH 6,80 (J. B. Ones e L. Hermansen, 1972), cui corrispondono valori di ventilazione polmonare intorno a 2,5 l/kg/min e di gettata cardiaca di 0,5 l/kg/min (con gettata sistolica di 200 ml/ventricolo). Alle massime altitudini montane (vetta dell'Everest, 8848 m = 253 mmHg *misurati*) la PA_{CO_2} può scendere a valori di 7,5 mmHg e la PA_{O_2} a 35 mmHg a causa della iperventilazione ipossica; conseguentemente l'eccesso di basi può giungere a −7,2 mEq/l e il pH del sangue arterioso superare 7,7 (J. B. West *et al.*, 1983).

È interessante il fatto che all'altitudine sopra citata soggetti dotati di eccezionali qualità di adattamento riescono ancora a compiere una piccola (e faticosissima) attività fisica conservando un sufficiente stato vigile (P. Cerretelli, 1976; J. B. West, 1983): R. Messner percorse gli ultimi 100 m per raggiungere la vetta dell'Everest in poco più di 1 h, quindi alla velocità media di circa 1,6 m/min, senza l'ausilio dell'O_2 (v. anche: MAL DI MONTAGNA).

Nella condizione opposta, il sommozzamento in apnea (v. SUBACQUEA MEDICINA), l'uomo può sopportare una pressione idrostatica di oltre 10 atm subendo una riduzione di circa l'80% del volume polmonare e trasferendo nel torace fino a 1 l di sangue. Infine, nel lavoro muscolare pesante e protratto a elevata temperatura ambiente, per es. nella maratona, la produzione di sudore per la dispersione del calore in eccesso può superare 2 l/h e un totale di 12 l nelle 24 h (C. H. Wyndham, 1976). Da notare che l'esercizio fisico è l'unica condizione fisiologica in grado di far innalzare a lungo di 3 °C, o poco più, la temperatura profonda, forse anche mediante uno spostamento adeguato del livello di funzionamento del termostato ipotalamico (J. D. Hardy, 1954).

Classificazione fisiologica degli sport

Presenta un interesse notevole per la definizione del «profilo professionale» in base al quale stabilire i requisiti di idoneità e di eccellenza (antropometrici, genetici, fisiopsicologici, etc.) degli aspiranti.

Sono stati seguiti vari criteri per classificare le ormai numerosissime specialità sportive in gruppi aventi caratteristiche simili sul piano fisiologico (v. anche sotto: *valutazione funzionale dell'atleta*). Un principio largamente accettato si fonda sulla durata della prestazione, la quale, ovviamente, è in rapporto con il tipo di metabolismo energetico richiesto e con il livello e il tipo dell'impegno muscolare, nervoso e mentale (potenza, destrezza, velocità, resistenza psicofisica), necessario per attuare con il migliore risultato l'azione sportiva.

Si suole distinguere, perciò, s. nei quali l'azione non dura più di 20 sec, da quelli che superano questo tempo ma non oltrepassano 5 min circa, da quelli, infine, che possono durare anche molte ore, svolgendosi in modo continuo o intervallato.

Nel 1° tipo, di regola, la prestazione atletica è costituita da un piccolo numero di sequenze motorie (che possono impegnare pochi o molti gruppi muscolari) con esplicazione della massima potenza per qualche secondo o frazione: sollevamento di pesi, lanci, salti e corse in piano o a ostacoli su 100-110 m. In tutti questi casi la fonte energetica quasi esclusiva è di tipo anaerobico, rappresentata dalla scissione dei fosfati presenti nel muscolo e, quindi, immediatamente utilizzabili (v. ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO; FOSFATASI; FOSFORILAZIONE; LAVORO MUSCOLARE; MIOCARDIO, *biochimica ed energetica*; MUSCOLO, *fisiologia*; *biochimica*). Essa, però, si esaurisce in una decina di secondi. Anche il ristoro avviene molto rapidamente, in meno di 1 min, grazie all'energia fornita dai processi ossidativi.

Le prestazioni atletiche del 2° tipo comprendono le corse in piano o a ostacoli di 400-800 m, il nuoto e la canoa su brevi distanze, alcune gare di ciclismo su pista, di pattinaggio e di sci. A causa della maggiore durata, deve intervenire un'altra sorgente di energia, anch'essa per buona parte disponibile *in situ*, fornita dalla glicolisi anaerobica con produzione di ac. lattico (v. FATICA; GLICOLISI; LATTICO ACIDO; LAVORO MUSCOLARE), che integra la modesta potenza di cui è capace il meccanismo aerobico. La durata del meccanismo anaerobico lattacido è intorno ai 40 sec, la sua potenza è considerevole ma comporta la contrazione di un debito di O_2 che viene pagato, in tempi relativamente lunghi, a spese del meccanismo aerobico (tab. I).

Alcune specialità a carattere intermedio, per es. la corsa dei 200 m piani, comportano l'intervento della glicolisi verso la metà della gara.

Le specialità del 3° tipo sono ampiamente rappresentate nell'atletica leggera, nel nuoto, nel canottaggio, nel ciclismo, nello sci e negli altri s. di montagna. La sorgente di energia esclusiva in quasi tutta la gara (nel finale interviene spesso il meccanismo lattacido) è quella aerobica ossidativa (v. LAVORO MUSCOLARE; OSSIDAZIONI BIOLOGICHE), che comporta la combustione esergonica dei glicidi (v.) e dei lipidi (v.) trasportati dal sangue, con consumo di O_2 e produzione di CO_2 e H_2O.

Il meccanismo aerobico ha una potenza modesta (intorno a 300 cal/kg/min in un soggetto bene allenato), ma una capacità molto grande, per cui può sostenere presta-

TAB. I. POTENZA E CAPACITÀ (QUANTITÀ DI ENERGIA MOBILIZZABILE) METABOLICHE DEI TRE MECCANISMI ENERGETICI DELLA CONTRAZIONE MUSCOLARE[1]

(da P. Cerretelli e P. E. di Prampero, 1975)

Sorgenti di energia	Potenza massima W kg^{-1}	Capacità massima kJ kg^{-1}	Tempo di esaurimento della potenza massima	Caratteristiche del soggetto
Gruppo 1 (anaerobiche alattacide)	72 52 56	0,85 0,75 0,75	6 s	atl. scattista atl. fondista sogg. non atletico
Gruppo 2 (anaerobiche lattacide)	26	1,0	40 s	sogg. non atletico
Gruppo 3 (ossidative)	19 26 16	4000 a 8000	25 min	atl. scattista atl. fondista sogg. non atletico

[1] Calcolate in consumo di O_2 equivalente ed espresse in watt (1 ml O_2 min^{-1} = 0,35 W) per due atleti tipici (uno scattista e un fondista) e per un soggetto non atletico di sesso maschile e dell'età di 25 anni in buone condizioni di allenamento. I dati relativi al meccanismo lattacido negli atleti non sono noti con precisione: tuttavia, essi non dovrebbero differire sostanzialmente da quelli relativi ai soggetti sedentari. La massima capacità teorica dei meccanismi ossidativi, indicata in tabella, è funzione delle riserve di grasso dell'organismo (10-20% del peso corporeo). In pratica, tuttavia, essa è molto più limitata: equivale circa allo 0,5 e al 5% delle riserve energetiche dell'organismo (indicate in tabella) quando il soggetto compie uno sforzo pari rispettivamente a $\dot{V}O_2$ max o al 60% di $\dot{V}O_2$ max. La durata di tali prestazioni può essere valutata, rispettivamente, a 25 min e a 10 h circa.

zioni atletiche di lunga durata, quali la maratona, lo sci di fondo, il canottaggio e il ciclismo su grandi distanze. I suoi limiti di potenza risiedono essenzialmente nella possibilità di trasporto dell'O_2 ai muscoli attivi e quelli di durata nella disponibilità di combustibile, in questo caso essenzialmente di lipidi e, in minor misura, di glicogeno.

Sono queste le specialità che richiedono all'atleta i valori più elevati di massimo consumo di O_2, che possono superare i 100 ml/kg/min, cioè oltre 25 volte il $\dot{V}O_2$ di riposo.

La ripartizione degli s. a seconda dell'impegno prevalente del tipo di meccanismo esergonico più idoneo è necessariamente schematica e non tiene conto di vari altri fattori, i principali dei quali sono: l'alternarsi di fasi anaerobiche e aerobiche, come si ha negli s. di combattimento, nel tennis, nella maggioranza degli s. di squadra, nel ciclismo su strada, etc.; la preponderanza della destrezza sulla potenza (tiro a segno, al volo; equitazione; s. motoristici); l'impegno simultaneo della potenza e dell'abilità che si ha nella ginnastica e nel pattinaggio artistici, nello sci alpino, nella scherma, nei tuffi, etc. Anche l'ambiente nel quale lo s. è praticato rappresenta un criterio di classificazione, per cui si parla di specialità terrestri (di pianura e di montagna), acquatiche di superficie (con o senza imbarcazione) e in immersione (con o senza autorespiratore, v. SUBACQUEA MEDICINA) e infine aeree (volo sportivo a motore, a vela, paracadutismo, deltaplanismo; v. sotto: *sport aerei*). L'importanza pratica di queste classificazioni appare chiaramente quando si devono valutare le attitudini necessarie per praticare con successo le varie specialità sportive (v. sotto: *valutazione funzionale dell'atleta*).

Cenno sugli aspetti fisiologici e fisiopatologici peculiari di alcuni sport

L'esercizio di alcuni s. terrestri e acquatici comporta aspetti speciali sul piano fisiologico e addestrativo dei quali, in questa sede, è possibile dare solo qualche esempio.

Le azioni atletiche della ginnastica attrezzistica-artistica, del pattinaggio, dei tuffi, dei salti, di s. di squadra e di combattimento etc., si fondano, per buona parte, sui principi della biomeccanica che possono essere attuati attraverso un precoce, lungo e complesso allenamento sensomotorio il quale non soltanto esalta specifiche proprietà sensoriali (acutezza visiva dinamica, propriocezione, valutazione delle distanze) e perfeziona il controllo del gesto nel corso del movimento, ma attenua o controbilancia gli effetti disturbanti provocati dall'abnorme stimolazione dell'apparato vestibolare (vertigine, squilibri posturali, oscillazioni, fino alla caduta). Questi fenomeni compensatori sono attribuibili in parte ad assuefazione del recettore, in parte a inibizione centrifuga dei sensori periferici, cui in qualche modo contribuiscono azioni volontarie empiricamente individuate, quali movimenti anticipatori del capo, fissazione volontaria di un punto nello spazio, impulsi precursori a gruppi muscolari antagonisti. Ciò è particolarmente importante nel pattinaggio su ghiaccio, nella ginnastica artistica, nel nuoto sincronizzato, etc. In altre specialità, caratterizzate da vigorose contrazioni isometriche di gruppi muscolari, sono importanti gli effetti cardiovascolari, in particolare quelli pressori (aumento notevole della pressione arteriosa media) e biochimici (forte aumento della potassiemia). Un fenomeno particolare è il *blackout dei pesisti*, una sincope che può intervenire improvvisamente nel momento in cui l'atleta passa dalla posizione accosciata a quella eretta, fenomeno attribuito all'ipocapnia dovuta alla previa iperventilazione, alla brusca variazione della pressione endotoracica e della lunghezza della colonna idrostatica (D. Compton, 1973).

Gli *s. acquatici* in superficie si svolgono senza (nuoto) o con attrezzo (canoa e canotto). Il nuoto è l'unico s. nel quale il lavoro antigravitario è trascurabile e tutta l'energia meccanica è spesa per l'avanzamento del corpo e per il movimento degli arti immersi in un mezzo 700 volte più denso dell'aria.

Nell'acqua si devono vincere: la resistenza di attrito, dovuta alla viscosità del mezzo e in rapporto alle dimensioni e caratteristiche della superficie corporea; quella frontale, in relazione alla massa d'acqua spostata dall'avanzamento del corpo; quella da

Digitized by Google

turbolenza causata dai vortici che si formano con il movimento propulsivo degli arti. Per questi motivi il corpo deve assumere un assetto il più possibile orizzontale, avere una buona spinta di galleggiamento (elevato volume polmonare, ridotto rapporto massa magra/massa totale) e il movimento degli arti deve avvenire in modo da evitare o ridurre la formazione di flusso turbolento. La propulsione è data per almeno 2/3 dagli arti superiori. In ogni caso, però, il costo energetico di questo tipo di locomozione è 5 volte maggiore di quello della marcia a pari velocità, cioè il rendimento meccanico del lavoro muscolare è molto basso e la massima velocità raggiungibile è intorno ai 2 m/sec (7,2 km/h) per alcune decine di secondi (v. anche: LOCOMOZIONE). La bioenergetica del nuoto viene studiata con varie tecniche (piscina con corrente artificiale, P.-O. Åstrand, 1972; aggiunta di un carico frenante al nuotatore che si sposta a velocità nota e costante, di Prampero, 1974) le quali consentono lo studio fisiologico quantitativo dei diversi stili (v. anche sotto: *valutazione funzionale dell'atleta*). Nella voga ciò investe specificamente lo studio della forza esercitata dal rematore, delle influenze su di essa della geometria del sistema di progressione e dello stile dell'atleta nonché i rispettivi rendimenti.

Il nuoto, sia in superficie sia in immersione (v. SUBACQUEA MEDICINA) comporta inoltre una profonda alterazione negli scambi termici tra organismo e ambiente, che avvengono con un mezzo avente conduttività termica 25 volte superiore, e capacità termica 3700 volte maggiore, di quella dell'aria, per conduzione e per convezione (v. TERMOREGOLAZIONE), per cui la dispersione di calore è notevolmente elevata. Lo spessore del tessuto adiposo sottocutaneo, ma anche i muscoli (Veicsteinas *et al.*, 1982), determinano il grado di isolamento termico, che può migliorare anche di 4 volte per effetto della vasocostrizione periferica, consentendo – durante vigorosa attività natatoria in mare – il mantenimento di un sufficiente equilibrio termico per molte ore.

Bibliografia

Åstrand P.-O., Engelesson S., *J. Appl. Physiol.*, 1972, **33**, 514.
Cerretelli P., *Minerva Aerospaz.*, 1976, **8**, 11.
Cerretelli P., *Manuale di fisiologia dello sport e del lavoro muscolare*, 1985, SEU, Roma.
Cerretelli P., di Prampero P. E., *Ambiente e limite umano*, 1985, EST Mondadori, Milano.
Compton D. *et al.*, *Lancet*, 1973, **II**, 1234.
Dal Monte A., *La valutazione funzionale dell'atleta*, 1983, Sansoni, Firenze.
di Prampero P. E. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1971, **31**, 853.
di Prampero P. E. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1974, **37**, 1.
Hardy J. D., *Harvey Lect.*, 1954, **49**, 242.
Ones J. B., Hermansen L., *J. Appl. Physiol.*, 1972, **32**, 59.
Pendergast D. R., Craig A. B. jr., *The Physiologist*, 1974, **17**, 305.
Petrofsky J. S. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1982, **50**, 32.
Scano A., Veicsteinas A. *et al.*, *Fisiologia dell'uomo con speciale riferimento all'esercizio fisico*, 1987, Edi-Ermes, Milano.
Simon H. B., *Sports Medicine*, in *Current Topics in Medicine*, 1986, *Sci. Amer.*
Veicsteinas A. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1982, **52**, 1557.
West J. B. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1983, **55**, 678.
Wyndham C. H. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1976, **40**, 779.

ARISTIDE SCANO

SPORT E ALIMENTAZIONE

SOMMARIO

La pratica di un'attività sportiva incide in varia misura sulle norme dettate dalla fisiologia della nutrizione per i non sportivi. Verranno sottolineate solamente le differenze dell'alimentazione dell'atleta nei confronti della «comune alimentazione».

Il dispendio energetico per le attività sportive

Il calcolo del dispendio energetico per le attività sportive deve tener conto dei diversi dispendi richiesti dagli allenamenti generici, dagli allenamenti specifici e dalle gare. La competizione, di per sé, è episodica e, spesso, non indicativa. Episodica perché, sia pure con diversa frequenza da s. a s., è straordinariamente meno frequente del lavoro di allenamento, spesso quotidiano. Non indicativa perché sovente non esprime, in termini di dispendio energetico, che una minima parte del dispendio degli allenamenti (Topi, 1980).

Un tempo, quando la tecnica dell'allenamento consisteva sempre e solo nella pedissequa ripetizione delle modalità della gara, era sufficiente estendere alle sedute di allenamento il costo energetico di questa, se conosciuto. Ma la dottrina e la tecnica dell'allenamento sono radicalmente mutate e non vi è, oggi, la minima possibilità di estrapolare i dati riguardanti la gara alle sedute di allenamento (Cerretelli, 1985).

Esistono perciò notevoli difficoltà per un'esatta precisazione del dispendio energetico. Esse possono essere sintetizzate come segue.

1) Varietà degli esercizi di allenamento generico e specifico (con diversi e non sempre noti dispendi energetici) praticati in una stessa seduta. In più, bisogna tener conto delle variazioni settimanali e stagionali, con le relative variazioni dei fabbisogni.

2) Difficoltà di riprodurre in laboratorio o di misurare sul campo il dispendio energetico di molti allenamenti specifici e di molte gare. Sono poche le gare o gli allenamenti riproducibili in laboratorio, nonostante si sia molto tentato e fatto, sia per il miglioramento degli apparecchi destinati alla misurazione del volume ventilato, del consumo di O_2 e della produzione di CO_2, sia per la misura del lavoro esterno compiuto. Un copioso elenco dei valori medi di dispendio energetico nelle attività sportive è comunque riportato nella «Habitual Physical Activity and Health» WHO Regional Publications, European Series n. 6, 1978.

3) I valori riportati non sono certamente applicabili nello stesso modo all'atleta mediocre e al «fuoriclasse» per l'influenza del fattore «destrezza», intendendo con questo termine la capacità di una perfetta esecuzione di movimenti completamente adeguati allo scopo, con eliminazione di movimenti inutili o parassiti. Inoltre, l'allenamento modifica in senso economico il rendimento del lavoro, cosicché il costo energetico del lavoro compiuto a inizio di stagione è, a parità di altre condizioni, maggiore di quello del periodo di forma.

4) Le varianti di situazioni, di ruolo e di comportamento del singolo atleta in gara o durante l'allenamento (soprattutto negli s. di squadra) possono incidere pesantemente sul dispendio energetico.

5) I fattori ambientali (microclima, etc.) sono responsabili di notevoli variazioni dei dispendi.

Dato che, al momento attuale, non è possibile stabilire teoricamente una razione esatta, cerchiamo di far mantenere all'atleta il suo rapporto ottimale massa attiva/massa inattiva, cioè il suo «peso-forma», variando quantitativamente l'apporto calorico a parità di lavoro sportivo, dopo aver naturalmente calcolato i fabbisogni dovuti al metabolismo di riposo, alle comuni attività

di vita e al lavoro professionale. È questa una conferma dell'antico assunto che la razione alimentare di un atleta è un fatto eminentemente personale e individuale.

Modificazioni dei fabbisogni dei nutrienti calorici e non calorici

Proteine

Anche se una diminuzione della razione proteica al di sotto del fabbisogno ottimale può talvolta produrre una diminuzione del rendimento, specie nei lavori che comportano un notevole intervento psichico, il lavoro muscolare, sia pur pesante e prolungato, *non* aumenta il fabbisogno proteico.

Ciononostante la razione proteica consigliata per un atleta varia da 1,2 a 1,8 g/kg/24 h (di cui almeno il 40-50% di protidi d'origine animale per coprire sicuramente il fabbisogno di aminoacidi essenziali) per due motivi:

a) età media intorno ai 20 anni, il che comporta di per sé un aumento della razione proteica consigliata a livelli superiori a quelli dell'adulto (0,8 g/kg/24 h), con aumenti proporzionali per le classi di età inferiori (accrescimento corporeo in genere e muscolare in particolare);

b) sviluppo muscolare indotto dall'allenamento.

Naturalmente, per l'utilizzazione dei protidi alimentari a scopo plastico, è importante: 1) che il fabbisogno calorico totale sia soddisfatto; 2) che gli 8 aminoacidi essenziali siano contemporaneamente presenti nella razione alimentare.

Lipidi

Importanti per l'elevato valore calorico netto (e, quindi, per l'economia volumetrica di una razione contenente lipidi) e per la scarsa appetibilità di una razione priva di tali nutrienti, i lipidi sono indispensabili perché veicolano le vitamine liposolubili naturali (A, D, E e K), e perché forniscono colina e acidi grassi insaturi essenziali.

Si ritiene che la razione lipidica dell'atleta (lipidi degli alimenti + lipidi dei condimenti) debba aggirarsi intorno a 1,0-1,6 g/kg/24 h, raggiungendo il 20-30% delle calorie totali ed il 23-35% delle calorie extraprotidiche.

Glicidi

Il restante della razione calorica sarà coperto dai glicidi, indispensabili per l'integrità di alcuni sistemi cellulari glicosodipendenti (sistema nervoso ed emazie), come fonte di energia anaerobica per tutti i tessuti che ricevono energia dalla glicolisi (ad es., muscoli striati sottoposti a lavoro molto intenso e di breve durata), come precursori degli acidi uronici e del riboso (e desossiriboso) degli acidi nucleici, per la fornitura di $NADH_2$, etc. La loro importanza è tale che, qualora non vengano assunti in quantità ottimale, vengono messi in atto meccanismi per ricavarli da altre fonti (neoglicogenesi).

Acqua

L'eccezionale importanza biologica dell'acqua deve rendere particolarmente attenti a cogliere anche modeste variazioni del bilancio idrico. In media si può calcolare che la richiesta idrica di un atleta possa essere soddisfatta con 1 ml d'acqua per ogni caloria del metabolismo totale, oppure con 40-50 ml/kg/24 h. Numerosi fattori, come il microclima, l'entità del lavoro muscolare e la sua durata, il grado di allenamento, etc., possono far variare, anche di molto, il fabbisogno, con pericolo di sindromi da disidratazione acuta o cronica o, per l'imperfetta termoregolazione durante la carenza idrica, di colpi di calore (Costill, 1985; Greenleaf e Harrison, 1986; Herbert, 1983).

Vitamine

Il fabbisogno vitaminico dell'atleta viene considerato un po' più elevato di quanto consigliato dagli organismi internazionali per l'uomo adulto, esclusivamente per la giovane età media degli sportivi e per l'elevato dispendio energetico abituale (questo vale soprattutto per le vitamine che funzionano da coenzimi). Con una razione mista normale non è quindi necessario alcun supplemento vitaminico particolare. Deve essere invece posta attenzione al problema in presenza di alimentazioni monotone e ristrette a pochi cibi, oppure nei periodi di calo ponderale per il rientro in categorie di peso.

Sali minerali

Nella maggior parte delle attività sportive, un'alimentazione mista normale fornisce abitualmente tutto il fabbisogno di minerali. In presenza, però, di attività che comportino elevate sudorazioni, bisognerà tener presente la necessità di fornire supplementi di cloruro di sodio e, molto raramente, di potassio (Costill, 1985). Qualche volta è possibile che la razione alimentare risulti insufficiente per il calcio (individui che non assumono né latte né formaggi) o per il ferro (regimi pseudovegetariani).

Bevande alcoliche

L'uso delle bevande alcoliche non trova alcuna giustificazione nella pratica sportiva. La somministrazione di alcol aumenta il rapporto $NADH_2$/NAD, con conseguente riduzione del piruvato a lattato, aumenta la formazione di prodotti sintetici dell'acetato (acidi grassi e colesterolo), ha un'azione depressiva sul S.N.C., dopo un'iniziale fugace eccitazione, con riduzione della destrezza manuale, della discriminazione visiva e uditiva, della velocità della risposta motoria e con compromissione delle facoltà di critica, della memoria, dell'apprendimento e dell'autocritica. Egualmente sfavorevoli sono gli effetti sulla termoregolazione, con perdita di calore per vasodilatazione cutanea con moderata, ma significativa, vasocostrizione viscerale e muscolare. In definitiva, l'alcol non migliora affatto la capacità di lavoro dell'individuo.

Un uso molto moderato dell'alcol (20-40 g di etanolo/*die*) può essere concesso solamente nell'ottica del mantenimento di abitudini consuete e di somministrazione di razioni alimentari di gradimento (aspetto psicologico) o per le sue virtù moderatamente eupeptiche quando è assunto in quantità modeste.

Peso fisiologico e peso-forma

Con il termine di peso fisiologico s'intende genericamente un peso che non si discosti sensibilmente dalla media dei pesi statisticamente rilevati in individui sani dello stesso sesso, della stessa età, della stessa statura e della stessa costituzione fisica reale.

Ciascun atleta, però, conosce, di solito, il «suo» peso fisiologico e lo identifica con quello della massima «forma» atletica: è cioè il minimo peso al quale corrisponde la sua massima efficienza fisica (*peso-forma*). Corrisponde, infatti, al rapporto ottimale massa attiva (sistema muscolare in prevalenza)/massa inattiva (tessuto adiposo), o anche, con lo stesso significato, al rapporto massa magra/massa totale.

Questo peso-forma può però essere, in taluni s., anche notevolmente lontano dal peso fisiologico, quale risulta dalle tabelle valide per la normale popolazione non sportiva. Per es., la taglia media di un mezzofondista è di 183 cm e 64 kg, quella di un fondista è di 180 cm e di 60 kg (queste misure si riferiscono ad atleti di valore mondia-

Digitized by Google

le). Per tali stature, le citate tabelle indicano, come pesi minimi per le costituzioni più esili, rispettivamente 67,3 e 65 kg. Come conseguenza di queste premesse, spesso si verifica il caso che l'atleta, partendo da un peso fisiologico ideale nel periodo di riposo, giunga a un «suo» peso fisiologico dopo un adeguato allenamento. Tale variazione ponderale è quasi sempre negativa per un'ulteriore perdita di massa inattiva. Si può invece osservare un aumento di peso nei giovanissimi, nei quali, durante l'allenamento, è possibile che si verifichino un accrescimento corporeo e un notevole sviluppo muscolare (Topi, 1980; Parzkova e Rogozkin, 1978).

L'aumento delle riserve di glicogeno muscolare

L'energia chimica di legame degli alimenti è utilizzabile per l'esecuzione delle varie forme di lavoro biologico (e quindi anche per il lavoro muscolare) solo se viene trasferita a particolari mediatori, il più importante dei quali è l'ATP. Le riserve di ATP dell'organismo sono, però, molto limitate (1,5 kcal = 6 kJ), e per mantenere un'attività muscolare che duri più di pochissimi secondi è necessario che questo fondamentale composto venga rapidamente resintetizzato, pena la cessazione dell'attività muscolare stessa. Ciò avviene dapprima con la cessione del legame fosforico ad alto potenziale energetico da parte del creatinfosfato; ma, dato che anche questa riserva è estremamente esigua (3,5 kcal = 15 kJ), sono necessarie la mobilizzazione e l'utilizzazione di una riserva energetica quantitativamente molto più importante, quale il glicogeno muscolare. Questo può assicurare, mediante la glicolisi anaerobica e la relativa produzione di ATP, altri 2 min di lavoro strenuo. Al di là di questi limiti debbono necessariamente intervenire meccanismi ossidativi, per consentire il funzionamento anche della fase aerobica della demolizione dei glicidi (ciclo di Krebs), più redditizia della glicolisi anaerobica per quanto concerne la produzione di ATP. Sono infatti i meccanismi ossidativi quelli che consentono di utilizzare *tutta* l'energia contenuta nella molecola del glicogeno muscolare e che permettono l'accesso a quella grande riserva energetica extramuscolare che è costituita dai lipidi.

La pratica utilizzazione di queste nozioni fisiologiche elementari deriva dal fatto che, a parità di tutte le altre condizioni, il tipo e l'entità delle riserve energetiche possono condizionare il risultato sportivo.

Al momento attuale, però, ben poco si sa di certo circa la possibilità di incrementare le riserve muscolari di ATP e CP, e quindi sulla possibilità di influire sulle fonti energetiche del lavoro anaerobico.

La situazione delle nostre conoscenze è invece decisamente migliore per quanto concerne le prestazioni aerobiche submassimali, di lunga durata e con impegno di grandi masse muscolari (Saltin e Hermansen, 1967; Keul e Haralambie, 1972; Åstrand e Rodhal, 1970). Queste acquisizioni hanno inoltre permesso, trasferite sul piano applicativo, un miglioramento di alcune prestazioni sportive. In queste condizioni, infatti, le riserve muscolari di glicogeno diminuiscono progressivamente nei muscoli interessati fino alla quasi totale scomparsa. Quando questo avviene, sono possibili solamente due soluzioni: o si sospende il lavoro, o lo si continua a un'intensità minore, utilizzando esclusivamente l'ossidazione degli acidi grassi non esterificati. D'altra parte, l'arricchimento del glicogeno muscolare non fa evidenziare differenze di rendimento nella prima ora di gara. In altre parole, un muscolo ricco di glicogeno non riesce a influenzare favorevolmente la velocità di corsa all'inizio di una lunga gara, ma consente di mantenerla migliore molto più a lungo. Inoltre, solamente l'atleta che, al termine di una competizione, ha ancora una sia pur piccola riserva di glicogeno muscolare può produrre quel lavoro anaerobico che richiede lo sprint finale.

Il vantaggio teorico deriva dall'efficienza dell'utilizzazione del substrato. Il valore calorico dell'ossigeno è di circa 5,0 kcal/l di O_2 durante il metabolismo dei glicidi (Q.R. = 1) e di circa 4,7 kcal a Q.R. = 0,7 durante l'utilizzazione dei lipidi. Corrispondentemente, durante l'ossidazione del glicogeno 1 mmole di O_2 produce la resintesi di 6,17 mmoli di ATP, mentre solamente 5,67 mmoli sono resintetizzate durante l'ossidazione dei lipidi.

Il mantenimento dell'omeostasi glicemica

È noto che varie forme di esercizio moderato e di breve durata non provocano variazioni glicemiche, mentre un lavoro intenso e della durata di 30-40 min conduce a un'iperglicemia al termine dello sforzo, così come un lavoro strenuo (forse per azione delle catecolamine e contemporanea inibizione dell'increzione insulinica). Uno sforzo prolungato e intenso provoca, invece, diminuzioni glicemiche anche molto pronunciate (Topi e Dal Monte, 1966). Possono così comparire tipici fenomeni ipoglicemici: confusione con perdita di destrezza ed errori tecnici, astenia, sudorazione fredda, lipotimie, etc. Alcune sindromi acute di non rendimento, o improvvisi cedimenti («cotte» nel gergo degli atleti) insorti più o meno bruscamente, sono dovuti a fenomeni ipoglicemici.

Il meccanismo è abbastanza chiaro: il livello glicemico è mantenuto dal glicogeno epatico (a parità di altri fattori), ma se per molte ore non vi è arrivo di glicoso di origine alimentare e, contemporaneamente, vi è prelievo muscolare del glicoso circolante, le scorte di glicogeno del fegato si esauriscono. La «neoglicogenesi» da lipidi e protidi è fenomeno «lento» e quantitativamente limitato e non riesce a compensare i prelievi congiunti dei tessuti glicosodipendenti e dei muscoli. Pur rimanendo in limiti quantitativamente modesti (circa il 13% dei glicidi totali utilizzati), il prelievo muscolare aumenta da 5 a 15 volte nello sforzo rispetto al riposo.

Poiché non è possibile aumentare oltre limiti piuttosto modesti il contenuto di glicogeno del fegato, è necessario fornire, durante lo sforzo prolungato, nuovo glicoso alimentare. Questo risulterà di modesta importanza per il metabolismo muscolare, specie in sforzi intensi ma limitati nel tempo, ma servirà a sostituire, nel mantenimento di una normale glicemia, il glicogeno epatico e, in definitiva, a evitare la completa deplezione di quest'ultimo. Da qui l'importanza dell'alimentazione durante la competizione (Felig *et al.*, 1982; Fielding *et al.*, 1985).

Un'attività sportiva intensa fino a 3-4 h richiede la somministrazione di soli glicidi, accoppiando opportunamente mono-, di- e polisaccaridi in soluzione o frazionandone l'assunzione per evitare ipoglicemie di rimbalzo.

Attività di più lunga durata richiedono anche cibi solidi, di facile digeribilità, di sapore gradito e di confezionamento tale da poter essere consumati in movimento, costituiti sempre prevalentemente da glicidi, ma con la presenza anche di protidi e lipidi.

Protidi e sport di «forza»

In queste discipline, il giovane atleta, pur essendo terminata o quasi la crescita staturale, è sottoposto ad allenamenti che hanno lo scopo di aumentare la sua forza mediante l'aumento delle masse muscolari. Tralasciando le irrisolte questioni se si tratti di ipertrofia o di iperplasia muscolare e se l'uguaglianza «più massa muscolare = più forza» sia sempre e completamente veritiera, il problema nutrizionale è quello di fornire protidi sufficienti per la produzione di più abbondanti masse muscolari.

Al momento attuale non abbiamo nozione di quanti

grammi in più di proteine si debbano dare quotidianamente e per quanti giorni vadano somministrate per fare aumentare di 1 kg la massa muscolare. Nozioni che invece abbiamo, per es., sulla quantità di protidi da somministrare per ricostituire un patrimonio depauperato da eventi patologici.

Il problema è però, in gran parte, un falso problema, perché le razioni abitualmente assunte da tutti gli sportivi sono così al di sopra, non solo del fabbisogno proteico minimo, ma anche dei fabbisogni ottimali e di quelli consigliati, da lasciare ampio margine per una neosintesi di proteine muscolari.

La somministrazione di steroidi anabolizzanti è assolutamente inaccettabile sul piano legale e sportivo, ma lo è ancora di più, se possibile, sotto il profilo morale e deontologico (v. sotto: *doping*, col. 882).

Errori dietetico-nutrizionali

Negli s. che prevedono categorie di peso, ancora si possono osservare veri massacri metabolici. L'*iter* è il seguente: *a*) l'atleta si presenta al raduno collegiale, che precede la gara importante, francamente in sovrappeso; *b*) per 10 giorni viene sottoposto a un lavoro massacrante, a una razione nettamente ipocalorica fino alle 300 kcal/*die*, e talvolta anche alle zero calorie delle ultime 48 h. In più saune e diuretici.

La mattina della gara l'atleta presenta: una disidratazione spinta, una notevole perdita di sodio (e talora anche di potassio), un'evidente tendenza all'ipoglicemia, un esaurimento delle riserve di glicogeno epatico (denunciato dalla chetonuria) e di quello muscolare, un'acidosi metabolica (Topi, 1974).

Situazioni tutte sicuramente funzionali, ma altrettanto sicuramente non recuperabili nel lasso di tempo fra operazioni di peso e inizio delle gare. Il lavoro di preparazione di tali atleti deve iniziare con molto anticipo e non si può pensare di pareggiare errori nutrizionali precedenti con errori ancora peggiori dell'ultimo momento.

Bibliografia

Åstrand P.-O., Rodhal K., *Textbook of Work Physiology*, 1970, McGraw-Hill, New York.
Cerretelli P., *Manuale di fisiologia dello sport e del lavoro muscolare*, 1985, 2 ed., SEU, Roma.
Costill D. L., *Water and Electrolyte Balance in Exercise*, in *Ernährung, körperliche Leistungfähigkeit und Gesundheit (UNESCO)*, 1985, Bath, Leipzig.
Felig P., Cherif A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1982, **306**, 895.
Fielding R. A., Costill D. L. *et al.*, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1985, **17**, 472.
Greenleaf J. E., Harrison M. H., *Water and Electrolytes*, in Layman D. K. ed., *Nutrition and Aerobic Exercise*, 1986, A.C.S., Washington.
Herbert W. G., *Water and Electrolytes*, in *Ergogenic Aids in Sport*, 1983, Human Kinetics Publ., Champain.
Katch F. I., Katch V. L., *Exercise Physiology*, in McArdle W. D. ed., *Energy, Nutrition and Human Performance*, 1986, Lea & Febiger, Philadelphia.
Keul J., Haralambie G., *Energiestoffwechsel und körperliche Leistung*, in *Zentrale Themen der Sportmedizin*, 1972, Springer, Berlin.
Parzkova J., Rogozkin V. A., *Nutrition, Physical Fitness and Health*, 1978, Univ. Park Press, Baltimore.
Ricci G., Venerando A., *Nutrition, dietetics and sport*, 1978, Minerva Medica, Torino.
Saltin B., Hermansen L., *Glycogen Stores and Prolonged Severe Exercise*, in Bliw G. ed., *Nutrition and Physical Activity*, 1967, Almquist & Wiksele, Uppsala.
Sherman W. M., Costill D. L. *et al.*, *Int. J. Sports Med.*, 1981, **2**, 114.
Topi G. C., *L'alimentazione dell'atleta*, 1980, Lombardo, Roma.
Topi G. C., Dal Monte A., *Med. Sport*, 1966, **6**, 794.

GIANCARLO TOPI

VALUTAZIONE FUNZIONALE DELL'ATLETA

SOMMARIO

Introduzione

È ormai universalmente accettato il concetto che l'atleta d'*élite* non sia un «superman», e cioè una specie di individuo eccezionale in tutte le qualità fisiche, ma un soggetto che, essendo geneticamente predisposto a svolgere una ben determinata disciplina sportiva, abbia, con l'allenamento, portato al massimo livello solamente quelle qualità che sono necessarie all'estrinsecazione delle prestazioni agonistiche richieste.

Nella valutazione funzionale specifica degli atleti va perciò tenuto conto che si tratta di individui che presentano degli adattamenti particolari, peculiari della disciplina praticata e strettamente correlati al livello di preparazione raggiunta.

Per la valutazione funzionale è pertanto necessario riprodurre, quanto più fedelmente possibile, l'azione svolta dall'atleta in allenamento e in gara, allo scopo di ottenere, durante i test valutativi, risposte fisiologiche, biomeccaniche e biochimiche il più possibile simili a quelle realmente ottenute dall'atleta stesso nella competizione reale. Ne consegue che gli aspetti di una valutazione funzionale dell'atleta si articolano su una procedura che va sempre praticata allo scopo di adattare la valutazione stessa agli scopi che ci si prefigge.

Questa procedura si compone di diverse fasi che vanno seguite ogni qualvolta si debba procedere a tali valutazioni funzionali:

1) inserimento dell'atleta nel gruppo di classificazione funzionale che gli compete (in base alla classificazione fisiologico-biomeccanica delle attività sportive) (tab. II);

2) scelta di metodi di valutazione in base alle caratteristiche dell'atleta e dello s. praticato nonché del tipo di approfondimento dell'indagine richiesto.

I metodi di valutazione possono essere, a seconda dei casi, generici o specifici:

a) per metodi generici si intendono quei sistemi di valutazione globale o riferiti a una singola funzione che, pur essendo di applicazione e di uso non specifici, nella valutazione possono assumere un particolare significato funzionale;

b) i metodi specifici sono, al contrario, quelli che si basano sull'applicazione all'atleta di test nei quali sono chiaramente riprodotte le caratteristiche della specifica disciplina praticata, sotto gli aspetti della cinematica e dinamica del gesto sportivo, del costo energetico e delle modificazioni biochimiche.

I metodi specifici possono essere di laboratorio o effettuati direttamente nell'ambiente di gara con l'eventuale impiego degli attrezzi o dei veicoli utilizzati in competizione.

I metodi di laboratorio possono essere di tipo fisiologico, biomeccanico e biochimico.

Attraverso la valutazione funzionale dell'atleta si tende a dare la risposta a una serie di quesiti, che possono es-

Google

sere non tanto di tipo medicosportivo, quanto, soprattutto, tecnicosportivo.

La valutazione funzionale dell'atleta segue, infatti, la visita medica e solamente dopo che, attraverso gli accertamenti sanitari, si è stabilita l'idoneità dell'atleta dal punto di vista dello stato di salute, potrà essere affrontato il problema di verificare il suo stato sotto il profilo funzionale.

La classificazione delle attività sportive attualmente in uso serve ai seguenti scopi:

a) valutare le attitudini e le capacità di un soggetto a svolgere una o più specialità sportive;

b) effettuare il bilancio degli effetti di un sistema di allenamento su una determinata attività sportiva.

Nei vari s. gli impegni muscolari distrettuali possono, a parità di lavoro degli organi di trasporto, comportare un impiego e un impegno assolutamente differenziati della muscolatura interessata dalla disciplina sportiva. Pertanto, una classificazione, per essere utile ai fini pratici, dovrà fondarsi sui seguenti presupposti:

TAB. II. CLASSIFICAZIONE FISIOLOGICO-BIOMECCANICA DELLE ATTIVITÀ SPORTIVE

Attività a impegno prevalentemente anaerobico durata da 20 a 40-45 sec		Attività a impegno aerobico-anaerobico massivo durata tra i 40 sec e i 4-5 min		
(1) (5)	(2) (6)	(1) (5)	(2) (5)	(3) (6)
atletica leggera 200 m piani 400 m piani *pattinaggio* velocità	*ciclismo (pista)* km da fermo velocità 200 m singolo e tandem	*nuoto* 100 m, 200 m (tutti gli stili) *pattinaggio* velocità e mezzofondo	*atletica leggera* 400 m ostacoli 800 m piani 1500 m piani	*ciclismo* pista inseguimento *canottaggio* *canoa* kajak K1 kajak K2 kajak K4 500 m 1000 m canadese C2 1000 m

(1) attività nella quale viene impegnata un'elevata percentuale delle masse muscolari corporee;
(2) attività nella quale viene impegnata una media percentuale delle masse muscolari corporee;
(3) attività nella quale viene impegnata una ridotta percentuale delle masse muscolari corporee;
(4) le richieste distrettuali di forza muscolare non sono elevate;
(5) le richieste distrettuali di forza muscolare sono di tipo medio;
(6) le richieste distrettuali di forza muscolare sono elevate.

Attività di tipo prevalentemente aerobico durata superiore a 4-5 min			Attività a impegno aerobico-anaerobico alternato		
(1) (4)	(2) (4) o (5)	(3) (4)	(1) (5) o (6)	(2) (5)	(3) (5)
atletica leggera marcia *nuoto* 400 m 800 m 1500 m (tutti gli stili) *pattinaggio* fondo *sci* fondo	*atletica leggera* corsa piana 5000 m 10.000 m 3000 m siepi maratona *canottaggio* 2000 m (tutte le imbarcazioni) *canoa canadese C1* 1000 m C1-C2 10.000 m	*ciclismo* prove su strada prove su pista di durata superiore a 4 min *canottaggio* *canoa* kajak K1 kajak K2 kajak K4 10.000 m	*lotta* *judo* *pugilato* *basket* *volley ball* *pallamano* *pallanuoto* *rugby («avanti»)* *hockey su ghiaccio*	*calcio* *rugby («tre quarti»)* *tennis* *pallamano* *hockey su prato*	*ciclismo* su strada: 100 km su pista: 4 km a squadre individuale a punti

(1) attività nella quale viene impegnata un'elevata percentuale delle masse muscolari corporee;
(2) attività nella quale viene impegnata una media percentuale delle masse muscolari corporee;
(3) attività nella quale viene impegnata una ridotta percentuale delle masse muscolari corporee;
(4) le richieste distrettuali di forza muscolare non sono elevate;
(5) le richieste distrettuali di forza muscolare sono di tipo medio;
(6) le richieste distrettuali di forza muscolare sono elevate.

Segue

Digitized by Google

Segue TAB. II.

Attività di potenza			**Attività di destrezza**		
a prevalente impegno di forza	**a prevalente impegno impulsivo**	**a prevalente impegno propulsivo**	**con rilevante impegno muscolare**	**con impegno muscolare a scopo posturale e direzionale**	**con scarso impegno muscolare**
sollevamento pesi	*atletica leggera* lancio del peso lancio del disco lancio del martello lancio del giavellotto	a) *in direzione normale alla gravità* *atletica leggera* 100 m piani 110 m ostacoli 100 m ostacoli *bob* frenatore interno *ciclismo* velocità b) *contro la gravità* *atletica leggera* salto in alto salto in lungo salto triplo salto con l'asta	*pattinaggio artistico* maschile e femminile *ginnastica artistica* maschile e femminile *sci alpino* *sci salti* *scherma* fioretto spada sciabola *tuffi* 3 m 10 m	*equitazione* completo *dressage* concorso *pilotaggio* automobilismo motociclismo motonautica aviazione aereo-aliante vela (tutte le categorie) bob tiro con l'arco	*tiro a segno* pistola libera e automatica carabina *canottaggio* timoniere *tiro a volo* *skeet* piattello

1) individuare la prevalente sollecitazione funzionale dei vari organi e apparati nell'esecuzione di un dato s.;

2) definire, sia pure in modo abbastanza grossolano, quale sia l'impegno settoriale a carico dei muscoli, e cioè il grado di intensità delle contrazioni e la massa percentuale di muscolatura impiegata;

3) mettere a disposizione del funzionalista una definizione e una graduatoria d'importanza che, negli organi e negli apparati, vanno seguite per ottenere una corretta valutazione di attitudini di potenza e di efficienza.

È infatti di particolare importanza, per colui al quale è affidata la valutazione di un atleta, l'essere in grado di poter applicare tecniche valutative differenziate, i cui risultati, ovviamente, debbono non tanto essere vagliati come espressione di un valore assoluto, quanto rapportati al tipo di impegno che, dalla disciplina sportiva, è richiesto.

In base a tali criteri le attività sportive sono classificate (tab. II) in:

1) attività a impegno prevalentemente anaerobico;
2) attività a impegno aerobico-anaerobico massivo;
3) attività di tipo prevalentemente aerobico;
4) attività a impegno aerobico-anaerobico alternato;
5) attività di potenza;
6) attività di destrezza.

Ognuna delle discipline sportive che possono essere considerate, quindi, si differenzia dalle altre per numerosi parametri valutativi.

I fattori fisiologici e tecnici cui sono dovute le *performances* sportive di elevatissimo livello sono rappresentati dalla diversa distribuzione quantitativa e qualitativa di elementi anatomici e funzionali presenti nell'atleta geneticamente e sviluppati attraverso l'allenamento.

In base alla fig. 1 si osserva come la quantità di lavoro meccanico esterno (watt) fornito dall'atleta nella prestazione, al di là di qualsiasi concetto di economia meccanica o di potenza muscolare, si esprima secondo una linea decrescente della potenza in rapporto al tempo. In altri termini, si vede come l'atleta possa esprimere una quantità di lavoro esterno, e cioè una potenza massimale, elevatissima, per un tempo molto breve, mentre al contrario, quando gli venga richiesta una prestazione protratta nel tempo, la quantità di lavoro esterno fornita appare, anche nelle prestazioni di eccellenza, molto modesta, rispetto all'unità di tempo, in tutte le discipline sportive. L'analisi del grafico indica le fonti energetiche cui l'atleta si affida per l'ottenimento di tali prestazioni. A seconda della durata delle prestazioni, come si può os-

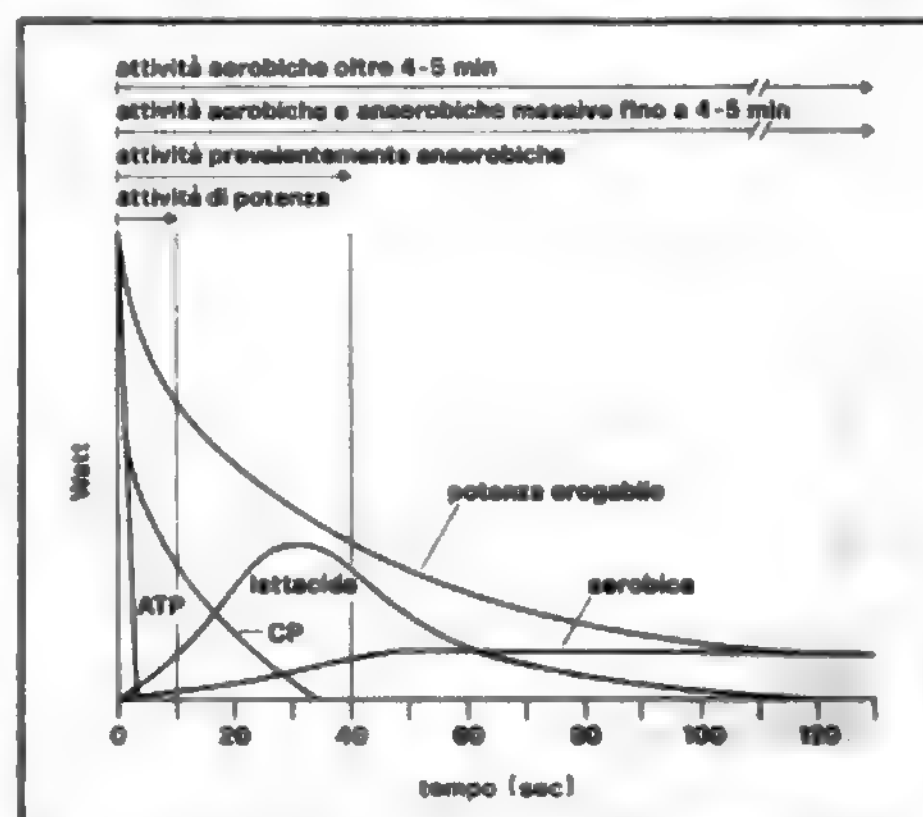



Fig. 1. Per spiegazioni v. testo.

servare in ascisse, si ha la maggiore o minore influenza di una fonte energetica o dell'altra nell'ottenimento delle massime prestazioni.

Per es., se la massima prestazione dovrà essere espressa in un tempo inferiore a qualche secondo, l'unica fonte energetica di cui l'atleta deve possedere una riserva rilevante è quella anaerobica alattacida, mentre, al contrario, se la prestazione dovrà essere di lunga durata, la fonte energetica prevalente su tutte le altre non potrà che essere quella di tipo essenzialmente aerobico.

Le qualità la cui distribuzione e proporzionalità concorrono al raggiungimento delle prestazioni sportive di eccellenza, secondo lo schema proposto da Dal Monte e Matteucci, sono:

1) l'età ideale di inizio della prestazione;
2) l'età della massima prestazione;
3) la statura, là dove questa abbia un ruolo preferenziale;
4) il peso, tenendo presente il rapporto massa grassa/massa magra;
5) la capacità anaerobica alattacida;
6) la capacità anaerobica lattacida;
7) la potenza aerobica;
8) il tipo di forza;
9) l'elasticità;
10) la coordinazione neuromuscolare;
11) le caratteristiche antropometriche;
12) le qualità psicologiche.

Parametri rilevati durante le prove funzionali

Durante le prove da sforzo possono venire registrati numerosi parametri.

1) La *frequenza cardiaca (Fc)* in continua, registrata mediante strumentazione analogica oppure mediante contatore digitale.

La frequenza cardiaca, durante il lavoro muscolare, appare estremamente utile per indicare il comportamento cardiocircolatorio durante i test ergometrici aspecifici (*step-test* e simili) o durante quelli specifici, in cui vengono simulate le discipline praticate o, infine, direttamente sul campo, durante gli allenamenti.

2) L'*ECG* attraverso il quale è possibile mantenere sempre sotto controllo l'attività elettrica cardiaca di cui, oltre alla morfologia e alla frequenza, interessano i disturbi del ritmo e della fase di ripolarizzazione.

3) La *ventilazione polmonare* ($\dot{V}_E$), con registrazione analogica del flusso ventilatorio e, se possibile, dei valori digitali del volume corrente (volume d'aria ventilato in ciascun atto respiratorio) e della frequenza respiratoria.

La ventilazione polmonare non sembra costituire un limite alle prestazioni agonistiche di qualsiasi durata e intensità.

Nella valutazione funzionale dell'atleta d'*élite*, tuttavia, ogni particolare va tenuto presente allo scopo di studiare le tecniche per incrementare il rendimento sportivo. Infatti, a parità di litri di aria ventilati nell'unità di tempo, il costo energetico della ventilazione polmonare può variare sensibilmente in rapporto all'ampiezza degli atti respiratori e alla frequenza degli atti stessi, condizionando quindi il rendimento sportivo.

4) Il *consumo di ossigeno* ($\dot{V}O_2$), rilevato per mezzo di un analizzatore capace di funzionare in continua e in modo lineare, possibilmente senza lunghi tempi di latenza o con tempi di latenza noti e fissi, che consente di effettuare calcoli corretti in associazione con la ventilazione e la frequenza cardiaca.

Esso è espressione dei processi ossidativi che si svolgono nei muscoli.

Il consumo di ossigeno può variare in rapporto alla durata dei test ed alla loro intensità. È noto, infatti, che il consumo massimo di ossigeno ottenibile si ha eseguendo test rapidamente esaurienti, che comportano anche un rapidissimo accumularsi di ac. lattico e, ovviamente, un rapido esaurimento delle capacità di lavoro dell'atleta.

In alcuni casi, specie per gli atleti di fondo, che raramente utilizzano tutta la loro potenza aerobica, è preferibile il controllo del rendimento del gesto specifico, cioè del costo energetico ($\dot{V}O_2$) per metri di distanza percorsa per chilogrammo di peso corporeo.

5) La *produzione di anidride carbonica* ($\dot{V}CO_2$), per mezzo di un analizzatore anche esso lineare e in continua che presenti le stesse caratteristiche funzionali richieste per l'analizzatore di ossigeno.

La quantità di CO_2 emessa può, entro certi limiti, dare indicazioni sulla quantità di debito lattacido che si sta formando. Infatti, secondo alcuni ricercatori, il passaggio del quoziente respiratorio (CO_2/O_2) da valori inferiori o uguali all'unità a valori più elevati indica che il lavoro viene compiuto non solamente attraverso le fonti energetiche di tipo ossidativo, definite aerobiche, ma anche mediante un massiccio intervento delle fonti anaerobiche lattacide.

6) Il *flusso respiratorio*, allo scopo di valutare l'economicità e la razionalità della ventilazione polmonare, attraverso uno pneumotacografo, anch'esso con azione analogica e lineare, in registrazione continua.

7) La *lattacidemia*, prima, durante e dopo lo sforzo.

La misura della lattacidemia costituisce l'unica indagine funzionale cruenta che viene correntemente eseguita in gran parte dei laboratori funzionali ove vengono effettuate le valutazioni degli atleti.

Purtroppo l'elevazione dell'ac. lattico durante le prove funzionali specifiche applicate all'atleta d'*élite* dovrebbe poter essere eseguita in continuazione. La tecnica attuale non permette di arrivare a questo risultato ideale, per cui ci si deve contentare di prelevare dei campioni di sangue in fasi prefissate del test.

8) Il *lavoro effettuato*: nei test che utilizzano ergometri a carico di lavoro costante (remoergometro, cicloergometro, etc.) oppure nei test in cui la misura di un parametro per via diretta è impossibile o difficile, va misurata la quantità di lavoro svolta dal soggetto e quindi la sua potenza meccanica, che viene, in tal caso, considerata come espressione indiretta delle sue qualità metaboliche e contrattili muscolari.

Negli ergometri a resistenza costante il lavoro è dato dal rapporto tra detta resistenza, spesso rappresentata dalla coppia necessaria a vincere l'attrito strisciante di una banda sulla superficie di un volano, e il numero di giri compiuti dal volano stesso nell'unità di tempo.

In altri casi, come nei balzi e nella corsa in salita, il lavoro è dato dal prodotto tra il peso corporeo e lo spostamento contro gravità del baricentro.

Da questi parametri fondamentali sarà possibile ricavare gli indici derivati e cioè: $\dot{V}O_2/Fc$, $\dot{V}O_2/kg$, Q.R. (quoziente respiratorio), l'equivalente respiratorio e, infine, il rapporto tra pneumotacogramma e $\dot{V}_E$.

Per quanto riguarda il $\dot{V}O_2/kg$ va rilevato che questo parametro è estremamente più importante del $\dot{V}O_2$ assoluto quando si valutano i soggetti il cui s. prevede il sollevamento del proprio centro di gravità durante l'esecuzione del gesto: in questo caso, infatti, il peso corporeo diviene un fattore limitante e va considerato nella misura della potenza aerobica.

Digitized by Google

La metodica classica di rilievo dei parametri ventilatori e metabolici associati, che si basa sulla raccolta dell'aria espirata nei sacchi di Douglas, aria successivamente analizzata mediante gli apparecchi di Haldane, di Van Slyke o di Scholander, mal si presta a un'indagine capace di seguire, come è spesso necessario nella valutazione degli atleti di eccezione, gli andamenti individuali posti in atto dall'atleta cimentato in test ergometrici massimali.

Anche se la precisione dei dati ottenuti con gli apparecchi di Haldane è tecnicamente e concettualmente ineccepibile sul piano della valutazione degli atleti, le preferenze di molti AA. si stanno orientando verso apparecchiature a circuito aperto che, anche se presentano una minore precisione, offrono, però, una numerosa serie di vantaggi, quali: *a*) la possibilità di utilizzare maschere respiratorie assai leggere, poco fastidiose e con bassa resistenza respiratoria anche a flussi ventilatori molto elevati; *b*) l'assenza di due o quattro tubi corrugati grossi, pesanti e ingombranti; *c*) rilevamento e registrazione continua in tempo reale degli scambi gassosi e dei costi metabolici; *d*) rilevamento continuo e lineare della ventilazione polmonare; *e*) possibilità di ricorrere, in contemporanea, anche al grafico dello pneumotacogramma.

V. anche: CIRCOLATORIO APPARATO; RESPIRATORIO APPARATO.

Test da laboratorio

Metabolismo anaerobico alattacido

Alla misura della potenza e capacità anaerobica si è generalmente applicata minore attenzione rispetto a quella con la quale è stato studiato il metabolismo aerobico, nonostante siano moltissime le prestazioni sportive che sono condizionate dal metabolismo anaerobico.

Per quanto riguarda la potenza e la capacità anaerobica alattacida, va detto che è questa la fonte energetica di più difficile esplorazione. Infatti, per avere una misura della quantità di fosfati ad alta energia e degli enzimi deputati alla loro scissione, gli unici metodi diretti disponibili sono rappresentati dalla biopsia muscolare e dalla risonanza magnetica nucleare (RMN).

La prima, di tipo cruento, è di non pratica esecuzione per complessità tecnica e per impedimenti, a volte legislativi, mentre la seconda, per ora, è troppo costosa.

Per tali motivi si utilizzano dei test che misurano indirettamente la potenza anaerobica alattacida attraverso il rilievo della massima quantità di lavoro eseguita in tempi brevissimi (fino a 5 sec).

È appunto in questo genere di valutazione che si inquadrano lo *step-test* di Margaria, il test al cicloergometro del Cummig di 30 sec, il test della potenza esplosiva di un unico colpo di pedale su 150° di movimento angolare (Ayalon), l'Ergo Jump 15 sec proposto da Bosco o la sua modifica come proposto dall'Istituto di scienza dello sport e il test di spinta al nastro trasportatore proposto da Dal Monte, dei quali la natura informativa di questa esposizione non consente una descrizione.

Metabolismo anaerobico lattacido

Quanto già detto a proposito della valutazione del metabolismo anaerobico alattacido è valido anche per quello lattacido. Infatti pochi sono i metodi che vengono comunemente usati in questo settore: la misura del debito di ossigeno (componente lenta), la misura della concentrazione ematica e muscolare del lattato e, anche in questo caso come per il metabolismo anaerobico alattacido, la misura della quantità di lavoro eseguita durante test di media durata (30-60 sec).

La misura indiretta dell'ac. lattico prodotto dall'atleta durante un test funzionale può essere ottenuta raccogliendo per un periodo abbastanza lungo, a cominciare dall'attimo della cessazione dello sforzo, l'aria espirata. In tal modo si può calcolare, mediante controlli eseguiti a breve distanza l'uno dall'altro, la curva di decremento dell'ac. lattico attraverso la misura dell'ossigeno che viene consumato in eccesso rispetto alla quantità di ossigeno che l'atleta utilizza in condizioni di riposo. Infatti, la quantità che l'atleta consuma nell'unità di tempo prima di effettuare il test di lavoro costituisce, con buona approssimazione, il suo metabolismo di riposo. Per differenza, perciò, si può ottenere un'accettabile misura del debito di ossigeno contratto. Per ricavare dal debito totale la quota parte del debito lattacido occorrerà sottrarre la componente alattacida, che peraltro è molto minore, quantitativamente, di quella lattacida.

Infatti, secondo Margaria e coll. la curva del consumo di O_2 durante il ristoro, che può essere scomposta in 4 componenti, ne presenta 2 (b e c), dovute: la prima al pagamento della frazione alattacida del debito; la seconda al pagamento della frazione lattacida.

Per la verità, tale misura risulta notevolmente approssimata, tenendo conto di alcuni aspetti importanti quali la quantità di lattato ossidato nel ristoro, il rendimento della resintesi di glicogeno, le variazioni del metabolismo di base dopo sforzo.

Misure dirette della potenza espressa per periodi di lavoro di 30-60 sec si possono ottenere con la prova del Wingate (e sue modifiche) al cicloergometro, con l'Ergo Jump, con la prova di Moritani, etc.

Metabolismo aerobico

Le prove da sforzo per la valutazione del metabolismo aerobico possono essere eseguite facendo compiere al soggetto un lavoro massimale o un lavoro submassimale.

Si preferisce ricorrere a prove da sforzo massimali quando interessa conoscere le capacità di adattamento dei vari organi e apparati interessati al lavoro muscolare quando sono sollecitati alla massima intensità.

Al contrario, quando lo scopo della valutazione è quello di evidenziare i progressivi adattamenti ai carichi sottomassimali (come nel fondo) o tipici dello s. praticato, si preferisce utilizzare test sottomassimali o simulanti la gara.

L'utilizzazione di test sottomassimali è anche indicata nel caso di soggetti non allenati, di convalescenti in riabilitazione, o di malati nei quali il raggiungimento di un carico di lavoro elevato può risultare pericoloso.

Più in particolare vanno tenuti in considerazione alcuni aspetti fondamentali, specialmente nei test massimali.

1. *Tecnica di esecuzione*. – Vanno rispettate delle norme abituali per cui l'atleta deve essere sottoposto al test in perfette condizioni fisiche, ben riposato e senza aver precedentemente assunto alcol, medicamenti o aver fumato.

È necessario, inoltre, che esegua alcune prove all'ergometro prescelto in modo da familiarizzarsi sia con l'apparecchio che con l'ambiente e con il personale e che, prima di iniziare il test, effettui un adeguato riscaldamento (5-10 min).

Anche le condizioni climatiche del laboratorio devono essere mantenute confortevoli e costanti; è opportuno che la temperatura non superi i 20 °C, che l'umidità si mantenga intorno al 60% e che l'aria non sia ferma, al fine di evitare che il test sia alterato dall'eccessivo aumento della temperatura corporea. Per prove di lunga durata, la temperatura WBGT (0,7 Twb + 0,1 Tg + 0,1 Tdb) non deve superare i 28 °C secondo l'American College of Sport Medicine.

2. *Specificità*. – Come ben precisato nella parte riguardante gli ergometri, è nostra convinzione che, perché i risultati di un test ergospirografico diano una reale valutazione delle qualità atletiche del soggetto, è opportuno che questo esegua la prova simulando nel miglior modo possibile il gesto tipico di gara.

Sono emblematici in tal senso i risultati dei test valutativi eseguiti, anche nel nostro Istituto, su nuotatori (*treadmill* e vasca) e canoisti (ergometro a manovella e kajak) (tab. III).

TAB. III. ESEMPIO DI TEST SPECIFICI DI VALUTAZIONE FUNZIONALE. LA PRESENTE TABELLA SI RIFERISCE AD ATTIVITÀ A IMPEGNO AEROBICO-ANAEROBICO MASSIVO

sport	test specifico di valutazione			
	ergometro	tipo	durata del lavoro	ristoro
atletica leggera 400 m ostacoli 800 m piani	nastro trasportatore in piano	rapido incremento di velocità 1 min a 16 km/h (riscaldamento) 1 min a 20 km/h e aumento di 2 km/h ogni min fino all'esaurimento	non superiore ai 3-4 min	10 min registrando Fc, $\dot{V}O_2$, pH e lattacidemia
atletica leggera 1500 m piani	nastro trasportatore in piano	1 min a 14 km/h (riscaldamento) 1 min a 18 km/h 1 min a 20 km/h e aumento di 2 km/h ogni min fino all'esaurimento	non superiore ai 5 min	15 min registrando Fc, $\dot{V}O_2$, pH e lattacidemia
ciclismo inseguimento su pista	cicloergometro 120 riv/min	4 min a 700 kgm/min (riscaldamento) max lavoro: da 2000 a 2500 kgm/min carico di lavoro secondo peso corporeo	non superiore ai 4-5 min	15 min registrando Fc, $\dot{V}O_2$, pH e lattacidemia
nuoto 100 m (tutti gli stili) 200 m (tutti gli stili)	ergometro specifico (*tethered test*) o nastro trasportatore in piano	nastro trasportatore 2 min a 8 km/h (riscaldamento) 2 min a 10 km/h e aumento di 2 km/h ogni min fino all'esaurimento	non superiore ai 4-5 min	10 min registrando Fc, $\dot{V}O_2$, pH e lattacidemia
canoa kajak K1 - 1000 m K2 - 1000 m K4 - 1000 m	ergometro specifico - frequenza di palata: 80-90 riv/min	2 min a 800 kgm/min (riscaldamento) 2 min a 1200 kgm/min 1600 kgm/min fino all'esaurimento se dopo 2 min la frequenza cardiaca è minore di 170, portare il carico a 1800 kgm/min e continuare fino all'esaurimento	6-8 min	15 min registrando Fc, $\dot{V}O_2$, pH e lattacidemia
canadese C1 - 1000 m	ergometro specifico - frequenza di palata libera	massimo lavoro compiuto con registrazione della forza e dei parametri biomeccanici	4 min	

Non vi è dubbio quindi che, poiché l'attività sportiva indica adattamenti specifici nell'organismo umano, questi debbano venir studiati in modo altrettanto specifico.

Ergometri

Step-test

Lo *step-test* costituisce l'ergometro più semplice; infatti, com'è noto, è rappresentato da un gradino, semplice o multiplo, la cui ascensione, con velocità e modalità differenti a seconda dei diversi test adottati, costituisce il carico di lavoro.

Tutti i diversi *step-tests* proposti si prestano assai male alla valutazione funzionale in qualsiasi specifica disciplina sportiva.

In particolare, gli impegni muscolari e circolatori imposti alla muscolatura degli arti inferiori risultano assolutamente innaturali per qualsiasi tipo di atleta.

L'esecuzione di un simile test presenta infatti i seguenti inconvenienti: *a*) provoca fatica localizzata a carico dei gruppi muscolari reclutati per far compiere all'intero organismo ascensioni su gradini dell'altezza da 30 a 50 cm (a seconda degli *step-tests* proposti dai vari AA.); *b*) non consente di accordare l'impegno cardiorespiratorio con l'impegno della muscolatura e della circolazione periferica in condizioni simili a quelle di gara; *c*) essendo un test innaturale, viene aborrito dagli atleti, i quali si fanno un dovere di alterare la significatività del test con ascensioni irregolari e incomplete, che non comportano l'elevazione di 50 cm del baricentro, condizione, questa, indispensabile per la definizione del carico di lavoro effettuato e, di conseguenza, per la valutazione dei risultati del test; *d*) nonostante l'uso del metronomo o di altri marcatempi ottici e acustici, non tutti i soggetti, anche se atleticamente assai validi, sono capaci di seguire le frequenze di salita e discesa imposte.

Lo *step-test*, quindi, se è sicuramente valido in cardiologia ■ per una valutazione generica, in quanto impone un carico di lavoro submassimale e di facile esecuzione, non serve nella valutazione funzionale dell'atleta.

Cicloergometro

Anche l'uso del cicloergometro in medicina dello s. è vincolato da alcuni presupposti.

Infatti, oltre a essere un mezzo di valutazione aspecifico (cfr. *Wingate test*), il cicloergometro è l'ergometro specifico per il ciclismo. Per tale motivo va opportunamente adattato allo scopo di consentire agli atleti di poter simulare il più possibile il movimento: fatto, questo, che non ne invalida l'utilizzazione anche per i non ciclisti.

I punti di regolazione di un cicloergometro adatto a valutare gli atleti ciclisti sono la possibilità di adattare manubrio, sella, pedivella all'antropometria del soggetto e di consentire misure di potenza non vincolate alla frequenza della pedalata.

Nastro trasportatore (treadmill)

Costituisce l'apparecchiatura ergometrica più universale in quanto comporta movimenti naturali per tutti, come la marcia e la corsa.

Digitized by Google

Nella valutazione dell'atleta, tuttavia, il nastro trasportatore va anch'esso usato in modo da simulare la specifica disciplina praticata, così da ottenere una prestazione con impegno muscolare e vascolare periferico il più possibile simile a quella di allenamento e di gara.

A tale scopo, secondo la nostra opinione, il nastro va usato in piano, anche se ciò comporta la rinuncia a disporre di un sistema di calcolo semplice e sufficientemente esatto, dal punto di vista fisico, per la valutazione della quantità di lavoro svolto nell'unità di tempo, e cioè della potenza espressa dall'atleta nel test.

Fra l'altro, l'impegno dei muscoli e del sistema vascolare periferico nella corsa sul *treadmill* in piano è sovrapponibile biomeccanicamente e fisiologicamente a quello della pista.

È stato infatti dimostrato (Dal Monte) che, per velocità elevate (superiori a 20 km/h) il costo energetico del lavoro su nastro (senza pendenza) e su pista non presenta differenze statisticamente significative. Una particolare apparecchiatura consente la valutazione degli sciatori di fondo.

Ergometri a manovella

Esistono due tipi fondamentalmente diversi di ergometri a manovella: quello ricavato direttamente dall'applicazione al posto dei pedali di un comune cicloergometro, di due manovelle manuali (impiegato, per es., nei velisti) e l'ergometro nel quale il soggetto aziona un'unica grande manovella con entrambe le mani, stando in piedi, non idoneo per alcuna specialità atletica.

Ergometri speciali per vari tipi di voga

La necessità di simulare con la massima precisione il gesto sportivo di alcune specialità di voga ha indotto all'ideazione e all'impiego di peculiari ergometri per canoisti (kajak e canoa canadese, Dal Monte) e per canottieri (Gjessing-Nielsen; Dal Monte).

Ergometri per il nuoto

Per quanto riguarda la valutazione funzionale del nuoto, essa presenta notevoli difficoltà tecniche dovute alle peculiari caratteristiche dello s. in oggetto.

Perciò alcuni ricercatori hanno studiato e realizzato ergometri per il nuoto, sia mediante contrappesi che, opportunamente applicati, ostacolano la progressione del nuotatore, sia mediante vasche nelle quali si produce una corrente a velocità regolabile.

Protocollo dei test

Le modalità di esecuzione delle prove funzionali sono varie a seconda del quesito specifico per la cui soluzione vengono attuate e, in parte, a seconda dell'orientamento dello studioso che le ha proposte o modificate.

Ci limitiamo qui a qualche cenno di carattere generale. Il carico di lavoro può essere inferiore, uguale o superiore a quello considerato massimale, può essere raggiunto e mantenuto con andamenti e per tempi diversi, interrotto ad esaurimento o prima, ripetuto con altra procedura, etc.

Scopi della prova possono essere: *a*) la *determinazione della soglia anaerobica*, a carichi crescenti, mediante misura della ventilazione polmonare (Margaria; Wassermann), della lattacidemia (concettualmente indiscutibile, ma di difficile applicazione), della durata prima dell'esaurimento (Moritani) etc.; *b*) la *misura della forza* nelle sue varie espressioni (pura, veloce, resistente) mediante dinamometri e dinamografi isometrici e isocinetici e le varie modalità della prova del balzo verticale; gli ultimi metodi consentono anche la costruzione delle curve forza/velocità.

Test da campo

Consistono, di regola, nella registrazione di qualche parametro fisiologico particolarmente significativo durante l'esecuzione di un'attività atletica specifica o, più comunemente, generica (corsa veloce in piano, salita di una gradinata, balzo verticale semplice o con slancio, unico o ripetuto, etc.). Le variabili registrate sono: frequenza cardiaca, percorsi, tempi (sia in prove semplici che sequenziali), modalità del ristoro, etc. Test di larga diffusione e provata utilità, quali quelli di Åstrand, di Margaria, di Bosco, di Conconi, di Dal Monte, di Moritani e altri, sono applicati anche al fine di misurare direttamente il miglioramento delle capacità atletiche durante l'allenamento e commisurare questo al singolo soggetto.

Bibliografia

AA. VV., *Testing Physical Fitness-Eurofit*, 1983, Council of Europe, Strasbourg.
Åstrand P. V., Rodhal K., *Textbook of Work Physiology*, 1977, McGraw-Hill, New York.
Berg E. K. *et al.*, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1985, **17**, 6.
Bosco C., *Elasticità e forza esplosiva negli sport di potenza*, 1985, Stampa Sportiva, Roma.
Cerretelli P. *et al.*, *Respir. Physiol.*, 1977, **30**, 81.
Cerretelli P., *Manuale di fisiologia dello sport e del lavoro*, 1985, 2 ed., SEU, Roma.
Conconi F., *J. Appl. Physiol.*, 1982, **52**, 869.
Dal Monte A., *Fisiologia e medicina dello sport*, 1977, Sansoni, Studio, Firenze.
Dal Monte A., Matteucci E., *I fattori fisiologici e tecnici della riuscita sportiva, III Stage Aggiornamento, 19-21 marzo*, 1976, S.C.d.S., CONI, Roma.
Dal Monte A. *et al.*, *La valutazione funzionale dell'atleta*, 1983, Nuova Sansoni, Firenze.
Davis S. A. *et al.*, *Int. J. Sports Med.*, 1983, **4**, 77.
Davis H. A., Grass G. C., *Eur. J. Appl. Physiol.*, 1981, **47**, 141.
di Prampero P. E., *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1981, **89**, 143.
Faina M., *La valutazione funzionale cardiorespiratoria dell'atleta: test da campo, Atti II Corso Aggiornamento in cardiologia dello sport*, 1986, S.I.C. Sport, Verona.
Faina M., Dal Monte A., Menchinelli C., *Come può contribuire la ricerca scientifica al superamento dei limiti. I limiti dell'uomo nello sport*, Fondazione Onesti, FIDAL, in corso di stampa.
Fox E. L., *Fisiologia dello sport*, 1982, Grasso, Bologna.
Jorferld L. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1978, **44**, 350.
Karlsson J., Jacobs I., *Int. J. Sports Med.*, 1982, **33**, 89.
Margaria R., Edwards H. T., Dill D. B., *Am. J. Physiol.*, 1983, **106**, 689.
Morehouse L. E., Miller A. T., *Fisiologia dell'esercizio*, 1978, Pensiero Scientifico, Roma.
Moritani T. *et al.*, *Ergonomics*, 1981, **24**, 339.
Pansold B. *et al.*, *Med. Sport.*, 1982, **22**, 107.
Shephard R. J., *Sports Med.*, 1984, **1**, 99.
Stegmann H., Kindermann W., *Int. J. Sports Med.*, 1982, **3**, 105.
Wassermann K., McIlroy M. B., *Am. J. Cardiol.*, 1964, **14**, 844.
Yeh P. M. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1983, **55**, 1178.

ANTONIO DAL MONTE

PSICOLOGIA E PSICOPATOLOGIA

SOMMARIO

Psicologia

Nel contesto della medicina dello s. la psicologia ha un ruolo di primaria importanza, sancito dall'esistenza di

Digitized by Google

un'International Society of Sport Psychology (ISSP) (in Italia esiste l'Associazione italiana di psicologia dello sport [AIPS]). La condotta sportiva è infatti caratterizzata, a tutti i livelli, da una notevole tensione emotiva; perciò la gestione dell'ansia ha un valore pari a quello dell'allenamento specifico e della valentia fisica ai fini del risultato.

Lo psicologo, già presente nello staff tecnico-scientifico di varie federazioni e di molte società sportive, può aiutare l'atleta a ottimizzare la sua prestazione e a salvaguardare la sua salute mentale, anche perché l'ambiente è sensibilizzato e mostra una disponibilità che non è più fatta di attese messianiche né di magiche pretese, bensì di esperienze delle quali si riconosce il valore.

Lo psicologo dello s. è impegnato in attività di valutazione delle caratteristiche psicologiche degli atleti, nella prevenzione e nel trattamento dei disturbi psicopatologici legati all'attività sportiva, nella preparazione psicologica effettuata allo scopo di ottimizzare le prestazioni.

Valutazione

Quando si parla di valutazione si pensa, per solito, a finalità attitudinali e selettive. Nello s. non è così: quando lo psicologo «valuta» un atleta non è chiamato a dire quale s. sia più indicato per quel soggetto, ma se quell'atleta possa fare ancora meglio lo s. che già sta facendo molto bene: gli obiettivi della valutazione, cioè, sono diversi da quelli della prassi valutativa di altri settori, quali il lavoro o gli studi.

Sono state identificate alcune attitudini che offrono ragionevoli presupposti (mai garanzie assolute) di successo nell'attività agonistica. Per ciascuna di queste attitudini le tecniche psicodiagnostiche dispongono di test adeguati, capaci di valutarle e quantizzarle, compreso il «colloquio clinico» (v.) che, se condotto da personale qualificato e preparato, è un mezzo di notevole valore.

1. *Autenticità delle motivazioni.* – Le motivazioni primarie, cioè prioritarie e necessarie, sono il piacere del gioco e l'agonismo anche se, di recente, se ne è valorizzata un'altra, l'*adventure demand*, il bisogno di esplorazione, di sfida, di rischio, il coraggio dell'avventura; l'amore del rischio può anche essere un tratto preminente in alcune personalità (*risk takers*).

Il gioco è un bisogno istintivo che trova nello s. l'occasione più opportuna per essere soddisfatto. L'atmosfera sportiva è ludica per definizione. S. significa divertirsi, fare qualcosa (liberamente scelto) per diporto, svago, gioco. Diceva Maffei, olimpionico di scherma: «io vincevo solo quando mi divertivo». Talvolta lo s. non diverte più, come quando viene strumentalizzato, oppure esasperato da allenamenti troppo duri, o (nei bambini) imposto da genitori che preferiscono atleti-figli a figli-atleti. In tali casi è inutile insistere, anche perché lo s. rischierebbe di diventare nevrotizzante.

L'agonismo è il bisogno istintivo di gareggiare: competere, misurarsi, sfidare, senza correre rischi esistenziali e nella consapevolezza che ogni sconfitta è rimediabile. L'agonismo è una forma istituzionalizzata, cioè regolamentata, dell'aggressività. L'aggressività (da non confondere con l'aggressione, che è azione civilmente disdicevole) è presente nella costellazione caratterologica di ogni personalità come un'energia salutare per ogni tipo di conquista, affermazione, realizzazione. L'*achievement* (bisogno di successo, alto livello di aspirazioni) è un tratto caratteriale tipico di ogni grande atleta. L'importanza dell'aggressività è tale che si è detto che «per vincere bisogna avere l'istinto dell'assassino». L'aggressività non ha nulla a che vedere con la violenza e la fallosità, vietate dai regolamenti e punite dagli arbitri; è sinonimo di grinta, carica, «mettercela tutta», cioè volontà di vincere a tutti i costi o almeno di impegnarsi al massimo per cercare di vincere. La filosofia di De Coubertin («l'importante è partecipare») è un romantico anacronismo. L'odierna filosofia dello s. è sintetizzata dal titolo di un recente libro dello psicologo R. N. Singer: «Peak performance... and more» ('Prestazione al massimo livello... e ancora oltre').

A scanso di equivoci si consideri che l'aggressività, come energia e impegno, è sempre la stessa sia negli s. di contrasto diretto con l'avversario (pugilato, calcio, rugby) sia in quelli in cui ciascuno corre lungo la propria corsia (cento metri, nuoto) o addirittura si esibisce da solo e con arte (tuffi, ginnastica). Nel calcio c'è più aggressività nella finta che nell'ostruzione, più nell'attenzione nell'applicare uno schema tattico che nel banale sgambetto.

Quando l'importanza di queste motivazioni viene meno, può verificarsi l'abbandono precoce dello s. Le cause più frequenti di abbandono sono, in ordine decrescente, l'ansia preagonistica eccessivamente sofferta, la mancanza di successi, la monotonia degli allenamenti, il poco tempo libero, la difficoltà di coesione nel gruppo, problemi familiari, ricerca di altri interessi, difficoltà scolastiche, crisi adolescenziali.

2. *Resistenza alle frustrazioni.* – Frustrazione significa imbattersi in un ostacolo che impedisce la realizzazione di un progetto. Lo s. è addirittura una fucina di frustrazioni. Qualunque «tiro» di un calciatore, di un tennista, di un cestista, etc., tende a «segnare», a fare punto; ma ciò accade di rado; il più delle volte l'azione fallisce. Bisogna riprovare, ripartire, rifarsi; ma allora è necessario conservare sempre le opportune doti di calma e di determinazione, senza mai lasciarsi sopraffare da disperazione, rabbia, sconforto, cioè frustrazione. L'atleta frustrato è candidato alla resa più che alla vittoria. Le cronache sportive toccano note sublimi quando descrivono storiche «rimonte». Pochi successi suscitano echi ammirati di consenso e di plauso come quelli conquistati da un *outsider*, un atleta dato, sulla carta, come perdente. Lo s. non si addice a chi «si smonta» alle prime difficoltà né a chi non lotta fino all'ultimo minuto nella consapevolezza, talvolta persino irragionevole, che una situazione compromessa possa pur sempre essere rovesciata: «never say died», dicono gli inglesi, 'mai dirsi morti'. La resistenza alla frustrazione può essere quantizzata somministrando il Rosenzweig o una qualunque «scala» di valutazione del grado di depressione (Hamilton, Zung, Hard, etc.).

3. *Stabilità emotiva.* – Siamo abituati a vedere scene di atleti affranti e piangenti oppure esultanti in modo persino ridicolo, a seconda del risultato. Sembrano l'iconografia dell'isterismo. Ai cosiddetti «benpensanti» pare assurdo che si possano avere reazioni emotive così esaltate per una gara agonistica. Ma lo s. è il campo del massimo sforzo («all out effort»: 'sforzo del «tutto fuori»', proprio «tutto») e quindi delle massime risonanze emotive. Però non bisogna fermarsi a queste espressioni «di reazione al risultato»: il problema va spostato a poco tempo prima, al momento dell'azione agonistica che determina quel risultato. In quel momento l'atleta non può concedersi distrazioni e emozioni: viceversa, deve disporre della necessaria «freddezza», qualità che le cronache puntualmente sottolineano. Freddezza significa controllo emotivo. L'emozione è al massimo, ma al massimo è anche il suo controllo, senza il quale il gesto atletico non sarebbe mai ottimale.

4. *Intelligenza.* – Per essere campioni non è necessario essere molto intelligenti, ma è indispensabile possedere un'intelligenza «tattica» che significa saper amministrare le proprie forze, seguire i consigli dell'allenatore, capire l'avversario e l'ambiente, adottare tutte le opportune contromisure.

5. *Assenza di conflitti.* – Una personalità turbata da *gravi* conflitti intrapsichici ha poche possibilità di successi agonistici, benché, ovviamente, possa fare s. per diletto o magari per terapia.

6. *Ossessività e isteria.* – Questi due termini, espressi così *ex abrupto*, sembrano indicare disturbi di competenza psichiatrica, eppure indicano due tratti della personalità che spesso giovano al raggiungimento di traguardi sportivi. L'atleta «ossessivo» è quello che cura con meticolosità il continuo perfezionamento del proprio gesto atletico; l'atleta «isterico» è quello che esalta il proprio impulso caratteriale al protagonismo e che, grazie a una certa ipertrofia dell'io, si carica nell'autostima e si mette nelle condizioni ottimali per affrontare l'avversario da vincente predestinato. Naturalmente rischia di più, perché la sconfitta sportiva ferisce pure il suo narcisismo, ma ciò importa poco perché il rischio è implicito in ogni condotta sportiva. Il tasso di ossessività e di isteria è facilmente evidenziabile somministrando il test MHQ.

7. *Controllo dell'ansia.* – L'ansia (sentimento penoso di pericolo immanente ed ignoto) è il pericolo maggiore per l'atleta, il suo avversario più temibile e imprevedibile. Ogni gara è come un esame: l'ansia è comunque presente, più o meno intensa a seconda dell'obiettiva importanza della prestazione e, soprattutto, della vulnerabilità del singolo individuo. Un atleta troppo ansioso non sarà mai un grande campione (a meno che non venga opportunamente curato) come non lo sarà mai quello che sente troppo poco la tensione della gara, perché sarà demotivato e deconcentrato. Si è visto che la prestazione ottimale è all'apice di una curva ad U rovesciata (fig. 2), cioè parimenti lontana da livelli troppo bassi o troppo alti di *arousal* (attivazione, attenzione, concentrazione, tensione). Si è anche visto che l'ansia preagonistica è maggiore in atleti praticanti s. individuali che non in quelli impegnati in s. di squadra, con differenze significative del tasso di cortisolo e prolattina, ormoni dello stress; ciò dimostra che l'ansia può essere meglio gestita con l'aiuto di altri: il gruppo o, in mancanza di esso o in aggiunta a esso, lo psicologo.

Psicopatologia

Nell'ottica medica la psicologia dello s. interessa prevalentemente per i suoi aspetti patologici. Esiste una psicopatologia «specifica» da s. le cui principali espressioni sono le seguenti.

1. *Ansia preagonistica (pre-start anxiety).* – Nei giorni che precedono qualunque impegno agonistico l'ansia aumenta seguendo un andamento progressivamente ascendente fino all'impennata finale delle ultime ore. A questo punto l'ansia è spesso a livelli notevoli (anche se solo raramente patologici), specie in soggetti abitualmente ansiosi. All'ultimo momento la si può trattare solo con sedativi (benzodiazepine) e antifobici (triciclici) purché non siano miorilassanti, ma è bene intervenire in anticipo, a livello preventivo, specie sugli atleti più predisposti, con colloqui, preparazione psicologica, insegnamento di tecniche di rilassamento (poi utilizzabili anche nell'immediata prossimità della gara) affinché l'inevitabile impennata finale raggiunga picchi meno elevati.

2. *Nikefobia.* – È una sindrome piuttosto frequente, riconoscibile nei casi in cui un atleta rende di più in allenamento che in gara. È apparentemente irrazionale: infatti è ragionevole aver paura di perdere, ma non lo è l'aver paura di vincere. Chi soffre di nikefobia ha motivazioni inconsce, spesso infantili, inerenti a insoluti conflitti con le figure genitoriali. Bambini che vengono educati a soffocare l'aggressività (piuttosto che a gestirla) in quanto dipinta come pericolosa e sconveniente, possono in seguito temere che una vittoria sportiva, frutto evidente di aggressività, denunci una trasgressione e quindi crei sensi di colpa che esigono un'autopunizione, e cioè la sconfitta o, meglio, l'inibizione verso il successo. Evidentemente, l'atleta porta con sé, in campo, in modo inconscio s'intende, tutto il suo passato e tutti i suoi problemi. La nikefobia (se ne sono evidenziate ben otto varietà) conferma che uno psicologo dello s. deve essere anche psicoterapeuta; infatti questa sindrome può essere affrontata e risolta solo con tecniche psicoterapiche specifiche, cioè brevi (in certi s. si è «vecchi» già a vent'anni, sicché non c'è tempo per lunghe cure) e a orientamento psicodinamico (poiché si tratta di rimettere un certo ordine, magari provvisorio, tra l'inconscio «principio del piacere» e il cosciente «principio della realtà», concetti che coinvolgono i freudiani conflitti tra Io e super-Io).

Fig. 2. Livello di attivazione neurovegetativa e prestazioni. Le capacità prestazionali dell'individuo sono massime per un livello ottimale di attivazione fisiologica; al di sotto e al di sopra di questo valore, esse si riducono rapidamente. (*Da P. Pancheri, ridisegnata*).

3. *Depressione da successo.* – Il successo spesso esalta, ma talvolta deprime. Nelle carriere professionali il successo si raggiunge negli anni, ed è facile gestirlo. Nello s. può capitare improvviso già nell'adolescenza e provocare un'esperienza sconvolgente: crisi d'identità, isolamento affettivo, perdita dei tradizionali punti di riferimento, inquinamento del ruolo rassicurante delle strutture familiari e sociali. Alcuni campioni olimpionici (cioè dilettanti) sono letteralmente scomparsi dalla scena dopo la conquista del titolo: incapaci di sopportare il peso della responsabilità, della notorietà, delle aspettative. Entrare nella storia dello s. può essere possibile anche per caso, ma per restarci bisogna essere veramente dotati, soprattutto in senso psicologico. Lo psicologo può aiutare a vincere, ma specialmente a «continuare» a vincere.

4. *La sindrome del campione (Meisterssyndrome).* – È uno «sviluppo psicopatico» nel senso di Jaspers, cioè un'isterica inflazione dell'Io, un senso di onnipotenza e di preconcetta superiorità che caratterizza il grande campione che non è più tale, se non altro per motivi anagrafici. È la sindrome dell'ex che, con patetiche e dialettiche interviste, tenta di spiegare perché non è più lui e perché può tornare ad essere se stesso. Comprensibile ma diseducativo: lo s. ha bisogno di miti, non di mimi. Uno psicologo potrebbe prevenire questi disturbi dell'affettività che si evidenziano con certi episodi di «s. parlato».

Preparazione

La psicologia dello s. non avrebbe ragione di esistere se non offrisse strategie per ottimizzare le prestazioni.

Elenchiamo le metodiche più efficaci e più frequentemente adottate.

1. *Tecniche di rilassamento.* – Sono diverse nei dettagli tecnici ma simili nello scopo da raggiungere (gestione dell'ansia, aumento della concentrazione, recupero delle energie): il *training* autogeno di Schultz, il rilassamento progressivo di Jacobson, il rilassamento secondo Bernstein, o Rouet (rilassamento psicosomatico), o Sapir (rilassamento psicoanalitico), il *training* mentale interiore di Unestahl, il *training* psicosomatico di Luban e Pozzi, il RAT (*training* autogeno respiratorio). Di recente si è diffuso il rilassamento mediante l'apparecchiatura elettronica del *biofeedback*. L'ipnosi ha sempre avuto modesti consensi.

2. *Tecniche di preparazione specifica.* – L'allenamento ideomotorio (ripetuta rappresentazione mentale del gesto), il *model training* di Vanek (immaginare il clima e l'ambiente della gara), la *ratioscaling* di Borg (autovalutazione delle condizioni psicofisiche), sono forme di visualizzazione ideomotoria dell'azione sportiva.

3. *Tecniche psicoterapiche.* – Colloqui informali, *counseling*, *problem solving*, «psicoterapia breve di supporto» sono interventi atti a rassicurare e sostenere l'atleta mediante spiegazioni, interpretazioni, suggerimenti. Mirano a favorire i processi di crescita individuale. Ove opportuno si applicano tecniche psicoterapiche più impegnative (bioenergetica, Gestalt, comportamentale, relazionale, transazionale, etc., secondo la formazione professionale dello psicologo).

4. *Tecniche di gruppo.* – Vanno dai gruppi di discussione e di orientamento, per favorire la circolazione di messaggi all'interno della squadra e la coesione del gruppo, a incontri più formativi e impegnativi come il *training group* (T-group) o «gruppo di addestramento», e le tecniche di drammatizzazione (psicodramma, sociodramma, gioco del ruolo o *role playing*).

5. *Il «ritiro».* – Si tratta di una consuetudine, priva di reale consistenza scientifica, attuata quasi esclusivamente dalle squadre di calcio nel nostro e in qualsiasi altro Paese. Tutti i giocatori devono trascorrere il sabato e la domenica, fino all'ora della partita, in una sede comune e con regole collegiali di attività, di alimentazione e di astinenza che hanno un carattere quasi rituale. Motivo dichiarato del ritiro, che talora è più lungo e può assumere significato punitivo, è l'ottenimento di una forte concentrazione individuale e il rafforzamento della coesione di gruppo. Motivo implicito è la sfiducia nell'autodisciplina professionale dei giocatori e l'intento di isolarli dal contatto disturbante con il fanatismo di sostenitori e la petulante invadenza degli addetti all'informazione sportiva. Il ritiro collegiale, attualmente, appare giustificato, ma sempre con il rispetto della personalità degli atleti, solo nelle lunghe trasferte all'estero per campionati internazionali, essenzialmente per evitare le difficoltà logistiche che il singolo di solito incontra.

Bibliografia

Antonelli F., Salvini A., *Psicologia dello sport*, 1986, 2 ed., Lombardo, Roma.
Markoff R. A., Ryan P., Young T., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1982, 14, 11.
Most P., *Psicologia dello sport*, 1983, Masson, Milano.
Nideffer R. M., *Athletes' Guide to Mental Training*, 1985, Human Kinetics Publ., Champaign.
Schubert F., *Psychology from Start to Finish*, 1986, Sport Books Publ., Toronto.
Simon H. B., *Sport Medicine*, in *Medicine*, 1986, Scientific American, New York.
Singer R. N., *Peak Performance... and More*, 1986, Mouvement Publication, Ithaca, N. Y.

FERRUCCIO ANTONELLI

CONTROINDICAZIONI ALLO SPORT E CAUSE DI INIDONEITÀ

SOMMARIO

Introduzione

L'accertamento dello stato di salute e dell'idoneità di quanti praticano o intendano praticare una determinata attività sportiva rappresenta uno degli obiettivi principali della moderna medicina dello s. che si caratterizza come una disciplina non solo e non più a carattere fisiologico ma anche e soprattutto a carattere medicopreventivo. Quest'ultimo aspetto è divenuto vieppiù importante nel nostro Paese, nel quale una serie di leggi e decreti hanno istituzionalizzato e regolamentato tale attività medicopreventiva (tutela sanitaria delle attività sportive) alla cui trattazione è dedicata un'apposita sezione, includente anche gli *aspetti medicolegali* (v. sotto).

Sul piano pratico, l'aspetto più importante resta quello che per legge la *responsabilità* della certificazione medicosportiva è interamente del medico visitatore il che porta a ovvie considerazioni sul piano medicolegale. Tutto ciò ha contribuito a sviluppare un'abbondante letteratura sulle cause di inidoneità all'attività sportiva, soprattutto in ambito agonistico, e sui protocolli diagnostici da utilizzare nella valutazione delle diverse anomalie o patologie eventualmente presentate dall'aspirante sportivo.

Cause di inidoneità all'attività sportiva

Epidemiologia generale e considerazioni

Quello che segue in questo paragrafo si riferisce in modo precipuo a quanto sin qui realizzato e correntemente utilizzato ai fini del giudizio di idoneità o inidoneità all'attività sportiva agonistica. Tuttavia, gli orientamenti generali validi per tale tipo di valutazione sono validi anche nella definizione dell'idoneità all'attività non agonistica, con ovvia limitazione alle anomalie messe in evidenza dalla sola visita clinica prevista dalla legge. Indagini epidemiologiche effettuate di recente in Italia (De Vita, Bini) hanno messo in evidenza che le causali di inidoneità all'attività sportiva agonistica sono rappresentate in misura che va dal 60 all'80% da affezioni dell'apparato cardiocircolatorio, seguite da affezioni mediche (2-9%) e oculistiche (4,5-14%) e, in misura ridotta, da affezioni di natura ortopedica, otorinolaringoiatrica, etc. Ovviamente, tali casistiche fanno riferimento ad affezioni che controindicano in modo definitivo l'attività sportiva (*inidoneità definitiva*) potendosi naturalmente osservare affezioni che controindicano solo transitoriamente lo s. (*inidoneità temporanea*) perché passibili di guarigione spontanea o indotta con presidi medici e/o chirurgici (ad es., una polmonite acuta o una frattura traumatica).

La schiacciante preponderanza di causali di inidoneità di natura cardiologica deve essere ritenuta espressione di due fenomeni concomitanti rappresentati, da un lato, dalla reale maggiore prevalenza di anomalie cardiologiche quali cause di inidoneità, dall'altro dalla maggiore considerazione (o forse timore) da parte del medico responsabile nei confronti delle stesse in relazione al rischio potenziale che tali anomalie o patologie comportano non solo nei confronti della salute ma della vita stessa dell'atleta (rischio di *morte improvvisa*). La revisione critica delle esperienze fin qui effettuate autorizza a pensare che in molte delle affezioni

e anomalie cardiovascolari vi sia stata e vi sia da parte del medico una sopravvalutazione del rischio reale delle stesse per timore delle ipotetiche ripercussioni medicolegali nel caso malaugurato di incidente cardiaco grave o morte dell'atleta. Un tale atteggiamento appare tuttavia del tutto comprensibile, se non giustificabile, considerando che, generalmente, nell'evenienza di una morte improvvisa di un giovane atleta, opinione pubblica, *mass media* e solitamente la magistratura ritengono colpevole il medico fino a dimostrazione contraria della sua innocenza (Zeppilli).

Cause cardiovascolari

Passando ad analizzare nei dettagli il problema delle *cause di inidoneità cardiovascolari* all'attività sportiva agonistica occorre tenere innanzitutto presente che il giudizio, in questi casi, si poggia su una serie di fattori condizionanti rappresentati: *a*) da fattori propri della cardiopatia, quali l'entità e il tipo del sovraccarico emodinamico, la evolutività spontanea nel tempo, l'entità del rischio di aritmie e/o di morte improvvisa, la possibilità di guarigione spontanea o medica o chirurgica e il grado di completezza della guarigione stessa; *b*) da fattori propri dell'attività sportiva, quali l'entità e il tipo di impegno cardiocircolatorio richiesto (sforzi di tipo isotonico, isometrico o misto, attività richiedenti alta capacità aerobica, etc.), l'eventuale pericolosità dell'attività stessa, dovuta a fattori ambientali (ad es., s. subacquei) o alla possibilità di traumi toracici (s. di contatto).

Riguardo al punto (*a*), nella pratica cardiologica clinica le diverse affezioni si differenziano significativamente le une dalle altre nella gravità e nel tipo delle complicanze: all'interno delle singole cardiopatie ciascun caso presenta differenze talora importanti. Volendo tuttavia esemplificare il problema, appare possibile identificare 2 *situazioni limite*.

1) La prima è quella nella quale il giudizio prognostico è principalmente incentrato sulla valutazione dell'entità del rischio di complicanze cardiache acute (insufficienza cardiaca o morte improvvisa) in conseguenza dell'esercizio sportivo, ma la tolleranza allo sforzo nella cardiopatia in esame è buona, talora ottima, e quindi la possibilità di svolgere una attività sportiva anche impegnativa è conservata nel tempo con un decorso clinico asintomatico o paucisintomatico. Questo tipo di patologia può talora sfuggire ai controlli clinici, come nel caso della dilatazione idiopatica dell'aorta oppure di talune forme discrete della cardiomiopatia ipertrofica. Quest'ultimo tipo di cardiopatia, ad es., ha espressioni cliniche molto diverse, da forme inequivocabili e gravemente sintomatiche a forme sfumate e asintomatiche. Queste ultime sono quelle più facilmente riscontrabili nella popolazione atletica e non raramente sono responsabili di morte improvvisa dell'atleta (Maron).

2) La seconda situazione limite è quella nella quale il giudizio prognostico è prevalentemente incentrato sul rischio che l'attività sportiva, richiedendo un lavoro supplementare del cuore, possa a lungo andare determinare un deterioramento delle strutture cardiache. Il prolasso della valvola mitrale o di altre valvole e le cardiopatie valvolari reumatiche esemplificano, in un gran numero di casi, questa situazione.

In base, quindi, alle conoscenze attuali sulla storia naturale delle diverse cardiopatie e delle esperienze effettuate, sono state identificate *affezioni* cardiovascolari che *controindicano in modo assoluto* la pratica sportiva agonistica e affezioni per le quali il giudizio può e deve essere più articolato e che quindi costituiscono delle *controindicazioni relative*. È bene ancora una volta ricordare che questi orientamenti in tema di cause di inidoneità cardiologica all'attività sportiva agonistica risentono necessariamente dell'aspetto medicolegale. Per molti versi esse appaiono più rigide, ad es., di quelle presenti in altri Paesi, come gli U.S.A. (Bethesda Conference), ove il giudizio del medico non è vincolante, come invece lo è in Italia, ai fini dello svolgimento dell'attività sportiva.

1. *Controindicazioni assolute*. – Vengono oggi considerate *controindicazioni assolute* all'attività sportiva agonistica le seguenti affezioni cardiovascolari.

Cardiopatie congenite cianogene e acianogene con impegno emodinamico significativo e cardiopatie congenite cianogene operate. Per impegno emodinamico significativo dovrebbe intendersi la presenza di uno *shunt* sinistro-destro superiore ad 1,7:1 e/o pressioni polmonari elevate, o un gradiente transvalvolare maggiore di 40-45 mmHg a riposo o inferiore a tale valore a riposo ma significativamente aumentato dallo sforzo.

Ipertensione polmonare primitiva.

Cardiomiopatie (ipertrofica, dilatativa, restrittiva).

Cardiopatia reumatica attiva, miocardite acuta e/o pericardite.

Cardiopatie valvolari reumatiche (esiti) con segni fisici strumentali di ingrandimento cardiaco (insufficienza aortica e mitralica), stenosi mitralica e aortica.

Cardiopatia ischemica in tutte le sue forme.

Ipertensione arteriosa sistemica secondaria, renale, endocrina, etc. (fino a eliminazione della causa), ipertensione arteriosa essenziale nello stadio II, od oltre, della classificazione OMS, ovvero quando già sono presenti danni d'organo (retinopatia, nefropatia, etc.).

Aritmie cardiache sopraventricolari e ventricolari complesse, particolarmente se indotte o aggravate dallo sforzo, sindrome di preeccitazione cardiaca (Wolff-Parkinson-White).

Sincopi a riposo e, particolarmente, da sforzo non altrimenti spiegate.

Sindrome di Marfan ed Ehlers-Danlos (rischio di rottura aortica).

2. *Controindicazioni relative*. – Vengono considerate *controindicazioni relative* alla pratica sportiva le seguenti.

Cardiopatie congenite acianogene con minimo impegno emodinamico od operate con capacità funzionale residua normale (v. anche: *sport come profilassi e terapia*).

Cardiopatie valvolari (insufficienza mitralica e aortica) stabilizzate senza segni di ingrandimento cardiaco.

Ipertensione arteriosa sistemica primitiva in stadio I della classificazione OMS.

Aritmie sopraventricolari e ventricolari (in genere extrasistolia) semplici o *borderline*, nelle quali l'elemento discriminante è rappresentato, oltre che dalla natura elettrocardiografica ed elettrofisiologica dell'aritmia e dal suo comportamento in risposta allo sforzo, dalla presenza o assenza di una cardiopatia sottostante.

Per tutte queste condizioni, il giudizio di idoneità o inidoneità dev'essere articolato tenendo presenti le linee generali di comportamento sopra elencate. Dal punto di vista pratico, le cardiopatie o anomalie più frequentemente in discussione (tab. IV, da Zeppilli, 1985), sono rappresentate da: difetti interatriali ed interventricolari di modesta entità e stenosi polmonari lievi e bicuspidia valvolare aortica; insufficienze aortica e mitralica lievi; aritmie ipercinetiche sopraventricolari e ventricolari (extrasistolia); sindrome del prolasso della valvola mitrale; ipertensione arteriosa (specie nell'età adulta matura).

La sindrome del prolasso della valvola mitrale (PVM) è l'anomalia valvolare di più frequente riscontro nella pratica cardiologica sportiva, specie in gruppi di atleti con particolari caratteristiche antropometriche (giocatori di basket, pallavolo, etc.). Ciò non deve sorprendere dal momento che il 5% della popolazione normale (Savage) appare portatrice di PVM e che un PVM è stato rinvenuto nel 40% delle giocatrici di basket di alto livello (Aspromonte). Lo spettro della gravità clinica del PVM è assai ampio, e ciò vale sia per la popolazione generale che per quella atletica (Zeppilli). Nella quasi totalità dei casi si tratta di forme

TAB. IV. PREVALENZA (SU 1000 VISITE/ANNO) DELLE VARIE CARDIOPATIE QUALI CAUSE DI INIDONEITÀ ALL'ATTIVITÀ SPORTIVA AGONISTICA (distribuzione percentuale rispetto al totale delle inidoneità cardiologiche su 125.408 visite effettuate nel biennio 1982-84 in 9 centri medicosportivi italiani).

(da Zeppilli P., Atti XXIV Congresso della Federazione Medico Sportiva Italiana)

Cardiopatie	N. casi	Prevalenza ‰ visite/anno	% inidoneità cardiologiche
Aritmie	278	2,21	33,9
Cardiopatie degenerative*	239	1,9	29,2
Ipertensione arteriosa	142	1,13	17,3
Miscellanea**	72	0,57	8,8
Cardiopatie reumatiche	46	0,37	5,6
Miocardiopatie	22	0,17	2,7
Cardiopatie congenite	21	0,17	2,5

* 231 casi di prolasso valvolare mitralico e/o di altre valvole e 8 casi di sindrome di Marfan.

** Per il 90%, casi di cardiopatia ischemica in età adulta; per il resto, pericarditi, cuore polmonare cronico, *pacemaker*, etc., in sportivi di età adulta matura.

lievi, per le quali, in considerazione della prognosi a distanza favorevole, l'attività sportiva agonistica, anche a elevato impegno cardiovascolare, può essere consentita purché non vi siano aritmie complesse a riposo e/o da sforzo. Tuttavia, in una minoranza di casi, il PVM può essere gravato da complicanze serie (insufficienza mitralica progressiva, endocardite infettiva, aritmie gravi, etc.) in presenza delle quali qualsiasi forma di attività sportiva dev'essere impedita. Nelle forme intermedie, la valutazione dovrà essere individualizzata e tenere conto sia del rischio attuale, sia del potenziale evolutivo dell'affezione.

In conclusione, la presenza di una cardiopatia non controindica in assoluto e indiscriminatamente l'attività sportiva agonistica, ma la può controindicare in relazione a: entità e tipo di carico emodinamico imposto dall'attività sportiva, capacità di tolleranza dello stesso da parte del cuore; entità del rischio di insorgenza di aritmie pericolose e/o morte improvvisa; possibilità che l'attività sportiva contribuisca a lungo termine al suo deterioramento.

Cause ortopediche

Per quanto riguarda le *cause di inidoneità ortopediche* all'attività sportiva, la filosofia generale che è stata seguita dai vari AA. è stata rappresentata dall'esclusione dei soggetti portatori di affezioni congenite o acquisite (postraumatiche, infettive, degenerative, etc.) passibili di sicuro aggravamento in relazione al gesto o ai gesti tecnici propri dello s. praticato. Occorre tenere presente che, in relazione ai grandi progressi delle tecniche chirurgiche, lesioni traumatiche gravi da s., quali, ad es., quelle dell'apparato capsulolegamentoso del ginocchio o della caviglia, non rappresentano più, come in passato, una causale di inidoneità all'attività sportiva. In una visione più squisitamente medicopreventiva, si tende oggi invece a prestare maggiore attenzione a lesioni congenite o acquisite di soggetti giovani o adolescenti passibili di peggioramento e di conseguenze funzionali non trascurabili in seguito alla pratica sportiva, quali, ad es., la spondilolistesi o spondilolisi vertebrale, non rara nei giovani ginnasti o nei tuffatori, o le displasie congenite dell'anca, particolarmente per quegli s. nei quali l'articolazione coxofemorale è particolarmente sollecitata (calcio, rugby, etc.). Anche in questo ambito vi sono affezioni, quali le forme osteocondrosiche giovanili, le tendinopatie inserzionali (miotendiniti), etc., che rappresentano in genere una causa di inidoneità transitoria all'attività sportiva (tab. V).

Cause oculistiche e neurologiche

Per quanto riguarda le *cause di inidoneità neurologiche e oculistiche*, è bene precisare che esse riguardano in modo

TAB. V. PRINCIPALI CAUSE DI INIDONEITÀ ORTOPEDICHE ALL'ATTIVITÀ SPORTIVA AGONISTICA

	Tutti gli sport	Solo alcuni sport
Limitazione funzionale articolare	+	
Anchilosi	+	
Artropatie secondarie	+	
Lussazione recidivante di spalla*	+	
Periartrite scapolomerale*	+	+
Discopatie vertebrali	+	
Spondilolisi (spondilolistesi)	+	
Displasie congenite dell'anca	+	
Meniscopatia*	+	+

* Passibili di «guarigione» chirurgica.

TAB. VI. PATOLOGIA DELLE VIE AEREE SUPERIORI E CRITERI DI GIUDIZIO PER L'IDONEITÀ SPORTIVA (da Ottoboni)

Vie aeree superiori	Patologia	Sport	Inidoneità
Naso	rinite acuta	acquatici aerei	fino a guarigione
	ostruzione nasale cronica	tutti	definitiva
	traumi piramide nasale	con contatto fisico o con possibili traumi	fino a guarigione
Seni paranasali	sinusite acuta	tutti	fino a guarigione
	sinusite cronica	acquatici, invernali, con contatto fisico, aerei	definitiva
Orofaringe	tonsillite acuta	tutti	fino a guarigione
	tonsillite cronica	acquatici, invernali	definitiva
	tonsillite focale	tutti	fino a guarigione
Laringe	laringite acuta	tutti	fino a guarigione
	laringite cronica	acquatici, invernali	definitiva
	traumi laringei	tutti	fino a guarigione

Digitized by Google

preponderante quelle attività sportive nelle quali sistema nervoso e organi della vista sono particolarmente sollecitati da eventi traumatici (pugilato in particolare, tuffi, etc.) o per i quali l'integrità di tali apparati, o almeno una sufficiente funzionalità, è indispensabile ai fini dello svolgimento degli stessi (ad es., s. motoristici e aeronautici, sci alpino, etc.). Così, l'encefalopatia cronica del pugile (v. sotto) controindica in modo assoluto la prosecuzione dell'attività pugilistica, mentre un'acuità visiva ottima è richiesta negli s. motoristici, in questo caso anche in considerazione del rischio potenziale verso terzi (Agnoli, Modugno).

Cause otorinolaringoiatriche

Per quanto riguarda, infine, le *cause otorinolaringoiatriche*, una trattazione specifica delle stesse va al di là delle intenzioni di questa trattazione. D'altra parte, questo tipo di affezioni solo raramente costituisce una causa di inidoneità definitiva all'attività sportiva. Più spesso sono causa di inidoneità temporanea e la loro importanza risulta preponderante nei confronti di quelle attività sportive nelle quali l'integrità delle strutture dell'orecchio, del naso e della gola è particolarmente importante (ad es., l'orecchio e le cavità collegate negli s. subacquei e aeronautici) per lo svolgimento delle stesse o da queste possono essere lese in modo definitivo. Per una trattazione specifica dei singoli aspetti si rimanda agli studi effettuati da alcuni AA. italiani (Ottoboni, Fabiani *et al.*). Ai fini pratici, riportiamo per completezza la più importanti cause di inidoneità in questo campo (tabb. VI e VII).

TAB. VII. PATOLOGIA DELL'ORECCHIO E CRITERI DI GIUDIZIO PER L'IDONEITÀ SPORTIVA
(da Ottoboni)

Orecchio	Patologia	Sport	Inidoneità
Esterno	traumi, otite esterna	acquatici, rugby, pugilato, lotta, judo	fino a completa guarigione
Medio	otite acuta	tutti	fino a completa guarigione
	otite catarrale: a timpano chiuso o aperto	acquatici, motoristici, invernali, aerei	fino a completa guarigione
	otomastoidite	tutti	fino a completa guarigione
	perforazione acuta timpanica	tutti	fino a completa guarigione
	perforazione cronica timpanica	acquatici	definitiva
Interno	ipoacusia percettiva	motoristici	definitiva
	vertigine irreversibile	tutti	definitiva
	vertigine reversibile	tutti	fino a completa guarigione
	alterazioni dell'equilibrio per traumi cranici o malattie vascolari	acquatici, invernali, paracadutismo, volo a vela, ginnastica acrobatica	definitiva
Nervo faciale	paralisi di Bell	acquatici, motoristici, etc.	fino a completo ricupero

Bibliografia

Agnoli A., *Atti XXIV Congr. Naz. Med. Sport*, 1985, Federazione Medico Sportiva Italiana, p. 93.
Aspromonte N. *et al.*, *Med. Sport*, 1984, **37**, 293.
Bethesda Conference on Cardiovascular Abnormalities in the Athlete, Recommendations Regarding Eligibility for Competition, in *J. Am. College Cardiol.*, 1985, **6**, 1186.
Bini G. *et al.*, *Atti XXIV Congr. Naz. Med. Sport*, 1985, Federazione Medico Sportiva Italiana ed., p. 119.
Casson Ira R. *et al.*, *J. A. M. A.*, 1984, **251**, 2663.
De Vita F. *et al.*, *Atti XXIV Congr. Naz. Med. Sport*, 1985, Federazione Medico Sportiva Italiana, p. 113.
Fabiani M. *et al.*, *Atti giornate Umbre Med. Sport*, 1983, Perugia.
Modugno G. C., *Atti XXIII Congr. Naz. Med. Sport*, 1982, Federazione Medico Sportiva Italiana ed.
Ottoboni A., *Atti XXIV Congr. Naz. Med. Sport*, 1985, Federazione Medico Sportiva Italiana ed., p. 95.
Savage D. D. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1983, **106**, 571.
Trabella T. *et al.*, *Tutela sanitaria delle attività sportive*, 1985, O. E. M. F. ed., Milano.
Venerando A. *et al.*, *Medicina dello sport*, 1980, Universo, Roma.
Venerando A., Zeppilli P., *Med. Sport*, 1981, **34**, 289.
Zeppilli P., *Atti XXIII Congr. Naz. Med. Sport*, 1982, Federazione Medico Sportiva Italiana ed.
Zeppilli P., *Med. Sport*, 1983, **36**, 283.

PAOLO ZEPPILLI E ANTONIO VENERANDO

ALLENAMENTO

SOMMARIO

Allenamento

L'allenamento è quel complesso di esercitazioni motorie che, ripetute sistematicamente in quantità e intensità tali da indurre nell'organismo dell'atleta reazioni di adattamento, provoca l'incremento o la stabilizzazione della capacità di prestazione. Il mutare della capacità di prestazione impone il cambiamento costante del carico di allenamento per innalzare ulteriormente il livello della prestazione stessa; in ultima analisi, la sempre più alta qualificazione dell'atleta non consente la *staticità* della struttura dell'allenamento: esso è un processo organizzato che necessita di una scelta differenziata dei suoi mezzi, di una loro oculata distribuzione nel corso della preparazione e di un adeguamento costante delle esercitazioni alle mutate capacità di prestazione dell'atleta.

Tutte queste variabili impongono la soluzione di una serie di problemi relativi ai contenuti della preparazione, alla distribuzione e alla modulazione dei mezzi di allenamento.

Per quanto riguarda i *contenuti della preparazione* è ormai universalmente accettata la suddivisione dei mezzi di allenamento in 3 grandi categorie.

a) *Esercizi di preparazione a carattere generale*, che mirano a esaltare l'efficienza fisica dell'atleta nella sua globalità, e cioè a elevare il livello delle capacità «condizionali», come la forza, la rapidità, l'elasticità, la resistenza al lavoro anaerobico, la mobilità articolare, etc.

Le esercitazioni che perseguono questi scopi si distinguono per il fatto che la struttura del movimento usato,

Digitized by Google

di regola, differisce nettamente dal movimento di gara praticato, in relazione al quale, anzi, possono, a volte, produrre effetti temporaneamente negativi. Infatti favoriscono adattamenti molto diffusi e macroscopici e, per l'imponenza delle modificazioni organiche che determinano, abbassano, negli atleti di media e alta qualificazione, il livello del rendimento specifico.

Nei giovani, al contrario, anche le sole esercitazioni di carattere generale favoriscono, per ovvi motivi, il miglioramento della prestazione.

b) *Esercizi di preparazione a carattere speciale*, caratterizzati dal fatto che i movimenti usati contengono, in tutto o in parte, gli elementi e le azioni elementari dello s. praticato; hanno come finalità, sia l'assimilazione e l'apprendimento delle forme e delle combinazioni tecniche fondamentali (esercizi propedeutici), sia lo sviluppo di capacità fisiche direttamente interessate all'esecuzione dei gesti o delle azioni dello s. praticato.

c) *Esercizi di gara*, caratterizzati dal fatto che i movimenti usati comprendono le azioni tecniche, così come l'atleta le dovrà poi effettuare in competizione, o loro parti, che, però, hanno in tutto e per tutto le caratteristiche dell'azione agonistica.

Questa classificazione soddisfa l'esigenza di assicurare all'allenamento una sufficiente *ricchezza* di mezzi, la necessità di armonizzare gli effetti che l'allenamento deve produrre sui sistemi, sottosistemi ed apparati dell'organismo dell'atleta e garantisce una più o meno elevata correlazione con il gesto e le azioni della specialità praticata.

Già Leonardo da Vinci e, molto più tardi, Emanuele Kant avevano sottolineato che, quando a un sistema di conoscenza si vuole dare dignità di disciplina scientifica, è necessario poter misurare i fenomeni sui quali si basa; la matematizzazione rappresenta quindi il procedimento fondamentale per dare concretezza alle idee.

Anche per l'allenamento, nonostante ciò non venga ancora ampiamente riconosciuto, il salto da sistema di osservazioni empiriche a disciplina scientifica è largamente dovuto a una progressiva *matematizzazione* e *quantificazione*. Gli elementi cui si fa riferimento per misurare il carico di allenamento sono la *quantità* (o volume) e l'*intensità*.

La quantità definisce globalmente il lavoro che l'atleta svolge, mentre l'intensità, che ne è una derivata, precisa le modalità con cui questo lavoro viene eseguito. Generalmente queste due entità sono tra loro contrapposte: ossia all'aumento dell'una corrisponde il diminuire dell'altra o, nel caso di un aumento contemporaneo di tutti e due i parametri, questo andamento non può procedere all'infinito: a un certo punto ci sarà inevitabilmente o l'aumento della quantità, e la stabilizzazione prima e diminuzione poi dell'intensità, o viceversa.

È importante sottolineare i differenti effetti che questi due parametri inducono nell'organismo dell'atleta: il lavoro rilevante sotto l'aspetto quantitativo serve alla formazione e costruzione dell'atleta in tutti i suoi diversi aspetti, tecnici, strutturali e funzionali; la quantità di lavoro assicura inoltre la stabilità della prestazione durante il periodo agonistico, cioè a dire tanto più rilevante è stato il lavoro svolto dall'atleta, tanto meno ampi saranno i suoi scostamenti negativi e positivi dalla più alta capacità di prestazione.

L'intensità, invece, rende specifici gli adattamenti di carattere generale ottenuti attraverso la quantità; il lavoro rilevante dal punto di vista dell'intensità per il motivo sopra accennato determina l'innalzamento della capacità di prestazione.

I due diversi effetti e il rapporto di contrapposizione tra i due modi di intendere la caratteristica del carico di allenamento determinano anche la diversa distribuzione del lavoro nel corso dell'anno facendo prevalere la quantità nella prima parte della preparazione, cioè lontano dalle competizioni, e l'intensità nell'imminenza del periodo agonistico e durante il periodo agonistico.

Sarebbe tuttavia grave errore quello di separare nettamente queste due fasi, caratterizzando la prima con la quantità e la seconda con la sola intensità. In ogni periodo ambedue i parametri sono presenti: ciò che varia è la loro incidenza percentuale.

Questo concetto, che abbiamo riferito a 1 anno di allenamento, è estensibile anche all'intera carriera dell'atleta affinché il carico di allenamento possa adeguarsi, come abbiamo prima detto, al mutare della capacità di prestazione dell'atleta.

A seconda del livello di evoluzione dell'atleta esistono quindi, per la quantità e per l'intensità, dei valori limite al di sotto dei quali non si inducono effetti apprezzabili sull'organismo.

Un'esaltazione delle possibilità funzionali dell'atleta e una sofisticata, fine coordinazione dei processi di funzionamento di tutti gli organi, apparati e sistemi dell'organismo, costituiscono le premesse della forma sportiva, o meglio della più *alta capacità di prestazione dell'atleta.*

I fattori che condizionano il raggiungimento di questo stato particolare sono:

un'elevata capacità di adattarsi ai carichi di allenamento;

una migliore capacità di effettuare le azioni tecniche al più elevato livello di abilità, di forza, di velocità, rapidità, etc.;

un'economizzazione delle diverse funzioni dell'organismo, che si manifesta, soprattutto, con una diminuzione del consumo di energia per unità di lavoro;

un rapido andamento dei processi di recupero.

L'allenamento, perciò, deve avere come finalità, sia l'economizzazione delle funzioni, sia la capacità di esaltarle al massimo.

Queste due condizioni devono coesistere al loro più alto livello quando l'atleta deve raggiungere il più alto grado delle prestazioni.

L'insieme delle accresciute potenzialità organiche, psichiche e tecnicotattiche («stato di forma») non può considerarsi condizione *stabile* per tempi indeterminati; al contrario, si è constatato che quanto più l'atleta raggiunge i suoi più elevati regimi di rendimento, tanto meno riesce a prolungare nel tempo questa condizione.

In altre parole, la più alta capacità di prestazione non può essere mantenuta per tutto l'anno.

Ciò è conseguenza del fatto che le fasi per il raggiungimento della più alta capacità di prestazione sono almeno 2, e cioè:

1) una prima fase, che mira all'ampliamento dell'efficienza generale attraverso attività multiformi (esercizi a carattere generale), all'acquisizione di nuove nozioni tecniche e tecnicotattiche elementari;

2) una seconda fase, che mira a rendere disponibili in senso specifico le migliorate condizioni generali, e a sintetizzare, ricomponendole, le abilità e le acquisizioni tecniche e tattiche acquisite singolarmente.

Le finalità assai diverse di queste due fasi non possono sovrapporsi, ma devono sfumarsi l'una nell'altra, o meglio la prima nella seconda, pena la riduzione dell'effetto che da ciascuna di esse, presa singolarmente, si può ottenere.

Da queste considerazioni deriva l'opportunità di una razionale distribuzione delle gare durante l'anno, in quanto la pratica delle attività sportive è talmente diffusa e gli impegni agonistici sono tanto numerosi da non consentire praticamente alcuna interruzione tra la fine di una stagione agonistica e l'inizio della successiva.

In questi ultimi anni, perciò, si va consolidando la prassi di concentrare in periodi relativamente brevi (2-3 mesi al massimo) le gare più importanti e significative per

consentire agli atleti di arrivare a questi appuntamenti nelle migliori condizioni possibili dopo essersi dedicati, almeno per un periodo equivalente, alla preparazione e al consolidamento di nuove abilità.

Diversi sono i problemi da risolvere quando ci si riferisce all'attività giovanile, che, sia per quanto riguarda l'allenamento, sia per quanto riguarda la partecipazione alle gare, assume caratteristiche completamente diverse.

Infatti l'allenamento è caratterizzato da una notevole quantità di lavoro e da una notevole varietà di esercitazioni; l'una e l'altra tendono alla formazione, alla costruzione delle capacità tecniche, sia funzionali che proprie della specialità praticata.

I cicli possono essere addirittura trimestrali, cosicché la struttura di allenamento può essere continuamente variata; la partecipazione alle gare è frequente, praticamente esse sono previste in ogni ciclo di lavoro, in quanto sono esse stesse mezzo di preparazione, anche se non ancora il fine della preparazione.

La relativa brevità dei cicli di allenamento consente di concedere al giovane atleta periodi di libertà che questi può utilizzare per dedicarsi, a volte, anche ad altre attività sportive di suo gradimento.

Questi periodi di transizione tra i cicli di allenamento non durano ovviamente molto tempo ed è risultato molto conveniente farli coincidere con le vacanze scolastiche.

Superallenamento

Il processo che caratterizza l'adattamento funzionale è quello della «supercompensazione», cioè una reazione dell'organismo che accresce le potenzialità dell'atleta quando questi è sottoposto a uno stimolo (carico di allenamento) opportunamente dosato.

L'entità e le caratteristiche dello stimolo devono essere ottimali, cioè proporzionate alle capacità dell'atleta e quindi né troppo deboli, perché risulterebbero inefficaci a provocare reazioni di adattamento, né troppo intense perché danneggerebbero l'organismo e causerebbero reazioni di tipo patologico.

Quando all'organismo dell'atleta si richiede più di quanto possa dare o si impone più di quanto possa ragionevolmente sopportare (carico troppo intenso, recuperi insufficienti, carichi mal distribuiti, esagerate pressioni psicologiche, etc.), si manifesta una sindrome, detta di *superallenamento*, caratterizzata essenzialmente da un evidente calo di rendimento e talvolta dalla perdita di quel pieno benessere psicofisico che è premessa indispensabile per qualsiasi prestazione sportiva.

Bibliografia

AA.VV., *Quad. Sport*, 1978, 1.
Anzil F., Colle F., Zanon S., *La periodizzazione nello sport*, 1978, Doretti, Udine.
Bellotti P., Donati A., *L'organizzazione dell'allenamento*, 1983, Società Stampa Sportiva, Roma.
Dal Monte A., *Fisiologia e medicina dello sport*, 1977, Sansoni, Firenze.
Dal Monte A., *La valutazione funzionale dell'atleta*, 1983, Sansoni, Firenze.
Gaverdovskij J. K. *et al.*, *Organizzazione, programmazione, tecnica dell'allenamento nella ginnastica artistica*, 1984, Società Stampa Sportiva, Roma.
Harre *et al.*, *La teoria dell'allenamento*, 1977, Società Stampa Sportiva, Roma.
Manno R., *Teoria dell'allenamento*, 1983, Ed. Scuola dello Sport, Roma.
Matteucci E., *Teoria dell'allenamento*, 1976, Ed. Scuola dello Sport, Roma.
Meinel K., *Teoria del movimento*, 1984, Società Stampa Sportiva, Roma.
Saibene F., Rossi B., Cortili G., *Fisiologia e psicologia degli sport*, 1986, Mondadori, Milano.

ERCOLE MATTEUCCI

SPORT COME PROFILASSI E TERAPIA

SOMMARIO

Premessa

Nell'affrontare questo tema è necessario premettere che, in relazione a esso, lo s. va inteso nel suo significato più ampio di attività fisica, ma è altrettanto importante sottolineare che, a differenza della ginnastica medica (v.) e, più propriamente, della fisioterapia e riabilitazione (v.), perché si possa parlare di sport-profilassi e sport-terapia devono essere in qualche modo conservate le caratteristiche tecniche principali di un dato esercizio sportivo e soprattutto lo stimolo principe di ogni attività sportiva, l'agonismo. Un altro aspetto importante è rappresentato dalla necessità di una continuità nella pratica sportiva poiché i risultati positivi sono da ciò condizionati e i benefici ottenuti tendono a perdersi al cessare dell'attività sportiva stessa.

A differenza delle altre forme di movimento, l'utilizzazione dello s. come misura profilattica e terapeutica comporta alcuni vantaggi, soprattutto di ordine psicologico, quali l'acquisizione di una maggiore fiducia nei propri mezzi e uno stato di benessere psichico che si traduce spesso nell'allontanamento di quelle forme di nevrosi primitive o reattive, spesso con estrinsecazione psicosomatica, caratterizzate da astenia, faticabilità, eretismo cardiovascolare (Masini), così tipiche del mondo moderno. Tale impiego dello s. comporta parallelamente alcuni rischi originati dall'agonismo, che spesso spinge soggetti che non hanno mai praticato s. o portatori di handicap a cimentarsi in sforzi incongrui per le loro capacità fisiche e talora in regime di scarsa o assente sorveglianza medica.

Tali considerazioni introducono il primo e più importante degli aspetti dei quali occorre tenere conto, ovvero la necessità di accurati controlli medici preventivi e della sorveglianza nel tempo dei soggetti abilitati al fine di evitare di aggiungere nuovi danni a quelli già dovuti alla *noxa* originaria. Il secondo aspetto riguarda i meccanismi fisiologici attraverso i quali si realizzano gli effetti positivi di sport-profilassi e sport-terapia. Questi sono rappresentati dalla capacità insita nella pratica continuativa di un esercizio sportivo (allenamento) di promuovere nuovi meccanismi adattativi o di potenziare quelli presenti o residui (nel caso di soggetti handicappati) al fine di consentire un miglioramento delle capacità prestative dell'organismo.

Che questo avvenga realmente è testimoniato dagli eccezionali record realizzati da soggetti colpiti da handicap anche gravi, quale, ad es., il record di salto in alto di oltre 2 m realizzato da un atleta americano privo di un arto inferiore o le medaglie d'oro assolute vinte da soggetti colpiti in tenera età da affezioni invalidanti quali la poliomielite.

Lo sport come profilassi

È ormai un dato acquisito, specie nei Paesi socialmente più evoluti, che la diffusione della pratica sportiva si traduce in un migliorata condizione di salute individuale e collettiva e il valore profilattico dello s. è ormai fuori discussione. Attività sportive, quali, soprattutto, il nuoto, l'atletica leggera, il basket, la ginnastica artistica e ritmi-

Digitized by Google

ca, rappresentano oggi le armi migliori per prevenire gli effetti negativi sul fisico in accrescimento causati dalla frequente mancanza di attività fisica nell'età evolutiva e rappresentati da atteggiamenti viziati e difetti di portamento, paramorfismi (atteggiamenti scoliotici, dorso curvo, etc.) e dismorfismi (scoliosi, scapole alate gravi, etc.). Tuttavia, oltre agli effetti benefici di ordine generale, il valore profilattico dello s. si esplica anche in alcuni campi specifici rappresentati dalle *malattie neuropsichiche*, dalle *malattie del ricambio* e dalle *cardiovasculopatie*.

Affezioni neuropsichiche

Il valore *psicoprofilattico* dello s. consiste soprattutto nella possibilità che ha lo stesso di incanalare le cariche aggressive della psiche umana in un sano e controllato agonismo privandole così di ogni elemento di pericolosità e di asocialità. Lo s. ha inoltre un significato compensatorio perché concede al praticante quelle soddisfazioni spesso negate dalle circostanze della vita e delle quali ha bisogno l'economia psichica. Esso possiede, inoltre, un riconosciuto valore psicopedagogico perché, attraverso i giochi sportivi e le loro regole, abitua l'adolescente alle difficoltà esistenziali, lo tempra facendogli altresì comprendere la necessità della costanza nell'impegno per ottenere risultati qualitativamente sempre migliori, migliora il suo senso di autocontrollo e autovalutazione e lo abitua al rispetto verso i compagni e gli avversari.

Malattie del ricambio

L'esercizio fisico e lo s. rappresentano un utile mezzo per combattere alcune malattie del metabolismo rappresentate dall'obesità, dalle dislipidemie e dal diabete. Essi, purché praticati con regolarità, risultano di grande utilità nella prevenzione e nella terapia dell'obesità, incrementando il consumo energetico, favorendo la combustione dei lipidi di deposito e, in via indiretta, promuovendo con una rinnovata igiene alimentare la regolarizzazione dell'assunzione dietetica. Tali effetti positivi rivestono probabilmente grande importanza nella limitazione della diffusione delle dislipidemie e della malattia diabetica, anche se non disponiamo di dati epidemiologici definitivi in tal senso.

Cardiovasculopatie

È tuttavia nella prevenzione delle cardiovasculopatie che lo s. appare rivestire grande importanza.

Le rilevazioni epidemiologiche compiute negli anni '60 e agli inizi degli anni '70 avevano infatti indicato una preoccupante crescita delle malattie cardiovascolari, in particolare della malattia coronarica e dell'ipertensione arteriosa, oltre che delle dislipidemie e della malattia diabetica direttamente o indirettamente collegate alle prime. Gli stessi studi avevano altresì indicato come responsabili di questo fenomeno una serie di fattori, direttamente o indirettamente implicati nello sviluppo dell'aterosclerosi, causa prima della malattia coronarica (cardiopatia ischemica), definiti *fattori* o *indicatori di rischio coronarico*.

Apparve evidente che alterazioni delle varie frazioni lipoproteiche del sangue (dislipidemie), rispecchiate da elevati valori di colesterolemia e/o trigliceridemia, l'ipertensione arteriosa stessa, l'elevato consumo di sigarette, erano in grado, ciascuno per conto proprio, di aumentare significativamente il rischio di andare incontro a una o più delle manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica, rappresentate dall'*angina pectoris*, dall'infarto miocardico, dalla morte improvvisa. Tale influenza negativa aumentava, talora in modo logaritmico, se i vari fattori di rischio si associavano tra loro. Altre condizioni, quali l'obesità, la sedentarietà, etc., furono chiamate in causa quali cofattori di rischio. Numerosi lavori (Brunner, Kannel, Morris, Paffenberger) sembrarono confermare l'esistenza di una relazione inversa tra attività fisica e malattia coronarica. Tale dimostrazione contribuì, verso la metà degli anni '70, alla nascita di un grande movimento di opinione in favore della pratica sportiva o, più in generale, dell'attività fisica (*jogging* in particolare, cicloturismo, *trecking*, etc.) nella certezza, o forse meglio nella speranza, che ciò fosse in grado di combattere i danni fisici provocati dalla sedentarietà e di prevenire l'insorgenza delle cardiovasculopatie. A una visione più critica del problema scientifico, tale assunto è tutt'ora ben lungi dall'essere provato in modo definitivo. Infatti, accanto agli studi citati in favore del ruolo profilattico dell'attività fisica e dello s., ve ne sono altri non dimostrativi in tal senso o addirittura contrastanti (Rosenman). Numerose possono essere le ragioni di queste discordanze. Una prima di cui tener conto è che una attività fisica intensa o la pratica di uno s. sono generalmente associate a un diminuito o annullato consumo di sigarette, a una riduzione dell'eccedenza ponderale, a più bassi livelli di colesterolo, a una riduzione della pressione arteriosa, sicché la riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare nei soggetti fisicamente attivi potrebbe essere dovuta alla concomitante riduzione dei principali fattori di rischio e non all'attività fisica o sportiva di per sé. Una seconda ragione potrebbe essere rappresentata dalla possibilità che fattori genetici interferiscano nella distribuzione degli eventi patologici nei vari gruppi studiati. Infatti, è stata riportata una minore incidenza di complicanze cardiache nei parenti di maratoneti rispetto a un gruppo di controllo (Siegell). Un ultimo aspetto da tenere presente è la difficoltà di definire con precisione l'entità dell'attività fisica svolta, sia lavorativa, sia del tempo libero o sportiva e di tenere conto delle sue variazioni nel tempo. Direttamente collegato a tale aspetto è quello della capacità fisica (*physical fitness* degli AA. di lingua inglese) dei soggetti esaminati che può avere una variabilità da individuo a individuo notevole. Tale problematica è stata esaminata prospetticamente da studi recenti (Peters, Sobolski) e il livello di capacità fisica, testata con differenti protocolli di prova da sforzo, è apparso inversamente correlato con l'incidenza di nuovi eventi cardiaci (infarto miocardico acuto e morte improvvisa) nel *follow-up*, nel senso che gli individui meglio dotati atleticamente mostrarono un'incidenza di tali complicanze da 2 a 7 volte inferiore. Tali studi non dirimono tuttavia il dubbio se la migliore capacità fisica dipenda esclusivamente da un'attività lavorativa muscolare intensa, dall'attività sportiva svolta nel tempo libero, da un fattore genetico o da tutti i fattori messi insieme.

Nonostante la permanenza di numerosi interrogativi, le indicazioni di massima fornite dagli studi epidemiologici citati hanno portato a concludere che i maratoneti potessero in qualche modo essere immuni dall'aterosclerosi coronarica (Bassler). Questa ipotesi ha suscitato, negli anni '70, grande interesse nel mondo anglosassone e ha avuto indubbiamente il merito di fornire un ulteriore contributo in favore della pratica sportiva come mezzo di mantenimento e promozione della salute. Tuttavia, tale ipotesi è apparsa ben presto scientificamente attaccabile e sempre più numerose sono apparse le segnalazioni di *joggers* e maratoneti apparentemente sani deceduti durante la corsa a causa di una malattia coronarica successivamente comprovata dal riscontro autoptico (Noakes, Thompson, Waller). Anche in questo caso, tuttavia, è necessario analizzare con senso critico il problema in tutte le sue angolature. Di grande importanza, innanzitutto, appare l'età di inizio dell'attività sportiva, l'intensità e la continuità della stessa e l'eventuale preesistenza (rispetto all'epoca di inizio dell'attività) di fattori di rischio coronarico (fumo, familiarità, dislipidemie, etc.). Una patologia coronarica latente è spesso preesistente in maratoneti di media età che iniziano la loro attività sportiva dopo una giovinezza condotta con un regime di vita non igienicamente corretto.

Pertanto, se si accettano le numerose prove in favore di un effetto profilattico dell'attività sportiva nei confronti della malattia coronarica, è ragionevole tuttavia supporre che tale azione positiva risulti fortemente limitata o nulla quando la lesione aterosclerotica coronarica si sia già instaurata. In altri termini, la possibilità che l'esercizio fisico o la pratica sportiva prevengano o rallentino l'insorgenza della malattia coronarica attraverso un migliore sviluppo del circolo collaterale coronarico, la mo-

dificazione dell'assetto lipidico del sangue, con aumento del colesterolo-HDL non aterogeno (Thompson), la migliore perfusione diastolica in relazione alla bradicardia, la riduzione delle catecolamine ematiche, etc., si realizzerebbe solo in soggetti esenti da patologia aterosclerotica o con lesioni minime e potenzialmente reversibili. Considerando dunque valida tale ipotesi, restano tuttavia alcune domande importanti alle quali rispondere: qual è il tipo di attività sportiva preferibile? Quale deve essere l'intensità della stessa e la frequenza delle sedute? Quale età di inizio è la migliore? Non vi sono al momento risposte definitive a queste domande; tuttavia, in base alle esperienze acquisite nei vari programmi preventivi, appare ragionevole concludere (Haskell) che maggiore il livello di attività fisica e sportiva, maggiori i benefici della stessa. Le attività sportive più indicate in tal senso appaiono senz'altro quelle definite come aerobiche o di resistenza (v. sopra: *fondamenti di fisiologia dello sport*; v. anche sotto: *sport e apparato cardiovascolare*), quali, soprattutto, la corsa di fondo, il cicloturismo, lo sci di fondo, il nuoto, etc. Esse dovrebbero essere praticate con sistematicità, con un minimo di 2-3 sedute settimanali di almeno 15 min di durata e intensità pari o superiore al 60-70% del massimo consumo di O_2 (o della frequenza cardiaca massima) del soggetto (Venerando).

Non si può concludere la trattazione di questo argomento senza far cenno al rovescio della medaglia, ovvero ai *rischi* connessi con la sport-profilassi. È fuor di dubbio, infatti, che l'esercizio fisico vigoroso è associato con un'aumentata incidenza di arresto cardiaco o morte cardiaca improvvisa, specialmente nelle classi di età dai 30 ai 50 anni (Vuori, Thompson), nelle quali più elevata è la prevalenza di malattia coronarica spesso silente; è altrettanto vero che l'esercizio fisico vigoroso appare in grado di realizzare un effetto protettivo nei confronti della morte improvvisa stessa (Siscovic). Questo apparente paradosso può essere facilmente interpretato quando si consideri che le morti improvvise da esercizio fisico o sportivo sembrano riguardare soprattutto soggetti con basso livello di capacità fisica iniziale, errato atteggiamento psicologico nei confronti dell'attività sportiva caratterizzato da una spiccata competitività verso se stessi e gli altri che, associata a scarsa esperienza tecnica dello s. praticato, porta individui a rischio a sorpassare i limiti delle proprie capacità fisiche.

In conclusione, nonostante manchi una certezza scientifica, l'esercizio fisico e lo s. praticati con assiduità appaiono in grado di esercitare un effetto profilattico nei confronti della malattia coronarica. Onde ridurre al minimo i rischi, l'attività fisica dovrà essere iniziata in modo graduale, con intensità lavorativa congrua alla capacità fisica iniziale del soggetto e, per le classi di età superiori ai 30 anni, dovrà essere preceduta da un'attenta valutazione dell'integrità dell'apparato cardiocircolatorio.

Lo sport come terapia

Lo s. come fattore terapeutico trova oggi un più largo impiego che in passato in varie patologie congenite e acquisite grazie alle migliorate conoscenze fisiopatologiche e alle maggiori possibilità di monitorizzare le condizioni dei pazienti.

Diabete e malattie del ricambio

È oggi dimostrato che nel diabete di tipo II dell'adulto, o diabete florido, l'attività fisica e sportiva contribuisce a un significativo miglioramento della condizione metabolica grazie a una regolarizzazione dell'assunzione dietetica e a una migliorata utilizzazione periferica del glicoso (Kemmer, Odaglia). Tuttavia, a differenza che in passato, si è generalmente molto più concessivi anche nei confronti del diabete di tipo I, o giovanile, nel quale l'utilità di un'attività fisica e sportiva trova oggi più largo credito che in passato, a condizione che il soggetto si trovi in un momento di buon equilibrio metabolico e si abbia l'accorgimento di riconsiderare dieta e fabbisogno insulinico in funzione del nuovo regime energetico imposto dall'attività sportiva (Chiumello).

V. anche sotto: *sport e funzione endocrina*.

Affezioni polmonari croniche e asma bronchiale

Largo impiego ha oggi lo s. nella terapia delle *affezioni respiratorie croniche* e dell'*asma bronchiale*. Nelle prime la sport-terapia è generalmente indicata nei casi di ridotta tolleranza allo sforzo, valutata con test ergometrici integrati dalla valutazione della funzionalità respiratoria (Haber), ed è caratterizzata da tutti quegli esercizi tendenti a migliorare tono e trofismo della muscolatura toracica e da quelle attività sportive (*jogging*, cicloturismo, nuoto, etc.) utili in tal senso. Un radicale mutamento di opinione si è poi avuto in questi ultimi tempi nei confronti dell'asma bronchiale del giovane, per la quale si è passati dall'atteggiamento totalmente negativistico del passato a un atteggiamento largamente concessivo e anzi di incoraggiamento verso la pratica sportiva quale fattore di miglioramento della cenestesi e della condizione psicologica del giovane asmatico (Corsico).

V. anche sotto: *sport e funzione respiratoria*; *patologia da sport dell'apparato respiratorio*.

Cardiopatie

L'esercizio fisico e lo s. possono risultare di notevole utilità anche nel trattamento delle *cardiovasculopatie*. Tale impiego dello s. può essere considerato nell'ambito di quella che viene definita *riabilitazione cardiaca* e, nel caso di lesioni coronariche, svolge anche un ruolo di prevenzione secondaria nei confronti delle recidive della malattia. Il maggiore vantaggio della sport-terapia in questo campo è, ancora una volta, di tipo psicologico, ma non devono essere trascurati i vantaggi sul piano fisico, che si realizzano attraverso l'instaurazione di quegli adattamenti centrali e soprattutto periferici (v. *sport e apparato cardiovascolare*) che contribuiscono a un miglioramento delle capacità di prestazione del cuore malato.

Nelle *cardiopatie congenite* lo s. si è dimostrato in grado di indurre significativi miglioramenti nella psiche e un più facile inserimento sociale dei bambini cardiopatici, sottraendoli così alle ansie e alle attenzioni spesso eccessive dei genitori. In questo campo si è assistito a formidabili progressi nelle conoscenze fisiopatologiche e nei presidi terapeutici, soprattutto chirurgici. Ciò ha fatto sì che un numero sempre maggiore di bambini operati di cardiopatie congenite anche gravi abbia avuto guarigioni «definitive» con restituzione di una capacità funzionale cardiocircolatoria normale o di poco ridotta. Gli aspetti di ordine generale del problema riguardano soprattutto la conoscenza dell'emodinamica delle diverse cardiopatie, a riposo e in relazione allo sforzo fisico, la valutazione funzionale pre- e postoperatoria dei soggetti affetti, le indicazioni, le controindicazioni della sport-terapia nei diversi tipi di cardiopatia.

Nelle *cardiopatie valvolari acquisite* valgono in linea generale le stesse considerazioni fatte per le cardiopatie congenite. Dal punto di vista fisiopatologico, durante l'esercizio si ha una riduzione delle resistenze arteriose pe-

riferiche e della durata della diastole, per le quali, in presenza di una funzione ventricolare sinistra conservata, si ha una riduzione della quota di rigurgito aortico. In questo caso, l'elemento chiave, al fine di decidere sull'utilizzazione di una sport-terapia, è rappresentato quindi proprio dallo stato della funzione contrattile del ventricolo sinistro, valutabile, oltre che da un punto di vista clinico e radiologico, anche con l'indagine ecocardiografica o, più recentemente, con l'angiocardiografia a radionuclidi a riposo e da sforzo, che sembra offrire oggi le informazioni più preziose in questo campo. Nei soggetti con insufficienza aortica lieve e ben compensata la sport-terapia può trovare indicazione. Considerazioni analoghe possono essere fatte per l'insufficienza mitralica lieve pura (oggi più frequentemente associata a una patologia mixomatosa della valvola, tipo prolasso della mitrale, piuttosto che a un'etiologia reumatica). Maggiore cautela deve essere invece osservata, per differenti motivi, nella stenosi aortica e nella stenosi mitralica: nella prima per le stesse considerazioni esposte a proposito della forma congenita, nella seconda, perché l'ostacolo meccanico allo svuotamento atriale e la conseguente ipertensione polmonare non possono che essere aggravati dallo sforzo fisico e la pratica sportiva può essere concessa al solo scopo ricreativo per attività (bocce, golf) a modesto o lievissimo impegno cardiocircolatorio.

Vi è tuttora una reale incertezza sull'efficacia della sport-terapia nell'*ipertensione arteriosa*. È probabile, infatti, che l'attività fisica abbia scarsi effetti sulle forme medie o gravi e possa risultare anzi dannosa (Fagard). Tuttavia, vi sono molti elementi in favore del fatto che l'attività fisica è in grado di assicurare un migliore controllo dei valori pressori (Boyer, De Plaen, Hansen, Dal Palù) nelle forme lievi, soprattutto nei soggetti con ipertensione labile o nelle forme ipercinetiche (sindrome ipercinetica cardiaca), specie quando siano associate a eccedenza ponderale. Le attività sportive consigliate sono, in questo caso, quelle di tipo dinamico, aerobiche o di resistenza (*jogging*, cicloturismo, sci di fondo, etc.) praticate con costanza e con le stesse modalità indicate in precedenza nella prevenzione della malattia coronarica. Devono essere invece proscritte le attività statiche o di forza (sollevamento pesi, colturismo, *body building*, etc.) poiché tali attività incrementano oltremodo le resistenze periferiche e il postcarico cardiaco determinando ripercussioni negative sul cuore. Ovviamente, anche in questi pazienti l'utilizzazione della sport-terapia deve seguire a un'esauriente valutazione clinica e, se indicato, strumentale (ECG, ecocardiogramma, etc.) delle condizioni cardiocircolatorie. Uno dei criteri distintivi tra soggetti ipertesi di media gravità e soggetti con ipertensione lieve o non complicata è rappresentato dalla presenza di eventuali danni d'organo; pertanto, una semplice valutazione della funzione renale e del fondo dell'occhio (esame dei vasi retinici) può risultare di grande utilità.

Infine, la sport-terapia riveste un ruolo importante nella riabilitazione e nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico.

Per gli aspetti generali e specifici si rimanda alla voce INFARTO MIOCARDICO, *riabilitazione del paziente infartuato*. In questa sede ci occuperemo della possibilità e delle modalità di utilizzazione della sport-terapia in questi pazienti. Due sono gli aspetti principali dei quali tener conto:

1) lo stato clinicofunzionale del paziente, che va attentamente valutato al fine di evitare l'esposizione a carichi di lavoro incongrui e pericolosi per pazienti con infarto complicato da insufficienza cardiaca, ischemia residua, aritmie ventricolari;

2) il tipo di attività sportiva prescelto dal soggetto o da consigliare.

Riguardo quest'ultimo punto le attività sportive sicuramente consigliabili sono rappresentate da quelle a carattere individuale, nelle quali lo sforzo è meglio dosabile quali il *jogging*, il cicloturismo, lo sci di fondo, il nuoto. Maggiore cautela deve essere adottata nei confronti degli s. di squadra (calcio, pallavolo, etc.) e di quegli s. individuali nei quali l'intensità del gesto agonistico è meno prevedibile o fortemente influenzata dall'agonismo, quali il tennis (e nel mondo anglosassone anche lo *squash*).

Dovrebbero inoltre essere proscritti in ogni caso s. a elevato impegno cardiovascolare (pattinaggio di velocità, corsa veloce, etc.) e quelli nei quali la componente isometrica e di forza è predominante o significativa (sollevamento pesi, lotta, sci d'acqua, sci alpino, etc.).

V. anche sotto: *sport e patologia cardiaca non aritmica* (col. 910); *sport e patologia cardiaca aritmica* (col. 917); RIABILITAZIONE, *riabilitazione cardiologica* (XIII, 1270).

Vasculopatie

Risultati favorevoli sono stati ottenuti con la sport-terapia nella riabilitazione delle *vasculopatie obliteranti degli arti* inferiori nelle quali l'esercizio fisico e sportivo, quale la marcia, il *jogging*, appare in grado di promuovere un efficace circolo collaterale con miglioramento dell'autonomia di marcia nei pazienti affetti da *claudicatio intermittens*.

Bibliografia

Bassler T. J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1975, **292**, 1302.
Brunner D. *et al.*, *J. Chronic Dis.*, 1974, **27**, 217.
Chiumello G. *et al.*, *Atti XXIV Congr. Naz. Med. Sport*, 1985.
Corsico R. *et al.*, *Med. Torac.*, 1981, **4**, 296.
Cumming G. R., *Am. J. Cardiol.*, 1978, **613**, 42.
Degrè S. G. L. G. *et al.*, in Rulli V. ed., *Sport Activity and Cardiovascular Diseases*, 1986, Pozzi, Roma.
Goldberg B. *et al.*, *Pediatrics*, 1981, **68**, 691.
Haber P., in Rulli V. ed., *Sport Activity and Cardiovascular Diseases*, 1986, Pozzi, Roma.
Haskell W. L., in Strauss R. H., *Sports Medicine*, 1984, Saunders, Philadelphia.
Kannel W. B. *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 1979, **139**, 857.
Kemmer F. W. *et al.*, *Int. J. Sports Med.*, 1983, **4**, 77.
Masini V., *G. Ital. Cardiol.*, 1985, **30**, 2.
Morris T. N. *et al.*, *Lancet*, 1973, **1**, 399.
Noakes T. D. *et al.*, *Clin. Sport Med.*, 1984, **3**, 2.
Odaglia G. *et al.*, *Atti XXIV Congr. Naz. Med. Sport*, 1985, Federazione Medico Sportiva ed.
Paffenberger R. S. *et al.*, *Am. J. Epidemiol.*, 1978, **108**, 161.
Peters R. K. *et al.*, *J. A. M. A.*, 1983, **249**, 3052.
Rosenman R. H. *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1977, **301**, 627.
Ruttenberg H. O. *et al.*, *Pediatr. Cardiol.*, 1983, **4**, 19.
Shan C. V. *et al.*, *J. Sports Med.*, 1976, **16**, 191.
Siscovick D. S. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 874.
Sobolski J. *et al.*, *Cardiology*, 1981, **67**, 38.
Stephens N. *et al.*, *Circulation*, 1964, **99**, 29.
Thompson P. D. *et al.*, *J. A. M. A.*, 1979, **242**, 12.
Thompson P. D. *et al.*, *Atherosclerosis*, 1983, **46**, 333.
Vuori I. *et al.*, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1982, Proc. Am. College Sport Med. Congr., U.S.A.
Waller B. F. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1980, **45**, 1292.

PAOLO ZEPPILLI E ANTONIO VENERANDO

DOPING

SOMMARIO

Definizione e introduzione

Con il termine di *doping* si indica qualsiasi trattamento inteso a elevare artificiosamente le prestazioni dell'atleta

in gara onde favorirlo nella competizione. Poiché mira ad alterare i termini della competizione stessa attraverso elementi estranei alle normali capacità dell'atleta, quali derivano dalla costituzione, dal temperamento, dall'allenamento, dall'igiene di vita e dall'educazione sportiva, il doping riveste carattere di pratica moralmente riprovevole e, per le ragioni sotto esposte, sconsigliabile sul piano medico.

Il termine doping si diffuse intorno ai primi del '900 per indicare la stimolazione illecita degli animali in competizione nei cinodromi e negli ippodromi.

L'uso (e l'abuso) di sostanze che aumentano artificiosamente la resistenza alla fatica è antico e diffuso. Al doping, in certo senso, si possono riallacciare l'uso dell'alcol e delle droghe caffeiche tra gli europei e gli americani allo scopo di migliorare le prestazioni psichiche e la resistenza alla fatica, l'uso delle foglie di coca tra i peruviani ed i boliviani, l'uso delle noci di cola tra i sudanesi, della *Paullinia sorbilis* tra gli indigeni del bacino delle Amazzoni, del *mate* tra gli indigeni del Sud-America. Tipo particolare di doping potrebbe altresì considerarsi l'uso intenzionale di sostanze dirette a esaltare, nel momento della prova, le prestazioni neuromuscolari e psicoemotive del combattente. In proposito è da osservare che molti degli studi farmacologici relativi alle più importanti sostanze chimiche utilizzate a scopo di doping furono organizzati e sostenuti dagli Stati Maggiori delle potenze belligeranti durante la II guerra mondiale. Invero il ritrovamento di farmaci atti ad esaltare la resistenza alla fatica e le energie psichiche offre grande interesse per molti settori della medicina, da quella del lavoro a quella del traffico, alla medicina aeronautica, etc.

In merito alla illiceità dei diversi mezzi di doping elencati, le opinioni sono discordi: tutti proibiti o tutti consentiti purché a tutti (Seeli); consentiti gli interventi diretti a sollevare un organismo sfinito (*ehrliches Doping*, 'doping onesto' di v. Rezniceck); consentiti i mezzi fisici di stimolazione e quelli chimici, se non estranei alla fisiologia dell'organismo, fatta eccezione del tè, del caffè e dell'alcol (Foà); consentiti gli infusi di droghe caffeiche ma non l'iniezione di caffeina e proibiti tutti gli stimolanti farmacologici (*drogaggio*, secondo La Cava), per non citare che alcune delle opinioni più accreditate. Come si vede, molti AA. insistono, nel definire il doping, sul carattere di artificiosità ed eccezionalità dell'intervento stimolante.

Apparentemente meno discussi gli interventi da considerarsi come doping sulla base della reale idoneità ad aumentare le prestazioni atletiche, al punto da alterare i termini della competizione sportiva. In verità l'idoneità di molti dei mezzi considerati come doping appare presuntiva (Forni) e basata su osservazioni biochimiche, fisiologiche e farmacologiche accreditate nell'ambito delle condizioni sperimentali e delle metodiche adottate, ma non trasferibili *tout court* al doping dello sportivo.

Considerati l'accurato regime di vita e la dieta dell'atleta, appare dubbia la possibilità di elevarne le prestazioni con la fornitura in eccesso di *vitamine*, *aminoacidi*, *ac. glutammico*; tanto più che requisito del doping è l'effetto pronto, entro limiti di tempo nei quali, ad es., una vitamina non sarebbe in grado di operare, neanche ove preesistesse una carenza specifica. Lo stesso può dirsi a proposito dell'*opoterapia corticosurrenale*.

Più delicato è il caso della somministrazione di *cloruro di sodio*, di *bicarbonato di sodio* e di *ossigeno*: effettivamente l'introduzione di queste sostanze, nel giusto momento e con adeguata tecnica, può favorire le prestazioni muscolari, correggendo lo squilibrio elettrolitico conseguente alla profusa sudorazione, normalizzando l'equilibrio acidobasico e rimuovendo la lattacidemia delle prestazioni muscolari estreme.

Tra i mezzi farmacologici, peraltro i più usati a scopo di doping, ve ne sono alcuni di discutibile idoneità, quali: l'*alcol*, che aumenta le prestazioni muscolari (all'ergografo) solo a piccolissime dosi (Joteyko) e, mentre migliora il rendimento globale allo sforzo, peggiora la qualità delle prestazioni, specie di quelle più fini o che richiedono abilità (Jellinek e McFarland; v. ETILICO ALCOL); i *tranquillanti*, che possono migliorare la prestazione solo ove preesistano fattori emozionali limitanti (v. PSICOTROPI FARMACI); la *canfora* (v.) e gli *analettici* (v.), la cui azione stimolante è selettiva se certe funzioni sono deficitarie.

La valutazione dell'efficacia del doping è complicata da alcuni aspetti peculiari della prestazione sportiva. È evidente, infatti, come vi sia un notevole uniformarsi di tali prestazioni su livelli estremi, che, per di più, tendono a progredire molto lentamente. È stato osservato, ad es., che il record mondiale del miglio tende a diminuire di circa 0,4 sec all'anno. In altre parole, 6 o 7 anni sono necessari per avere una riduzione dell'1% di tale record. È chiaro che quando si voglia studiare l'influenza di un farmaco su una prestazione sportiva, ci si trova di fronte a notevoli difficoltà metodologiche nel valutare variazioni dell'ordine dell'1%. Ma è pur vero che tali variazioni sono in grado di fornire un vantaggio incolmabile o, al contrario, di ulteriormente livellare i valori, a seconda che a usufruirne sia un atleta eccellente o uno mediocre, rispettivamente.

Una trattazione esaustiva del doping farmacologico incontra difficoltà molto simili a quelle che ostacolano gli studi nel campo delle tossicodipendenze. In entrambi i casi, infatti, la illiceità del fenomeno ne impedisce una conoscenza approfondita sia in termini di farmaci impiegati che di loro reale efficacia farmacologica: vi si oppone sia la reticenza dei diretti interessati, sia l'impedimento etico di condurre studi clinici metodologicamente solidi di raffronto tra *placebo* e sostanze illecite. Per inciso, è interessante osservare che doping e tossicodipendenza possono trovare più concreti punti di identificazione. Un recente caso giudiziario negli U.S.A. ha rivelato un esteso abuso di cocaina tra i giocatori di baseball. In questo caso è assai difficile determinare in che misura tale comportamento d'abuso fosse rinforzato dal (presunto) miglioramento delle prestazioni atletiche e in che misura dalle intrinseche proprietà euforizzanti della cocaina.

Diffusione del doping

Rappresenta un problema complesso i cui aspetti interessano l'educatore, il sociologo, lo psicologo. Tra i fattori responsabili della diffusione del doping sono da considerare: il professionismo sportivo, la scarsa formazione sportiva del pubblico, il divismo, l'intento speculativo di quanti orbitano intorno alla figura del campione. Le reazioni psicologiche del campione non sono probabilmente estranee alla diffusione del doping (Antonelli). Nella *sindrome del campione* si è di fronte ad una particolare modalità di *sviluppo psicologico* che conduce al divismo e nel contempo al timore di perdere la simpatia dei tifosi. Il calo sportivo, spesso favorito da una condotta di vita inadatta alle prestazioni atletiche, finisce per indurre a quella particolare forma di truffa rappresentata dal doping. Purtroppo, data l'incompetenza nell'uso delle sostanze prescelte, il doping, è sovente occasione di intossicazione e può financo mettere in pericolo la vita dell'atleta.

Farmaci stimolanti il S.N.C.

L'anfetamina (v.) è in grado di influenzare positivamente la prestazione atletica, oltre che di aumentare la resisten-

TAB. VIII. ALCUNI ESEMPI DI SOSTANZE LA CUI ASSUNZIONE È CONSIDERATA ILLECITA DALLA IAAF

Farmaci stimolanti psicomotori	**Analgesici narcotici**
anfetamina cocaina fenmetrazina	codeina etimorfina pentazocina
Amine simpaticomimetiche	**Stimolanti del S.N.C.**
efedrina	bemegride caffeina (concentrazione urinaria > 15 mcg/ml) nicetamide

za dell'atleta allo sforzo. È stato infatti osservato un miglioramento piccolo, ma riproducibile, della prestazione di corridori podisti, nuotatori e lanciatori. Nel caso della corsa e del nuoto il miglioramento è di circa l'1% ed è chiaro che un'importante componente nel miglioramento della prestazione potrebbe essere legata alla maggiore resistenza allo sforzo causata dalla anfetamina. È improbabile che questa componente sia coinvolta nel caso di sforzi brevissimi come quelli implicati nei lanci. In questi casi, inoltre, il miglioramento appare abbastanza consistente (attorno al 4%) ed è riproducibile in laboratorio con ricerche dinamometriche.

I *caffeinici* aumentano la prestazione muscolare all'ergografo e al cicloergometro ma non nei nuotatori e nei corridori; l'*efedrina* migliora le prestazioni al dinamografo, al cicloergometro e nella marcia. V. anche tab. VIII.

Anabolizzanti

Come è noto, gli steroidi anabolizzanti sono derivati del testosterone in grado di indurre un bilancio positivo dell'azoto. Siccome la forza muscolare è proporzionale al diametro del muscolo stesso, un suo aumento richiede l'apposizione di nuovo tessuto. È stato quindi ipotizzato che un agente anabolico fosse in grado di aumentare la sintesi di proteine muscolari e di conseguenza la forza muscolare. In base a questa presunzione, gli steroidi anabolizzanti hanno guadagnato una enorme popolarità negli anni '60 e '70, in particolare tra i lanciatori, i sollevatori di pesi e i giocatori di football americano. Malgrado questa popolarità gli studi clinici non sono concordi né nel ritenere che gli steroidi anabolizzanti aumentino le masse muscolari, né che essi migliorino le prestazioni atletiche. È indubbio, infatti, che tali farmaci incrementino il peso corporeo, ma ciò è più probabilmente dovuto a una ritenzione idrica legata a una residua attività mineraloattiva degli steroidi anabolizzanti che a una reale azione anabolica. Del resto è stato chiaramente dimostrato che dosi farmacologiche di androgeni non sono in grado di provocare un'ulteriore crescita della muscolatura, rispetto a quella indotta dalle concentrazioni fisiologiche di testosterone. Tali dosi sono invece assai efficaci nel causare la precoce saldatura delle epifisi con conseguente arresto della crescita nell'adolescente.

Se gli studi clinici divergono sull'efficacia degli steroidi anabolizzanti, concordano, invece, sulla loro dannosità. Oltre alla ritenzione idrica e all'arresto della crescita già descritti, gli effetti collaterali principali degli steroidi anabolizzanti sono a carico della sfera sessuale. Come è da attendersi, essi sono causa di virilizzazione nella donna. Al contrario, nel maschio riducono la spermatogenesi e provocano segni di femminilizzazione (ginecomastia, in particolare). L'inibizione della secrezione di gonadotropine ipofisarie e la conversione metabolica degli androgeni a estrogeni a opera di una specifica aromatasi sembrano responsabili di questi effetti nel maschio. Un importante effetto collaterale svolto dai 17-alfa-alchilderivati del testosterone, ma non dai suoi esteri, è costituito dall'ittero colostatico. L'uso di questi derivati del testosterone è stato inoltre associato a una aumentata frequenza di carcinoma epatico.

Parimenti incontrollate sono le asserzioni di un miglioramento delle prestazioni atletiche per assunzione di un altro anabolizzante fisiologico, l'ormone somatotropo. La possibilità di insorgenza della sindrome di Creutzfeld-Jakob a seguito dell'uso di ormone somatotropo estrattivo rende comunque notevolmente rischiosa questa pratica.

Emotrasfusione

Sebbene non rientri in una classificazione di doping chimico, merita un cenno anche l'emotrasfusione, particolarmente in voga tra i fondisti. La razionalità di questa pratica si fonda sulla ben nota osservazione che la capacità di estrazione dell'ossigeno ($\dot{V}O_2$ max) dal sangue da parte dei tessuti è tanto maggiore quanto più l'atleta è allenato. Siccome la $\dot{V}O_2$ max è funzione anche della quantità di emoglobina presente, è stato suggerito che un aumento del numero di emazie circolanti potesse migliorare il rendimento atletico. In effetti, l'allenamento in altura, con il conseguente aumento della concentrazione di emoglobina legato all'ipossia, sembra migliorare le prestazioni atletiche prolungate. Nel caso dell'emotrasfusione, invece, entrano in gioco fattori che limitano il miglioramento della prestazione. Innanzitutto, a differenza di quanto avviene con l'allenamento in altura, l'emotrasfusione non aumenta le capacità ossidative dei muscoli. In secondo luogo, l'aumentata capacità di trasporto del sangue non si traduce in un pari $\dot{V}O_2$ max poiché l'incrementata viscosità del sangue riduce il flusso ematico e quindi l'apporto di ossigeno ai muscoli è modificato di poco. Si ritiene perciò che il miglioramento della prestazione atletica prodotta dalla emotrasfusione sia molto piccolo.

Naturalmente i rischi connessi con questo tipo di doping sono quelli tipici delle emotrasfusioni, inclusa la possibilità di contrarre infezioni virali. Allo scopo di prevenire questi rischi, è invalso l'uso di somministrare emazie prive di plasma, precedentemente prelevate allo stesso atleta e conservate a bassa temperatura.

Per la normativa antidoping, v. sotto col. 890.

Bibliografia

Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York.
Klein H. G., *N. Engl. J. Med.*, 1985, **312**, 854.
Laties V. G., Weiss B., *Fed. Proc.*, 1981, **40**, 2689.
Ryan A., *Fed. Proc.*, 1981, **40**, 2682.

EUGENIO PAROLI E PAOLO NENCINI

TUTELA SANITARIA DELLE ATTIVITÀ SPORTIVE. ASPETTI MEDICOLEGALI DELLO SPORT

SOMMARIO

Fonti normative

Esordi ed evoluzione del sistema normativo mirante alla tutela sanitaria delle attività sportive si riconducono strettamente allo sviluppo storico e alla crescente diffusione delle attività stesse come pratica organizzata di massa implicante il coinvolgimento di interessi e di valori aventi rilievo socioeconomico e significativi sul piano del costume e del diritto.

L'attenzione del legislatore italiano, in parallelo con l'affermazione della pratica sportiva come fenomeno sempre più marcatamente sociale, si è manifestata attraverso una progressiva dilatazione del ruolo soggettivamente assunto dallo Stato, oltreché in altri ambiti della vita civile dove per il passato era rimasto assente o scarsamente presente (così per il mondo del lavoro e nell'ambito scolastico), anche in un settore, quale quello sportivo, che fino alla metà del secolo in corso veniva considerato in diritto come autoregolamentato e non soggetto a disciplina giuridica.

Non per caso, quindi, la normativa in esame è successiva al riconoscimento della natura pubblica del Comitato olimpico nazionale italiano (CONI), avvenuta con legge 16 febbraio 1942, n. 426, talché può essere indifferentemente considerata parte del cosiddetto *diritto sportivo* ovvero del *diritto sanitario*.

Il primo, in ordine di tempo, dei provvedimenti legislativi in materia è stato, infatti, la legge 28 dic. 1950, n. 1055, recante norme di «Tutela sanitaria delle attività sportive», che affidava alla Federazione medicosportiva italiana (affiliata al CONI) il compito di sottoporre ad accertamenti medici di idoneità, con periodicità annuale, gli sportivi professionisti e semiprofessionisti (questi ultimi limitatamente ad alcuni s. considerati particolarmente impegnativi o pericolosi), prevedendo l'obbligatorietà degli accertamenti stessi quale condizione *sine qua non* per l'accesso alla pratica sportiva, nonché sanzioni penali e disciplinari per gli inadempienti.

A mezzo della legge 26 ott. 1971, n. 1099, la tutela stessa veniva affidata alle neoistituite Regioni e, in pari tempo, veniva estesa «a chiunque intende svolgere o svolge attività agonistico-sportive» (artt. 1-2), prevedendo l'accertamento obbligatorio, attraverso visite mediche di selezione, preventive e periodiche, dell'idoneità generica e dell'attitudine alla pratica sportiva. Gli artt. 3-7 della stessa legge definivano il fenomeno del doping e ne tipizzavano le ipotesi delittuose, assoggettandole a sanzioni penali.

Nondimeno, soltanto con Decreto del 5 luglio 1975 il Ministro della Sanità si risolveva a emanare le norme relative ai criteri di effettuazione delle visite mediche per l'accesso alla pratica sportiva, sicché, antecedentemente, queste — anche in vista dell'istituzione del Servizio sanitario nazionale — continuavano a essere esplicate in modo disarticolato e sostanzialmente per il tramite della FMSI. Un altro Decreto ministeriale emanato nella stessa data provvedeva a elencare le sostanze considerate «dopanti» e le modalità di prelievo dei liquidi biologici, nonché i metodi di analisi.

Istituito con legge 23 dic. 1978, n. 833, il Servizio sanitario nazionale, cui veniva attribuita competenza in materia di «tutela sanitaria delle attività sportive» (art. 2, 2° comma, lettera *e*) da esercitare per il tramite delle Unità sanitarie locali (art. 14, 3° comma, lettera *g*), alcune Regioni (come Lazio, Emilia-Romagna, Lombardia, Umbria, etc.) emanavano proprie normative per l'espletamento delle visite mediche di accertamento dell'idoneità allo s.

Tali normative, al pari di quella facente capo alla legge 26 ott. 1971, n. 1099, e al Decreto ministeriale del 5 luglio 1975, venivano tuttavia accantonate da una serie di Decreti via via emanati dal Ministro della sanità (D.M. 18 febb. 1982, D.M. 22 ott. 1982, D.M. 28 febb. 1983, D.M. 15 sett. 1983, D.M. 16 febb. 1984), configuranti un'ampia articolazione della tutela sanitaria delle attività sportive e che verranno esaminati più oltre.

Nel quadro dello sviluppo legislativo sopra delineato si colloca, altresì, la legge 23 marzo 1981, n. 91, recante «Norme in materia di rapporti tra società e sportivi professionisti», che, oltre a definire lo *status* giuridico degli sportivi professionisti, ha previsto anche per essi controlli medici di idoneità e l'istituzione di una scheda sanitaria individuale.

La tutela sanitaria dell'attività sportiva agonistica

Introdotta con norme dettate dal Decreto ministeriale del 18 febb. 1982 (integrate e rettificate dal successivo Decreto ministeriale del 28 febb. 1983), la tutela sanitaria degli sportivi agonisti prevede l'obbligo, per coloro che intendono svolgere o svolgono un'attività sportiva agonistica, di sottoporsi preventivamente e periodicamente a visita medica di idoneità.

«Agonistica», secondo ulteriori precisazioni ministeriali (Ministero della sanità, circolare esplicativa n. 7 del 31 genn. 1983), è «quella forma di attività sportiva praticata sistematicamente e/o continuativamente e soprattutto in forme organizzate dalle Federazioni Sportive Nazionali, dagli Enti di Promozione Sportiva riconosciuti dal CONI e dal Ministero della Pubblica Istruzione per quanto riguarda i Giochi della Gioventù a livello nazionale, per il conseguimento di prestazioni sportive di un certo livello». Le Federazioni sportive nazionali, in effetti, hanno provveduto, in un secondo tempo, a specificare quali sportivi sono, per ciascuna di esse, da considerare «agonisti»; «agonisti» sono, inoltre, tutti coloro che partecipano alle fasi nazionali dei Giochi della Gioventù.

Tutti i soggetti, per i quali l'obbligo è previsto, devono sottoporsi al controllo dell'idoneità specifica per lo s. praticato o da praticare, secondo le procedure stabilite nei due allegati al D.M.; il primo allegato elenca i diversi s. ripartendoli in due tabelle (A e B) e specificando, per ognuno di essi, gli accertamenti specialistici e/o clinicostrumentali integrativi della visita medica, con la loro eventuale periodicità (1 o 2 anni); il secondo allegato riporta le schede valutative-tipo per entrambe le categorie di s. agonistico (A e B). Due ulteriori allegati (3 e 4) esemplificano i modelli di certificato di idoneità ovvero di inidoneità.

La presentazione del certificato di idoneità da parte dell'atleta è condizione indispensabile per la partecipazione ad attività sportive agonistiche (art. 5, 2° comma); esso va conservato presso la società sportiva di appartenenza, mentre la documentazione relativa agli accertamenti effettuati nel corso delle visite mediche deve essere conservata, a cura del medico visitatore, per almeno 5 anni (art. 5, commi 3° e 4°). Nel caso di giudizio di inidoneità, alla società sportiva di appartenenza dovrà essere comunicato il solo esito negativo degli accertamenti sanitari; all'interessato e al competente ufficio regionale dovrà, invece, essere comunicata anche la diagnosi alla base del giudizio. Avverso il giudizio negativo, l'interessato ha facoltà di ricorrere avanti la Commissione regionale di appello, della quale il D.M. precisa la composizione (art. 6).

Medicolegalmente va sottolineato che il giudizio di idoneità si riferisce alla capacità dell'individuo di espletare un determinato e ben caratterizzato s. sulla base della sua efficienza psicofisica, o, in altri termini, dell'assenza di infermità pertinenti i sistemi organofunzionali sottoposti a impegno nell'esercizio e a causa della singola prestazione sportiva. A questo scopo, il medico visitatore ha facoltà di disporre accertamenti specialistici o clinicostrumentali integrativi di quelli previsti dal D.M. stesso, sempre che sussista una motivazione diagnostica. Degli accertamenti sanitari sono incaricati (art. 2 del D.M.) i medici iscritti come soci ordinari alla FMSI nonché il personale e le strutture, pubbliche e private convenzionate, indicate dalle Regioni d'intesa con il CONI.

La tutela sanitaria degli sportivi professionisti

A norma dell'art. 7 della legge 23 marzo 1981, n. 91, l'attività sportiva professionistica è svolta sotto controlli medici, secondo norme stabilite dalle Federazioni sportive nazionali e approvate con decreto del Ministro per la Sanità. Tali norme devono prevedere, altresì, l'istituzione

di una scheda sanitaria per ciascuno sportivo professionista, da aggiornare con periodicità almeno semestrale, a cura della società sportiva di appartenenza per gli sportivi a contratto di lavoro subordinato e a cura dell'atleta stesso in caso di sportivi che prestano attività sportiva autonoma.

Per i *giocatori di calcio* che praticano attività agonistica (e tra questi gli stessi professionisti sono da ricomprendere), il D.M. del 18 febbr. 1982, già citato, prevedeva l'inserimento nella tabella B e l'applicazione delle relative procedure diagnostiche. Un successivo D.M. del 22 ott. 1982 («Norme per la tutela sanitaria dei giocatori di calcio»), oltre a controlli sanitari, specificati nell'allegato A, ai quali sono sottoposti tutti i giocatori, per i professionisti elenca (allegato B) accertamenti strumentali e funzionali addizionali (ECG a riposo e sotto sforzo con calcolo dell'indice IRI, teleradiogramma del torace, spirografia, esami del sangue e delle urine), che in effetti intensificano la tutela. Ulteriori indicazioni in materia si desumono dal Regolamento della Federazione italiana gioco calcio (artt. 41 e 41 *bis*), che istituisce la figura del medico sociale e ne precisa i compiti diagnosticoterapeutici in favore dei tesserati, nonché le prerogative in tema di giudizio sull'eventuale inabilità temporanea, e infine prescrive l'impianto e l'aggiornamento di una cartella sanitaria e di un libretto personale individuali.

Sempre in applicazione dell'art. 7 della legge 23 marzo 1981, n. 91, il D.M. 15 sett. 1983 prevede, in aggiunta ai controlli medici stabiliti per tutti i ciclisti agonisti (allegato A), accertamenti clinici e diagnostici per i *ciclisti professionisti* ai fini del giudizio di idoneità specifica (allegato B): a ogni visita, ECG a riposo e sotto sforzo con calcolo dell'indice IRI, soltanto alla prima visita teleradiogramma del torace, spirografia, esami del sangue e delle urine (taluni dei quali ripetuti alle visite successive).

La tutela sanitaria si è, infine, indirizzata ai *pugili professionisti* per mezzo del D.M. del 16 febbr. 1984: a norma dell'art. 2, i predetti atleti devono sottoporsi, oltre ai controlli medici annuali previsti per l'attività agonistica (tabella B), ai controlli medici e agli accertamenti clinicodiagnostici prescritti con periodicità annuale (allegati A e B) o semestrale (allegati C e D). L'art. 3 stabilisce che ogni pugile professionista deve sottoporsi, entro le 48 h che precedono un combattimento, a visita medica da parte di un collegio costituito da 3 specialisti (rispettivamente, in medicina dello s., neurologia, ortopedia e traumatologia); ogni pugile professionista che abbia subito un *k.o.* per colpi al capo o una sconfitta prima del limite (*k.o.* tecnico, abbandono o getto dell'asciugamano) deve, secondo l'art. 4, sospendere l'attività pugilistica per almeno 30 giorni e sottoporsi quindi a visita di controllo da parte della Commissione sanitaria nazionale della FPI; in caso di due *k.o.* consecutivi, il periodo di sospensione, seguito da visita di controllo come sopra, è elevato a 3 mesi. Il Regolamento sanitario della FPI, a sua volta, elenca (art. 7) una nutrita lista di malformazioni e di infermità che determinano inidoneità alla pratica del pugilato; gli artt. 22-26 dello stesso Regolamento, infine, delineano figura e compiti del medico di servizio a bordo ring, stabilendo la (sconcertante) subordinazione di questi all'arbitro per quanto attiene alla facoltà di sospendere il combattimento in caso di sopraggiunta inidoneità di uno dei contendenti.

Per l'encefalopatia traumatica da pugilato, v. col. 942.

La tutela sanitaria dell'attività sportiva non agonistica

Con D.M. 28 febbr. 1983 la tutela sanitaria è stata estesa, innovando del tutto rispetto ai precedenti normativi, agli alunni che svolgono attività fisicosportive organizzate in ambito scolastico, ai tesserati di Federazioni o enti sportivi riconosciuti dal CONI non considerati agonisti e infine ai partecipanti ai Giochi della Gioventù nelle fasi prenazionali.

La tutela in questione — che si articola attraverso visite mediche preventive e periodiche, eventualmente integrate da accertamenti specialistici e clinicostrumentali sulla base di un sospetto diagnostico, effettuate dai medici di fiducia e dai pediatri convenzionati con il Servizio sanitario nazionale — si fonda sull'obbligo di presentazione, quale condizione per l'accesso alle attività sportive non agonistiche, di un certificato attestante uno stato di buona salute e l'assenza di controindicazioni in atto alla pratica delle stesse attività, con validità annuale.

La normativa antidoping

L'art. 3 della legge 26 ott. 1971, n. 1099, prevede una sanzione penale (ammenda) per «gli atleti partecipanti a competizioni sportive, che impiegano, al fine di modificare le loro energie naturali, sostanze che possono risultare nocive per la loro salute»; sanzioni sono, altresì, previste per coloro che somministrano agli atleti dette sostanze con analoghe finalità (la pena è inasprita per dirigenti sportivi, allenatori, etc.), nonché per coloro che le detengono «negli spazi destinati agli atleti, alle gare e al personale addetto».

L'elenco delle sostanze vietate e le procedure tecnicoformali per il prelievo dei liquidi biologici (urine) e per il loro esame sono stati emanati dal Ministro della Sanità con D.M. del 5 luglio 1975. L'elenco in questione — comprendente le amine simpaticomimetiche, le piperidine ad azione anfetaminosimile o neuropsicostimolante, etc. — non è più stato aggiornato, talché in esso non figurano sostanze nel frattempo vietate dal Comitato Olimpico Internazionale (steroidi anabolizzanti, betabloccanti, diuretici, corticosteroidi) o pratiche del pari interdette come l'autoemotrasfusione. V. anche sopra, coll. 882-886.

Aspetti di deontologia medicolegale

Le norme in materia di tutela sanitaria delle attività sportive presentano problematiche medicolegali comuni a quelle incombenti sull'attività medicochirurgica più in generale (v. DEONTOLOGIA PROFESSIONALE; DENUNCIA E REFERTO MEDICO; CERTIFICATO, etc.); in riferimento alla *responsabilità professionale* (v.) va rilevato che le norme medesime, soprattutto nella parte relativa agli accertamenti di idoneità, prescrivono al medico regole di condotta od obbligazioni codificate la cui eventuale violazione costituisce *colpa specifica*, indipendentemente, cioè, da una condotta genericamente colposa perché viziata da imperizia, imprudenza o negligenza.

Aspetti medico-assicurativi

Larga diffusione hanno avuto, con l'espansione delle attività sportive, le formule di assicurazione privata contro gli infortuni, talune delle quali garantiscono — con patto speciale — la stessa invalidità permanente specifica. L'art. 8 della legge 23 marzo 1981, n. 91, pone a carico delle società sportive la stipula di polizze individuali obbligatorie a favore degli sportivi contro il rischio di infortunio; l'art. 9 della stessa legge estende a tutti gli sportivi professionisti l'assicurazione obbligatoria per invalidità, vecchiaia e superstiti già prevista per i soli giocatori di calcio e gestita dall'ENPALS.

Bibliografia

Antoniotti F., di Luca N. M., *Lineamenti di medicina legale e delle assicurazioni nello sport*, 1986, SEU, Roma.
Palmieri L., *Medicina legale dello sport*, 1984, E.S.I., Napoli.
Vacher J., Périe H., Fourré J. M., *Aspects médico-légaux de la médecine du sport*, 1969, Masson, Paris.

NATALE MARIO DI LUCA

SPORT E FUNZIONE RESPIRATORIA. PATOLOGIA DA SPORT DELL'APPARATO RESPIRATORIO

SOMMARIO

Generalità

L'attività sportiva influenza la funzione respiratoria intesa nel suo insieme (v. RESPIRAZIONE) in modo estremamente diverso a seconda della specialità considerata: si va, infatti, dalle massime richieste ventilatorie e di consumo di O_2 che caratterizzano molte prestazioni atletiche di fondo, mezzo fondo e alpinistiche, al temporaneo arresto del respiro nella corsa sulle distanze minime, nel sommozzamento in apnea e, in genere, ogniqualvolta l'azione sportiva è molto potente e breve. Anche la funzione respiratoria del sangue viene influenzata, specialmente negli s. di alta montagna e aeronautici e in quelli subacquei (v. SUBACQUEA MEDICINA) e gli adattamenti provocati dall'acclimatazione possono modificare la respirazione anche a livello tessutale.

Influenze dell'attività fisicosportiva sull'apparato respiratorio

Spazio morto respiratorio e volumi polmonari

Lo spazio morto anatomico è influenzato dall'esercizio fisico, sia pure in misura modesta, per effetto dell'iperventilazione giacché nell'inspirazione profonda i condotti aerei si allungano e dilatano passivamente e, in parte, attivamente (broncodilatazione). Maggiore effetto si esplica sullo spazio morto funzionale, in quanto il miglioramento della perfusione polmonare diminuisce il numero degli alveoli con scambi gassosi ridotti o assenti e l'aumento della ventilazione alveolare migliora il rinnovo dell'aria in quelli scarsamente ventilati a riposo, uniformando la distribuzione intrapolmonare dei gas. Di ciò non si hanno evidenze dirette, ma l'effetto complessivo è valutabile attraverso la misura del rendimento in O_2 della ventilazione polmonare.

Durante l'esercizio, il modico aumento di calibro delle vie respiratorie determina una riduzione delle resistenze al flusso e, poiché in questa condizione la parte maggiore del lavoro respiratorio spetta alla componente dinamica (resistenza viscosa), ne deriva una sensibile economia.

Gli s. eseguiti in altitudine beneficiano della minore densità dell'aria.

Nelle attività subacquee e aeronautiche allo spazio morto naturale viene aggiunto frequentemente uno artificiale (maschera o boccaglio) di cui occorre tenere conto.

I volumi polmonari statici (CV, VIR, VER, CPT), ma specialmente quelli dinamici (Vt, VEMS, indice di Tiffeneau, MVV) sono di regola più elevati, a parità di dimensioni corporee e di età, nei soggetti che hanno cominciato a svolgere attività atletica di tipo aerobico o misto precocemente. Questi parametri volumetrici, come è dimostrato da ormai numerose ricerche, non hanno praticamente alcuna correlazione con il massimo consumo di O_2 e quindi con la potenza aerobica (Dal Monte *et al.*, 1972).

Durante il lavoro muscolare, la CPT presenta una minima diminuzione per effetto dell'aumento del volume di sangue nel polmone e nei vasi mediastinici, e V_t aumenta notevolmente a spese del VIR.

Per le importanti modificazioni di questi volumi in immersione, v. SUBACQUEA MEDICINA.

Ventilazione polmonare e alveolare

Presentano i massimi aumenti individuali per tempi di alcuni minuti in varie specialità atletiche, quali la corsa sulle medie distanze, il canottaggio, etc. (la MVV può raggiungere valori superiori, ma per pochi secondi).

Ciò dipende dagli incrementi contemporanei della frequenza respiratoria, fino a 5-6 volte il valore di riposo, e del volume corrente V_t, in misura analoga, per cui l'aumento complessivo è intorno a 25 volte. Nel soggetto allenato si ha un incremento relativamente minore della frequenza e ciò è vantaggioso in termini di ventilazione alveolare (v. anche: RESPIRATORIO APPARATO, *fisiologia*).

L'andamento di queste due variabili è direttamente e linearmente correlato con il $\dot{V}_{O_2}$ fino a un determinato valore, caratteristico per ogni soggetto, oltre il quale il rapporto non è più lineare, nel senso che la ventilazione aumenta secondo una legge esponenziale rispetto all'incremento di $\dot{V}_{O_2}$ (fig. 3).

Si deve a R. Margaria il concetto di rendimento calorico della ventilazione, espresso con il reciproco del rapporto $\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}$, in termini di equivalente calorico in O_2 per litro di aria ventilata (kcal/l).

Questo rapporto è intorno a 0,21 nel sedentario e può superare 0,25 nell'allenato durante esercizio muscolare di uguale intensità. Il punto di flessione sulla curva di fig. 3 corrisponde alla *soglia anaerobica*, che si raggiunge quando viene superato il massimo consumo di O_2 individuale e si accompagna a un progressivo aumento della lattacidemia con stimolo ulteriore sul centro respiratorio bulbare.

Infatti, l'aumento della $\dot{V}_E$ durante l'esercizio comincia quasi immediatamente all'inizio del lavoro per effetto degli stimoli provenienti dagli organi dell'apparato locomotore e, per vie collaterali, dalla corteccia motoria, ma raggiunge il valore adeguato al livello metabolico in 3-4 min, mantenendolo per la durata del lavoro se questo è aerobico e uniforme (un ulteriore piccolo in-

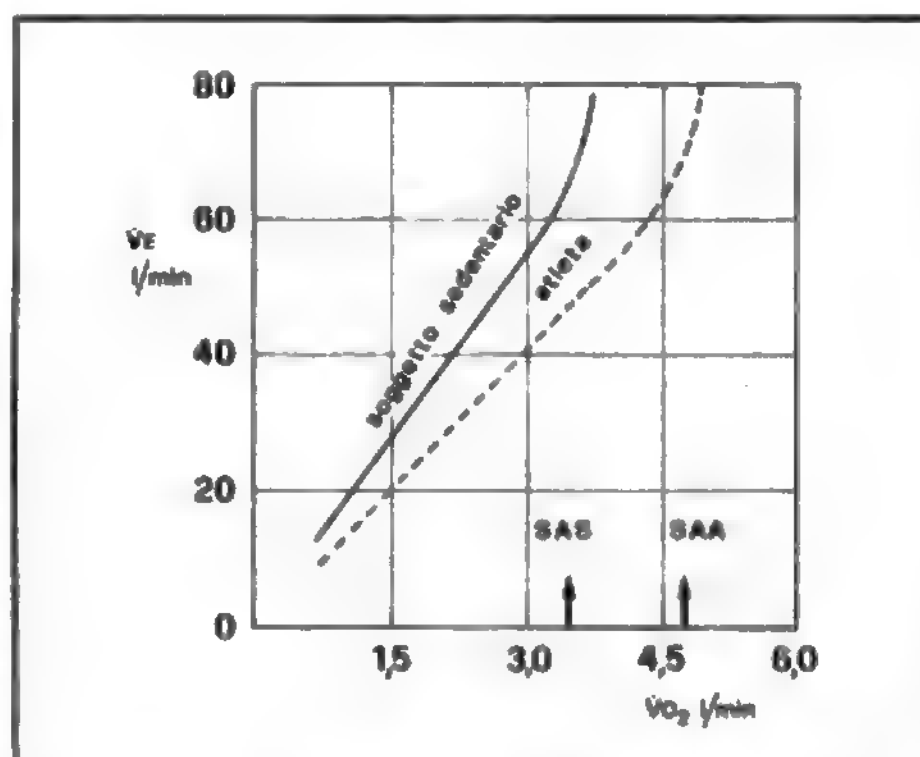



Fig. 3. Ventilazione polmonare ($\dot{V}_E$) in funzione del consumo di ossigeno ($\dot{V}_{O_2}$). SAS) Soglia anaerobica nel soggetto sedentario; SAA) soglia anaerobica nell'atleta. (*Da P. Cerretelli, 1985, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

cremento è dovuto all'aumento della temperatura corporea); se interviene, per una maggiore richiesta, la fonte anaerobica lattacida si verifica la citata variazione di andamento, a valori di $\dot{V}_{O_2}$ tanto più alti quanto maggiore la potenza aerobica del soggetto. Anche il ritorno alla ventilazione di riposo al termine dell'esercizio avviene secondo 2 meccanismi: cessazione degli stimoli nervosi e conseguente diminuzione quasi immediata, ma parziale, di $\dot{V}_E$, seguita da un decremento più lento in rapporto al pagamento del debito di O_2 con una dinamica avente almeno 2 componenti (v. LAVORO MUSCOLARE). Quando l'attività sportiva è svolta ad altitudini superiori ai 1500-1800 m, agli stimoli efficaci direttamente sui neuroni respiratori si sommano quelli provenienti dal glomo carotideo (v.) e aortico (v. GLOMO AORTICO), per cui si raggiungono i massimi livelli di ventilazione polmonare quali è dato osservare negli scalatori himalaiani (160-180 l/min).

Meccanica respiratoria

In alcuni s. è necessario adeguare la frequenza respiratoria al gesto atletico e ciò comporta problemi di addestramento e di rendimento: un canottiere che voga a 36 palate al minuto sincronizzerà il suo respiro su quel ritmo, che diverrà successivamente inadeguato, per cui dovrà inserire una rapida e breve inspirazione durante il colpo di remo (cfr. Shephard, 1980). Condizioni analoghe si hanno nel nuoto (Radovani, 1966) e, in genere, in tutte le attività sportive caratterizzate da cadenze precise o dalla necessità di arrestare temporaneamente il respiro. Ciò non avviene nel nuoto sul dorso; inoltre, negli altri stili, l'espirazione è di regola subacquea e comporta incremento di spesa energetica. Il lavoro dei muscoli respiratori è trattato in RESPIRATORIO APPARATO. Qui aggiungiamo che Milic-Emili *et al.* (1962) riportano consumi di 0,17 kcal/min durante ventilazioni di 180 l/min, ma che valori di molto superiori sono stati calcolati o misurati indirettamente da altri AA.: per Agostoni *et al.* (1970), a valori di $\dot{V}_E$ fra 90 e 130 l/min, il costo energetico della ventilazione è intorno ai 5,5 ml di O_2 per litro di $\dot{V}_E$. Esso aumenta moltissimo alle frequenze innaturalmente alte.

Agostoni e Fenn (1960) hanno messo in evidenza che la massima portata respiratoria è limitata dalla velocità con la quale i muscoli sono capaci di mobilizzare energia potenziale chimica e conseguentemente dalla loro velocità di accorciamento. Varie altre ricerche dimostrano, peraltro, che il fattore limitante della massima potenza aerobica è rappresentato dalla funzione circolatoria.

Gas alveolari e scambi alveolocapillari

Alle ventilazioni molto elevate surriferite la P_{AO_2} può superare 120 mmHg a livello del mare e la P_{ACO_2} scendere al di sotto di 30 mmHg. Ne consegue una migliore diffusione attraverso la membrana alveolocapillare in rapporto quasi lineare rispetto a $\dot{V}_{O_2}$.

Secondo i dati di Cerretelli e Di Prampero (1985), D_{O_2} (coefficiente di diffusione) aumenta da circa 20 a 80 ml/min · Δ mmHg nel passaggio da riposo a un $\dot{V}_{O_2}$ di poco più di 2 l/min (valori medi da diversi AA. e con metodi diversi). Ciò è da attribuire all'ampliamento dell'area di scambio per aumento di calibro e specialmente di numero dei capillari alveolari pervi. Secondo Meyer *et al.* i valori di D_{O_2} a riposo sarebbero più alti per cui l'aumento dovuto all'esercizio sarebbe modesto. Pur con la maggiore irrorazione del polmone (particolarmente efficace nelle zone apicali), il rapporto medio ventilazione/perfusione sale da circa 0,8 a oltre 4 nel lavoro strenuo.

Il gradiente alveoloarterioso per l'O_2 passa dal valore di riposo di 11 ± 3 mmHg a un massimo di 24,8 ± 7,2 mmHg. Non sembra che questo parametro possa migliorare con l'allenamento. Il gradiente per la CO_2 non supera 2-3 mmHg.

Influenze sul sangue

La pressione parziale di O_2 nel plasma di sangue arterioso a livello del mare resta immodificata nella maggioranza dei soggetti o scende solo di pochi mmHg, durante il lavoro strenuo, in atleti aventi elevatissima potenza aerobica. Di conseguenza, la saturazione arteriosa rimane quasi completa. Invece, la P_{VO_2} può presentare valori molto più bassi durante il lavoro muscolare nell'atleta rispetto al sedentario a causa della maggiore estrazione di O_2 da parte dei muscoli allenati.

Le variazioni maggiori si osservano in altitudine (v. anche: IPOSSIA E IPOSSIEMIA; EMOGLOBINE; RESPIRAZIONE), in quanto la desaturazione del sangue arterioso, dipendente dall'andamento della curva di dissociazione del sangue per l'O_2 (che è leggermente spostata a destra), è aggravata dall'aumento di $\dot{V}_{O_2}$ causato dall'esercizio: si possono così osservare valori di Pa_{O_2} di soli 20 mmHg (e saturazione del 44%) essendo P_{AO_2} 57 mmHg, il che depone per una diminuzione della capacità di diffusione alveolocapillare. Con esclusione di queste condizioni limite, si può dire che D_{O_2} non vari durante l'esercizio in altitudine; anzi Cerretelli (1985) ha osservato nei nativi un incremento del 30% per la diffusione del CO.

L'ipossia, tramite il meccanismo eritropoietinico, provoca aumento del numero dei globuli rossi fino a oltre 8 milioni per mm³, fenomeno solo parzialmente utile poiché l'aumento di viscosità del sangue causa un grave sovraccarico cardiocircolatorio (v. MAL DI MONTAGNA), e aumento della concentrazione globulare di Hb, che può essere tale da compensare una desaturazione del 20-25%.

Per la cosiddetta anemia nello sportivo, v. sotto col. 927.

Funzione respiratoria, potenza aerobica e capacità glicolitica

Il massimo consumo di O_2, parametro individuale essenziale per stabilire la potenza aerobica complessiva, dipende dall'intervento — in parte integrato — di molti fattori: ventilazione e pressione alveolare di O_2, diffusione alveolocapillare, contenuto e tipi di Hb presenti nel sangue, portata circolatoria generale e muscolare, diffusione tessutale, capacità ossidative e glicolitiche delle fibrocellule (da cui dipende la differenza arterovenosa in O_2), sopportazione e smaltimento rapido dei cataboliti. Valori elevati di $\dot{V}_{O_2}$ max sono ottenibili attraverso un allenamento razionale (v. sotto) iniziato preferibilmente nella fanciullezza e protratto durante l'adolescenza; nell'adulto, invece, l'allenamento porta a guadagni modesti, anche se non trascurabili. Riportiamo nella fig. 4 alcuni valori di $\dot{V}_{O_2}$ max in soggetti praticanti varie specialità sportive. Questo parametro è fortemente influenzato dall'altitudine: per es., è intorno al 95% del valore di livello del mare a 2000 m, è circa l'80% a 4000, circa il 55% a 6000 m. Soggetti nativi (Sherpas) hanno valori leggermente superiori a quelli dei caucasici acclimatati, anche se questo processo, utile per molte altre ragioni, influenza pochissimo il $\dot{V}_{O_2}$ max. Il costo energetico del lavoro muscolare, cioè il rendimento meccanico della contrazione, non varia in altitudine.

Anche la massima capacità glicolitica, dedotta dalla massima concentrazione di ac. lattico nel sangue venoso, diminuisce notevolmente in altitudine (è circa la metà a 5500 m). Ciò è attribuito al decremento della concentrazione dei bicarbonati nel sangue, e quindi del suo potere tampone, che diminuisce all'incirca dello stesso valore a quell'altitudine e che inibirebbe l'attività degli enzimi glicolitici per impedire un'ulteriore produzione di ac. lattico, dannosa all'organismo.

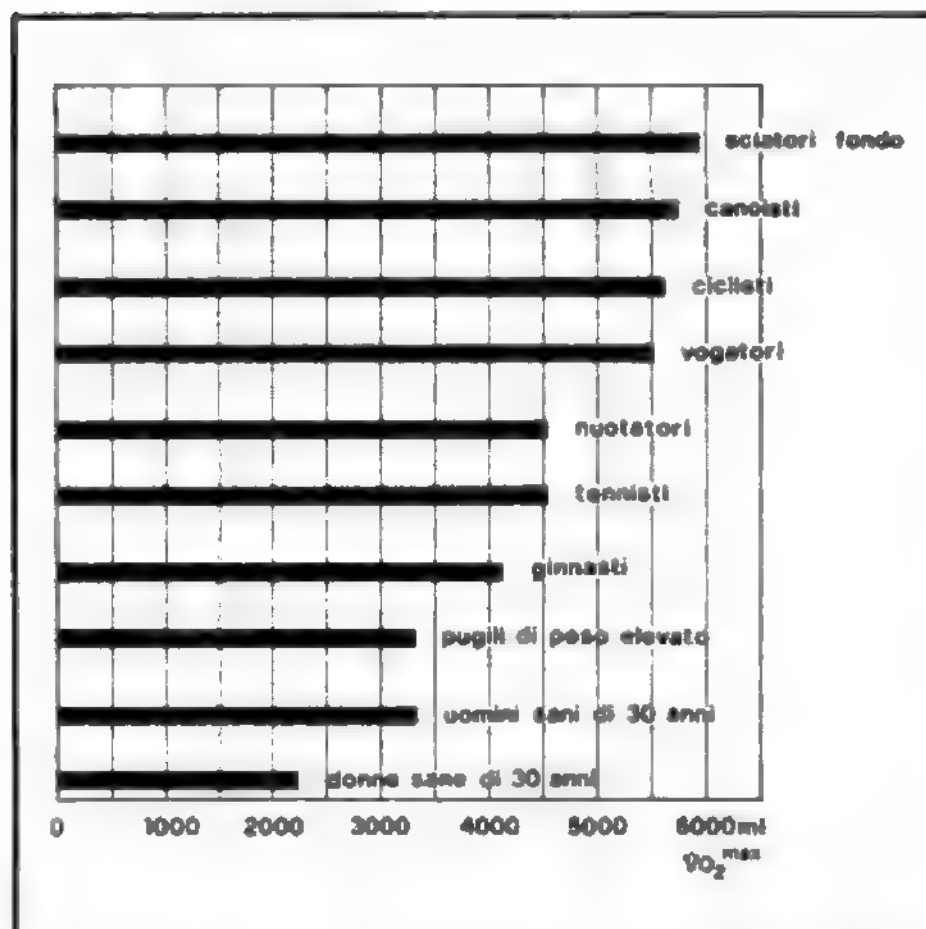



Fig. 4. Massima potenza aerobica ($\dot{V}_{O_2}$ max) di soggetti non allenati e allenati praticanti le specialità sportive indicate accanto alle diverse barre.

Cenni di patologia

L'esercizio abituale non altera la funzione polmonare nei soggetti sani, anzi può giovare ai sofferenti di forme ostruttive croniche. È certo, invece, che l'esercizio fisico, specialmente se intenso e in aria secca e fredda, può scatenare nell'asmatico il broncospasmo dopo qualche minuto dall'inizio o alla fine dello sforzo, con la tipica sintomatologia accessionale, seguita di regola da remissione spontanea. Ciò non significa che lo s. provoca l'asma né rappresenta controindicazione alla pratica sportiva. È però raccomandabile fare periodi protratti di «riscaldamento», usare una mascherina respiratoria in clima freddo, evitare gli s. «asmogeni» quali la corsa su varie distanze e il ciclismo (consigliabile il nuoto) e ricorrere a farmaci (per es. teofillinici) in caso di competizione.

Per l'edema polmonare da altitudine, v. MAL DI MONTAGNA (IX, 185).

Bibliografia

Agostoni E. *et al.*, *The Mechanical Work of Breathing*, in Campbell E. J. M. *et al.*, *Respiratory Muscles*, 1970, Lloyd-Luke, London.

Agostoni E., Fenn W. O., *J. Appl. Physiol.*, 1960, **15**, 394.

Cerretelli P. *et al.*, *Med. Sport*, 1968, **21**, 400.

Cerretelli P., *Manuale di fisiologia dello sport e del lavoro muscolare*, 1985, SEU, Roma.

Cerretelli P., di Prampero P. E., *Gas Exchange in Special Situations or Environments*, in *Handbook of Physiology, Respiratory System*, 1985, Amer. Physiol. Soc., Bethesda.

Dal Monte A. *et al.*, *Med. Sport*, 1972, **25**, 176.

Ellis E. F., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, **73**, 690.

Milic-Emili G. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1962, **17**, 43.

Radovani P., *Med. Sport*, 1966, **6**, 573.

Scano A., *La funzione dell'apparato respiratorio nell'esercizio fisico*, in *Seminario docenti ISEF 1980*, Pallamano, CONI, Roma.

Scano A., Veicsteinas A., *Fisiologia dell'uomo con speciale riferimento all'esercizio fisico*, 1987, Edi-Ermes, Milano.

Shephard R. J., *Med. Sport*, 1980, **33**, 9.

Todaro A. *et al.*, *Med. Sport*, 1979, **32**, 259.

ARISTIDE SCANO

SPORT E APPARATO CARDIOVASCOLARE. IL CUORE D'ATLETA

Premessa

La pratica costante di un'attività sportiva è in grado di determinare modificazioni morfologiche e funzionali a carico dei vari organi e apparati del corpo umano. Tali modificazioni sono finalizzate a soddisfare l'aumento delle richieste metaboliche da parte delle cellule dell'organismo quando questo sia impegnato in un esercizio fisico. Qualsiasi lavoro muscolare richiede infatti un maggior apporto di O_2 e di substrati energetici nei distretti muscolari impegnati e negli organi maggiormente implicati in quest'opera di rifornimento.

Per realizzare ciò, l'organismo pone in atto meccanismi di compenso (*aggiustamenti*) rappresentati da: 1) *una maggiore estrazione di O_2 dal sangue arterioso* da parte delle cellule in attività, che comporta un aumento della differenza arterovenosa in O_2; 2) *un aumento della portata cardiaca*, cioè della quantità di sangue circolante nell'unità di tempo (espressa in litri/minuto); 3) *una selettiva ridistribuzione della portata cardiaca* in virtù della quale vengono privilegiati gli organi e i distretti maggiormente impegnati nell'esercizio (muscoli scheletrici, cuore, cervello, etc.) rispetto ad altri (rene, ossa, etc.) meno importanti in tal senso.

Si intuisce facilmente come l'apparato cardiovascolare rivesta nel soggetto praticante s. una grande importanza. In un soggetto adulto sano la portata cardiaca durante un lavoro muscolare intenso può aumentare fino a 3 volte rispetto ai valori di riposo, solitamente di 5-6 l/min, raggiungendo i 15-20 l/min. Nell'atleta allenato, mentre la portata cardiaca a riposo non è sostanzialmente diversa da quella del soggetto sedentario, sotto sforzo massimale sono stati registrati valori di 35-40 l/min, quindi pressoché doppi rispetto a quelli del soggetto non allenato.

L'atleta deve dunque possedere, oltre ai naturali aggiustamenti descritti per il soggetto sedentario, meccanismi di riserva aggiuntivi in grado di consentire il raggiungimento di prestazioni cardiovascolari così elevate. Tali meccanismi di riserva, definiti *adattamenti*, si instaurano a seguito di un allenamento intenso e costante (v. sopra: *allenamento*).

In questo senso, tuttavia, non tutte le attività sportive hanno la stessa influenza sull'apparato cardiovascolare: essa, infatti, dipende da 2 elementi fondamentali: 1) il tipo di lavoro muscolare effettuato in prevalenza, la sua durata e distribuzione nel tempo (lavoro continuo o discontinuo); 2) l'intensità del lavoro in termini di quantità assoluta nell'unità di tempo (potenza) e di quantità totale.

Dal punto di vista biomeccanico è possibile distinguere 2 tipi fondamentali di esercizi fisici: 1) esercizi di tipo *dinamico*, caratterizzati da contrazioni muscolari ritmiche con significative variazioni della lunghezza dei muscoli (esercizi isotonici) e ampie escursioni delle articolazioni, nei quali le richieste distrettuali di forza sono di solito lievi o moderate; 2) esercizi di tipo *statico*, con variazioni assenti o modeste della lunghezza dei muscoli (esercizi isometrici) e limitate escursioni articolari, con richieste distrettuali di forza elevate o massimali (v. sopra: *valutazione funzionale dell'atleta*).

Digitized by Google

Gli *esercizi di tipo dinamico*, di media-elevata intensità, che coinvolgono una percentuale elevata di masse muscolari, comportano una significativa elevazione del consumo di O_2 e conseguentemente della portata cardiaca. Si osserva un proporzionale aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa sistolica mentre la pressione diastolica rimane invariata o si riduce in virtù della riduzione globale delle resistenze vascolari periferiche, dovuta in larga parte alla dilatazione del letto vascolare muscolare. Il cuore si trova così a lavorare, per tempi più o meno lunghi, in regime cosiddetto di «sovraccarico di volume», cioè mobilizzando una grande quantità di sangue in un letto vascolare a basse resistenze. Le attività sportive caratterizzate in larga prevalenza da questo tipo di lavoro muscolare, e conseguentemente di impegno emodinamico (corsa di mezzofondo e fondo, ciclismo su strada, sci di fondo, canottaggio, nuoto, etc.) possono avere durata variabile nel tempo, generalmente da breve a prolungata (minuti, ore) e dal punto di vista bioenergetico (v. sopra: *fondamenti di fisiologia dello sport*) si svolgono in regime di aerobiosi (attività aerobiche o di resistenza) e/o sfruttando il meccanismo anaerobico lattacido (attività aerobico-anaerobiche massive).

Gli *esercizi di tipo statico*, specie se con richieste di forza massimali (ad es., il sollevamento pesi), hanno necessariamente durata breve o brevissima (secondi) e si svolgono, generalmente, in regime di anaerobiosi (attività anaerobiche o di potenza). In questo tipo di attività non si ha un aumento significativo del consumo di O_2 e della portata cardiaca. Il cuore si trova, sia pure per breve tempo, a dover eiettare il sangue contenuto nel ventricolo sinistro in un circolo arterioso periferico nel quale le resistenze vascolari sono notevolmente aumentate a causa della contrazione isometrica dei muscoli impegnati e della vasocostrizione riflessa nei rimanenti distretti muscolari. In queste condizioni, pertanto, si realizza un cospicuo incremento della pressione arteriosa sistolica (sono stati registrati valori fino a 300 mmHg in sollevatori di pesi!) e di quella diastolica e il cuore si trova così a lavorare in regime di sovraccarico di pressione. In aggiunta, molti di questi esercizi comportano l'effettuazione di una manovra di Valsalva (apnea espiratoria forzata) che, determinando un transitorio aumento della pressione endotoracica, riduce il ritorno venoso al cuore destro e provoca, attraverso un meccanismo nervoso riflesso, un aumento aggiuntivo delle resistenze vascolari periferiche.

Tra questi due tipi estremi di lavoro muscolare e di attività sportive esiste tutta una gamma di situazioni intermedie nelle quali i gesti atletici e i conseguenti programmi di allenamento comportano l'effettuazione continua e alternata di *esercizi dinamici e statici* (attività sportive di tipo misto) con distribuzione percentuale e andamento diverso da disciplina a disciplina. Si pensi, ad es., ai giochi di squadra con la palla (calcio, rugby, basket, etc.) i quali sfuggono spesso alla possibilità di una rigida schematizzazione e nei quali ruoli diversi (ad es. il portiere e il centrocampista nel calcio) comportano un impegno cardiaco del tutto differente.

Adattamenti cardiovascolari all'allenamento

È bene sottolineare subito che *solo le attività sportive di media o elevata intensità, praticate a lungo e con assiduità, sono in grado di determinare adattamenti morfologici e funzionali a carico del cuore e del circolo* e conseguentemente (v. sotto) di provocare significative alterazioni del profilo cardiologico clinico e strumentale di un atleta. Attività di modesta o lieve intensità (bocce, golf, etc.), o con predominante coinvolgimento neurosensoriale e psichico (tiro, s. motoristici, etc.) non hanno generalmente alcuna ripercussione a carattere stabile sull'apparato cardiovascolare.

Gli adattamenti cardiovascolari all'allenamento possono essere distinti in *centrali* e *periferici*.

1. *Adattamenti centrali*. – Comprendono l'insieme delle modificazioni morfologiche e funzionali a carico del cuore e del circolo coronarico. Gli adattamenti a carico del cuore sono quelli più noti dacché sono stati indagati sin dalla fine del XIX sec. Essi sono rappresentati principalmente dall'ingrandimento delle dimensioni del viscere (*cardiomegalia*) e dalla riduzione della frequenza cardiaca a riposo (*bradicardia*).

La prima osservazione che il cuore degli atleti è significativamente più grande di quello dei soggetti sedentari risale al 1899 e si deve all'intuito clinico di un A. svedese (Henschen) che, semplicemente con l'aiuto della percussione del torace, dimostrò che l'aia cardiaca degli sciatori di fondo era più ampia di quella di soggetti normali non allenati. L'introduzione delle metodiche radiologiche consentì di confermare e arricchire i contenuti di questa geniale intuizione. Negli anni dal 1930 al 1960, la scuola tedesca dei cardiologi sportivi (Reindell) sperimentò e mise a punto vari metodi di calcolo per ricavare indirettamente il volume del cuore da misurazioni planimetriche effettuate sull'immagine cardiaca rilevata alla radiografia del torace.

Con questo metodo, i massimi valori riportati sono stati quelli di un ciclista professionista (Hollmann) e di un nazionale di pallanuoto jugoslavo (Medved) entrambi con un volume cardiaco di 1700 ml, cioè più del doppio dei normali 700-800 ml (fig. 5). Espressi in termini relativi, cioè in rapporto alla taglia corporea del soggetto, i valori massimi riscontrati sono stati di 20 ml/kg di peso corporeo in un maratoneta (Reindell) rispetto ai normali 10-11 ml/kg.

Agli inizi degli anni '70, l'ecocardiografia ha migliorato sensibilmente, e in alcuni aspetti rivoluzionato, le nostre conoscenze sull'argomento. È stato così possibile dimostrare (Morganroth) che il cuore risponde in modo diverso ai differenti tipi di allenamento. Negli s. con lavoro muscolare prevalente di tipo dinamico, cioè quelli che, come detto, determinano un impegno di volume del cuore (corsa di fondo, ciclismo, etc.) si ha una prevalente *dilatazione* delle cavità cardiache con moderato aumento di spessore delle pareti (ipertrofia di tipo *eccentrico*). La dilatazione è armonica e riguarda entrambi i ventricoli, le cavità atriali e i grossi vasi alla loro origine dal cuore. Negli atleti di alto livello l'aumento dei diametri è compreso in genere tra il 10 e il 20% rispetto ai valori considerati normali nei soggetti sedentari. La misura più frequentemente presa in considerazione riguarda il diametro telediastolico del ventricolo sinistro: nell'atleta, il suo incremento è generalmente dell'ordine di 5-10 mm rispetto al valore normale di circa 50 mm, ma sono stati riportati valori fino a 70 mm in atleti di altissimo livello (Rost). Anche in questo caso, tuttavia, è importante ricordare che questi dati debbono essere valutati tenendo presente la fisiologica variazione delle dimensioni del cuore in rapporto al variare della taglia corporea del soggetto. Quando si tenga conto di questo aspetto, le maggiori dilatazioni cardiache vengono generalmente riscontrate nei maratoneti (fig. 6). L'aumento di volume delle cavità cardiache, in particolare dei ventricoli, rende conto della capacità dell'atleta di mobilizzare portate cardiache così elevate.

Poiché, infatti, l'allenamento non provoca modificazioni della funzione contrattile del miocardio, l'aumento del volume telediastolico fa sì che l'atleta possieda, sia a riposo, sia sotto sforzo, una gettata sistolica significativamente maggiore rispetto al soggetto non allenato, con valori che possono raggiungere i 200 ml per battito rispetto ai normali 70-80. La portata cardiaca, come noto, è data dal prodotto *gettata sistolica* × *frequenza cardiaca*. In condizioni di riposo, nell'atleta l'aumento della gettata sistolica è bilanciato dalla contemporanea riduzione della frequenza cardiaca e pertanto la portata cardiaca non è significativamente diversa da quella del soggetto non alle-

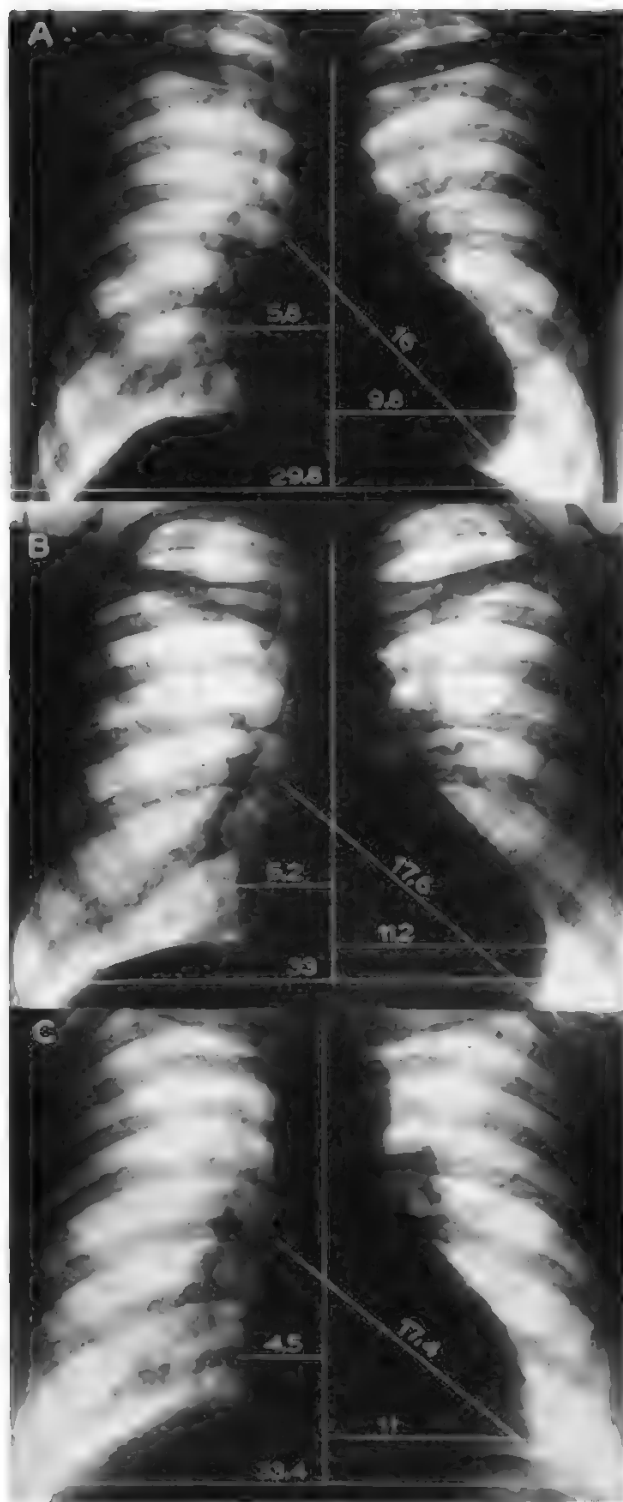



Fig. 5. Volumetrie radiologiche del cuore eccedenti i limiti normali: *A*) ciclista professionista di 24 anni; *B*) nuotatore fondista di 30 anni; *C*) canottiere di 22 anni. (*Da Masini e Venerando*).

Fig. 6. Maratoneta di alto livello di 39 anni. Ecocardiogramma bidimensionale in proiezione «4-camere apicale». Il cuore è visto come rovesciato con la punta (p) in alto. Il diametro diastolico del ventricolo sinistro (vs) misura 60 mm e il ventricolo ha un aspetto globoso. Anche la cavità atriale destra (ad), la sinistra (as) e il ventricolo destro (vd) hanno dimensioni superiori a quelle riscontrabili nel soggetto normale sedentario. Nella cavità atriale sinistra è visibile l'imbocco di una vena polmonare (vp). Il setto interventricolare (siv) e le altre pareti cardiache mostrano una discreta ipertrofia. vm) Valvola mitrale.

nato. Sotto sforzo, nell'atleta la frequenza cardiaca massima non varia, o è di poco ridotta, e la gettata sistolica rimane elevata come in condizioni di riposo. Ciò spiega gli alti valori di portata cardiaca massima registrati, dell'ordine di 35-40 l/min con un massimo di 42,5 l/min (Ekblom).

Negli s. a prevalente lavoro muscolare statico (s. isometrici o di potenza), al contrario, si osserva generalmente un aumento di spessore delle pareti ventricolari senza una concomitante dilatazione delle cavità (ipertrofia di tipo *concentrico*). Questi aspetti, facilmente identificabili con l'ecocardiografia, fanno sì che, pur essendovi un aumento della massa miocardica, particolarmente del ventricolo sinistro, non vi sia un parallelo aumento del volume. A livello microscopico, questo sarebbe dovuto al fatto che nel sovraccarico di volume, caratteristico del lavoro del cuore negli s. di resistenza, l'aumento dello stress telediastolico determinerebbe una replicazione in serie dei sarcomeri con allungamento delle fibre miocardiche e aumento di volume delle cavità, mentre negli s. di potenza il sovraccarico di pressione e il conseguente aumento dello stress telesistolico determinerebbero una replicazione dei sarcomeri in parallelo, con prevalente aumento di spessore delle pareti (Grossman). Tutto ciò giustifica il fatto, già noto agli studiosi del passato, che le aree cardiache degli atleti di potenza non appaiono ingrandite alla radiografia del torace.

Nonostante che queste equivalenze (*sport di resistenza* = ipertrofia eccentrica; *sport di potenza* = ipertrofia concentrica) appaiano sostanzialmente valide, almeno nelle linee generali, la diffusione dell'ecocardiografia ha dimostrato che all'interno di questa schematizzazione si osserva, in pratica, una notevole variabilità di comportamento. In una larga percentuale di atleti praticanti s. di tipo misto, ad es. s. di squadra con la palla (calcio, rugby, basket, etc.), si osservano modificazioni morfologiche del cuore intermedie tra i due estremi sopraindicati e non è raro rinvenire aspetti addirittura paradossi, quali, ad es., il riscontro di un'ipertrofia parietale marcata in soggetti praticanti s. di resistenza, oppure differenze notevoli

Digitized by Google

nelle dimensioni delle cavità e nella distribuzione della ipertrofia in soggetti di pari età, praticanti lo stesso tipo di allenamento dallo stesso periodo di tempo. Tutto ciò suggerisce che un ruolo non trascurabile possa essere svolto da differenze su base genetica nella risposta cardiaca allo stimolo ipertrofizzante dell'allenamento.

È interessante notare, infine, che gli atleti con maggiore anzianità di carriera mostrano generalmente un aumento più spiccato degli spessori parietali rispetto ai soggetti più giovani praticanti la stessa disciplina sportiva. Ciò indica che le modificazioni morfologiche del cuore sono di tipo progressivo e in relazione diretta, oltre che con l'intensità dello stimolo allenamento, anche con il suo perdurare nel tempo.

La *riduzione della frequenza cardiaca a riposo* (bradicardia dell'atleta) è l'altra modificazione adattativa più evidente del cuore sportivo. Essa è dovuta a una depressione dell'attività di segnapassi del nodo senoatriale (bradicardia sinusale), ma, quando questa sia marcata, può essere accompagnata dall'emergenza di battiti o ritmi sostitutivi originati da segnapassi inferiori nell'atrio o nel nodo atrioventricolare. Una bradicardia lieve o moderata, rispettivamente inferiore a 60 e 50 battiti/min, può essere riscontrata con elevata frequenza in atleti praticanti discipline aerobiche o di resistenza e in atleti di discipline aerobico-anaerobiche. Essa diviene praticamente la regola in gruppi selezionati di elevato livello agonistico. Una bradicardia marcata, con valori inferiori a 40 battiti/min, viene riscontrata più raramente e solitamente caratterizza il cuore di atleti di eccellenza. Con l'avvento dell'elettrocardiografia dinamica, o di Holter, che ha consentito la registrazione continua dell'ECG, i confini della bradicardia dell'atleta si sono ulteriormente dilatati. Sono stati così registrati valori inferiori a 35 battiti/min durante le normali attività della veglia e inferiori a 30/min nel sonno notturno, con un minimo di 21/min in un maratoneta di 39 anni (Zeppilli).

Nonostante la presenza della bradicardia sia nota da molto tempo, gli intimi meccanismi della sua genesi sono tuttora controversi. L'opinione più accreditata è che essa sia da attribuire a una significativa riduzione del tono simpatico a riposo, con modesta o nessuna modificazione del tono vagale, risultante in un ipertono vagale relativo (Badeer). Altri AA. (Tipton) attribuiscono la bradicardia a un'aumentata sensibilità delle cellule segnapassi agli impulsi vagali estrinseci o all'acetilcolina stessa. Recentemente è stata anche suggerita la presenza di una riduzione della funzione intrinseca delle cellule del nodo del seno con diminuzione di 10-15 battiti della frequenza intrinseca, cioè della frequenza di scarica del *pacemaker* sinusale privato contemporaneamente del controllo nervoso autonomo vagale e simpatico. Questa condizione di «cuore denervato» può essere ottenuta in via indiretta nell'uomo somministrando contemporaneamente atropina (bloccante vagale) e propranololo (bloccante beta-adrenergico).

I reciproci rapporti tra bradicardia e aumento di volume del cuore appaiono complessi e tuttora non del tutto chiariti. Se si analizza parallelamente la cinetica dello sviluppo dei due adattamenti nel corso dell'allenamento, risulta evidente che la bradicardia si instaura molto più rapidamente di quanto non si verifichi per l'ingrandimento del cuore. In questo senso, la bradicardia precederebbe l'insorgenza dell'ipertrofia e, secondo alcuni, ne sarebbe anzi la causa (Badeer). Tale ipotesi ha molti dati a suo favore, ma non bisogna dimenticare che, nell'uomo, la rilevazione di variazioni anche modeste della frequenza cardiaca è assai più facile e attendibile di quella di piccole variazioni degli spessori parietali o dei diametri delle cavità. Secondo altri AA. (Frick) la bradicardia sarebbe secondaria, mediata da aggiustamenti neuroumorali riflessi, all'aumentata gettata sistolica. Certo è che l'entità della bradicardia a riposo non appare sempre correlata in modo lineare con le dimensioni del cuore e le capacità funzionali dell'atleta (Roskamm). Anche in questo caso differenze individuali su base genetica del controllo neurovegetativo cardiaco possono essere responsabili dei diversi gradi di bradicardia riscontrabili in atleti con capacità funzionali cardiocircolatorie (ad es., massimo consumo di O_2) comparabili.

Le modificazioni funzionali a carico del sistema neurovegetativo e segnatamente la riduzione del tono simpatico (adrenergico) e/o la diminuita sensibilità dei recettori adrenergici agli stimoli sono responsabili anche del diverso comportamento della frequenza cardiaca sotto sforzo nel soggetto allenato. Mentre, come già detto, la frequenza cardiaca massimale non varia di molto con l'allenamento, o al più appare lievemente diminuita negli atleti di alto livello, *la frequenza cardiaca per esercizi di intensità sottomassimale appare costantemente più bassa, a parità di carico di lavoro, nei soggetti allenati rispetto ai sedentari*. Questo fenomeno consente al cuore allenato di lavorare in modo più economico. Nell'atleta, infatti, l'aumento della portata cardiaca ai bassi carichi di lavoro viene a essere assicurato in modo prevalente da un incremento della gettata sistolica conseguente a un moderato aumento delle dimensioni telediastoliche ventricolari (meccanismo di Frank-Starling) piuttosto che da un aumento della frequenza cardiaca e della contrattilità come avviene nel soggetto non allenato. In queste condizioni, ciò rende il cuore dell'atleta molto simile a quello di un soggetto sottoposto a blocco adrenergico farmacologico, con la differenza che il cuore dell'atleta mantiene intatte, e anzi vede accresciute, le sue riserve in frequenza cardiaca e contrattilità ai carichi di lavoro elevati.

Altre importanti *modificazioni* del cuore allenato sono quelle a carico del *circolo coronarico*. Come noto, la perfusione coronarica avviene in modo prevalente nella fase diastolica. Nel cuore allenato la bradicardia assicura una maggiore durata della diastole e con essa una migliore perfusione coronarica. Sporadiche osservazioni effettuate in atleti giovani deceduti per cause accidentali hanno evidenziato un aumentato calibro delle arterie coronariche epicardiche. Osservazioni *in vivo* (mediante coronarografia) sullo stato delle arterie coronarie in atleti di elevato livello sono anch'esse, per ovvi motivi deontologici, scarse, ma appaiono concordi nel mostrare un aumento significativo del calibro dei vasi coronarici epicardici nei soggetti allenati rispetto ai sedentari. Studi sperimentali su animali, inclusi i primati, sulle modificazioni del circolo coronarico da allenamento sono numerosi. Essi confermano generalmente l'aumento del calibro delle arterie coronariche epicardiche e, in aggiunta, dimostrano la presenza di un cospicuo sviluppo del *microcircolo coronarico*, con un netto incremento del numero dei capillari miocardici per mm^2 e del rapporto capillari/fibre miocardiche. In virtù di queste modificazioni, gli animali allenati appaiono in grado di incrementare sotto sforzo il flusso coronarico basale in modo maggiore di quelli non allenati. È ragionevole pensare che questo possa verificarsi anche nel microcircolo coronarico dell'uomo. Tuttavia, le poche osservazioni effettuate in volontari, allenati e non, hanno indicato che a riposo, e durante sforzo submassimale, flusso coronarico e consumo miocardico di O_2 sono più bassi nei soggetti allenati (Heiss). Ciò sta a indicare che la regolazione della circolazione coronarica nel soggetto allenato è più complessa e che il cuore richiede in queste condizioni una minore quantità, in assoluto e in relativo, di energia per svolgere le sue funzioni.

Le modificazioni del circolo coronarico si accompagnano a interessanti *fenomeni di adattamento a carico del metabolismo energetico del miocardio*. Le fonti energetiche principali della contrazione miocardica sono rappresentate dal glicoso, dal lattato e dagli acidi grassi liberi. Non sembrano esistere differenze significative tra soggetti allenati e non, riguardo l'utilizzazione del glicoso, sia a riposo come sotto sforzo. Quando lo sforzo diventa strenuo, il cuore tende a utilizzare in larga prevalenza lattato

e tale utilizzazione è significativamente maggiore nel cuore allenato, nel quale può giungere fino all'80% dell'intero apporto energetico. Col prolungarsi dello sforzo, il cuore utilizza in misura sempre maggiore gli acidi grassi liberi e anche in questo caso il fenomeno è più spiccato nei soggetti allenati (Keul). Tali adattamenti appaiono finalizzati a risparmiare il più possibile glicoso e sono resi possibili da modificazioni qualitative e quantitative del patrimonio enzimatico delle fibre miocardiche.

2. *Adattamenti periferici.* – Anche la circolazione periferica subisce importanti modificazioni morfologiche e funzionali a seguito dell'allenamento. Ancora una volta, tali fenomeni adattativi sono riscontrabili pressoché esclusivamente nelle attività di resistenza (o aerobiche), specie in quelle di maggiore durata (maratona, sci di fondo, ciclismo su strada). Il *circolo periferico*, nel distretto arterioso come in quello venoso, mostra un apprezzabile aumento del calibro dei vasi maggiori. Nel distretto arterioso si ha probabilmente anche l'apertura di vasi collaterali potenziali, specie nei muscoli scheletrici. Nel circolo venoso l'aumento di calibro delle vene è evidente soprattutto nel circolo superficiale, sia negli arti inferiori, sia in quelli superiori, particolarmente quando questi siano impegnati in modo preponderante o esclusivo nel gesto atletico tipico dello s. (ad es., canottaggio, canoa, etc.) (Venerando).

Tale fenomeno è evidente anche a carico del *circolo polmonare*, con aumento del calibro sia dei rami principali che di quelli secondari, ed è facilmente apprezzabile effettuando una radiografia del torace in posizione eretta (Rossi). In questa posizione, a differenza che nel soggetto normale sedentario, nel quale la vascolarità è fisiologicamente prevalente nei campi polmonari inferiori, la vascolarizzazione è uniformemente distribuita anche nei campi medi e superiori. Queste modificazioni sono probabilmente finalizzate a ottenere un migliore rapporto ventilazione/perfusione per una più completa ematosi del sangue a riposo e sotto sforzo (fig. 7).

Le modificazioni morfologiche e funzionali più importanti si verificano, tuttavia, a livello della *microcircolazione dei muscoli scheletrici*, ove sono associate a significative variazioni del patrimonio enzimatico e conseguentemente del metabolismo delle fibrocellule muscolari (aumento del contenuto di mioglobina, degli enzimi respiratori mitocondriali, etc.). Numerosi sono stati gli studi sperimentali su animali mentre minori sono le osservazioni *in vivo* nell'uomo, legate soprattutto alla metodica della biopsia muscolare. I risultati ottenuti presentano tuttora degli aspetti controversi, anche in relazione alle diverse metodiche utilizzate; ciononostante sono abbastanza concordi su alcuni punti.

Fig. 7. Radiografia del torace di uno sciatore di fondo di elevato livello che mostra una significativa cardiomegalia, l'ingrandimento delle ombre ilari per aumento del calibro delle arterie polmonari, e la vascolarità polmonare ben rappresentata. (*Per gentile concessione del Prof. Folco Rossi*).

a) La densità capillare (numero di capillari per mm^2 di sezione di tessuto) è costantemente maggiore, in media del 30-50%, nei soggetti allenati rispetto ai sedentari e in questi ultimi tende ad aumentare significativamente dopo un adeguato periodo di allenamento (*fenomeno della capillarizzazione*).

b) L'allenamento è in grado altresì di aumentare la superficie di scambio capillari/fibre muscolari. La distanza capillare-fibra appare in tal modo ridotta e ciò facilita la cessione dell'O_2 e delle sostanze nutritizie veicolate dal sangue alle cellule muscolari.

Aspetti clinici e strumentali del cuore d'atleta

Gli adattamenti morfologici e funzionali del cuore e del circolo descritti nel precedente capitolo si traducono, nella maggioranza dei casi, in significative «alterazioni» del profilo cardiologico clinico e strumentale, il cui insieme costituisce la «*sindrome del cuore d'atleta*». L'importanza, dal punto di vista clinico, della conoscenza dei vari aspetti della sindrome è notevole. Essa consente, infatti, di evitare che anomalie parafisiologiche vengano confuse con aspetti patologici creando così ingiustificate apprensioni ed eccessi nell'approfondimento diagnostico. Tuttavia non bisogna dimenticare che, sia pur raramente, cardiopatie di differenti espressione clinica e gravità possono essere presenti anche in atleti apparentemente sani ed è quindi necessario non incorrere nell'errore opposto, quello, cioè, di considerare ogni anomalia riscontrata in un atleta come dovuta agli effetti dell'allenamento.

1. *Aspetti fisici.* – L'ascoltazione cardiaca di un atleta può presentare alcune peculiarità. I toni cardiaci, particolarmente il I tono, possono apparire di maggiore intensità, anche in relazione alla bradicardia. Il I tono può presentarsi talora sdoppiato, ma tale sdoppiamento è generalmente modesto (inferiore a 30 msec). Il II tono è frequentemente sdoppiato, specie negli atleti più giovani, ma la durata dello sdoppiamento è eccezionalmente superiore a 60 msec ed è sempre presente la variabilità fisiologica dello stesso con gli atti respiratori. Il III e IV tono possono essere ascoltati con maggiore facilità rispetto ai soggetti non allenati. Più frequentemente (40-60%) ciò si realizza per il III tono, specie negli atleti che, per una spiccata bradicardia e una significativa dilatazione ventricolare, presentino un ampio riempimento diastolico. Il IV tono si ascolta più raramente (10-20%) e la sua rilevazione deve quindi sempre sollevare il dubbio di una coesistente patologia cardiovascolare. L'assenza di questa è generalmente indicata dalla mancanza di altri reperti (soffi, alterazioni elettrocardiografiche ed ecocardiografiche) sospetti o francamente anormali.

La radiografia del torace può mostrare, particolarmente negli atleti dediti a s. di resistenza, o aerobici, un ingrandimento dell'area cardiaca con un rapporto cardiotoracico superiore a 0,50 e un cuore spesso dall'aspetto globoso. Può essere presente (v. sopra) un aumento della vascolarità polmonare.

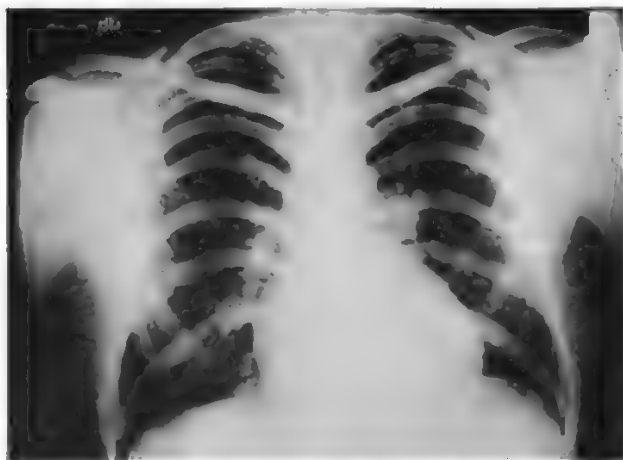
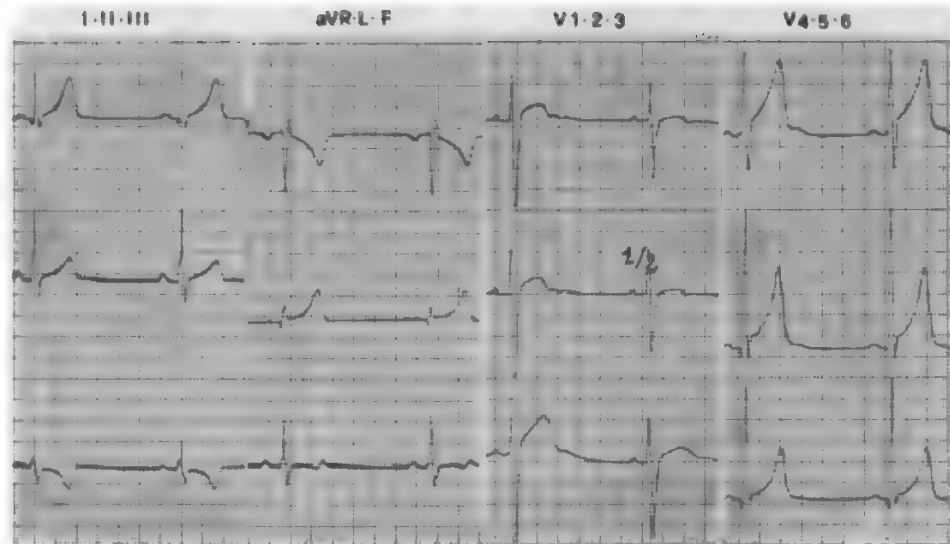
2. *L'elettrocardiogramma.* – L'ECG a riposo dell'atleta mostra frequentemente aspetti peculiari (fig. 8). Essi non sono specifici, nel senso che possono essere riscontrati

Digitized by Google

Fig. 8. ECG a riposo di maratoneta di 22 anni di alto livello. Sono presenti le tipiche alterazioni riscontrabili in questo tipo di atleti: bradicardia sinusale a frequenza 43/min; alti voltaggi del QRS (notare la taratura ridotta nelle derivazioni V1-V3) e delle onde T nelle derivazioni precordiali; sopraslivellamento del tratto ST (ripolarizzazione precoce); onde T negative nella derivazione DIII.

anche in soggetti non allenati, ma, specie quando presenti contemporaneamente, conferiscono all'ECG un aspetto del tutto caratteristico. Le alterazioni possono essere tuttavia distinguibili in 2 grandi categorie: quelle sicuramente riconducibili agli adattamenti morfofunzionali del cuore conseguenti all'allenamento (anomalie fisiologiche) e quelle nelle quali il rapporto con l'allenamento è difficilmente evidenziabile o manca del tutto.

Queste ultime sono ovviamente quelle per le quali si impone più spesso un approfondimento diagnostico differenziale nei confronti di aspetti analoghi riscontrabili in situazioni patologiche.

La *bradicardia sinusale* è l'evenienza più frequente e meglio conosciuta dell'ECG dell'atleta. La sua prevalenza e il suo grado variano moltissimo nelle diverse casistiche di atleti, fino a raggiungere il 100% in gruppi di maratoneti di elevato livello. In una discreta percentuale di casi (10-20%) la bradicardia si associa a un'aritmia sinusale (cioè a una variabilità, battito a battito, della durata del ciclo sinusale) di tipo respiratorio (cioè collegata agli atti del respiro) o non. Non è rara altresì la presenza, nei soggetti con più spiccata riduzione della frequenza sinusale, di battiti o ritmi di scappamento atriale e/o giunzionale, talora nel caratteristico aspetto della dissociazione atrioventricolare isoritmica (fig. 9).

La bradicardia sinusale e le altre aritmie ipocinetiche, che, cioè, comportano una riduzione della frequenza cardiaca, sono attribuibili alla prevalenza del tono vagale indotta dall'allenamento e hanno praticamente sempre un significato fisiologico. Tali alterazioni del ritmo sono rapidamente cancellate dall'esercizio fisico o da qualsiasi manovra, come l'assunzione della posizione eretta, che aumenti in modo rapido la frequenza cardiaca. L'aumento del tono vagale spiega altresì la maggiore frequenza di *disturbi della conduzione atrioventricolare* negli atleti rispetto ai sedentari.

Il *blocco atrioventricolare di I grado* (caratterizzato da una durata dell'intervallo P-R maggiore di 0,20 sec) mostra una prevalenza variabile dal 5 al 7% nelle varie casistiche. Nella popolazione atletica generale (Piovano) esso può essere riscontrato con una frequenza del 7%. Anche in questo caso l'anomalia è più frequente negli atleti dediti a s. aerobici, viene rapidamente cancellata dall'esercizio fisico e ha, pressoché universalmente, significato fisiologico.

Il *blocco atrioventricolare di II grado* con periodismi di Luciani-Wenckebach (blocco atrioventricolare tipo I di Mobitz) è decisamente più raro nella popolazione atletica generale (0,01%) ma, ancora una volta, è più frequente (da 25 a 70 volte, secondo le diverse casistiche) rispetto alla popolazione non allenata, confermando anche in questo caso un rapporto diretto con l'allenamento. Il riscontro di tale turba di conduzione è divenuto molto più frequente con l'avvento dell'elettrocardiografia dinamica. Con tale metodica, episodi di blocco atrioventricolare di II grado sono stati riscontrati in oltre il 30% di atleti (specie corridori di fondo) particolarmente nelle ore notturne, quando la prevalenza del tono vagale è ancora più spiccata.

Anche tale turba di conduzione viene ritenuta espressione delle modificazioni del controllo neurovegetativo del cuore da allenamento e la sua scomparsa durante

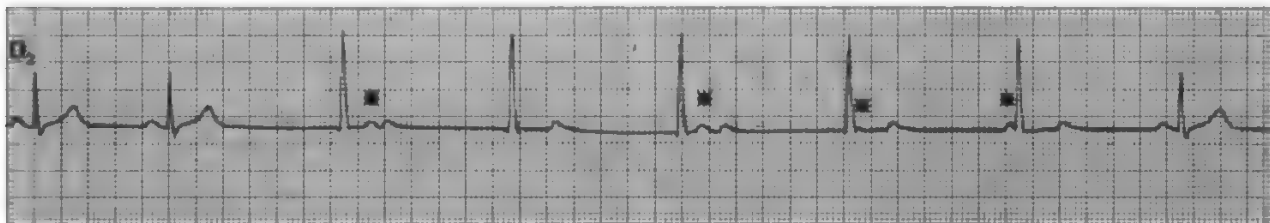



Fig. 9. ECG a riposo (derivazione D2) di un giocatore di basket professionista di 21 anni che mostra un quadro di dissociazione atrioventricolare isoritmica. Quando il ritmo sinusale rallenta, il comando del cuore viene assunto da un ritmo giunzionale che cede poi nuovamente il comando al ritmo sinusale (le onde P non condotte sono indicate dagli asterischi).

Digitized by Google

esercizio fisico, somministrazione di farmaci vagolitici (atropina) o simpaticomimetici (isoproterenolo), ritenuta indicativa della sua innocenza. Studi recenti hanno dimostrato tuttavia (Zeppilli) come ciò non abbia valore assoluto, essendo stati osservati atleti nei quali tali turbe di conduzione presentano carattere di evolutività in senso peggiorativo. Il riscontro di tali anomalie richiede dunque un approfondimento diagnostico maggiore (v. sopra col. 867, *cause cardiovascolari* di inidoneità) e un elemento utile viene ritenuto lo studio del comportamento della turba di conduzione dopo un congruo periodo di disallenamento. *Alti voltaggi del complesso QRS* e dell'*onda T* possono essere riscontrati con relativa facilità.

Essi sono stati a lungo ritenuti espressione dell'ingrandimento volumetrico e dell'aumento di spessore delle pareti cardiache. L'avvento dell'ecocardiografia ha permesso di precisare come tali aspetti, pur indicativi, generalmente, di aumento di volume delle cavità ventricolari e di spessore del setto interventricolare e delle pareti libere, non possano essere considerati del tutto specifici. Numerosi altri fattori, tra i quali la giovane età, la sottigliezza delle pareti toraciche, generalmente maggiore nei maratoneti, nei quali più frequente è il riscontro di alti voltaggi, etc., contribuiscono alla genesi di tali modificazioni elettrocardiografiche. Analogo significato rivestirebbe la presenza di turbe dell'attivazione ventricolare destra di grado minore (cosiddetto «blocco incompleto di branca destra») che rifletterebbero la dilatazione del ventricolo destro.

Alterazioni della ripolarizzazione ventricolare possono essere riscontrate con relativa frequenza, tuttavia assai variabile in base ai criteri di diagnosi e di selezione della casistica.

L'anomalia di più comune riscontro è rappresentata dal *sopraslivellamento del tratto ST* (*sindrome di ripolarizzazione precoce*). Essa è caratterizzata da uno slivellamento concavo in alto dell'ST, più frequentemente osservabile nelle derivazioni precordiali da V2 a V5 e in maggioranza associato a onde T di alto voltaggio. Tale aspetto viene riscontrato in circa il 10% della popolazione atletica generale (Lichtman), ma può essere presente fino al 100% in gruppi selezionati di atleti di resistenza altamente allenati, indicando un rapporto di causa-effetto tra lo stesso e l'allenamento. L'anomalia scompare praticamente sempre durante l'esercizio fisico e ha un significato benigno. Il *sottoslivellamento del tratto ST* è molto meno frequente e il suo significato molto meno indagato. In taluni casi esso è associato ad alterazioni marcate dell'onda T (v. sotto), più spesso in presenza di una significativa ipertrofia delle pareti cardiache e/o del setto interventricolare. L'anomalia può normalizzarsi in corso di esercizio fisico, ma non raramente può, al contrario, accentuarsi imponendo ulteriori approfondimenti diagnostici.

Le *anomalie dell'onda T* sono tra gli aspetti più diffusamente studiati dell'ECG dell'atleta. Se si esamina la popolazione atletica in generale (Venerando), la loro prevalenza non appare molto diversa da quella della popolazione generale apparentemente sana in età giovane (0,5-1%), mentre aumenta significativamente (fino al 10-20%) in gruppi di atleti di elevato livello, ad es. maratoneti e marciatori olimpici (Venerando). Per lungo tempo, tali anomalie sono state considerate un fenomeno strettamente collegato all'allenamento e addirittura indice dello stato di buona o cattiva forma dell'atleta (Plas). Con l'avvento delle moderne metodiche di studio del cuore, ecocardiografia, scintigrafia miocardica, etc., è stato possibile definire con maggiore chiarezza la genesi di tali anomalie in molti casi. Gli studi effettuati su gruppi sufficientemente numerosi di atleti hanno dimostrato che oltre il 50-60% degli atleti con onde T anormali mostra cuori apparentemente sani. In una discreta percentuale di questi atleti è presente un significativo ingrandimento delle camere cardiache e/o un aumento di spessore delle pareti e del setto interventricolare e le alterazioni dell'onda T si associano a modificazioni significative del complesso QRS, aumento di voltaggio e di durata. Tutto ciò indica che, almeno in questi casi, le alterazioni sono di tipo «secondario», cioè conseguenti a ritardi dell'attivazione ventricolare collegati all'ipertrofia cardiaca e quindi ai processi di adattamento del cuore all'allenamento. La variabilità individuale nei vari atleti è tuttavia notevole e ciò lascia pensare che, anche in questo caso, vi possa essere una componente di natura genetica.

Studi ancora più recenti hanno tuttavia dimostrato che in una percentuale non trascurabile di atleti le anomalie dell'onda T possono essere associate ad anomalie di significato non strettamente fisiologico, quali la sindrome ipercinetica cardiaca, la sindrome del prolasso della valvola mitrale, o francamente patologiche (in misura decisamente minore), quali cardiopatie valvolari e miocardiopatie. Poiché molte di queste condizioni possono decorrere in modo asintomatico e consentire anche elevate *performances* atletiche all'individuo affetto, il riscontro di anomalie dell'onda T, specie nelle forme più marcate, impone sempre un approfondimento diagnostico strumentale, in prima istanza un ecocardiogramma mono- e bidimensionale.

Un'*onda U* è presente con relativa frequenza nell'ECG dell'atleta, quasi sempre in concomitanza con una bradicardia significativa. Tale aspetto non sembra avere un significato specifico diverso da quello che ha nel soggetto normale sedentario.

È stato infine segnalato da alcuni studiosi che la durata della sistole elettrica ventricolare (*intervallo QT*), pur se corretta per la frequenza cardiaca (QT corretto o QTc), è significativamente maggiore negli atleti rispetto ai sedentari. Altri studi smentiscono decisamente questo dato: anzi, in soggetti molto bradicardici il QTc può apparire paradossalmente più breve. Ciò probabilmente a causa dell'ipercorrezione effettuata dalla formula di Bazett ($QTc = QT/\sqrt{R-R}$), quella più frequentemente utilizzata allo scopo.

3. *L'ecocardiogramma*. – L'ecocardiografia è oggi la metodica più utilizzata nello studio del cuore degli atleti. Le modificazioni caratteristiche dell'ecocardiogramma negli atleti delle diverse discipline sportive sono state descritte nel paragrafo relativo agli adattamenti cardiocircolatori all'allenamento. In questo paragrafo si farà cenno di alcuni aspetti particolari importanti dal punto di vista clinico. In alcuni atleti, infatti, l'ispessimento delle pareti ventricolari e del setto interventricolare può essere notevole (atleti con ipertrofia cardiaca estrema) presentandosi sia in forma omogenea (simmetrica) sia in forma asimmetrica. In quest'ultimo caso l'ipertrofia è prevalente a carico del setto interventricolare. Generalmente, in oltre il 90% degli atleti lo spessore del setto e della parete libera del ventricolo sinistro non eccede i 15 mm e il rapporto tra i due valori (rapporto S/P) è inferiore a 1,3. Uno spessore del setto interventricolare uguale o superiore a 15 mm è stato riscontrato nel 10% di atleti olimpici di diverse discipline sportive (Spataro) e nella maggioranza dei casi è risultato associato con un rapporto S/P maggiore di 1,3. Tuttavia, un rapporto S/P eccedente il valore suddetto è apparso anche più frequente in altri gruppi di atleti studiati dai diversi AA. (Roeske), ma solo raramente associato con un'ipertrofia così spiccata come quella rinvenuta da Spataro. È oggi dimostrato che questi quadri di *ipertrofia estrema*, simmetrica o asimmetrica, possono essere presenti indistintamente sia in atleti dediti a s. dinamici sia in quelli dediti a s. statici o misti (Menapace) purché l'intensità dell'allenamento sia rag-

guardevole, indicando che, in questi casi, svolge un ruolo più importante la predisposizione genetica dell'atleta piuttosto che il tipo di allenamento. Quale che sia la loro origine, queste varianti estreme del cuore d'atleta ingenerano non pochi problemi diagnostico-differenziali nei confronti di altre cardiopatie, quale quella ipertensiva o la cardiomiopatia ipertrofica, caratterizzate anch'esse da una spiccata ipertrofia del cuore. Al momento attuale si ritiene che alcuni aspetti possano contribuire a rendere più agevole la separazione tra un'ipertrofia di grado estremo, ma pur sempre di natura fisiologica, e un'ipertrofia a genesi patologica. Nella prima, le dimensioni interne della cavità ventricolare sinistra, diastoliche e sistoliche, appaiono aumentate o comunque non ridotte, come invece è tipico, ad es., della cardiomiopatia ipertrofica; gli indici di funzione ventricolare sistolici e diastolici sono normali; infine, nei casi nonostante tutto ancora dubbi, l'ipertrofia mostra una significativa regressione dopo un congruo periodo di disallenamento (almeno 3 mesi).

Altre anomalie ecocardiografiche possono essere riscontrate nell'atleta. È il caso, ad es., della *sindrome del prolasso della valvola mitrale* o, più raramente, delle altre valvole. Essa viene riscontrata nella popolazione atletica generale con una frequenza del 5-10% che può essere ancora più alta (fino al 30-50%: Zeppilli) in atleti con *habitus* corporeo di tipo longilineo ed elevata statura, quali giocatori di basket, pallavolo, saltatori in alto, etc. Tale anomalia non ha alcun rapporto con l'allenamento, cioè non fa parte delle modificazioni adattative del cuore d'atleta, ma deve essere considerata un'anomalia strutturale dell'apparato valvolare su base costituzionale. Nella grande maggioranza dei casi, essa non condiziona l'attitudine allo s. degli atleti portatori; tuttavia, potendosi, pur raramente, osservare anomalie morfologiche e funzionali associate (dilatazione della radice aortica, aritmie, etc.) richiede un particolare approfondimento diagnostico e un'accurata valutazione prognostica in sede di visita di idoneità (v. *controindicazioni allo sport e cause di inidoneità*, col. 866).

Storia naturale del cuore d'atleta

Questo aspetto della trattazione riveste un'importanza fondamentale, non solo dal punto di vista strettamente fisiologico, ma anche e soprattutto dal punto di vista clinico. L'interrogativo fondamentale, da sempre esistente, riguarda il reale significato prognostico a lungo termine delle modificazioni morfologiche e funzionali del cuore dell'atleta sopra descritte: in altri termini, il «destino» cardiovascolare dell'atleta una volta cessato l'allenamento. Questo argomento è oggi più attuale che mai in relazione alla facilità con la quale possono essere seguiti nel tempo e misurati con accuratezza i cambiamenti del cuore durante le varie fasi dell'allenamento e del disallenamento. È oggi dimostrato che le modificazioni di tipo funzionale, ad es. quelle legate al diverso assetto del sistema nervoso autonomo cardiaco, e le alterazioni clinicostrumentali con esse correlate, quali la bradicardia e le turbe della conduzione atrioventricolare, regrediscono con sorprendente rapidità quando l'atleta, spontaneamente o forzosamente (ad es., per traumi di gioco), interrompe la sua attività. Le modificazioni strutturali del cuore, cioè l'aumento di volume delle cavità e di spessore delle pareti, e le alterazioni elettrocardiografiche a esse collegate, quali gli alti voltaggi del QRS e i ritardi dell'attivazione ventricolare destra, regrediscono più lentamente e la loro completa scomparsa può richiedere talora anche anni (Murayama), specie quando l'ex-atleta mantenga un livello di attività fisica significativo.

I dati a disposizione sembrano indicare, dunque, che le modificazioni morfologiche e funzionali che intervengono a seguito dell'allenamento in un cuore sano sono completamente reversibili al cessare dell'attività fisica e non incidono sul futuro cardiovascolare dell'atleta. La loro maggiore o minore velocità di regressione appare in relazione al grado precedentemente raggiunto, sicché la completa reversibilità degli adattamenti può richiedere anni nei cuori maggiormente ingranditi. La mancata regressione o l'accentuazione delle anomalie cliniche e strumentali deve quindi suggerire la coesistenza o il sopravvenire con l'età di fenomeni patologici.

Bibliografia

Badeer H. S., *Sports Cardiology*, 1980, Gaggi, Bologna, p. 3.
Ekblom P., *J. Appl. Physiol.*, 1968, **25**, 619.
Frick H., *Cardiologia*, 1967, **51**, 46.
Grossman W., *J. Clin. Invest.*, 1975, **56**, 56.
Heiss H., *Sports Cardiology*, 1980, Gaggi, Bologna, p. 13.
Hollmann W., *Körperliches Training als Prävention von Herze Kreislauf-Krankheiten*, 1965, Hippokrates, Stuttgart.
Huston T. P., *N. Engl. J. Med.*, 1985, **4**, 24.
Keul J., *Muscle Metabolism During Exercise*, 1977, Plenum, New York.
Medved R., *Lijec. Vjesn.*, 1964, **86**, 843.
Menapace F. J., *Med. Sci Sports Exerc.*, 1982, **14**, 72.
Morganroth J., *Ann. Intern. Med.*, 1975, **82**, 521.
Murayama M., *Sports Cardiology*, 1980, Gaggi, Bologna, p. 401.
Pelliccia A., Venerando A., *Fisiopatologia dello sport*, 1986, Masson Italia, Milano.
Piovano G., *Sports Cardiology*, 1980, Gaggi, Bologna, p. 625.
Plas F., *Cardiologie du sport*, Baillere, Paris.
Reindell H., *Herz, Kreislauferkrankungen und Sport*, 1960, Bart, München.
Roeske W., *Circulation*, 1976, **53**, 286.
Roskamm H., *Med. Welt*, 1964, **41**, 217.
Rost R., *Elektrokardiographie in der Sport Medizin*, 1980, Thieme, Stuttgart.
Rost R., *Int. J. Sports Med.*, 1983, **4**, 147.
Spataro A., *Int. J. Sports Cardiol.*, 1986, **2**, 23.
Tipton C., *Am. J. Physiol.*, 1965, **208**, 485.
Venerando A., *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 1979, **19**, 107.
Venerando A., Zeppilli P., *Cardiologia dello sport*, 1982, Masson Italia, Milano.
Zeppilli P., *Am. Heart J.*, 1980, **100**, 213; 281.
Zeppilli P., *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 1981, **21**, 299.
Zeppilli P., *Int. J. Sports Cardiol.*, 1984, **1**, 41.
Zeppilli P., *Med. Sport*, 1984, **37**, 293.

PAOLO ZEPPILLI

SPORT E PATOLOGIA CARDIACA NON ARITMICA

SOMMARIO

Introduzione

Le diverse forme di attività sportiva vengono attualmente praticate da un sempre più vasto settore della popolazione, fisicamente non sempre idonea, se non addirittura portatrice di patologie misconosciute. In realtà l'attività fisica può essere svolta a diversi livelli che comportano differente impegno fisico e psichico: sportivo agonistico; sportivo ludico; di mantenimento; riabilitativo.

È importante ai fini della concessione dell'idoneità da parte del medico sportivo la distinzione se trattisi di attività di tipo ludico o agonistico.

È certo che questi due livelli di attività fisica presenta-

Digitized by Google

no margini molto sfumati e una ampia zona di sovrapposizione, ma ciò che li differenzia, non è tanto l'impegno fisico, che nelle attività ludiche può essere notevole al pari di quelle agonistiche, quanto l'intensità e la frequenza degli allenamenti, sempre molto pesanti, e lo stress psicoemòtivo della competizione. Altro fattore che può influenzare, a volte in maniera decisiva, il giudizio di idoneità è il passato sportivo del soggetto in esame: infatti, diverso è l'impegno determinato dallo svolgere un'attività sportiva iniziata in età giovanile da quello richiesto per il suo apprendimento in età adulta e, in più, con alterazioni che possono limitare le capacità funzionali.

L'attività sportiva di tipo ludico, e in particolari casi anche agonistica, può essere permessa in presenza di cardiopatia dopo una accurata valutazione etiologica, emodinamica e funzionale. Per i criteri di valutazione delle cardiopatie acquisite e congenite, occorre far sempre riferimento all'esame emodinamico, che ancor oggi è quello che permette il miglior giudizio quantitativo dell'impegno cardiaco.

Nei casi in cui tale accertamento cruento non si ritenga necessario, è possibile impiegare metodiche incruente che hanno un buon indice di sensibilità (ecocardiografia, poligrafia, metodiche radioisotopiche, ergometria, elettrocardiografia dinamica).

Nel permettere un'attività sportiva a un soggetto affetto da cardiopatia, Masini propone queste indicazioni:
saggiare le capacità funzionali individuali;
controllare il soggetto durante l'attività;
permettere i giochi solo dopo allenamento;
evitare s. di gruppo;
evitare s. con componente statica;
evitare attività di tipo competitivo;
evitare attività in condizioni sfavorevoli (dopo i pasti, con clima non idoneo etc.).

V. anche sopra: *controindicazioni allo sport e cause di inidoneità* (col. 866); *sport come profilassi e terapia* (col. 876).

Cardiopatie congenite

Sono, nella maggior parte dei casi, diagnosticate in età pediatrica, ma è possibile il loro riscontro nell'adulto, soprattutto per le forme non complesse, spesso paucisintomatiche e compatibili con una lunga sopravvivenza.

Le *forme cianogene* controindicano in maniera assoluta qualunque impegno fisico a causa dell'aumentata richiesta di ossigeno che si determinerebbe in tali soggetti già desaturati, e inoltre per la possibilità di insorgenza di gravi crisi anossiche.

Le *forme non cianogene* possono essere distinte in forme con: *a*) cortocircuito sinistro-destro; *b*) ostruzione all'efflusso; *c*) rigurgito.

a) *Forme con shunt sinistro-destro* (*difetto interatriale, difetto interventricolare, dotto di Botallo pervio*). – In tali forme, importante è conoscere l'entità dello *shunt* e le pressioni polmonari. È ammessa attività sportiva di tipo ludico solo se: il rapporto portata polmonare/portata aortica è inferiore a 1,5; se le pressioni polmonari, la volumetria cardiaca e l'ECG sono normali; se non vi sono turbe del ritmo a riposo, durante e dopo sforzo. Anche dopo la correzione chirurgica potrà essere permessa attività fisica purché non siano presenti ipertensione polmonare, cardiomegalia e aritmie; particolare attenzione va posta a eventuali disfunzioni del nodo del seno e a blocchi atrioventricolari secondari.

A correzione chirurgica avvenuta, la ripresa è migliore nel difetto interatriale e nel dotto di Botallo, rispetto al difetto interventricolare, nel quale la ventricolotomia e la successiva sutura potrebbero, in teoria, compromettere la *performance* ventricolare.

b) *Forme con ostruzione dell'efflusso* (*stenosi polmonare, coartazione aortica*). – Nella *stenosi polmonare* il parametro che permette di valutare l'entità della stenosi è rappresentato dal gradiente sistolico tra ventricolo destro e arteria polmonare. Gradienti a riposo inferiori a 25-30 mmHg, e non superiori a 50 mmHg sotto sforzo, sono indicativi di lieve stenosi: in tal caso il paziente potrà effettuare attività fisica con modesto impegno cardiocircolatorio.

Dopo la correzione chirurgica, bisogna distinguere 2 diverse situazioni. Se l'anello valvolare è normale, l'intervento consiste nella sola commissurotomia, che provoca, in genere, una modesta insufficienza valvolare, compatibile con attività di tipo ludico. Se, invece, l'anello valvolare è piccolo e si ha ipertrofia infundibolare marcata, occorre incidere e mettere un *patch* per allargare il canale di efflusso, con conseguente marcata insufficienza valvolare che provoca sovraccarico di volume del ventricolo destro. In questi casi l'attività sportiva andrà evitata.

Nella *coartazione aortica*, elementi importanti da valutare sono la pressione arteriosa, che non deve superare a riposo i 180/100 mmHg e l'assenza di danni d'organo. Solo in questi casi al paziente potrà essere consigliata attività fisica a modesto impegno cardiocircolatorio, evitando attività con prevalente componente isometrica ed eseguite con le sole braccia. Andranno altresì evitati s. traumatici che potrebbero causare una rottura aortica. Importante è la precocità della correzione chirurgica: questa permette di evitare i danni d'organo conseguenti all'ipertensione arteriosa ed eventuali dilatazioni aneurismatiche a carico dei vasi cerebrali, nonché di normalizzare i valori pressori, tanto più difficilmente quanto più tardi si effettui la correzione. I parametri da valutare dopo l'intervento sono la eventuale persistenza del gradiente transaortico a riposo e sotto sforzo, la pressione arteriosa a riposo e la presenza o meno di danno d'organo. L'attività fisica e sportiva potrà essere concessa se, oltre all'assenza di danno d'organo, sia presente una pressione arteriosa normale a riposo e il gradiente transaortico sotto sforzo si mantenga al di sotto dei 25 mmHg.

c) *Forme con rigurgito*. – Tra queste possiamo considerare il *prolasso della mitrale*, che rappresenta una patologia abbastanza frequente (5% della popolazione). In questa cardiopatia vanno valutati due diversi aspetti: la possibilità di insorgenza di aritmie e l'entità del rigurgito mitralico. Per valutare l'aspetto aritmico della sindrome, è necessaria l'esecuzione di test ergometrici massimali, ripetuti con sistemi di carico diversi e registrazione di un ECG dinamico secondo Holter, preferibilmente protratto per 24-48 h. Se durante o dopo sforzo si ha comparsa di aritmie o un loro incremento e se l'Holter rivela aritmie ventricolari appartenenti alla 3ª-4ª-5ª classe Lown, andrà evitata ogni attività sportiva, anche di tipo ludico.

Per quello che riguarda l'entità del rigurgito mitralico, si regolerà il giudizio in maniera analoga a quanto si dirà per l'insufficienza mitralica acquisita.

Vanno inoltre sempre escluse possibili patologie associate, quali la sindrome di Marfan, le cardiomiopatie e la cardiopatia ischemica, che spesso, in corso di prolasso della mitrale, è simulata dalla presenza di precordialgie e turbe della ripolarizzazione ventricolare nell'ECG.

I soggetti con *sindrome di Marfan* devono evitare attività fisiche a impegno cardiocircolatorio medio ed elevato. Solo se non presentano dilatazione aortica e rigurgito mitralico possono praticare attività a bassissimo impegno cardiocircolatorio.

I pazienti con *tetralogia di Fallot* corretta chirurgicamente possono praticare attività fisica a basso impegno cardiocircolatorio solo se una valutazione emodinamica postintervento evidenzia una pressione ventricolare destra sistolica inferiore a 40 mmHg e una telediastolica ventricolare destra inferiore a 8 mmHg. Non devono essere presenti *shunts* destro-sinistri e un eventuale *shunt* sinistro-destro superiore a 1,5. Con l'esercizio fisico, la frequenza cardiaca non deve superare i 120 battiti/min e la pressione ventricolare destra sistolica non deve superare i 70 mmHg; non devono inoltre comparire aritmie cardiache. Infine all'esame radiografico del torace e all'esame ecocardiografico effettuato in M e B-*mode* il cuore deve avere una normale volumetria e una normale funzionalità.

Valvulopatie

Possono essere congenite o, più frequentemente, acquisite, conseguenti a endocardite reumatica o infettiva; occorre distinguere le diverse situazioni a seconda del vizio prevalente.

Stenosi mitralica

In tale vizio è importante conoscere la pressione polmonare sia a riposo che durante lo sforzo. Solo quando la pressione polmonare sia normale, il ritmo sia sinusale e sotto sforzo non si abbia ecccessivo incremento della frequenza cardiaca e/o comparsa di aritmie, si potranno autorizzare attività sportive a scarso impegno cardiocircolatorio.

Questi criteri restano validi dopo intervento di commissurotomia. D'altra parte andranno evitati s. a medio ed elevato impegno cardiocircolatorio, perché in questi soggetti si ha tendenza alla tachicardia, a riposo e, soprattutto, durante sforzo. Ciò è dovuto al fatto che l'unico modo di incrementare la portata cardiaca è dato dall'aumento della frequenza cardiaca, poiché il riempimento diastolico, e quindi la gettata sistolica, non possono ulteriormente aumentare a causa del restringimento valvolare.

L'incremento della frequenza cardiaca è inoltre particolarmente svantaggioso nella stenosi mitralica in quanto il gradiente atrioventricolare è inversamente proporzionale al tempo di riempimento diastolico.

Dopo l'intervento di sostituzione valvolare le pressioni polmonari, anche se elevate prima dell'intervento, tendono a ridursi, a differenza dei vizi congeniti; una nuova valutazione di tali valori sarà indispensabile per poter consigliare o meno al paziente una certa attività fisica.

Di regola, in questi pazienti il ventricolo sinistro è piccolo e presenta in genere una buona funzionalità, tale da poter permettere una normale attività fisica.

La presenza di aritmie, prevalentemente sopraventricolari (extrasistolia, fibrillazione atriale), a riposo e/o durante sforzo, rappresenta invece frequentemente un fattore negativo per lo svolgimento di attività sportive.

Stenosi aortica

In presenza di questo vizio l'elemento più importante è rappresentato dal gradiente sistolico attraverso la valvola stenotica, cui deve aggiungersi la valutazione funzionale durante sforzo.

Una controllata attività sportiva a basso impegno cardiocircolatorio può concedersi solo se si rilevino un gradiente sistolico inferiore a 30 mmHg, l'assenza di sintomi (sincope, angina, dispnea), e quando la prova da sforzo non riveli uno scarso incremento della pressione arteriosa con l'aumentare della frequenza cardiaca, segni elettrocardiografici di ischemia, bassa *performance* denunciata da un modesto consumo di ossigeno. Nonostante quanto detto, la stenosi aortica rimane un vizio ad alto rischio; sono stati infatti segnalati casi di morte improvvisa anche in aortici con gradiente inferiore a 30 mmHg. Dopo l'intervento di sostituzione valvolare il gradiente tende a scomparire quasi completamente se la protesi è di dimensioni adeguate; il ventricolo sinistro, se l'intervento è eseguito precocemente, presenta una normale volumetria, mentre la massa ventricolare aumentata tende a ritornare nella norma entro 2 anni dall'intervento, con conseguente miglioramento della sua *compliance*. Pertanto, come per la stenosi mitralica, il ventricolo sinistro può avere una buona funzionalità, tale da non costituire un fattore limitante per lo svolgimento di attività fisica. Importanti sono la valutazione di aritmie a riposo e durante sforzo e la comparsa di segni elettrocardiografici di ischemia.

Insufficienza mitralica e aortica

I parametri da prendere in esame sono: la volumetria cardiaca (radiografia telecuore, ECG, ecocardiogramma), la funzionalità ventricolare sinistra (ecocardiogramma in B-*mode*, angiocardiografia con radionuclidi e con mezzo di contrasto), la tolleranza allo sforzo (maschi 180W, femmine 120W), la presenza di aritmie e di alterazioni ischemiche a riposo e durante sforzo.

Grazie all'angiocardiografia con radionuclidi, sotto sforzo, si è visto che nell'insufficienza aortica si può avere una riduzione del rigurgito per riduzione delle resistenze periferiche e accorciamento del tempo di diastole, e nell'insufficienza mitralica ugualmente una riduzione del rigurgito per riduzione delle resistenze periferiche, con conseguente aumento della portata cardiaca in entrambe le valvulopatie. Tuttavia, nonostante questo, nell'insufficienza aortica e nell'insufficienza mitralica è buona norma evitare attività fisiche a elevato impegno cardiocircolatorio.

Dopo l'intervento di sostituzione valvolare la ripresa funzionale del ventricolo sinistro è migliore nell'insufficienza aortica. Nell'insufficienza mitralica, invece, prima dell'intervento si può avere un'apparente buona *performance* ventricolare sinistra (stessi volume telesistolico, gittata sistolica e frazione d'eiezione), pur avendo una ridotta contrattilità. Questa ridotta contrattilità si fa però risentire sfavorevolmente dopo l'intervento di sostituzione valvolare. Infatti, l'eliminazione del rigurgito mitralico fa sì che il ventricolo sinistro non possa ridurre precocemente il suo volume telediastolico, così che lo stress sistolico necessario per aprire la valvola aortica diventa abnormemente elevato e può eccedere la capacità contrattile della fibra. Ne può derivare un grave stato di bassa portata.

Già dopo 3-6 mesi dall'intervento, frequente è il riscontro di marcata riduzione del ventricolo sinistro in pazienti con pregressa insufficienza aortica, mentre tale riscontro è più raro in pazienti con pregressa insufficienza mitralica, specie se operati tardivamente (volume telesistolico tra 30 e 60 ml/m^2).

In conseguenza di tali adattamenti fisiologici, a parità di volumetria cardiaca, al paziente con protesi aortica potrà essere concessa un'attività sportiva a maggior impegno circolatorio che non a quello con protesi mitralica.

Discordanti sono i pareri per quanto riguarda l'attività fisica che può svolgere un paziente portatore di *protesi valvolare*. Da una parte ci sono elementi a favore, quali la sempre maggior precocità dell'intervento cardiochirur-

gico in cuori con volumetria e funzionalità ancora pressoché normali e protesi valvolari tecnicamente migliori sia come funzionalità (assenza di gradienti, flussi centrali, minor inerzia dell'elemento mobile) che come struttura (minor usura e malfunzionamento).

Elemento sfavorevole è invece la terapia anticoagulante, che rappresenta una controindicazione a tutte quelle attività fisiche che comportino rischio di traumatismo. Si è inoltre visto che, per frequenze cardiache superiori a 120-130 battiti/min, la portata cardiaca si incrementa meno che nel soggetto normale e il gradiente transvalvolare aumenta in maniera anomala.

Infine, resta il dubbio che l'aumento della frequenza cardiaca legato all'attività fisica possa aumentare l'emolisi e che le bioprotesi sottoposte a frequenze cardiache elevate vadano più o meno facilmente incontro a calcificazione.

Malattie del miocardio

Nelle *miopericarditi acute*, durante la fase acuta della malattia non è possibile alcuna attività fisica. Solo a guarigione avvenuta e dopo un adeguato periodo di convalescenza (non meno di 1 anno), quando tutti i parametri clinici, ematochimici e strumentali documentino una completa *restitutio ad integrum*, potrà riprendersi l'attività sportiva. In particolare, assumono notevole importanza l'ecocardiografia per la valutazione della volumetria, della funzionalità miocardica e l'elettrocardiografia dinamica (Holter).

La ripresa dell'attività, comunque, va sempre fatta gradatamente e con periodici controlli.

È da ricordarsi che in alcuni casi di morte improvvisa da s., all'esame autoptico si sono repertati segni di miocardite decorsa silentemente.

Ai portatori di *cardiomiopatia dilatativa*, quali che siano la fase della malattia e le condizioni funzionali del soggetto, deve essere proibita ogni attività sportiva.

Ciò vale anche per la *cardiomiopatia ipertrofica* considerando anche che tale anomalia cardiaca peggiora con l'attività fisica ed è risultata essere una delle principali cause di morte improvvisa negli atleti.

Scompenso cardiaco

Una condizione di insufficienza cardiaca, acuta o cronica, manifesta o evidenziata con test da sforzo controindica sempre e comunque il prosieguo di qualsiasi attività sportiva. Una volta regredito lo stato di scompenso cardiaco, i pazienti andranno sottoposti alle più complete indagini strumentali (ECG, ecocardiogramma, scintigrafia radioisotopica, angiografia con esame emodinamico) prima di poter riprendere anche ridotte attività sportive.

Ipertensione arteriosa sistemica

L'*ipertensione arteriosa sistemica* è rara nell'atleta, specie nella forma cosiddetta essenziale.

È stato ampiamente dimostrato che nell'iperteso una attività fisica di tipo prevalentemente aerobico, dinamico, mai isometrico e che non raggiunga i livelli fisici e psichici dell'agonismo, ha effetto benefico, portando a una progressiva diminuzione dei valori pressori, per un adattamento stabile del sistema cardiocircolatorio, in particolare per diminuzione delle resistenze vascolari periferiche.

I criteri generali per concedere l'idoneità in caso di ipertensione arteriosa essenziale o secondaria, si basano sulla classificazione in stadi dell'ipertensione in rapporto al danno d'organo (tab. IX).

TAB. IX. CLASSIFICAZIONE DEI DIVERSI GRADI DELL'IPERTENSIONE

Stadio I	assenza di segni obbiettivi di alterazione d'organo
Stadio II	presenza di uno dei seguenti segni: ipertrofia ventricolare sinistra comunque rilevata retinopatia di I-II grado proteinuria e/o aumento della creatininemia
Stadio III	sono presenti segni e sintomi conseguenti alla lesione di più organi secondaria alla ipertensione: cuore: scompenso ventricolare sinistro cervello: emorragie, encefalopatia ipertensiva occhio: retinopatia di III e IV grado

Agli ipertesi del II e III stadio va proibita ogni attività sportiva, sia di tipo ludico che di tipo agonistico.

Può essere concessa o anche consigliata, sotto controllo medico, in associazione alla terapia farmacologica, un'attività fisica esclusivamente aerobica, moderata e personalizzata, volta al miglioramento della funzione muscolare e osteoarticolare senza impegno eccessivo della funzione cardiovascolare.

L'idoneità alle attività di tipo ludico in caso di ipertensione essenziale è concessa se l'ipertensione arteriosa è al I stadio e la PA < 200/100 mmHg a riposo e < 230/115 mmHg sotto sforzo (con o senza terapia), esclusi gli s. a prevalente componente isometrica o eseguiti con le sole braccia.

Se trattasi di ipertensione secondaria l'idoneità è concessa se la malattia di base non è di per sé causa di inidoneità e l'ipertensione presenta le caratteristiche sopraddette. La coartazione aortica non corretta, con valori pressori a riposo > 180/100 mmHg, controindica qualsiasi attività sportiva.

Per le attività di tipo agonistico l'idoneità è concessa in caso di ipertensione essenziale al I stadio con valori < 170/100 mmHg a riposo e < 230/115 mmHg sotto sforzo, esclusi gli s. con prevalente componente isometrica.

Se si tratta di ipertensione secondaria l'idoneità è concessa se la malattia di base è guarita chirurgicamente o farmacologicamente e l'ipertensione presenta le caratteristiche sopraddette.

La coartazione aortica corretta chirurgicamente con gradiente residuo sotto sforzo > 25 mmHg controindica l'attività agonistica.

Altro elemento importante nella valutazione dell'iperteso è il comportamento dei valori pressori dopo sforzo massimale: il ritorno ai valori basali deve avvenire in 4-6 min.

Cardiopatia ischemica

La *cardiopatia ischemica* acuta, che si manifesta come infarto o angina a riposo o instabile, controindica qualsiasi tipo di attività sportiva, e impegno fisico in generale; ma le condizioni di cardiopatia ischemica cronica, o di angina da sforzo (a soglia non bassa) o di cardiopatia postinfartuale asintomatica, in buon compenso, possono trovare nell'esercizio fisico individualizzato e controllato un'efficace terapia riabilitativa e di prevenzione secondaria.

Dopo un'attenta valutazione funzionale, con prove strumentali (ecocardiogramma, ECG dinamico) anche da sforzo, e preferibilmente durante l'esercizio che si inten-

Digitized by Google

de praticare, si può concedere l'idoneità sportiva per attività a basso impegno cardiocircolatorio (come *footing*, golf, giardinaggio, nuoto ricreativo, bocce, birilli, marcia, ciclismo in piano, sci, equitazione) in soggetti già abili in tali s., senza spirito agonistico, ma a solo fine ricreativo ed educativo, particolarmente nei soggetti più giovani.

In particolare per la riabilitazione del postinfartuato la scelta del programma di esercizio fisico va fatta tenendo presente che, in generale, l'attività deve essere *dinamica*, perché l'esercizio isometrico porta a pericolosi incrementi di pressione arteriosa. La *gradualità* dell'incremento dell'attività programmata è legata alla correlazione, importante più che mai nei cardiopatici, con i livelli di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa, che non devono mai elevarsi sino a condizionare l'insorgenza di sintomi. Infine, i pazienti devono essere educati al miglior *autocontrollo* (PA e polso) e istruiti sia sul tipo di esercizio, che su come affrontare eventuali emergenze. Una sensazione di stanchezza, per es., che si faccia spiacevole o continui all'indomani dell'esercizio, è indicazione a una revisione del programma (v. RIABILITAZIONE, *riabilitazione cardiologica*, XIII, 1270).

V. anche sopra: *sport come profilassi e terapia* (col. 876).

Bibliografia

Atti Giornate Umbre Medicina dello Sport 1979-1986, Ed. Regione Umbra.
Cardiovascular Abnormalities in the Athlete: Recommendations Regarding Eligibility for Competition, in *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1985, **6**, 6.
Idoneità cardiovascolare ed attività sportiva, in *G. Ital. Cardiol.*, 1985, **15**, 11.
Rulli V., Vajola S. F., *Sport Activity and Cardiovascular Diseases*, 1986, Pozzi, Roma.
The Committee on Exercise: *Exercise Testing and Training of Individuals with Heart Disease or at High Risk for Its Development, A Handbook for Physicians*, 1975, American Heart Association, Dallas.
Venerando A., Zeppilli P., *Cardiologia dello sport*, 1982, Masson, Milano.

PASQUALE SOLINAS, ANTONIO NOTARISTEFANO
E FRANCESCO ASCANI

SPORT E PATOLOGIA CARDIACA ARITMICA

SOMMARIO

Introduzione

Il riscontro di una manifestazione aritmica in un soggetto praticante s. comporta una serie di conseguenze legate, da un lato, alla responsabilità medicolegale, dall'altro alla valutazione degli effetti sulla *performance* atletica e/o del rischio per il proseguimento dell'attività sportiva.

Sul piano medicolegale deve essere valutata la possibile ripercussione dell'aritmia nel contesto dell'attività sportiva del soggetto, in quanto eventuali danni fisici, a sé o ad altri, acuti o evolutivi, devono essere previsti con precisione.

Dal punto di vista emodinamico, le aritmie, particolarmente quando compaiano in rapporto allo sforzo, possono indurre, per altissima frequenza ventricolare e/o asincronismo elettrico o estremo rallentamento cardiaco, ripercussioni generali che nello sportivo interessano soprattutto il rendimento atletico.

Particolarmente importante è l'aspetto «rischio», intendendo come tale la possibilità che l'aritmia induca gravi conseguenze fino all'*arresto cardiaco* e alla *morte improvvisa* in occasione del gesto atletico o immediatamente dopo di esso. Ai fini di questa presentazione ci sembra particolarmente indicato discutere il problema con particolare riguardo a quest'ultimo aspetto, anche perché attualmente si sono fatti buoni passi nella conoscenza dei meccanismi aritmogeni legati allo s. e delle modalità da seguire per identificarli.

Inquadramento fisiopatologico

Ai fini classificativi generali, le aritmie sono suddivise in forme ipercinetiche e forme ipocinetiche in rapporto al meccanismo elettrogenetico fondamentale che le caratterizza, identificando sede di origine, conseguenze sul grado di sincronizzazione o desincronizzazione dell'attività elettrica della camera cardiaca ove esse si realizzano, meccanismi patogenetici, con particolare riguardo a quelli identificabili clinicamente, quali il rientro, l'attività focale, la depressione parziale o totale della diffusione dello stimolo, le caratteristiche dei centri *pacemakers* di sostituzione.

Nello sportivo possono realizzarsi molte forme di aritmie iper- e/o ipocinetiche.

1) *Aritmie ipocinetiche*, che possono chiamarsi «fisiologiche» in quanto legate a fenomeni neurovegetativi di adattamento conseguenti all'allenamento atletico intenso, allo s. specifico e a condizioni costituzionali. Esse riguardano la *funzione del nodo del seno* e sono rappresentate da bradicardia sinusale, anche marcatissima, blocco senoatriale di II e III grado e la *conduzione atrioventricolare* a livello nodale. Questo fenomeno si quantifica, in elettrocardiografia clinica, in un rallentamento o interruzione della conduzione atrioventricolare «prehissiana», cui corrispondono, sull'ECG di superficie, un blocco atrioventricolare di I grado, anche molto prolungato e un blocco atrioventricolare di II grado, per lo più di tipo periodico (Luciani-Wenckebach), più raramente e occasionalmente di tipo «avanzato». Queste alterazioni ipocinetiche della eccitoconduzione, secondarie all'adattamento sportivo, si comportano in modo tipico riducendosi e/o scomparendo durante l'attività fisica a livelli individuali di aumento della frequenza cardiaca, cioè, dal punto di vista elettrofisiologico, in rapporto ad «accorciamento» critico del ciclo cardiaco. Nel tempo, queste alterazioni ipocinetiche tendono a scomparire con la sospensione dell'attività sportiva e, in pratica, con la riduzione del grado di allenamento. In casi particolari, soprattutto in soggetti che continuano intensa attività atletica oltre i 40 anni, possono realizzarsi quadri di vera malattia aritmica atriale con possibili complicanze tromboemboliche.

Dal punto di vista diagnostico, le tipiche aritmie ipocinetiche dell'atleta vanno differenziate da forme analoghe su basi patologiche, espressione di un vero disturbo organico dell'eccitoconduzione in fase iniziale o conclamata.

2) *Aritmie occasionali*, quali si possono riscontrare nel soggetto normale come, ad es.: aritmia sinusale, battiti ectopici sopraventricolari e ventricolari non complessi, episodi di tachicardia parossistica sopraventricolare da rientro, momenti di tachicardia ventricolare lenta, etc. Nello sportivo, comunque, anche le aritmie più benigne meritano un momento di attenzione diagnostica date le implicazioni prognostiche medicolegali.

3) *Situazioni aritmiche «patologiche»*, per lo più rappresentate da aritmie ipercinetiche e/o iper-ipocinetiche che possono essere espressione di un complesso aritmogeno, primario o su base organica, che passa sotto il termine di «cardiopatia aritmogena silente dell'atleta». Que-

sta denominazione comprende una serie di alterazioni cardiache il cui denominatore comune è costituito dall'assenza o scarsità di sintomatologia soggettiva e di compromissione della *performance* atletica cui fa contrasto una potenzialità aritmogena tale da estrinsecarsi in aritmie ipercinetiche e/o ipocinetiche di vario grado di severità, fino ad arrivare, in casi particolari, alla destabilizzazione elettrica, anche mortale. Trattasi di situazioni potenzialmente pericolose di solito ignorate in quanto l'assenza di ripercussioni sul rendimento fisico consente al soggetto di praticare lo s., anche ad alto livello, fino al momento in cui compaiono le manifestazioni aritmiche.

Sul piano operativo, di fronte a un atleta con aritmie, sospette o documentate, di una certa importanza si deve sistematicamente:.

a) escludere, con le metodiche diagnostiche attualmente a disposizione, la presenza di una cardiopatia organica e/o elettrica sottostante;

b) prevedere le eventuali conseguenze dell'aritmia sulla *performance* atletica, ma soprattutto intuirne il comportamento ai fini del rischio che, per passaggio ad altra aritmia più grave, può incorrersi durante il gesto atletico. Come tale si intende lo spazio temporale che precede, accompagna e segue l'attività fisica, momenti nei quali, soprattutto gli ultimi due, possono verificarsi le peggiori conseguenze aritmiche.

Ai fini pratici va ricordato come i principali gruppi morbosi ai quali si fa attualmente risalire il rischio per aritmie severe dell'atleta sono: *a*) *anomalie coronariche*, intese come *aterosclerosi coronarica ostruttiva*, che può essere riscontrata in atleti di tutte le età ma particolarmente in quelli che hanno superato i 35-40 anni, o come anomalie costituzionali di origine o di decorso; *b*) *cardiomiopatia ipertrofica*, comprendente la forma «asimmetrica», ostruttiva e non, e forme settoriali, nella quale il *disarray* miocardico costituisce un tipico substrato di alta irritabilità ventricolare con grande incidenza di manifestazioni aritmiche ipercinetiche «maggiori»; *c*) *malattia aritmogena del ventricolo destro*, complesso sindromico, spesso di difficile identificazione con le comuni metodiche diagnostiche, che si accompagna tipicamente ad aritmie ipercinetiche ventricolari con morfologia tipo blocco di branca sinistro (data la sede di origine nel ventricolo destro), sino alla tachicardia ventricolare non sostenuta e sostenuta (figg. 10 e 11); *d*) *prolasso valvolare mitralico* soprattutto quando si accompagna a familiarità per morte improvvisa giovanile, ad associazione con compromissione plurivalvolare (tricuspidale) o ad associata cardiomiopatia anche sfumata. In questi casi è necessaria un'accurata indagine aritmologica che permetta di escludere la presenza di aritmie a rischio, spesso evidenti in momenti di importante stress psicofisico (figg. 12 e 13); *e*) *miocarditi*, soprattutto nelle loro manifestazioni cliniche subacute e croniche, spesso silenti, nelle quali momento etiologico iniziale può essere stato un insulto infettivo, spesso virale, di difficile riconoscimento in fase acuta e di individuazione posteriore spesso solo presuntiva. È nostra convinzione che l'incidenza di questa forma sia più elevata di quanto ritenuto in passato e che possa essere la causa di aritmie sia atriali che ventricolari considerate *sine materia*.

Accanto alle forme aritmiche ipercinetiche, interpretabili, alla luce delle moderne metodiche diagnostiche, come corredo di vere cardiopatie organiche dell'atleta, si colloca un altro gruppo di *situazioni aritmiche primarie* il cui riconoscimento condiziona, in alta percentuale di casi, la prosecuzione dell'attività sportiva. Tali forme, accomunate dall'assenza di un substrato di vera cardiopatia

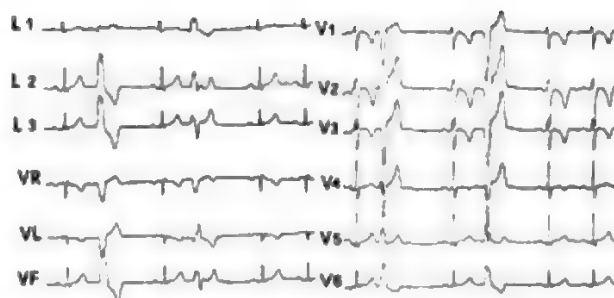



Fig. 10. Tipico esempio di cardiopatia silente nell'atleta (18 anni), malattia aritmogena del ventricolo destro (ARVD: *Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia*) in nuotatore di alte prestazioni. ECG su dodici derivazioni: presenza di caratteristici battiti ectopici ventricolari con morfologia a blocco di branca sinistro e deviazione assiale destra per origine dal corso di efflusso del ventricolo destro. Caratteristiche onde T negative da V1 a V4. (L 1, L 2, L 3 = D I, D II, D III). (*Da Furlanello et al.*, *1986*).

sono: *a*) *sindromi da QT lungo congenito*, in cui le aritmie ipercinetiche ventricolari gravi, e spesso imprevedibili nelle loro drammatiche conseguenze, sono riconducibili a un'anormalità dell'innervazione simpaticocardiaca; *b*) *preeccitazione cardiaca*: presenza di un collegamento atrioventricolare abnorme su base congenita, che può condizionare, quando capace di elettroconduzione ad altissima frequenza, aritmie ventricolari maligne spesso fatali anche al primo verificarsi.

Infine, nelle *situazioni aritmiche apparentemente primarie* coesistono manifestazioni ipercinetiche e ipocinetiche con o senza evidente reciproco nesso causale. Trattasi di un insieme complesso ancora non ben definito, con un chiaro andamento progressivo che appare inquadrabile nell'ambito di alterazioni regressive di varia natura (displastica, infiammatoria, degenerativa) della struttura di eccitoconduzione dell'apparato cardiaco.

Lo studio delle aritmie nella popolazione sportiva ai fini di idoneità deve tener conto necessariamente delle recenti acquisizioni elencate in fatto di *background* anatomopatologico. Tale cognizione, infatti, consentendo di inquadrare la forma aritmica in un contesto di cui sono note, in tutto o in parte, la causa e la storia naturale, permette di interpretare più facilmente in senso prognostico le deduzioni tratte dallo studio aritmologico di superficie e/o elettrofisiologico invasivo.

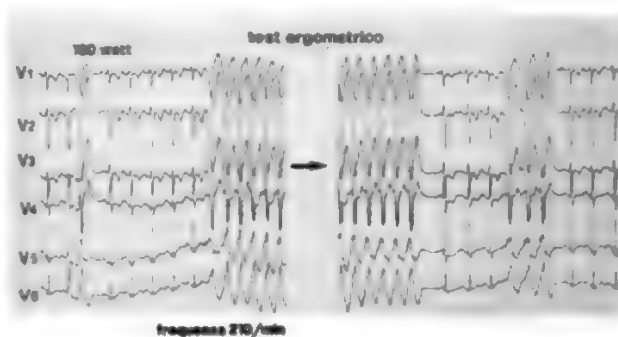



Fig. 11. Stesso atleta della fig. 10. Comparsa di tipica tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa con la stessa morfologia dei battiti ectopici ventricolari dell'ECG di base, indotta dallo sforzo. (*Da Furlanello et al.*, *1986*).

Digitized by Google

Fig. 12. Esempio di aritmia ipercinetica ventricolare severa in arbitro di calcio (29 anni) con prolasso valvolare mitralico (registrazione Holter in corso di prova sportiva): l'aritmia ipercinetica, a tipico meccanismo elettrogenetico focale, realizza fenomeno di R/T e momenti di tachicardia ventricolare non sostenuta ad altissima frequenza (ciclo R'-R' minimo = 200 msec). (*Da Furlanello et al., 1987*).

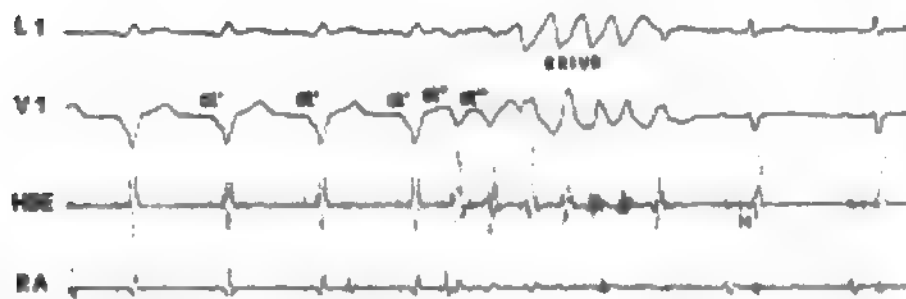



Fig. 13. Stesso caso della fig. 12. Risposte ripetitive intraventricolari multiple (RRIVR) a seguito di stimolazione ventricolare programmata (stimolo doppio st'' st''' su *driving* di base st'). HBE) Elettrogramma del fascio di His; RA) elettrogramma atriale destro. (*Da Furlanello et al., 1987*).

Indagini diagnostiche

L'atleta può presentare manifestazioni aritmiche iper- e/o ipocinetiche senza significato clinico come una qualsiasi persona «normale»: particolarmente in taluni s. e quando intensamente allenato, realizza facilmente aritmie ipocinetiche che possono considerarsi «fisiologiche» a carico della funzione del nodo del seno e/o della conduzione atrioventricolare a livello nodale, «prehissiano», in zone, cioè, che risentono della pressione vagale. Questo tipo di aritmie, particolarmente presenti durante il recupero e il sonno, sono svelate in modo egregio dalla metodica di registrazione elettrocardiografica continuativa ambulatoriale detta «di Holter» (V. STRUMENTAZIONE BIOMEDICA).

La riduzione critica della frequenza cardiaca indotta dallo sforzo fa temporaneamente sparire questo tipo di aritmie o le attenua, analogamente a quanto avviene nel tempo dopo sospensione dell'attività sportiva, anche se non mancano segnalazioni di successive vere malattie aritmiche atriali che compaiono in età avanzata. Le aritmie ipocinetiche da adattamento vanno differenziate da quelle ipocinetiche patologiche: in taluni casi è necessario ricorrere alle risorse offerte dallo studio elettrofisiologico endocavitario.

Lo sportivo può andare incontro ad aritmie «patologiche», anche gravi, che preoccupano per il rapporto con il gesto atletico (prima, durante e dopo), per conseguenze emodinamiche e/o per rischio. In questi casi è fondamentale sia *escludere l'esistenza della cardiopatia aritmogena silente sottostante su base organica e/o elettrica che prevedere il comportamento dell'aritmia presente o sospetta nel soggetto in rapporto all'attività sportiva.* Un'attenta *anamnesi familiare* deve individuare i casi che meritano maggiore attenzione per la presenza di morte improvvisa, preeccitazione cardiaca, cardiomiopatie primitive, prolasso valvolare mitralico. Deve seguire un'*anamnesi personale* che tenti di cogliere il primo sintomo «aritmico» o comunque fornisca informazioni presuntive sull'aritmia. Nei casi da indagare, lo *studio ecocardiografico*, soprattutto bidimensionale, rappresenta una metodica estremamente importante in quanto fornisce informazioni atte a svelare molte delle cardiopatie aritmogene silenti dell'atleta, soprattutto quando siano in fase iniziale o si presentino sfumate e asintomatiche, e favorisce la diagnosi differenziale con il «cuore d'atleta». In taluni casi è necessario integrare lo studio ecocardiografico con le *indagini emodinamiche e contrastografiche cardiache* (cateterismo cardiaco, ventricolocoronarografia, etc.). Altre indagini sono rappresentate, dal *test da sforzo* (fig. 11), che, nell'atleta, data l'abitudine del soggetto all'attività fisica, deve essere condotto a volte anche fino a valori sopramassimali per essere diagnostico. Da esso ci si attendono informazioni atte a valutare le variazioni quantitative o qualitative dell'aritmia presente o la comparsa di una aritmia nuova collegata allo sforzo stesso. La *registrazione elettrocardiografica di Holter* (fig. 12) integra il test da sforzo e si adatta in modo particolare allo studio aritmologico dello sportivo in quanto consente la valutazione di tutto lo spazio temporale che precede, accompagna e segue, immediatamente e a distanza, il gesto atletico. In casi particolari lo *studio elettrofisiologico endocavitario* tendente a studiare alterazioni dell'eccitoconduzione, aritmie ipercinetiche presenti e a indurre forme riproducibili, rappresenta una ricerca irrinunciabile anche nello sportivo (fig. 13). Infine, un grande passo avanti si è fatto con l'introduzione sistematica della metodica scarsamente invasiva, ben tollerata soggettivamente, sicura in mani esperte, consistente nello *studio elettrofisiologico transesofageo*. Particolarmente con questa ultima metodica appare possibile studiare con buona precisione gran parte delle aritmie ipercinetiche sopraventricolari parossistiche che risultano dall'anamnesi dello sportivo e prevedere il rischio del soggetto con preeccitazione cardiaca asintomatica.

Concludendo, lo studio aritmologico dell'atleta è basato sulla consapevolezza del fatto che esso può presentare aritmie occasionali, fisiologiche, patologiche, che alla base delle aritmie può esservi una cardiopatia aritmogena silente organica e/o elettrica e che l'assenza delle ripercussioni sulla *performance* è quasi la regola in fase di scoperta del fenomeno. È a disposizione una serie di metodiche diagnostiche di vario grado di impegno fino ad arrivare agli studi elettrofisiologici impegnativi che implicano il ricorso a un Centro specializzato per operatori e metodiche disponibili.

Bibliografia

Bettini R., Vergara G. *et al.*, in Solinas P., Notaristefano A., *Giornate Umbre di Medicina dello Sport 1982*, 1984, Minerva Medica, Torino, p. 61.

Digitized by Google

Furlanello F. *et al.*, *Le aritmie*, in Beretta Anguissola A. ed., *Trattato delle malattie cardiovascolari*, 1987, UTET, Torino.
Furlanello F., Bettini R. *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1984, 253.
Furlanello F., Bettini R. *et al.*, *G. Ital. Cardiol.*, 1984, **14**/II, 1062.
Furlanello F., Bettini R. *et al.*, *Sport in Tachyarrhythmias. Hyperkinetic Arrythmias*, in Rulli V., Vajola S. F., *Sport Activity and Cardiovascular Diseases*, 1986, Pozzi, Roma.
Furlanello F., Bettini R. *et al.*, *G. Riabil.*, 1987, in corso di stampa.
Furlanello F., Vergara G. *et al.*, *J. Sports Cardiol.*, 1984, **1**, 101.
Vergara G., Furlanello F. *et al.*, *G. Ital. Cardiol.*, 1986, **16**, 625.

FRANCESCO FURLANELLO E ROBERTO BETTINI

PATOLOGIA DA SPORT DELL'APPARATO DIGERENTE E DEL FEGATO

L'apparato digerente e il fegato negli sportivi, specie fra gli atleti che svolgono attività agonistica intensa, sono variamente interessati da una patologia generalmente modesta, legata a fattori causali raramente specifici.

Tuttavia tutti gli s., specie nel caso di prestazioni particolarmente intense, possono, in certi casi, incidere in senso negativo sulla funzionalità e sulla morbilità degli *organi digestivi*.

Lo stress agonistico può indurre la comparsa di *sindromi distoniche*, che si manifestano con turbe dispeptiche, prevalentemente gastriche o intestinali, con spasmi dolorosi, disordini dell'alvo e, infine, perdita dell'appetito e turbe delle secrezioni digestive. A carico dello stomaco, tale situazione neurodistonica si manifesta con l'insufficienza motoria gastrica discinetica (v. GASTRITI, *dispepsie gastriche su base funzionale*) (Arullani), mentre nell'intestino crasso si identifica con la sindrome del colon irritabile (v. COLOPATIE FUNZIONALI); ambedue le affezioni sono favorite e aggravate da fattori diversi (climatici, atmosferici, alimentari, posturali) collegati con l'attività sportiva.

La posizione del ciclista, ad es., favorisce la congestione addominale, che, a sua volta, può scatenare disturbi dell'alvo a carattere diarroico oppure causare stitichezza; ciò si verifica specialmente nelle grandi corse a tappe (particolarmente nella stagione estiva), durante le quali gli errori alimentari piuttosto frequenti, l'uso sconsiderato di bevande, gli stimoli emotivi e, soprattutto, lo sforzo favoriscono l'insorgenza di tali affezioni gastroenteriche.

A parte le conseguenze delle variazioni di temperatura e delle intossicazioni alimentari, che colpiscono con una certa frequenza gli atleti maggiormente esposti a tali cause patogene (specie i subacquei, gli alpinisti, i ciclisti, i nuotatori, etc.), sono quindi soprattutto le nevrosi d'organo che interessano l'apparato digerente degli sportivi.

L'incidenza statistica di tali forme non è tuttavia molto elevata.

Recentemente sono stati segnalati in letteratura casi di *emorragie intestinali occulte* in atleti praticanti corse di media e lunga durata. Queste emorragie si manifestano durante allenamenti strenui e regrediscono quando l'allenamento declina ovvero quando l'atleta raggiunge una condizione ottimale di allenamento.

Sono stati studiati gruppi di atleti nei quali il fenomeno era passato inosservato, selezionandoli sulla base del basso livello della sideremia (Sullivan, 1986; McMahon *et al.*, 1984; Cantwell 1981; Volpicelli 1984).

Il fenomeno della perdita occulta di sangue intestinale, la cui patogenesi è notevolmente oscura, può venir collegato, almeno in parte, con il quadro dell'anemia nello sportivo (v. col. 927).

Ovviamente anche negli atleti, a prescindere dalle evenienze sin qui descritte, possono verificarsi emorragie da altre cause legate, ad es., all'ulcera peptica, a varici emorroidarie, polipi, etc.

Il *fegato* viene interessato dall'attività fisica, sia direttamente, sia indirettamente, per cui le interrelazioni esistenti tra fegato e s. sono notevoli per complessità e importanza.

Negli s. motoristici, nel pugilato, nel canottaggio e nell'equitazione possono occasionalmente verificarsi *accidenti traumatici del fegato*, per un meccanismo diretto rappresentato dal pugno, dal calcio di cavallo, da colpi di remo o di timone, etc. I traumi sportivi del fegato non sono generalmente letali.

L'esercizio fisico, specie in soggetti non allenati, determina turbe funzionali del fegato che si manifestano con dolore (*dolore epatico da sforzo*), verosimilmente espressione di una iperemia passiva del fegato analogamente a quanto si verifica nella splenalgia, che di frequente insorge nel corso di una gara sportiva e che viene pure universalmente imputata a una congestione transitoria della milza. Il dolore epatico da sforzo è frequente in quei soggetti che non sono esercitati, ma soprattutto negli atleti che si allenano irrazionalmente, fanno uso di stimolanti per migliorare il loro rendimento atletico e seguono un regime alimentare eccessivo e squilibrato. Il dolore epatico da sforzo, naturalmente, viene favorito dal periodo digestivo, durante il quale è sconsigliabile praticare un'attività fisica intensa.

Le complesse e numerose funzioni del fegato vengono pressoché tutte cimentate dall'esercizio fisico; a sua volta, secondo alcuni AA., l'entità della prestazione muscolare dipende per buona parte dall'equilibrio funzionale epatico. Esistono infatti, tra fegato e sforzo atletico, rapporti metabolici di emergenza, che permettono di sostenere e di prolungare lo sforzo e sono rappresentati soprattutto dalla glicogenolisi e glicogenosintesi e dalla velocità di ossidazione del piruvato. Inoltre, fattori metabolici di base legati al fegato consentono all'organismo dell'atleta, più che al soggetto normale non allenato, di avere a disposizione un patrimonio proteico aumentato per la formazione delle strutture muscolari e per il mantenimento di un adeguato livello enzimatico.

Indagini idonee a esplorare le varie funzioni del fegato nello sforzo, sia in sedentari che in atleti, non hanno apportato elementi univoci e sicuri per imputare all'esercizio fisico dosato un'immediata e sfavorevole azione diretta sul fegato. Le alterazioni delle prove di funzionalità epatica talvolta repertabili negli sportivi sembrano quindi da mettersi in relazione con epatopatie pregresse e con disfunzioni concomitanti; su di esse un mal condotto allenamento o un eccesso di lavoro sportivo possono esercitare un effetto peggiorativo oltre a diminuire il rendimento atletico.

Analogamente, la funzionalità epatica è stata chiamata in causa come responsabile, almeno in parte, della *sindrome da superallenamento*, la quale si esprime con disturbi dispeptici, apatia, alternanza dell'umore, insonnia e soprattutto diminuzione dell'efficienza fisica.

Ammesso quindi che il fegato entri in sofferenza quando lo stress agonistico supera certi limiti, è necessario che si curi in modo particolare il sistema di allenamento, e soprattutto debbono essere scrupolosamente razionalizzati il regime dietetico e le abitudini di vita.

Negli anni più recenti è stato riscontrato che l'epatite virale (sia A che B) può colpire gli atleti, specialmente se costituiscono una comunità. Volpicelli ha raccolto una serie di casi nei quali l'epatite di tipo B era primitivamente trasmessa da inoculazione

diretta di sangue infetto: è molto facile che ciò accada negli s. di contatto, nei quali si verificano frequentemente lesioni emorragiche.

Bibliografia

Arullani C., *Sport ed apparato digerente*, in Lucherini T., Cervini C., *Medicina dello sport*, 1960, Universo, Roma.
Cantwell J. O., *J.A.M.A.*, 1981, **246**, 129.
McMahon L. F. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1984, **100**, 846.
Pelliccia A., Venerando A., *Fisiopatologia dello sport*, 1986, Masson Italia, Milano.
Porter A. M. A., *Br. J. Sport Med.*, 1982, **16**, 178.
Sullivan S. N., *Sports Med.*, 1986, **3**, 1.
Volpicelli N. A., *Effects on the Gastrointestinal Tract and Liver*, in Appenzeller O., Atkesison R., *Sports Medicine*, 1984, Urban & Schwarzenberg, Baltimore.

ANTONIO VENERANDO

PATOLOGIA DA SPORT DELL'APPARATO GENITOURINARIO

L'apparato genitourinario, oltre a essere interessato dalla traumatologia sportiva più varia, può subire anche modificazioni di alcuni suoi parametri fisiologici in rapporto a prestazioni atletiche particolarmente faticose, che si configurano nella cosiddetta *sindrome urinaria postesercizio*.

I *traumatismi renali* sono poco frequenti e di modesta gravità, per lo più limitati a contusioni isolate; essi si verificano in percentuali del tutto trascurabili rispetto alle altre lesioni sportive. Le contusioni renali, soprattutto nel calcio, nel rugby, nel pugilato, nell'equitazione, etc., si esprimono attraverso un'ematuria macroscopica che insorge dopo una caduta o un urto violento con l'avversario; l'ematuria, di tipo totale, dura qualche giorno, accompagnata da modesto indolenzimento della regione lombare. Bisogna tener presente, nella patogenesi delle contusioni renali degli sportivi, la possibilità di ectopie renali e dell'esistenza di malformazioni congenite (rene a ferro di cavallo), che ne spieghino l'insorgenza anche per traumi portati in sedi anatomiche diverse dalla loggia renale (v. anche: RENE E BACINETTO, *traumi*, XIII, 436).

I *traumatismi vescicali* e *uretrali* sono rarissimi nella pratica sportiva e si possono registrare solo nella ginnastica agli attrezzi e nell'equitazione.

Molto più frequenti i *traumi testicolari*, con secondario versamento ematico nella vaginale propria del testicolo e nello scroto. Lesioni di questo tipo si verificano accidentalmente soprattutto nel calcio, nel baseball, nel football americano e nell'equitazione.

Un cenno appena meritano poi le cosiddette *epididimiti da sforzo*, attribuite un tempo alla contrazione del grande retto addominale o del cremastere; si ritiene invece attualmente che tale flogosi provenga dal risveglio e dalla virulentazione, in seguito al trauma, di germi presenti nella prostata, nell'uretra, o nelle vescicole seminali.

La *sindrome urinaria postesercizio* consiste nella comparsa transitoria di proteinuria e di cilindruria, talora accompagnate da ematuria e leucocituria, dopo sforzo fisico.

Il fenomeno si produce in rapporto all'intensità e alla durata dell'attività sportiva praticata e recede in genere dopo circa 24 h (Coumel; Poortmans). La comparsa di proteinuria cospicua è infatti la regola nelle specialità di fondo e mezzofondo dell'atletica leggera, del ciclismo, del canottaggio, della canoa, del nuoto, e per solito quando l'esercizio fisico raggiunge un'intensità corrispondente alla soglia anaerobica propria dell'attività svolta.

Possono intervenire nella genesi del fenomeno vari fattori individuali e ambientali, quali: l'età, la durata della pratica sportiva, l'efficienza organofunzionale, la condizione fisica dell'atleta, il tipo di s. praticato, il carattere della competizione, la temperatura e la pressione atmosferiche, il regime dietetico e, soprattutto, il grado di allenamento.

Il *meccanismo patogenetico* della proteinuria postesercizio consiste in un'aumentata filtrazione glomerulare insieme a un ridotto riassorbimento tubulare di proteine (Castenfors; Poortmans). La partecipazione glomerulare alla proteinuria trova conferma nella composizione proteica delle urine prelevate dopo esercizio fisico, molto più simile alla composizione plasmatica che a quella riscontrabile nell'urina normale (oltre l'80% delle proteine escrete nelle urine dopo esercizio è di origine plasmatica contro il 50% di quelle rilevabili nelle urine raccolte a riposo).

La compartecipazione del tubulo alla genesi della proteinuria postesercizio è suggerita dalla presenza di proteine a basso peso molecolare (che normalmente dovrebbero essere riassorbite dalle cellule del tubulo prossimale), quali il lisozima e la β_2-microglobulina. Le osservazioni condotte al riguardo dimostrano che l'esercizio comporta un aumento drammatico della clearance delle proteine plasmatiche (50-100 volte) con conseguente saturazione delle cellule deputate al riassorbimento proteico. Soltanto allora si verifica perdita di proteine a basso peso molecolare, che tendono ad aggregarsi e a permanere nel lume. L'innesco alla formazione dei cilindri è dato dall'aggregazione delle proteine più piccole con le mucoproteine di Tamm-Horsfall, prodotte dalle cellule dell'ansa di Henle. La presenza di cellule leucocitarie o di sfaldamento negli aggregati proteici spiega la formazione di cilindri ialini o ialinogranulosi.

La coesistenza di proteine ad alto e basso peso molecolare nelle urine, quale si osserva nella sindrome urinaria postesercizio, indica la genesi mista glomerulare e tubulare e quindi la non selettività della proteinuria (v.).

La presenza di emazie e leucociti nelle urine non è riconducibile all'aumento della permeabilità della membrana glomerulare. È probabile che tali cellule passino per diapedesi dai capillari peritubulari nello spazio interstiziale e che qualcuna attraversi, con lo stesso meccanismo, la parete dei tubuli contorti, finendo per essere eliminata con le urine; tale ipotesi spiegherebbe la presenza di rare cellule ematiche nel sedimento urinario e la loro partecipazione alla composizione dei cilindri.

La sindrome urinaria postesercizio non si accompagna ad alcun sintomo soggettivo di rilievo, per cui è possibile individuarla solo con l'esame delle urine raccolte dopo sforzo.

Poiché per la sua comparsa è necessario un lavoro muscolare di intensità e durata elevate, è usuale riscontrarla negli s. di resistenza, mentre è più rara negli s. di massima potenza o di destrezza. A parità di lavoro, è più frequente, infatti, nei corridori su medie e lunghe distanze rispetto ai ciclisti, canottieri e nuotatori. L'escrezione di proteine avviene dopo 20-30 min dalla fine dell'esercizio: successivamente diminuisce in modo esponenziale ritornando ai valori di riposo in circa 2-4 h, in rapporto all'intensità e alla durata del lavoro svolto. Dopo esercizio fisico intenso, il flusso renale e la filtrazione glomerulare tornano alla norma entro 15-20 min; l'escrezione di acqua e soluti ritorna normale entro 2 h, in rapporto anche allo stato di idratazione del soggetto.

La quantità di proteine presenti nelle urine raccolte dopo l'esercizio è assai elevata sino a 100-200 mg/100 ml in caso di lavoro strenuo. L'elettroforesi delle proteine urinarie, in tal caso, si caratterizza per la presenza di elevate quantità di albumina, transferrina e α_1-glicoproteina.

La presenza di cilindri, prevalentemente ialini, è legata alla gravità della proteinuria, essendo essi numerosi quando la proteinuria supera 1 g/l.

La presenza di leucociti ed emazie, in genere mal conservati, nel sedimento è limitata a 10-20 unità per campo microscopico. Non è invece caratteristico della sindrome riscontrare un tappeto di emazie e/o di leucociti.

Nelle urine raccolte dopo sforzo fisico si può riscontrare occasionalmente glicoso: quando sono presenti proteinuria e cilindruria abbondanti, tale riscontro indica l'avvenuta saturazione del riassorbimento tubulare del glicoso.

La diagnosi differenziale della sindrome da altre condizioni patologiche è resa agevole dalla stretta correlazione temporale esercizio fisico-sindrome urinaria. Al contrario, le glomerulonefriti postinfettive a decorso protratto, le forme con lesioni minime, etc., hanno un'anamnesi peculiare e soprattutto presentano costantemente un reperto urinario anomalo, anche a distanza di 24-48 h dall'esercizio fisico.

La diagnosi differenziale può talora porsi con la cosiddetta proteinuria ortostatica che riconosce verosimilmente una genesi vascolare simile alla forma postesercizio. Essa è presente tipicamente nelle urine raccolte durante il giorno e scompare nelle urine della notte.

È stata segnalata da alcuni AA. la comparsa di una ematuria macroscopica, insieme a proteinuria abbondante, in pochi atleti, specialmente corridori di fondo.

Si ritiene che tale ematuria sia la conseguenza di ripetuti microtraumi della parete posteriore della vescica sulla prostata. Gilli *et al.* l'hanno riscontrata nel 5,8% di un gruppo di corridori di gran fondo sani (maratoneti). La ematuria, anche se profusa alla prima minzione, scompare totalmente in 24 h.

Dal punto di vista prognostico tutte le osservazioni condotte sulla sindrome urinaria postesercizio concordano sulla totale scomparsa di ogni anomalia urinaria entro poche ore dalla fine dell'esercizio.

La ricomparsa del fenomeno, che è pressoché la regola dopo ogni sforzo fisico intenso e prolungato, non modifica la prognosi; al contrario, si è visto che l'allenamento è capace di migliorare la sindrome.

La diagnosi di sindrome urinaria postesercizio non comporta alcuna terapia, salvo il riposo per 12-24 h.

Da quanto esposto emerge chiara la necessità di far rispettare all'atleta in esame un periodo di almeno 24 h di riposo atletico prima di raccogliere le urine quando viene richiesto un esame di urine a scopo diagnostico, come avviene nelle visite di idoneità allo s. o di controllo periodico.

Bibliografia

Arduini M., *Sport e malattie degli organi urinari*, in Lucherini T., Cervini C., *Medicina dello Sport*, 1960, Universo, Roma.
Castenfors J., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1977, **301**, 351.
Coumel H. *et. al.*, *J. Urol. Med. Chir.*, 1953, **59**, 763.
Pelliccia A., Venerando A., *Fisiopatologia dello sport*, 1986, Masson, Italia, Milano.
Poortmans J. R., *La sindrome renale post-esercizio*, in *Fisiopatologia dello sport*, I, 1984, Gaggi, Bologna.

ANTONIO VENERANDO

ANEMIA NELLO SPORTIVO

SOMMARIO

Introduzione

L'esercizio fisico intenso influenza modicamente i parametri ematologici ma la rilevante sudorazione che di regola provoca determina emoconcentrazione, la quale recede rapidamente con l'idratazione e il riposo. Sono state osservate lievi leucocitosi e trombocitosi; vi è aumento dell'attività fibrinolitica, e l'allenamento porta a diminuzione della viscosità del sangue. In un gruppo numeroso di corridori, studiato da Brotherhood *et al.* (1975), fu trovato un aumento parallelo di circa il 20% del plasma e dell'Hb, associato a maggiore concentrazione di 2,3-DPG.

Negli ultimi 30 anni numerose osservazioni condotte in atleti praticanti un'intensa attività sportiva hanno fatto rilevare la possibile presenza di sideropenia con quadri, talora, di vera anemia, definita anche «anemia da sport». È necessario tuttavia sottolineare che in tali casi l'attività fisica rappresenta soltanto un fattore aggravante, capace di rendere più precocemente manifesti i sintomi attribuibili alla sideropenia.

Patogenesi

La genesi della sideropenia talora riscontrabile nella popolazione sportiva è multifattoriale; essa, infatti, può essere il risultato sia di un fabbisogno aumentato, sia di un apporto ridotto, sia di una perdita maggiore del ferro; ma più spesso dipende dalla somma di tali evenienze.

1) Nelle persone praticanti attività sportiva il fabbisogno alimentare di ferro aumenta: infatti, il miglioramento della potenza aerobica si accompagna a un aumento della quantità di mioglobina e degli enzimi della via ossidativa. La neosintesi di essi si verifica nelle prime 3 settimane di allenamento; tale neosintesi giustifica quindi un aumento del fabbisogno di ferro, particolarmente negli atleti in età adolescenziale e giovanile, in cui il processo di accrescimento corporeo richiede un apporto già elevato di ferro.

2) L'apporto alimentare contiene in media 5-6 mg di ferro/1000 kcal, per cui il fabbisogno minimo, attualmente stimato in 18 mg/*die*, viene soddisfatto solamente con un introito di almeno 3000 kcal.

Non tutti gli atleti seguono però una dieta adeguata al proposito: ad es., Clement (1984) ha rilevato in un gruppo di giovani fondiste (di cui l'80% presentava riduzione della scorta tessutale di ferro) una ridotta assunzione giornaliera del minerale, non superiore in media ai 12 mg/*die*. Anche Strauzemberg ha rilevato un'assunzione media di ferro ridotta nelle atlete (14 mg/*die*) rispetto agli atleti (17,5 mg/*die*) e particolarmente nelle giovani praticanti il nuoto e la ginnastica.

Sebbene nelle condizioni di deplezione dei depositi tessutali si verifichi un aumento dell'assorbimento intestinale del ferro, ciò non avviene negli atleti. Ehn infatti, ha misurato la percentuale di assorbimento del ferro dal tubo enterico di un gruppo di maratoneti in confronto a un gruppo di sedentari donatori di sangue, entrambi con depositi tessutali assai ridotti. È stata osservata una percentuale di assorbimento del ferro non eme pari al 16,4% nei maratoneti contro il 30% dei soggetti di controllo e del ferro eme pari al 13,5% nei maratoneti contro il 17,8% dei soggetti di controllo.

Un recente studio dello stesso Ehn, condotto su atlete di fondo di alto livello in stato di sideropenia, conferma un assorbimento enterico di ferro inferiore a quello osservabile in donne sideropeniche non atlete. Tali osservazioni suggeriscono dunque la possibilità che esista una relativa inibizione all'assorbimento del ferro nelle persone praticanti l'attività sportiva, la cui natura è sconosciuta.

3) Una più rapida eliminazione del minerale è stata dimostrata da Ehn usando un tracciante radioattivo: nei maratoneti l'A. ha calcolato l'emivita del ferro radioattivo pari a 1000 giorni, ciò che risulta assai inferiore ai 2100 giorni considerati normali.

Le vie implicate nella perdita del ferro comprendono: *a*) perdita attraverso il tubo digerente; *b*) perdita con il sudore; *c*) perdita attraverso le urine; *d*) perdita per emoglobinuria.

Le cause elencate producono un bilancio negativo di ferro, per cui l'organismo è obbligato a fare ricorso alle proprie scorte tessutali per soddisfare le aumentate richieste del minerale: ne consegue un progressivo depauperamento dei depositi tessutali.

Sintomatologia e diagnosi

In genere manca una sintomatologia soggettiva non solo per l'entità modesta, ma anche per l'insorgenza graduale e progressiva del deficit di ferro.

Il disturbo riferito con maggiore frequenza è la ridotta tolleranza allo sforzo e la necessità di un più lungo periodo di recupero. Spesso si associa un'instabilità emotiva prima assente o la perdita della carica agonistica. Alla base della ridotta capacità fisica sta la riduzione dell'attività ossidativa degli enzimi contenenti ferro.

Ekblom *et al.* e Kanstrup *et al.* hanno dimostrato, infatti, una significativa riduzione del $\dot{V}O_2$ max in caso di depauperamento di emoglobina. Alla riduzione del $\dot{V}O_2$ max corrisponde l'abbassamento della soglia anaerobica, che obbliga l'atleta a far ricorso al metabolismo lattacido per carichi di lavoro bassi.

La diagnosi di sideropenia si fonda, più che sul quadro clinico, assai modesto nella maggior parte dei casi, sugli esami di laboratorio che documentano lo stato di carenza marziale, per i quali rinviamo anche alla voce ANEMIE.

È importante ricordare che la determinazione dei principali parametri ematologici deve essere effettuata a distanza di tempo da un lavoro muscolare, tanto maggiore quanto più il lavoro muscolare è stato intenso e prolungato. La determinazione dell'emoglobina, del numero dei globuli rossi, del volume corpuscolare medio (MCV), dell'ematocrito, va effettuata non prima di 6 giorni da una gara impegnativa.

Il ripristino ai valori basali è più celere in caso di esercizio di bassa intensità, ma è buona norma rispettare un'attesa di almeno 48 h dall'ultima seduta di allenamento. L'emoglobina corpuscolare media (MCH) e la concentrazione percentuale di essa (MCHC) non subiscono invece significative modificazioni nel corso del lavoro muscolare.

I principali esami utili alla diagnosi sono i seguenti:
a) *Ferritina* (valori normali 1,3-2,0 μg/100 ml): permette di svelare la sideropenia quando è inferiore ai valori normali, in assenza di ogni alterazione della transferrina e della sideremia.
b) *Transferrina satura* (valori normali 250-300 mg/100 ml) e *sideremia* (valore normale 50-150 μg/100 ml) permettono di diagnosticare la sideropenia in assenza di ogni alterazione della Hb plasmatica, della MCHC e della morfologia delle emazie.
c) *Hb* (valore normale 13-18 g/100 ml negli uomini e 12-16 g/100 ml nelle donne), *MCHC* (valore normale 32-36%) ed *esame morfologico delle emazie.*

Terapia

Il trattamento della sideropenia si fonda sulla dieta e sulla somministrazione di sali ferrosi.

La dieta può correggere da sola i casi di lieve sideropenia attraverso l'aumento della quota di protidi e degli alimenti contenenti ferro, specie nella forma eme (carne, pesce, uova).

Nei casi più avanzati è necessario un supplemento di ferro in forma di sali ferrosi che debbono essere somministrati preferibilmente per via orale alla dose da 75 a 200 mg/*die*, a seconda della gravità della sideropenia. In genere il trattamento richiede un periodo di 8-12 settimane prima che il patrimonio marziale dell'atleta si normalizzi.

Bibliografia

Brother J., *et al.*, *Clin. Sci. Mol. Med.*, 1975, **48**, 139.
Clement D. B., Sawchuk L. L., *Sports Med.*, 1984, **1**, 65.
Ehn L., Bjorn C., Sverker H., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1980, **12**, 61.
Ekblom B., *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1972, **33**, 175.
Kanstrup I., Ekblom B., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1984, **16**, 256.
Pate H. R., *Sports Med.*, 1984, **1**, 23.
Pelliccia A., Venerando A., *Fisiopatologia dello sport*, 1986, Masson Italia, Milano.
Strauzemberg A., *Le anemie negli atleti*, in *Progressi in medicina dello Sport*, II, 1985, Gaggi, Bologna.

ANTONIO PELLICCIA E ANTONIO VENERANDO

SPORT E FUNZIONE ENDOCRINA. SPORT ED ENDOCRINOPATIE

SOMMARIO

Premessa

L'esercizio fisico, sia episodico che regolarmente condotto, induce adattamenti omeostatici riguardanti la funzione di vari sistemi e apparati, tra i quali quello endocrino.

Alcuni mediatori chimici, neurormoni e fattori liberatori di ormoni, subiscono un incremento sierico durante le prestazioni sportive episodiche stressanti. In particolare, le betaendorfine e le catecolamine, sia cerebrali che circolanti, mostrano un aumento (queste ultime anche di 6 volte i valori di base). L'allenamento costante mantiene più elevati i livelli ematici basali degli oppioidi cerebrali e dei mediatori adrenergici, ma l'esercizio fisico effettuato da un individuo allenato determina una minore elevazione sierica di questi composti rispetto a quella osservabile in soggetti non allenati.

Ipotalamo-ipofisi

Per ciò che concerne l'ipotalamo, sono stati evidenziati un aumento del GHRH (*Growth-Hormone-Releasing Hormone*) e della somatostatina (*Growth Hormone Inhibiting Factor*), un incremento del CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*) e una riduzione dell'azione tonica inibente del PIF (*Prolactin Inhibiting Factor*). L'incremento degli oppioidi cerebrali indurrebbe, durante l'esercizio fisico, una riduzione dei livelli ematici di TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) e un incremento del somatotropo, della prolattina e dell'ormone antidiuretico.

L'ormone somatotropo mostra un'elevazione costante del 50% dei valori sierici nell'individuo allenato rispetto al non allenato. L'esercizio fisico strenuo comporta un incremento dei valori ematici sia nell'allenato che nel non allenato (maggiore per quest'ultimo) e un picco rilevabile nel sangue circa 15 min dopo il termine della prova muscolare (25-30 ng/ml) con un ritorno alla norma dopo circa 60 min. L'uso del GH proposto per migliorare le prestazioni atletiche appare ingiustificato (v. sopra: *doping*).

I livelli sierici di prolattina risultano costantemente più elevati nel soggetto allenato; all'aumento in circolo dell'ormone è stata addebitata l'amenorrea o le irregolarità del ciclo mestruale di frequente riscontrate nelle atlete. I livelli di prolattina nel siero risultano aumentati anche dopo quindici minuti dalla fine di un esercizio fisico. L'aumento dell'ormone è da addebitare probabilmente a modificazioni della concentrazione degli oppioidi cerebrali (favorenti la dismissione di PRL, la quale viene inibita dall'infusione di naloxone), e del tono dopaminergico.

L'ACTH increto sotto lo stimolo del CRH raggiunge, durante l'esercizio fisico, valori anche superiori ai 100 pg/100 ml.

La somministrazione di desametasone (0,5 mg 4 volte al dì per 2 giorni) previene l'elevazione dell'ACTH durante l'esercizio fisico strenuo.

Le variazioni della concentrazione degli oppioidi cerebrali e dei mediatori chimici simpatici sarebbero responsabili dell'elevazione dei livelli sierici di ADH. L'incremento dell'ormone antidiuretico durante esercizio fisico assume notevole importanza per la regolazione del flusso

ematico splancnico e per la regolazione del bilancio idroelettrolitico.

Scarse risultano le variazioni ormonali riguardanti le gonadotropine, in contrasto, come si vedrà, con l'elevazione dei livelli di androgeni, mentre l'increzione e la pulsatilità del GnRH risultano essere ridotte negli atleti allenati in attività aerobiche di elevata intensità.

Per quel che riguarda la melatonina, si sono notati rialzi dei livelli ematici sia dopo prova da sforzo singola che dopo periodo di allenamento. In quest'ultimo caso anche i valori di base dell'ormone circolante sono risultati essere più elevati.

Tiroide e paratiroidi

Lo sforzo acuto di breve durata non comporta variazioni di rilievo dei livelli di T_3 e T_4 in circolo. Al contrario, gare di fondo come la maratona, che comportano un carico grave e protratto, determinano un'elevazione dei livelli della tiroxina e della triiodotironina circolanti.

L'allenamento costante determina un aumento del *turnover* del T_3 e T_4.

Per quel che concerne calcitonina e paratormone, si hanno evidenze indirette che segnalano maggior apposizione e contenuto di calcio nell'osso dell'atleta. Queste segnalazioni, peraltro, sono discordi.

Surrene e gonadi

Lo sforzo acuto, come in qualsiasi reazione di allarme, comporta un'accresciuta presenza in circolo di catecolamine, con picchi maggiori per i non allenati (4,5 μg/l) rispetto agli individui allenati (2,5 μg/l) alla fine di un esercizio fisico di media durata (240 W per 30 min).

Per quel che concerne gli ormoni della corteccia surrenale, il cortisolo presenta al mattino valori più elevati negli individui allenati; in questi ultimi è possibile rilevare, dopo 1 h di esercizio fisico, valori di cortisolo di 35-40 μg/100 ml. Inoltre in alcuni sportivi specializzati in prestazioni di tipo anaerobico alattacido e lattacido è stata notata una riduzione delle oscillazioni circadiane dell'ormone glicoattivo (valori di 25 μg/100 ml pressoché costanti).

Gli ormoni mineralattivi, quali il 18-OHdeossi corticosterone e l'aldosterone, mostrano incrementi di circa il doppio subito dopo esercizio fisico intenso.

Le variazioni indotte sui livelli ematici dei mineralattivi sono mediate soprattutto dall'ACTH come è dimostrato dal test di soppressione con desametasone (0,5 mg per 4 volte al dì, somministrato 24 h prima della prova su ergometro a nastro trasportatore).

Elevazione dei livelli di androgeni surrenalici e gonadici è stata osservata sia in corso di esercizio strenuo che durante i periodi di allenamento. In corso di prove effettuate su ergometro a nastro trasportatore si è evidenziato un aumento del DHEAS (deidroepiandrosterone solfato), dai 1500 ng/ml basali ai 4000 ng/ml dopo 1 h dal termine della prova.

L'allenamento favorisce senza dubbio l'increzione degli androgeni. Gli andamenti dei livelli plasmatici degli androgeni nei maschi mostrano una tendenza parallela a quella del consumo di ossigeno ed è possibile osservare un aumento maggiore del 50% del diidrotestosterone (dopo 6 mesi di allenamento, da valori basali medi di 2 ng/ml si giunge a valori di 3,5 ng/ml).

Il testosterone varia dai 4,5 ng/ml basali ai 7 ng/ml (nelle stesse condizioni di allenamento) e si assiste a una diminuzione della quota di testosterone legata, come viene dimostrato dalla riduzione del 10% della proteina legante il testosterone.

In ultimo segnaliamo che già dopo un periodo di allenamento ben condotto di circa 1 mese è possibile rilevare un incremento di delta$_4$-androstenedione che va dai valori medi basali di 2,5 ng/ml ai valori di 3,5 ng/ml.

Poiché le gonadotropine non subiscono nel contempo variazioni di rilievo, queste modificazioni incretive sono da ascrivere presumibilmente a effetti periferici, quali, per es., una maggior produzione dovuta a migliore utilizzazione dell'ormone luteinizzante a livello delle cellule di Leydig e/o a minor inattivazione periferica degli androgeni.

Da esperienze effettuate su individui di sesso femminile si è potuto notare un incremento della presenza degli estrogeni e del progesterone susseguente a esercizio fisico intenso (con impegno superiore al 60% della massima potenza aerobica), soprattutto quando l'attività muscolare era studiata nella fase luteinica del ciclo mestruale, senza variazioni di rilievo per quel che riguarda i livelli di gonadotropine.

Sono state spesso notate oligomenorrea, ipomenorrea e amenorrea in atlete sottoposte ad allenamenti intensi. L'ipotesi maggiormente accreditata per spiegare questi fenomeni si fonda sul riscontro di più elevati livelli di estrogeni, progestinici e androgeni trovati in queste atlete. Alle ricordate alterazioni mestruali (e a quelle determinate dall'assunzione di estroprogestinici in rapporto a esigenze agonistiche) sono riferiti da qualche A. sporadici fenomeni di osteoporosi in varie sedi, ai quali non sembra doversi dare significato generale.

Si è inoltre dimostrato un incremento della forza e della resistenza muscolare femminile nel periodo luteinico del ciclo mestruale.

Pancreas

La regolazione del metabolismo glicidico subisce variazioni durante l'esercizio fisico. L'insulina circolante tende a decrescere in corso di attività muscolare strenua mentre si rilevano incrementi nei livelli plasmatici di ormoni iperglicemizzanti. Tra questi ultimi è possibile rilevare valori elevati precocemente, dall'inizio dell'esercizio fisico, delle catecolamine e del glucagone, mentre successivamente si osservano incrementi del somatotropo e del cortisolo.

L'allenamento modifica queste risposte riducendole di intensità.

Patologia endocrina ed esercizio fisico

Alcuni stati patologici risultano attenuati e ottengono un beneficio dalla regolare attività muscolare (v. anche sopra: *sport come profilassi e terapia*).

Diabete. – Soggetti diabetici di tipo II mostrano riduzioni del peptide C e della glicemia e incrementi notevoli dei livelli di GH ogni volta che vengono sottoposti a periodi di allenamento che comportino un lavoro muscolare pari al 60-70% della massima potenza aerobica propria di ciascun soggetto. Si sono evidenziati rialzi dell'ormone somatotropo fino a livelli di 35 ng/ml e una spiccata utilizzazione, da parte del muscolo, di trigliceridi.

Nanismo. – A eccezione degli ipostaturalismi legati a cardiopatie, gli altri nanismi ottengono benefici dall'esercizio fisico ben condotto (maggior trofismo periferico).

L'incremento di GH segnalato in condizioni di intenso impegno muscolare agisce soprattutto sulla *pars metabolica* e in maniera poco rilevante sull'attivazione somatomedinica.

Bisogna, nel contempo, porre attenzione a evitare che con l'allenamento intenso si creino ipertrofie del surrene che possono determinare disturbi del metabolismo glicoproteico (cortisolo) e precoci saldature delle cartilagini metafisarie (androgeni).

Obesità. – Oltre ai benefici cardiovascolari e respiratori che

Digitized by Google

antagonizzano gli effetti della malattia ipocinetica, l'esercizio fisico determina nell'obeso una regolazione verso una normofunzione del centro della fame e una riduzione degli eccessi incretori di insulina caratteristici soprattutto dell'obesità iperplastica. Inoltre si assiste, con l'esercizio muscolare, a un'attivazione degli ormoni lipolitici.

Stati depressivi. – Come si è visto nella parte dedicata all'ipotalamo-ipofisi, l'esercizio muscolare determina accresciuta presenza in circolo di sostanze simpaticomimetiche e androgeni con riflessi timolettici positivi. È altresì importante segnalare che, in alcune condizioni, le attività sportive ludiche portate all'esasperazione nei ritmi e nei carichi di lavoro, quali quelle evidenziabili nei «maratoneti obbligati», rispecchiano stati depressivi e per i maschi sono l'analogo dell'anoressia mentale, caratteristica delle donne.

Stati di riduzione della libido e della vis sessuale. – L'attività muscolare regolare comporta riduzione dell'aromatizzazione periferica degli androgeni da parte del fegato e degli adipociti, incremento della presenza in circolo di diidrotestosterone, testosterone, DHEAS, (deidroepiandrosterone solfato) e riduzione della *Sex Binding Globulin.*

D'altro canto, è stata segnalata riduzione della pulsatilità del GnRH e delle gonadotropine in seguito ad allenamento di *endurance.*

Dobbiamo poi segnalare alcune condizioni di alterato equilibrio ormonale che possono insorgere a causa dell'esercizio fisico. È questo il caso dell'acne, dell'irsutismo e dell'ipertricosi di lieve entità e i casi di pubertà ritardata che possono trovare nell'esercizio fisico una causa di accentuazione dei disturbi (aumento degli androgeni liberi circolanti).

Poche righe ancora sugli steroidi sessuali utilizzati a scopo terapeutico. In campo sportivo gli androgeni vengono a volte utilizzati per la loro azione anabolizzante sul muscolo e per determinare un ritardo dell'insorgenza della pubertà in soggetti che praticano s. come la ginnastica, in cui, fondamentali sono l'aspetto fisico e la distribuzione delle masse corporee (v. sopra: *doping*). Si segnalano casi di danno testicolare, soprattutto in sollevatori di pesi che, abusando di tali farmaci, hanno una saturazione dei recettori ipotalamici per gli androgeni con riduzione dell'increzione di LH.

Gli estroprogestinici sono spesso usati per regolare la cadenza mestruale, soprattutto delle atlete affette da algomenorrea (anche per evitare l'uso degli assorbenti, pur di tipo «interno», nelle attività di gara).

Per quel che riguarda la regolazione degli elettroliti si rinvia a quanto scritto soprattutto nelle parti riguardanti paratiroidi-tiroide-surreni.

Esercizio fisico e sport in gravidanza

Dagli scarsi dati rinvenibili in letteratura e da varie esperienze cliniche non viene segnalata alcuna patologia specifica ascrivibile all'attività sportiva, anche agonistica, condotta in gravidanza.

Sono comunque evidenti le precauzioni da adottare nei primi 3 mesi di gestazione e negli ultimi mesi prossimi al parto, in particolare per l'attività fisica intensa. L'esercizio fisico di lieve entità, invece, risulta benefico per il controllo ponderale della gravida, permettendo quel lieve incremento dietetico verso cui la gestante spesso sente pulsione.

Si è inoltre notato che le donne praticanti s. agonistici in epoca pregravidica mostrano un facilitato apprendimento delle tecniche di ginnastica preparatoria al parto.

Dall'esigua letteratura sull'argomento non sono inoltre segnalate significative modificazioni endocrine in gravidanza conseguenti, o comunque legate, all'esercizio fisico.

Bibliografia

Baker E. R., *Fertil. Steril.*, 1981, **36**, 691.
Drinkwater B. L., Nilson K. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 277.
Fortunio G., *Alcmeone*, 1977, **1**, 30.
Fraioli F. *et al.*, *Experentia*, 1980, **36**, 987.
Frisch R. E., Gotz-Welbergen A. V. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1981, **246**, 1559.
Koivisto V. A., Felig P., *N. Engl. J. Med.*, 1978, **298**, 79.
Lotgering F. K. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 1984, **149**, 560.
McConnel T. R., Sinning W. E., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1984, **16**, 51.
McConnie S. E. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1986, **315**, 411.
Moretti C. *et al.*, *Clin. Endocrinol.*, 1983, **18**, 135.
Pedersen O. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 886.
Richter E. A., Ruderman N. B., Schneider S. H., *Am. J. Med.*, 1981, **70**, 201.
Russel J. B., Mitchell D. *et al.*, *Obstet. Gynaecol.*, 1984, **63**, 452.
Wheeler G. D., Wall S. R. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1984, **252**, 514.

GIOVANNI CAMA

SPORT E PATOLOGIA DERMATOLOGICA

SOMMARIO

Generalità

È noto che lo s., se praticato con continuità, migliora le condizioni fisiche e, in particolare, anche quelle della superficie cutanea. Nonostante ciò, esso predispone ad alcune affezioni dermatologiche. Tali dermatosi, assai varie dal punto di vista clinicomorfologico, possono, sotto il profilo etiologico essere schematicamente suddivise in 3 gruppi, a seconda che siano dovute a fattori fisici, chimici o biologici. È da tenere inoltre presente che lo s. può anche acutizzare alcune dermatosi preesistenti.

Dermatosi da cause fisiche

Sono le forme di più frequente riscontro nello s. Possono essere distinte in: dermatosi da fattori traumatici, dermatosi da freddo e dermatosi causate dalla luce.

Dermatosi traumatiche

Le forme più banali e a tutti ben note sono le *bolle* che, dovute all'attrito e favorite dall'ambiente umido, si localizzano in genere ai piedi e alle mani (canottaggio, *jogging*, corsa, palestra, etc.). Le bolle traumatiche guariscono prima se si aspira il liquido in esse contenuto senza rompere il tetto della bolla stessa. L'uso di talco può aiutare a prevenirle.

In rari casi lo s. può mettere in evidenza un'epidermolisi bollosa (v.) semplice fino a quel momento silente.

Un semplice accenno meritano le *callosità*, che sono naturalmente localizzate in sedi diverse nei vari tipi di s. (palmo della mano nel tennis, lato interno delle cosce nell'equitazione, dorso dei piedi nel surf, etc.).

Direttamente correlati con il trauma sono le *ecchimosi* e gli *ematomi*, quali, ad es., gli ematomi subungueali del *jogging*. Forse meno noto è il quadro delle *petecchie calcaneari*, indicato come *black heel* dagli AA. inglesi o *talon noire* da quelli francesi. Descritto nel 1961 nei giocatori di basket, predilige i giovani maschi. Si osserva in generale in tutti gli s. in cui frequentemente si battono i piedi e si parte e ci si ferma bruscamente su un terreno

Digitized by Google

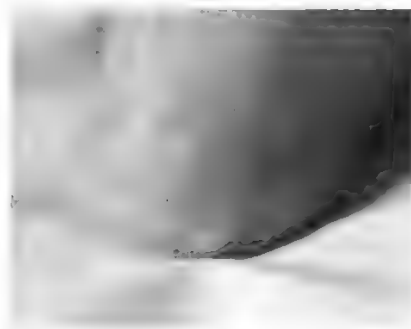



Fig. 14. Papule piezogeniche in sede tipica.

duro, specie se di legno (basket, tennis, pallavolo, etc.). Le petecchie calcaneari si presentano come piccole macule di colore marrone-nero, caratteristicamente disposte in modo lineare sulle superfici laterali dei calcagni, di regola simmetricamente. Le singole macule possono confluire in lesioni lineari; in tal caso solo alla periferia si notano petecchie isolate. Il fenomeno è dovuto alla rottura di capillari dermici e al conseguente stravaso di sangue. Le lesioni guariscono spontaneamente in alcune settimane dalla sospensione dello s. Può giovare nel prevenirle l'uso di una soletta di feltro nelle scarpe. Saranno facilmente differenziate dalle verruche e dal melanoma.

Di più raro riscontro sono le *papule piezogeniche* (fig. 14). Si tratta di lesioni papulose localizzate ai lati del calcagno che, come indica il loro nome, sono causate dalla pressione e quindi si rendono evidenti soltanto durante la stazione eretta, scomparendo quando viene tolto il peso del corpo dai piedi. Sono dovute a ernia del tessuto adiposo nel derma. Sebbene di regola asintomatiche, possono talvolta essere dolorose e in tal caso provocare disturbo anche notevole (ad es. nella corsa), poiché non esiste una terapia valida.

Meritano, infine, un accenno le *striae distensae*, o strie atrofiche, dovute a fatti traumatici, spesso localizzate alle spalle, al torace anteriore, al dorso (fig. 15), alle cosce, perpendicolarmente alla direzione della tensione della cute (sollevamento pesi, ginnastica). Sono più frequenti nei giovani.

Dermatosi da freddo

Il *congelamento* (v.) nello s. è raro, ma può talvolta colpire sciatori, scalatori di montagna, cacciatori. Come è noto, può essere di vario grado, e vari fattori possono

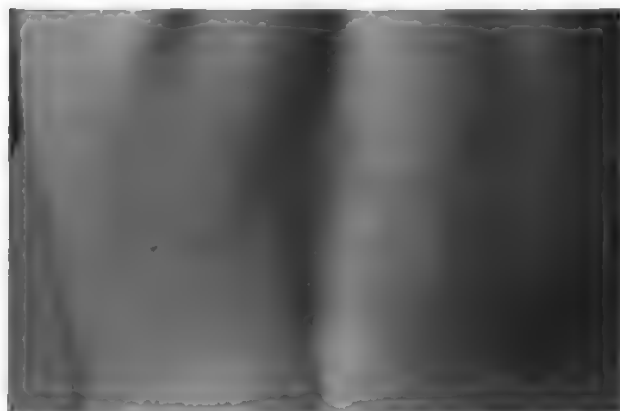



Fig. 15. Strie atrofiche traumatiche della cute del dorso.

contribuire alla sua comparsa. Oltre, ovviamente, alla temperatura, sono importanti la presenza di vento, il contatto con indumenti umidi (che sono buoni conduttori) e, per lo stesso motivo, il contatto con metalli (ad es., racchette da sci). Per prevenirlo sono importanti precauzioni, peraltro ovvie, quali, ad es., una sufficiente copertura, specialmente delle estremità, e il cambio dei vestiti quando sono bagnati. È bene che lo sportivo tenga presente che l'anestesia cutanea costituisce il primo segno del congelamento. Negli ultimi anni è stato codificato il trattamento del congelamento, che deve essere eseguito con il riscaldamento della parte, possibilmente in acqua calda e mai strofinando neve o ghiaccio.

Fotodermatosi

L'esposizione alle radiazioni solari, specie nei soggetti di pelle chiara, non ancora abbronzati, può dare un *eritema attinico* che può accompagnarsi a vescicolazione e comparsa di bolle (*ustione solare*), con sensazione subiettiva di bruciore e talvolta sintomatologia generale. L'ustione solare può colpire scalatori, specie se di alta montagna, sciatori, nuotatori; può essere prevenuta con l'applicazione di creme che schermano i raggi U.V. (v. LUCITI).

Dermatiti da cause chimiche

Le *dermatiti (eczemi) da contatto* (v. ECZEMA) sono abbastanza frequenti nello s., spesso facilitate da un ambiente umido (sudore, scarpe). Le forme di più frequente riscontro si osservano per contatto con il cuoio e sono in realtà dovute al cromo usato per la concia (guanti vari, racchette da tennis, scarpe). Pure frequenti sono gli eczemi da contatto con la gomma (scarpe, ginocchiere, etc.). Piuttosto comuni sono anche gli eczemi da contatto per uso topico di prodotti contenenti revulsivi, antibiotici ed anestetici, spesso usati su autoprescrizione.

Una curiosità nel campo delle dermatiti da causa chimica è una rara forma, descritta di recente, di cambiamento di colore dei capelli, che da biondi divengono verdastri dopo aver nuotato in piscina. Sarebbe dovuta alla deposizione nei capelli di rame proveniente da alghicidi o dalla corrosione di tubi.

Dermatiti da cause biologiche

Infezioni micotiche

Lo stretto rapporto tra s. e *tinea pedis* è dimostrato dal termine di *piede dell'atleta* o di *malattia dei ginnasti* con cui tale affezione è comunemente chiamata. Si ritiene che lo s. faciliti l'infezione per una maggiore facilità di contagio (piscine, palestre, etc.) e per l'effetto favorente della maggior sudorazione e della minore evaporazione del sudore causato dall'uso di scarpe di gomma. Può essere consigliato l'uso preventivo di polveri antimicotiche anche in considerazione del fatto che negli sportivi più frequentemente la terapia può essere vanificata da frequenti recidive (v. PIEDE DELL'ATLETA).

Anche la *tinea cruris* (v. EPIDERMOFIZIE) è affezione che si osserva spesso negli sportivi. Oltre all'effetto predisponente di calzoncini stretti, costumi da bagno umidi, etc., è molto importante la frequente abitudine degli sportivi di scambiarsi asciugamani o indumenti.

Infezioni da virus

Le *verruche plantari* sono considerate più frequenti negli sportivi. È nota, in particolare, la maggior frequenza di verruche plantari tra coloro che frequentano le piscine. Oltre alla maggior facilità di contagio, un fattore predi-

Digitized by Google

sponente sarebbe costituito dalla continua umidità dei piedi (v. VERRUCA).

Anche il *mollusco contagioso* (v.) può essere trasmesso per via diretta (ad es. nei lottatori) o per via indiretta (piscine, attrezzature sportive).

L'*herpes simplex* (v.) può essere contagiato durante ogni s. che comporti contatto fisico; in particolare è stato frequentemente segnalato nei lottatori (*herpes gladiatorum*) in cui si localizza di regola su volto, collo o spalle, che vengono spesso a contatto nella lotta. A evitare ciò dovrebbe essere impedito il combattimento in presenza di manifestazioni erpetiche.

Infezioni batteriche

Va ricordato che varie *piodermiti* (v.), essendo contagiose, possono essere facilmente trasmesse tra sportivi (ad es. l'impetigine [v.]).

Anche l'*eritrasma* (v.) si osserva di frequente nei soggetti sportivi, a causa del persistente aumento dell'umidità che l'attività sportiva causa a livello delle pieghe cutanee.

Una dermatosi batterica che può talvolta essere osservata negli sportivi perché favorita da scarpe di gomma e da aumento della sudorazione è la *pitted keratolysis* o *cheratodermia punctata*. È dovuta, probabilmente, a schizomiceti del genere *Corynebacterium*. Sotto la pianta dei piedi si formano erosioni e piccoli crateri superficiali (che, cioè, interessano solo lo strato corneo) di pochi millimetri di diametro, del colore della cute normale o marroncini, che possono confluire in aree erosive più vaste. Le lesioni sono del tutto asintomatiche, ma spesso emanano cattivo odore. La *pitted keratolysis* si cura riducendo l'iperidrosi oppure usando antibiotici, per via generale o locale (v. CHERATODERMIA).

Esacerbazione di dermatosi preesistenti

Accanto a quelle la cui comparsa può essere facilitata dallo s., esistono affezioni cutanee che, già presenti, possono essere aggravate, con meccanismi di vario genere, dall'attività sportiva. Così, per ovvi motivi, l'orticaria colinergica (v. ORTICARIA) peggiora sicuramente con lo sforzo fisico causato dallo s. e l'eczema atopico con il sudore e la frizione dei vestiti, mentre la luce incide sfavorevolmente su una fotodermatite o su un lupus eritematoso.

Alcuni s., come, ad es., il nuoto e lo sci, agiscono inoltre negativamente anche nella relativamente frequente orticaria (v.) da freddo, caratterizzata da un'eruzione di ponfi di estensione variabile e da prurito più o meno intenso, che compaiono in seguito a un'esposizione al freddo. Un certo miglioramento può essere in questi casi ottenuto con la somministrazione di antistaminici.

Va infine menzionata la possibile esacerbazione di un'acne (v. ACNE VOLGARE) nelle zone di pressione e di sfregamento, quali quelle sotto un casco sportivo (*acne mechanica*).

Bibliografia

Crissey J. T., Peachey J. C., *Arch. Dermatol.*, 1961, **83**, 501.
Gibbs R., *Arch. Dermatol.*, 1973, **107**, 918.
Houston S. D., Knox J. M., *Cutis*, 1977, **19**, 487.
Leyden J. J., Kligman A. M., *Arch. Dermatol.*, 1978, **114**, 1466.
Levine N., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1980, **3**, 415.
Mikelionis J., *Cutis*, 1977, **20**, 346.
Mills O. H., Kligman A. M., *Arch. Dermatol.*, 1975, **111**, 481.
Nazzaro P., *Dermatologia e sport*, in Lucherini T., Cervini C., *Medicina dello sport*, 1960, Universo, Roma.
Resnick S. S., Lewis L. A., Cohen B. H., *Cutis*, 1977, **20**, 351.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.
Wilkinson D. S., *Cutis*, 1977, **20**, 393.

FRANCESCO BASSETTI

PATOLOGIA NEUROLOGICA DA SPORT

SOMMARIO

Premessa

Le basi fisiopatogenetiche delle affezioni neurologiche da s. risiedono principalmente in alterazioni traumatiche di strutture non nervose, quali le meningi, i vasi e lo scheletro, essendo le lesioni di tali strutture quelle che più frequentemente interessano in via secondaria il sistema nervoso, con modalità di azione acute o subacute. Le manifestazioni neurologiche da s. rientrano pertanto a rigore, nella maggior parte dei casi, nell'ambito della neurotraumatologia, esistendo solo rare condizioni morbose che possano essere considerate indipendenti, per cui la sintomatologia e l'anatomia patologica di queste forme coincidono in genere con quelle delle accidentalità traumatiche più comuni. Benché i traumatismi sportivi che possono dar luogo a lesioni nervose siano di solito appannaggio dei cosiddetti s. violenti (pugilato, lotta, atletica pesante) o degli s. di velocità (motociclismo, automobilismo, ciclismo, equitazione, sci, etc.), anche negli altri s. si possono verificare lesioni a carico di strutture nervose.

Nel campo degli s. motoristici terrestri, acquatici e aerei si sono dimostrati molto efficaci tre mezzi di prevenzione dei traumi craniovertebrali: il casco protettivo, il poggiatesta (contro il cosiddetto *colpo di frusta*) e le cinture di sicurezza.

Lesioni craniocerebrali

Le lesioni craniocerebrali da s. sono ovviamente dovute a traumi cranici e, in genere, a un unico avvenimento traumatico. Fa eccezione l'encefalopatia dei pugilatori (legata a traumatismi ripetuti dell'encefalo e delle meningi) che viene trattata a parte. Le eventualità morbose che possono essere riscontrate in seguito a un traumatismo cranico sono praticamente sovrapponibili a quelle osservate nella comune infortunistica. Vi appartengono pertanto la contusione cranica, la frattura del cranio, la commozione cerebrale, l'ematoma extra- o subdurale, la contusione cerebrale. Se il trauma opera in soggetti portatori di malformazioni vascolari encefaliche (aneurismi, angiomi) o con diatesi emorragiche di varia natura, potranno verificarsi emorragie subaracnoidee, infiltrazioni emorragiche del parenchima e suffusioni meningocerebrali, ematomi intracerebrali.

Fra le evenienze morbose che non comportano emorragia a carico delle strutture interne del cranio ha particolare rilievo dal punto di vista sportivo la *commozione cerebrale* che è in genere il loro comune denominatore, perché in pratica costituisce l'elemento di giudizio del *fuori combattimento* (*k.o.*, dall'inglese *knock-out*, cioè la condizione del pugile che va a terra e non riesce a rialzarsi prima di 10 sec) in uno degli s. più popolari, il pugilato (v. sotto, col. 942). La contusione cerebrale, conseguenza talora assai grave dei *traumatismi craniocerebrali chiusi*, può non comportare obbligatoriamente un quadro clinico generale o focale, potendo essere dedotta dai risultati degli esami elettroencefalografici che vanno praticati il più precocemente possibile in ogni caso di commozione cerebrale e seguiti nel tempo. Benché la sintomatologia iniziale, quando esiste, tenda in genere ad una più

o meno completa regressione, sono stati descritti, proprio successivamente a traumi sportivi (in automobilisti e motociclisti), quadri demenziali progressivi conseguenti a contusioni cerebrali con substrato anatomopatologico costituito da focolai di demielinizzazione frontale.

Fra le evenienze morbose craniocerebrali emorragiche rivestono maggiore importanza gli ematomi subdurali e le suffusioni emorragiche epi- e subdurali con infiltrazione parenchimale, osservabili per incidenti traumatici in alcuni s. (ciclismo, motociclismo), mentre si osservano con minor frequenza nell'ambito sportivo gli ematomi subdurali.

In atleti sottoposti a intenso sforzo fisico o in pugilatori sono state descritte massicce emorragie da rottura di malformazioni vascolari intracraniche, ma si sono verificati casi in cui l'indagine arteriografica o la verifica anatomica non hanno permesso di dimostrare l'esistenza di anomalie arterovenose (emorragie subaracnoidee *inspiegabili*). Queste evenienze morbose sembrano essere talora favorite dalla prolungata esposizione al sole (falsi colpi di sole); tuttavia nel colpo di sole vero e proprio possono esistere sintomi di natura nervosa (obnubilamento della coscienza, etc.), che comportano una diagnosi differenziale dalla commozione cerebrale, se coesiste l'eventualità di un trauma cranico passato inosservato nel corso della manifestazione sportiva a cui ha preso parte il soggetto. Analoga diagnosi differenziale dalla commozione cerebrale può essere posta nelle perdite di coscienza da *esaurimento acuto*, osservate nei maratoneti o nei mezzofondisti sottoposti ad uno sforzo supremo; nelle pseudolipotimie da reazione isterica per eccessivo stato di tensione, che si verificano in genere subito dopo il termine di una gara, in soggetti predisposti; nelle perdite di coscienza di natura epilettica per una crisi scatenatasi nell'acme dello sforzo; nel coma diabetico o in quello da iperinsulinismo determinati dall'affaticamento acuto; infine, nelle lipotimie generiche, apparentemente *sine causa*, di probabile origine *neurovegetativa* (*blackout*).

Lesioni midollari

Il midollo spinale è meno soggetto dell'encefalo a danni postraumatici di origine sportiva, venendo ad essere più spesso danneggiato indirettamente attraverso alterazioni transitorie o permanenti della colonna vertebrale, favorite in determinati s. Infatti certe modalità sportive possono esporre la colonna vertebrale ad abnormi spostamenti capaci di causare o la brusca comparsa di situazioni anatomiche incompatibili con la integrità delle strutture dell'endorachide (protrusioni discali, lussazioni, fratture), o il lento manifestarsi attraverso ripetuti traumatismi di condizioni morbose che comportano la sofferenza parziale di tali strutture, in genere delle più esterne di esse. Nel primo caso si potrà avere compressione del midollo e delle radici con sintomatologia acuta più o meno reversibile, di grado vario, fino alla lacerazione meningomidollare e alla ematomielia traumatica, rarissime nell'ambito di questa etiologia; nel secondo, radicolo- o funicolopatie subacute o croniche. Gli esiti di queste lesioni non appaiono sostanzialmente diversi da quelli osservabili nella comune patologia postraumatica, di cui è assente nell'ambito sportivo solo il quadro della mielopatia cervicale cronica da discoartrosi. L'eventualità di una contusione o di una concussione del midollo da cause sportive senza intervento di lesioni vertebrali appare tuttavia possibile negli s. di velocità in genere, più raramente negli s. atletici, per caduta sulla schiena. Tale evenienza morbosa è contemplata inoltre (specialmente per quanto riguarda la commozione spinale o la contusione della *cauda*) per caduta sulle natiche o sui calcagni. Come modalità particolari di lesioni vertebrali verificantisi anche per cause sportive possono essere ricordate la frattura del processo odontoide per brusca abnorme estensione del collo, la lussazione cervicale o la frattura della prominente per lesioni da tuffo, abbastanza frequenti negli incidenti motoristici. La caduta sui calcagni può determinare anche fratture parcellari dei corpi vertebrali con eventuali radicolopatie compressive, come nell'ammaraggio dopo salto nello sci nautico, nell'ambito del quale, con diverso meccanismo, legato alla brusca iperestensione del tronco e degli arti inferiori nella manovra di frenata, si possono riscontrare analoghe lesioni. La sublussazione vertebrale, prevalente in sede cervicale, può verificarsi in alcuni tipi di lotta (judo), ma anche nel gioco del calcio, nel rugby, negli s. motoristici, nelle gare di tuffo.

Più frequente della lussazione è la protrusione discale che predilige i settori cervicale e lombare della colonna. Dei due tipi di protrusione discale, erniazione del nucleo polposo e protrusione anulare, la prima, sicuramente traumatica, è di maggiore interesse sportivo. Tuttavia anche la seconda, limitatamente al settore lombare, è di notevole importanza come tardiva conseguenza di ripetuti traumatismi e sforzi, quali si verificano in alcuni s., come lo sci nautico, la motonautica e l'automobilismo, nei quali la colonna lombare è particolarmente sollecitata. La sintomatologia della erniazione del nucleo polposo a livello cervicale è costituita da tetraparesi sfumata con larvato brownséquardismo, in cui i disturbi motori predominano dal lato dove il dolore nucale e la rigidità sono più manifesti. Il quadro clinico a livello lombare, come nelle sofferenze anulari, è quello di una comune radicolopatia lombosacrale. Manifestazioni discali, subacute, senza segni di compromissione midollare, possono osservarsi anche a livello cervicale, con quadro di tipo radicolitico nei lanciatori. Qualche volta la sintomatologia assume l'aspetto di cervicobrachialgie con minime limitazioni funzionali in soggetti sottoposti a traumatismo indiretto e continuato della colonna cervicale (calciatori, ciclisti e motociclisti, tuffatori). Analogamente sciatalgie e radicoloalgie di grado lieve si possono avere per alterazioni croniche della colonna lombare in schermitori, automobilisti (sindrome lombosacrale degli automobilisti) e canottieri (*lumbago* dei canottieri).

Lesioni dei plessi

Tanto per contusione diretta quanto per compressione da parte di un ematoma traumatico possono verificarsi anche nell'ambito sportivo lesioni dei plessi nervosi di gravità varia, principalmente a livello del plesso brachiale che è molto più esposto degli altri. L'azione traumatica tuttavia, come in alcuni infortuni professionali, può agire anche per stiramento o strappamento in alcuni s. Lesioni del plesso brachiale da trazione brusca si osservano fra i lanciatori, mentre casi di strappamento sono di pertinenza di gravi incidenti traumatici negli s. motoristici. Interessamento di alcune porzioni del plesso brachiale potrà aversi per lussazione dell'omero (lesione della corda esterna) o, più raramente, per lussazione sottocoracoidea (lesione della corda interna). Nei soggetti portatori di malformazioni o anomalie dell'apertura toracica superiore (ipertrofia trasversaria della VII vertebra cervicale, costole soprannumerarie, etc.) l'esercizio di uno s. che implichi movimenti continuati in forzata estensione dell'arto superiore può favorire la comparsa di algie, amiotrofie e deficit motorio a livello della mano, in genere nei settori di innervazione medianocubitale (tamburello, tennis, gioco della pelota). Le lesioni del plesso lombare o lom-

bosacrale da traumi sportivi sono dovute in genere a caduta e risultano poco frequenti. Più spesso si può osservare, per caduta sulla schiena o sulle natiche, una larvata astenia agli arti inferiori interpretabile come effetto di uno shock o commozione delle strutture di tali plessi.

Lesioni dei nervi cranici

Le lesioni dei nervi cranici da trauma sportivo si riducono in pratica a quelle osservabili nelle gravi fratture della base cranica e risultano, in ordine di frequenza, a carico dell'abducente, del facciale, dell'oculomotore comune, dell'acustico, del trigemino. La maggior parte di tali eventualità morbose è legata agli incidenti nel corso di s. di velocità. È tuttavia possibile che si verifichi paresi dell'abducente, del trocleare e dell'oculomotore comune, in genere solo del primo di essi, senza frattura cranica, in conseguenza di traumi violenti che vengano a colpire il massiccio craniofacciale in senso anteroposteriore e con obliquità lateromediale, determinando lo «inchiodamento», fra la rocca e lo sfenoide, del legamento clinopetroso. Anche il facciale può essere coinvolto senza frattura, ma in genere è la infrazione della rocca che ne determina la lesione.

Lesioni dei nervi periferici

Lesioni dirette e acute dei nervi per ferita o contusione da cause sportive sono evenienze infrequenti e di scarso interesse clinico. Alcune di esse tuttavia possono essere ricordate per il loro valore etiologico. Fra queste la rara paralisi del grande dentato, nella lotta, per compromissione del nervo toracico posteriore in seguito a colpi ripetuti sulla parte mediale della spalla, facilmente rilevata dalla comparsa di *scapola alata*. Per caduta sulla spalla si può avere interessamento del circonflesso e dei soprascapolari con paresi del deltoide e del piccolo rotondo e partecipazione del sopra- e sottospinoso. Per la brusca estensione dei tricipiti, tipica del lancio, specie del peso e del giavellotto, si può osservare paralisi radiale, in genere transitoria, per contusione del nervo nella doccia di torsione. Una lesione del nervo soprascapolare è stata descritta anche nei ginnasti in conseguenza dello sforzo di sollevamento del corpo per estensione degli arti superiori in seguito ad esercizi al cavallo e agli anelli.

Più frequenti e di maggior interesse specifico sono le lesioni dei nervi periferici determinate da traumatismi ripetuti, che hanno caratteristiche e andamento di malattie professionali, con le quali spesso si identificano anche nel meccanismo patogenetico. A livello degli arti superiori possono essere osservate, nei ciclisti, lesioni del nervo mediano per compressione dei filuzzi terminali del nervo sul bordo inferiore del legamento anteriore del carpo, con deficit dei muscoli dell'eminenza tenare (sindrome del canale del carpo). Nello stesso s., e più raramente nel canottaggio, può riscontrarsi lesione dei rami terminali del nervo ulnare, compresso fra l'osso pisiforme e il manubrio (o il remo). In tal caso i muscoli della eminenza ipotenare appaiono rispettati e mancano disturbi sensitivi. Per esercizi che comportino ripetute flessioni ed estensioni del gomito, specie se richiedono un notevole sforzo, si può avere, in genere tardivamente, una lesione del nervo ulnare per nevrite irritativa traumatica con compressione del nervo consecutiva all'ispessimento fibroso, rilevabile alla palpazione. Può essere osservata in acrobati e in sollevatori di pesi.

A livello degli arti inferiori possono riscontrarsi lesioni dello sciatico per compressione consecutiva a fibrosi post-traumatica del muscolo semitendinoso, con sintomatologia costituita principalmente da parestesie nel territorio del nervo. Nei podisti e più raramente nei calciatori, nei quali si possono verificare ripetute e brusche estensioni della gamba sulla coscia che forzano i limiti del valgismo fisiologico, si riscontrano talora lesioni del nervo peroniero nel punto in cui doppia la testa del perone per raggiungere la faccia laterale della gamba.

Crampi muscolari

L'evenienza della comparsa di crampi parossistici della muscolatura striata in seguito a esercizi sportivi con sforzo prolungato non è rara e la si riscontra abbastanza di frequente nel nuoto. I crampi, in genere, sono simmetrici e prediligono determinate zone, quali la faccia anteriore della coscia, al disopra del muscolo retto, o la porzione centrale della faccia posteriore della coscia a livello del punto di mezzo del muscolo semitendinoso o, al polpaccio, nel punto di congiungimento dei gemelli (v. sotto: *crampi o spasmi muscolari*, col. 955).

Bibliografia

Adams R. D., Victor M., *Principles of Neurology*, 1985, McGraw-Hill, New York.
Alemà G., Guidetti B., *L'ematoma sottodurale*, in *Arch. Neurol.*, 1952.
McKissock W., Paine K. W. E., *Brain*, 1959, **82**, 356.
Polacco A., *Studi Med. Chir. Sport*, 1955, **9**, 1.

GIOVANNI ALEMÀ*

ENCEFALOPATIA TRAUMATICA DA PUGILATO

SOMMARIO

Introduzione

È una sindrome che raccoglie diversi quadri morbosi d'interesse neurologico, sia acuti che cronici, conseguenti a traumi cranici subiti in corso di attività pugilistica.

L'encefalopatia traumatica da pugilato è, in patologia, un esempio sostanzialmente unico di encefalopatia politraumatica. A differenza di quanto accade in qualsiasi altro s., nel pugilato il traumatismo cranico non è accidentale od occasionale, ma un elemento regolare e costante nello s. stesso. E anche se i traumi cranici, il più delle volte, non sono di notevole intensità, essi si ripetono negli allenamenti e negli incontri, a brevissima distanza di tempo l'uno dall'altro e quindi, in una carriera anche breve, ammontano a fortissime quantità.

In Italia, nel 1949, La Cava denominò la forma cronica della sindrome *cranioencefalopatia da pugilato* proprio per sottolineare il fatto che i pugili, quelli professionisti in particolare, vanno incontro ad alterazioni di struttura delle ossa craniche conseguentemente ai numerosi traumi che subiscono al capo nel corso di un'attività pluriennale. Presenti anche in pugili dilettanti (Ardito), queste alterazioni consistono in disostosi osteoporotica, iperostosi frontale interna, diastasi e ossificazione delle suture, accentuazione della circolazione diploica, iperostosi cranica diffusa; tutte giudicate secondarie alle alterazioni che i traumi ripetuti provocano sulla circolazione diploica.

Peraltro le alterazioni encefaliche croniche da pugilato non sono correlate ai rimaneggiamenti e alle alterazioni delle ossa craniche e pertanto ci è sembrato più giusto denominare quest'affezione semplicemente encefalopatia

traumatica da pugilato, seguendo, in questo, l'inquadramento di tutti gli altri AA.

La Cava, come altri AA., ha constatato che l'encefalopatia traumatica da pugilato, nelle sue varianti conclamata e frusta, colpisce circa il 50% dei pugili professionisti con 8-10 anni di attività; sarebbe invece rara nei dilettanti. Peraltro ricerche ulteriori hanno dimostrato che forme minime d'encefalopatia traumatica da pugilato sono molto frequenti anche in pugili dilettanti che hanno alle spalle solo pochi anni d'attività.

Patogenesi

I traumi craniofacciali subiti dai pugili si verificano in vari modi e, schematicamente, secondo 3 tipi diversi. Il primo è secondario al colpo «diretto», cioè assestato al centro del volto; il secondo consegue al cosiddetto «gancio» cioè a un pugno sferrato su di un lato del margine inferiore dell'arcata mandibolare; il terzo è prodotto dal «montante», o *uppercut*, cioè da un colpo dal basso in alto, sferrato sulla parte centrale del margine inferiore dell'arcata della mandibola. I colpi alla nuca sono vietati dal regolamento, ma non per questo non si verificano in un incontro di pugilato.

In qualunque tipo di trauma si ha dapprima un brusco spostamento del capo nel senso della linea di forza del trauma stesso; quindi un secondo, brusco spostamento in senso contrario, cioè uno spostamento che si potrebbe definire «di ritorno», dopo il quale il pugile può riassettare volontariamente la testa nella posizione da lui ritenuta più idonea al combattimento. Conseguentemente ai due spostamenti, di andata e ritorno del capo, indotti dal trauma, si hanno spostamenti della massa encefalica e i danni si verificano perché le superfici emisferiche tendono a urtare nei due sensi contro l'endocranio e anche perché le diverse parti dell'encefalo non seguono in eguale misura questi bruschi spostamenti del capo; ne derivano stiramenti e distorsioni, in particolare della zona mesodiencefalica (zona di vulnerabilità costante nei traumi cranici in genere).

Le conseguenze del pugno di un pugile sull'encefalo sono in generale proporzionali alla forza del pugno stesso (che può essere sino a 100 volte maggiore della forza di gravità) e proporzionali anche alla lunghezza della leva che, spostando il capo, agisce sugli emisferi e sul segmento mesodiencefalico; da questo punto di vista il colpo più dannoso è senz'altro il montante.

In corso di attività e carriera pugilistiche si possono avere conseguenze acute e croniche, di pertinenza neurologica, dei traumi subiti dall'atleta.

Le conseguenze acute sono costituite dalle sincopi conseguenti a traumatismo della carotide (in particolare sul seno carotideo), ma anche a traumatismi sui globi oculari, o in corrispondenza del foro mentoniero (per riflesso trigeminovagale), o anche del plesso solare. Questi eventi traumatici possono dar luogo al *knock-out* (*k.o.* 'fuori combattimento'), che, in generale, «si riferisce all'impossibilità per il pugile di restare in piedi sul ring» (La Cava). Oltre alle origini ricordate, nelle quali si parla di *k.o.* carotideo, gastrico, mentoniero, il *k.o.* può avere un'origine più propriamente e primitivamente cerebrale: cioè può conseguire agli spostamenti non contemporanei dei vari segmenti della massa encefalica e quindi a patimento dei meccanismi regolatori dello stato di coscienza a livello mesodiencefalico. Inoltre, in aggiunta al suddetto *k.o.* che potrebbe essere definito «tipico», esiste un *k.o.* «atipico» detto «*k.o.* tecnico», che consegue a una serie di colpi nelle varie regioni del capo e si manifesta con restringimento od obnubilamento del sensorio, spesso sino alla totale perdita di coscienza. Per *k.o.* tecnico l'arbitro può interrompere l'incontro, dichiarando la sconfitta dell'atleta che lo ha subito. Il recupero della coscienza è per solito rapido dopo un *k.o.* mentoniero e specialmente dopo un *k.o.* carotideo. Qualche volta, però, in questi casi e, più frequentemente, dopo un *k.o.* carotideo, si hanno periodi a volte anche lunghi, persino di molte ore, di amnesia anterograda completa. Può anche darsi che durante il combattimento i pugili vadano incontro a lieve restringimento di coscienza, fatto, questo, che non impedisce loro di continuare e magari vincere l'incontro; in questi casi spesso si ha in seguito amnesia completa di tutto ciò che è accaduto dall'inizio di tale stato sino alla fine dell'incontro e oltre.

L'encefalopatia traumatica da pugilato può anche dar luogo ad altre complicanze neurologiche acute, meno frequenti, ma di più grave entità, le quali possono arrivare a provocare il decesso del pugile. Esse sono: la commozione cerebrale, l'ematoma sottodurale acuto, l'ematoma extradurale acuto, l'emorragia subaracnoidea, la emorragia intracerebrale, la contusione cerebrale e la trombosi carotidea.

Gli stati morbosi cronici di pertinenza neurologica che possono essere provocati dal pugilato sono invece costituiti dal raro ematoma sottodurale cronico, ma soprattutto dalla stessa encelofalopatia da pugilato.

In proposito è importante notare che le conseguenze acute più lievi, da quelle prima citate a quelle che immediatamente non danno luogo ad alcun sintomo clinico, corrispondono a piccoli danni encefalici, gli effetti dei quali, sommandosi tra loro con l'andare del tempo, producono, per l'appunto, l'encefalopatia traumatica da pugilato.

Quadro clinico: esordio e decorso

Sin dall'inizio di questo secolo, in ambienti pugilistici si sapeva che un certo numero di atleti, dopo una carriera più o meno lunga, andava incontro a decadimento psichico, anche di grado elevato; l'atleta che si trovava in queste condizioni veniva chiamato *punch drunk* (ubriaco di pugni). Ciò nondimeno la prima citazione scientifica sull'argomento venne successivamente, nel 1928, a opera di Martland. Questo A., dopo aver compiuto alcune indagini nelle palestre da pugilato, si fece indicare dai dirigenti sportivi un certo numero di atleti che essi ritenevano *punch drunk* e riuscì così a precisare alcuni segni clinici salienti dell'affezione. Constatò, ad es., che in seguito a colpi particolarmente violenti, i pugili potevano presentare, magari solo per un certo tempo, disturbi della coordinazione motoria e confusione psichica; in alcuni casi poi, subito dopo, o anche a distanza di tempo dagli episodi acuti, compariva un quadro cronico, progressivamente aggravantesi, costituito da sintomi psichici, come decadimento mentale e vera e propria demenza, e neurologici, essenzialmente d'ordine extrapiramidale, cioè rigidità, tremori, bradicinesia. A distanza di alcuni anni dalle ricerche di Martland, numerosissimi AA. pubblicarono dati e osservazioni personali sui quadri acuti e cronici di pertinenza neuropsichiatrica che potevano essere osservati durante e fuori dei combattimenti. Circa le forme croniche, tutte le ricerche si riferivano a casi conclamati. Al contrario, nel 1949, La Cava ha cercato di definire i sintomi iniziali dell'affezione stessa allo scopo di arrivare a salvaguardare gli atleti da progressivi peggioramenti della malattia proprio attraverso il suo precoce riconoscimento e l'interruzione dell'attività sportiva.

Contrariamente a quanto asserito da tutti gli altri AA. circa l'inizio subdolo e lento della malattia, difficilmente riferibile a un preciso momento della carriera dell'atleta, La Cava osservò, in 120 pugili studiati sin dall'esordio

della carriera, che spesso questo inizio corrispondeva al cosiddetto «episodio iniziale», cioè a un combattimento dal quale il pugile era uscito particolarmente provato, anche se non necessariamente sconfitto.

In effetti, a distanza di qualche giorno o settimana dall'episodio iniziale, qualora l'attività pugilistica non venga interrotta, inizia lo «stadio primario» della malattia, nel quale il pugile diventa arrogante, loquace, megalomane ed euforico; dal punto di vista neurologico compaiono atassia cerebellare, iperreflessia profonda, torpidità e, qualche volta, inversione dei riflessi pupillari alla luce. Anche i sintomi neuropsichici di questo stadio possono rimanere stazionari o regredire se il pugile cessa la sua attività.

Il più delle volte, invece, l'attività pugilistica prosegue e si ha una graduale e talora rapida progressione verso lo «stadio secondario» dell'affezione. Il pugile dimostra una maggiore vulnerabilità ai pugni, perde facilmente coscienza anche per colpi meno violenti, mentre, sul piano psicologico, diviene sospettoso e permaloso e, poiché per la sua ridotta efficienza trova con difficoltà organizzatori disposti a farlo combattere, sviluppa di frequente idee deliranti a contenuto persecutorio e può divenire particolarmente aggressivo. Sul piano neurologico si aggrava l'atassia cerebellare e si osservano di frequente adiadococinesia, il più delle volte dal lato destro, e disartria di lieve grado.

Nello «stadio terziario», all'inizio del quale il pugile può accusare cefalee periodiche e vertigini saltuarie, subentra un decadimento importante di tutte le sue facoltà psichiche, mentre si aggravano ulteriormente l'atassia cerebellare e la disartria e compaiono i disturbi extrapiramidali descritti da Martland, cioè tremori, rigidità e bradicinesia. I riflessi profondi sono sempre molto aumentati, ma mancano i riflessi patologici. Se i pugili pervenuti a questo stadio di malattia assistono a un combattimento, possono eseguire in maniera automatica movimenti pugilistici anche vigorosi (ecocinesia). In questa fase, se il decadimento psichico non è molto grande, essi continuano ancora a frequentare le palestre sportive in qualità di allenatori e di massaggiatori.

La Cava, come altri AA., ha segnalato che i pugili che vanno più frequentemente incontro all'encefalopatia da pugilato sono quelli che negli ambienti sportivi vengono definiti «buoni incassatori».

Come Martland, anche La Cava e altri AA. hanno constatato che il quadro morboso, una volta istituitosi, può evolvere anche se l'attività sportiva viene interrotta, o resta stazionario o, più raramente, regredisce.

Oltre al tipo d'encefalopatia così chiaramente delineata dal punto di vista sintomatologico ed evolutivo, La Cava ha segnalato anche l'esistenza di una forma «frusta e incompleta», che colpisce pugili tecnicamente più dotati, ha progressione lenta, non raggiunge mai la fase conclamata e si riscontra in una notevole percentuale (circa 25%) dei pugili professionisti; è caratterizzata da «lieve deficit intellettuale, lieve disartria, discreti disturbi dell'equilibrio, iperreflessia tendinea».

In proposito, particolari indagini sono state condotte da chi scrive su di un gruppo di pugili dilettanti, attivi, sia pure irregolarmente, da un periodo di 2-6 anni: tali indagini hanno dimostrato che tutti i soggetti presentavano lievi sintomi di compromissione organica dell'encefalo, nonché le alterazioni craniche descritte all'inizio. In questi atleti dilettanti i sintomi comparivano del tutto precocemente, erano presenti anche nei soggetti che avevano disputato pochi combattimenti e, sia pure eccezionalmente, in atleti che non avevano mai subito un *knock-out*.

In definitiva queste ricerche dimostrano che anche un'attività pugilistica moderata, condotta per un certo periodo di tempo, può produrre lievi sintomi d'interessamento organico dell'encefalo.

Reperti anatomopatologici e strumentali

Per quanto riguarda i risultati autoptici condotti su encefali di ex-pugili, Payne ha descritto: dilatazione ventricolare, piccole e piccolissime lesioni della sostanza grigia, focolai di degenerazione mielinica nella sostanza bianca, aree di proliferazione negli strati più bassi della corteccia e, infine, presenza di segni d'infiammazione cronica negli spazi perivascolari.

Negli ultimi anni, diversi AA. hanno eseguito esami alla T.A.C. su gruppi di pugili, nel corso della loro carriera come pure dopo la sua interruzione. Almeno nel 50% dei pugili con alcuni anni di attività, la T.A.C. ha dimostrato atrofia cerebrale, specie corticale, di media o grave entità; le alterazioni erano proporzionali al numero di anni di attività, a quello degli incontri effettuati e a quello dei *k.o.* subiti. Gli esami elettroencefalografici che corredavano questi studi, indicavano che, dopo alcuni anni di attività professionistica, i tracciati sono permanentemente patologici.

Più recentemente è stato dimostrato che, in pugili professionisti, il flusso ematico cerebrale è ridotto e forse la progressiva perdita neuronale si potrebbe verificare proprio con questo meccanismo.

È stato anche dimostrato che, subito dopo il combattimento, nei pugili si trova un notevole aumento ematico di un isoenzima (CK-BB) e che questo aumento è direttamente proporzionale ai traumi subiti dall'atleta durante l'incontro; lo stesso aumento è invece minimo in altri atleti sottoposti a notevole sforzo muscolare, ad es. nei ciclisti che hanno effettuato competizioni su pista. Poiché l'enzima è normalmente presente in alte concentrazioni all'interno del S.N.C. ed è, invece, scarso nel sangue, si può senz'altro desumere che i ripetuti traumi cranici subiti in un combattimento pugilistico alterino la barriera ematoencefalica e compromettano quindi questo meccanismo omeostatico importante per il cervello.

Terapia

La possibilità delle gravi, anche se rare, complicanze neurologiche acute comporta, tra l'altro, la necessità che gli incontri si svolgano in località da dove sia possibile raggiungere in breve tempo una struttura ospedaliera completa di reparti di rianimazione e di neurochirurgia, ovviamente fornita delle indispensabili attrezzature neuroradiologiche.

Per quanto più specificamente attiene alle misure terapeutiche dell'encefalopatia traumatica da pugilato, già La Cava precisava che esse possono essere solo preventive. A parte quelle misure tecniche relative alla pratica di questo s. che potrebbero ridurre l'eventualità o l'entità dei danni encefalici, la profilassi si basa sul riconoscimento precoce della sindrome al suo episodio iniziale e sull'interruzione immediata dell'attività pugilistica; secondo l'A. quest'interruzione potrebbe essere temporanea oppure definitiva a seconda dell'entità e dell'eventuale persistenza dei sintomi rilevati.

Conclusioni

Sostanzialmente tutti gli AA. che si sono occupati dell'argomento concordano nel ritenere che i danni encefalici del pugilato possono essere ridotti, ma non aboliti, da accorgimenti tecnici, come la riduzione del numero delle riprese, l'abbreviazione della durata di ogni ripresa, l'obbligo del casco nel corso del combattimento, etc., o da severi e frequenti controlli medici, corredati da EEG, T.A.C. cerebrale, esami neuropsicologici o altri accertamenti.

Pertanto, se da un punto di vista generale i rari inci-

denti mortali fanno più scalpore, sul piano strettamente medico la conseguenza più grave del pugilato è costituita dall'encefalopatia traumatica da pugilato, sia per la notevolissima diffusione di questa affezione che per la sua precoce comparsa. Il medico, e il neurologo in particolare, non può non essere contrario al pugilato perché scopo fondamentale di questo s. è appunto quello d'infliggere un danno all'avversario; danno che, come si è visto, è di pertinenza neuropsicologica. E se il decesso è evento assai poco frequente nel combattimento pugilistico, al contrario l'incidenza di lesioni cerebrali croniche è notevole.

Per queste ragioni, nel 1983, l'Associazione medica mondiale ha raccomandato che il pugilato venga abolito e vietato.

Bibliografia

Ardito R., *Riv. Neurobiol.*, 1955, **1**, 79.
Ardito R., Fontanari D., Mazzanti L., *Klin. Praxis*, 1974, **26**, 2111.
Brayne C. E. G., Dow L. *et al.*, *Lancet*, 1982, **27**, 1308.
Cassoni I. R., Sham R. *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1982, **45**, 170.
Grahmann H., Ule G., *Psychiatr. Neurol.*, 1957, **134**, 261.
Kaste M., Kuurne T. *et al.*, *Lancet*, 1982, **27**, 1186.
La Cava G., *La cranio-encefalopatia da pugilato*, 1949, ed. F.I.M.S., Roma.
Martland H. S., *J.A.M.A.*, 1928, **91**, 1103.
Montano V. F. *et al.*, *Atti Congr. IV Distretto Panathlon Int. Alassio, 13-14 ott. 1984*, Ufficio Turismo, Comune di Alassio.
Muratorio A., *Atti Congr. IV Distretto Panathlon Int. Alassio, 13-14 ott. 1984*, Ufficio Turismo, Comune di Alassio.
Payne E. E., *Neurochirurgia*, 1968, **11**, 173.
Ross R. J., Cole M. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1983, **249**, 211.
Sironi V. A., Ravagnati L., *Lancet*, 1983, **1**, 244.
Sironi V. A., *Attual. Med.*, 1986, **2**, 29 maggio.

RENZO ARDITO

PATOLOGIA DA SOVRACCARICO FUNZIONALE DELL'APPARATO LOCOMOTORE NELLO SPORT

SOMMARIO

INTRODUZIONE

Il grandissimo aumento del numero di persone che si dedicano ad attività sportiva in generale, e alla corsa in particolare, ha comportato un incremento notevole di sindromi dolorose determinate da *patologia da sovraccarico funzionale*, che interessano le diverse strutture dell'apparato locomotore, cioè muscoli, tendini, cartilagini e ossa. Costituiscono sovraccarico funzionale le sollecitazioni meccaniche in quantità e/o qualità superiore alla resistenza dei singoli elementi della catena cinetica dell'apparato locomotore.

Un atleta che partecipa a competizioni di alto livello, richiede alle proprie strutture corporee il massimo delle capacità biomeccaniche, per cui una patologia si può manifestare come risultato di un sovraccarico globale o di un singolo elemento nella catena osteomuscolotendinea, e come conseguenza di una cattiva coordinazione del movimento, essendo la prestazione fisica dell'atleta un'integrazione di fattori fisici, intellettuali e psicologici.

In ogni caso, il sovraccarico funzionale comporta che uno degli elementi elencati (muscolo, tendine, cartilagine, osso) sia soggetto a richieste meccaniche che eccedono la sua intrinseca capacità funzionale. Inoltre, l'esperienza ha dimostrato che una richiesta meccanica eccessiva, concentrata in un brevissimo lasso di tempo, può comportare una sofferenza delle fibre muscolari; se la richiesta eccessiva è protratta per più tempo, soffrono anche i tendini e seguono danni cartilaginei, ossei e delle strutture articolari.

L'esercizio, ai fini del potenziamento muscolare, risulta in un'ipertrofia muscolare e, in ogni caso, in un adattamento delle fibre muscolari alle richieste funzionali, quali: velocità di contrazione, forza elastica immagazzinata, capacità metabolica di soddisfare prestazioni prolungate, o esplosive, o diversificate. In altre parole, si ha un aumento delle capacità di lavoro e una diminuzione della faticabilità.

Queste capacità non sono possedute in egual misura da altre strutture (Williams, 1986), quali i tendini e le cartilagini, che al termine del loro sviluppo mostrano una scarsa adattabilità agli stimoli funzionali, per cui non sono in grado di adeguarsi alle richieste funzionali del muscolo.

D'altra parte, gli s. di contatto e di squadra implicano la possibilità dei traumatismi diretti e/o indiretti (distorsioni, fratture, lussazioni, etc.), che si realizzano in un lasso di tempo breve, quasi sempre istantaneo, in grado, però, di causare lesioni che richiedono tempi lunghi di guarigione e che talvolta comportano interventi chirurgici, mettendo fuori causa per lungo tempo l'atleta.

Le lesioni da sovraccarico funzionale possono essere

Digitized by Google

favorite da situazioni anatomiche preesistenti, che possono interferire nella biomeccanica del gesto sportivo, o da imperfezioni nell'esecuzione del gesto atletico: esse possono essere però in parte prevenute mediante opportuni interventi ortopedici o mediante allenamenti selezionati. Invece il trauma diretto, in quanto imprevedibile, non può essere prevenuto, e può interrompere l'attività dell'atleta nel pieno della sua forma fisica e della sua capacità di prestazione atletica.

CENNI DI BIOMECCANICA

Premessa

L'atleta che esplica un'intensa attività usa grandi forze muscolari che da una parte consentono una buona prestazione atletica, ma dall'altra comportano un grande carico per ossa, articolazioni, tendini e muscoli stessi. Tutto questo è governato da alcune leggi fisiche che costituiscono la biomeccanica, scienza che si occupa degli effetti di forze interne ed esterne sull'organismo, sia in movimento che a riposo.

Per la trattazione della biomeccanica della locomozione nell'uomo, si rinvia alle voci BIOMECCANICA (II, 2339); LOCOMOZIONE, *biomeccanica e cenni di bioenergetica della locomozione nell'uomo* (VIII, 2326-2337); LOCOMOTORE APPARATO, *meccanismo dei movimenti articolari* (VIII, 2304); v. anche: ARTICOLAZIONI (II, 1043). In questa sede ci limiteremo a descrivere la biodinamica della corsa e del salto, cioè la cinematica di tali movimenti.

Fig. 16. Fasi della corsa. Il contatto con il suolo avviene con il calcagno in posizione vara. L'impatto avviene nella parte laterale del tallone. Nell'appoggio, il calcagno si valgizza, l'avampiede prona, e il piede prende contatto con il suolo. Nello stacco il piede supina nuovamente.

Biodinamica della corsa

La corsa è un movimento ripetitivo e ciclico che coinvolge l'intero corpo. Il ciclo può essere diviso in: fase di appoggio e fase di volo. La prima fase include l'appoggio del tallone, l'appoggio del piede e la spinta dell'avampiede (stacco). La seconda include il recupero della gamba di spinta, la spinta del corpo in avanti e la discesa del piede.

Un concetto estremamente importante è che anormalità anatomiche minori, paramorfismi e/o dismorfismi lievi e quindi alterazioni biomeccaniche anche di poco conto, che non hanno influenza a livello funzionale durante il cammino, possono invece essere causa di lesioni da sovraccarico, se il soggetto pratica attività sportiva.

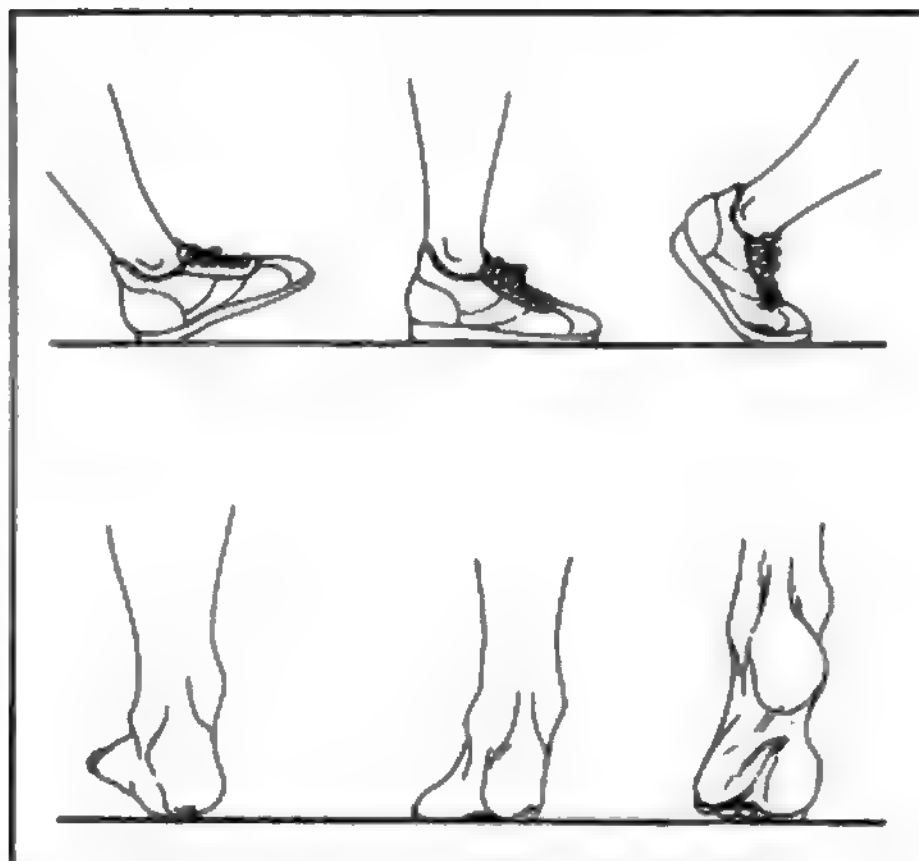
L'*appoggio del tallone*, è il primo momento del contatto del piede al suolo: il passaggio dalla fase di volo a quella di supporto. L'avampiede è supinato, la tibia extraruotata, il calcagno in posizione vara. L'impatto avviene nella parte laterale del tallone (il maratoneta tende ad appoggiare insieme tutta la pianta del piede). I soli elementi anatomici che ammortizzano il carico verticale sono il cuscinetto adiposo e la cute a livello del tallone.

L'*appoggio del piede*, è la fase in cui tutto il piede viene a prendere contatto con il suolo. Il calcagno si valgizza, e l'avampiede prona, con sblocco dell'articolazione sottoastragalica: il piede «si apre», offrendo una maggiore superficie di appoggio. Lo sblocco dell'articolazione sottoastragalica favorisce l'assorbimento del trauma dell'appoggio e l'adattamento del piede alla superficie. È la fase in cui il piede agisce come morbido ammortizzatore. Durante la pronazione, la tibia ruota internamente sull'astragalo, proporzionalmente alla pronazione.

Nella *fase di stacco* il piede torna a supinarsi, con blocco dell'articolazione sottoastragalica; esso deve ora comportarsi come una leva rigida per la propulsione (fig. 16).

Qualsiasi alterazione o interferenza con questa sequenza sottopone le estremità a un carico anomalo. Se la pronazione è eccessiva e prolungata, viene a essere aumentata la rotazione interna della tibia, e le strutture capsulolegamentose interne della caviglia e del ginocchio sono sottoposte, così come il tendine di Achille, a stress eccessivo.

L'iperpronazione impedisce inoltre il ritorno del piede alla completa e veloce supinazione necessaria per la stabilizzazione e per la spinta come leva rigida, aumentando il tempo di contatto con il suolo.

In posizione di appoggio, a seconda della falcata e del terreno, il ginocchio del corridore si flette generalmente di 30-40°. Il passo più breve comporta una diminuzione della flessione fino a 15-20°. L'estensione massima è raggiunta dopo la spinta del piede, accelerando il corpo nella fase di propulsione aerea (*fase di volo*). La rotazione del piede e dell'estremità inferiore verso l'esterno dipende: dalla rotazione interna o esterna dell'anca, dall'entità dell'anteroversione del collo femorale e dalla torsione del femore e della tibia. Questi fattori possono influenzare la corsa, producendo movimenti anomali e che possono essere evitati con l'uso di appropriate ortesi del piede.

Il bacino, durante la corsa, ha 2 movimenti: rotazione sull'asse longitudinale del corpo (in relazione alla propulsione in avanti e all'oscillazione delle braccia) e inclinazione verso l'alto e verso il basso. Questi movimenti successivamente si scompongono a livello delle articolazioni sacroiliache e della sinfisi pubica, con movimenti di rotazione intorno a un asse immaginario trasversale.

Biodinamica del salto

Il salto è il superamento di una distanza tramite il volo. Il salto sportivo tende alla maggiore lunghezza (il lungo, il triplo), alla maggiore altezza (in alto, con l'asta), o alla maggiore lunghezza e distanza (volteggio nella ginnastica). La corsa (rincorsa) viene applicata nella prima fase del salto, per raggiungere la velocità necessaria (1ª fase); la 2ª fase è lo stacco.

La *rincorsa* deve produrre la velocità sufficiente e necessaria al momento dell'arrivo sul punto di stacco e creare le condizioni ottimali per lo stacco stesso. Nel punto di stacco diminuisce la velocità orizzontale e aumenta quella verticale. Nei salti, il fattore più importante è il baricentro dell'atleta e, precisamente, la sua velocità iniziale allo stacco e l'angolo di decollo.

Lo *stacco* si compie per effetto del raddrizzamento della gamba di spinta e dei movimenti di slancio coordinati del tronco ed eventualmente dell'altra gamba. Lo stacco deve assicurare la massima grandezza del vettore rappresentato dalla velocità iniziale del baricentro e dalla sua direzione ottimale (fig. 17).

VALUTAZIONE ANAMNESTICA ED ESAME OBBIETTIVO NELLA PATOLOGIA SPORTIVA

L'*anamnesi* accurata di un atleta è di fondamentale importanza. I sintomi della patologia da sovraccarico vanno

Digitized by Google

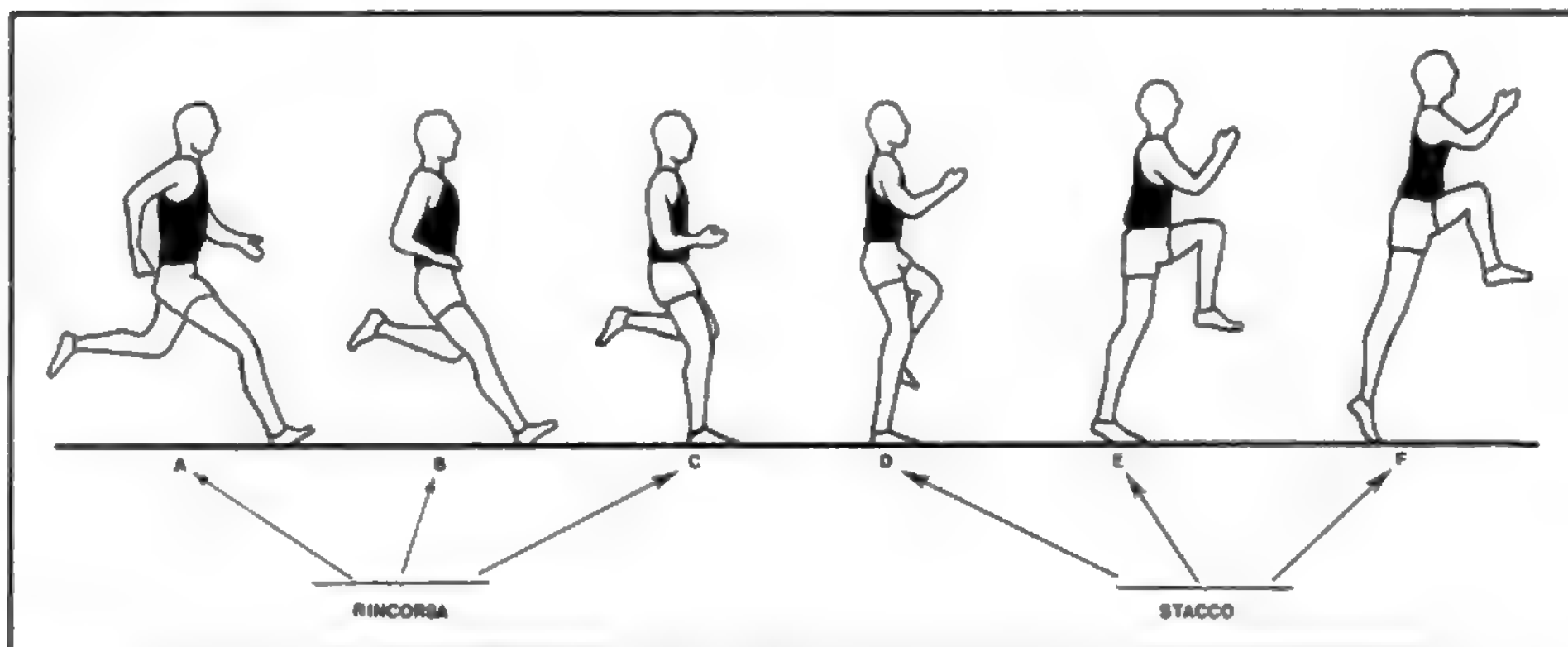



Fig. 17. Rappresentazione schematica del salto: rincorsa e stacco. La rincorsa (A, B, C) deve produrre la velocità sufficiente e necessaria. Nel punto di stacco (D) diminuisce la velocità orizzontale che deve essere trasformata in velocità verticale.

indagati non solo per quanto riguarda la loro comparsa, ma soprattutto in relazione all'attività sportiva specifica.

Va accuratamente studiato il programma di allenamento, con la quantità e il tipo di lavoro. L'introduzione programmata o non di nuovi esercizi (ad es. balzi), l'aumento del lavoro (aumento del chilometraggio, e/o dei pesi sollevati), può far oltrepassare il sottile equilibrio fisiologico dell'atleta e favorire l'instaurarsi di una patologia da sovraccarico.

Un esame obbiettivo accurato evidenzia anche i paramorfismi e dismorfismi, condizioni che diventano sintomatiche solo durante l'attività sportiva.

In particolare, il periodo di tempo che precede l'inizio della stagione atletica risulta essere utile per confronti con esami precedenti, per scoprire nuove deficienze fisiche e per valutare limitazioni relative allo s. specificamente praticato dall'atleta.

Con l'*esame clinico* si esamina accuratamente la sede della lesione, e quindi anche tutta la regione circostante in ciascun segmento, per l'individuazione di problemi conformazionali, anatomici e biomeccanici che possono aver causato o causare o facilitare l'insorgenza di una patologia da sovraccarico.

Si ispeziona la colonna vertebrale per evidenziare curve anomale, cercando segni di disallineamento del rachide, del bacino e delle gambe. Si ricercheranno poi le alterazioni strutturali più comuni, che di solito includono la pelvi (ampia), il ginocchio (varo o valgo), la tibia (vara), la torsione di tibia (interna o esterna), il piede (pronato, cavo, piatto), la rotula (displasia dell'apparato estensore, rotula alta).

Per lo studio dei movimenti dei diversi segmenti dell'apparato locomotore, si rinvia alle voci LOCOMOTORE APPARATO (VIII, 2304) e LOCOMOZIONE (VIII, 2326); in questa sede verranno presi in esame alcuni parametri dei principali segmenti corporei, particolarmente importanti ai fini dell'attività sportiva.

Del *collo* si controlla la lunghezza occipite-apofisi spinosa della VII cervicale e la sua circonferenza (sotto la laringe). Quindi si controlla la mobilità: flessione petto-mento; estensione fino a portare la fronte parallela al piano orizzontale (35-50°) e flessione laterale (deve raggiungere i 40-50°, ma ciò dipende dall'entità della muscolatura).

Della *spalla* si valutano la forza e l'ampiezza dei movimenti. La forza può venire misurata opponendo resistenza manuale al braccio nei suoi vari movimenti. Le scapole sono controllate mentre l'atleta spinge le braccia verso la parete. Per determinare la mobilità della spalla, importante per i lanciatori (giavellotto, getto del peso e del disco) e i nuotatori, l'atleta giace supino, con la spalla e la scapola fuori del piano del letto.

Nel *gomito* si studiano il grado di valgismo (la media fisiologica è di circa 20°) e la mobilità in flessoestensione e pronosupinazione. Una lieve deformità in flessione, con incompleta estensione, si può trovare nei giocatori professionisti di tennis e nei pugili.

Nel *dorso* viene esaminato l'allineamento in ortostatismo e in flessione del busto, misurando la distanza tra CVII e SI, che, nelle due posizioni, normalmente mostra una differenza di circa 10 cm. Si studiano le curve: una lordosi eccessiva aumenta le probabilità che un atleta possa avere dolori lombari dopo sforzo. L'altezza della SI e delle creste iliache viene misurata per definire eventuali dismetrie degli arti inferiori. Infatti, una dismetria anche minima (1 cm) può provocare in chi corre dolore alle articolazioni sacroiliache, alla colonna lombare, borsite del gran trocantere e tendinopatie inserzionali dei glutei nell'arto controlaterale alla gamba più corta. Se si è diagnosticata una scoliosi, dorsale e/o lombare, la limitazione dell'attività sportiva è solo in funzione dell'entità della curva valutata in gradi. Curve di meno di 15° non devono limitare l'attività degli adolescenti; sopra i 20°, specie nella regione lombare, devono indurre la sospensione di s. che implicano un'elevata probabilità di traumi da contatto. Il dorso curvo provocato da malattia di Scheuermann (od osteocondrosi vertebrale giovanile) può mostrare una tendenza all'aggravamento. In questa patologia, devono essere evitati s. che aumentano la forza e la massa dei muscoli pettorali. Qualsiasi attività va dosata accuratamente, e gli esercizi limitati al potenziamento posturale degli estensori del tronco e degli addominali.

Nelle *anche* si valuta la mobilità (flessione, estensione e specialmente rotazione interna ed esterna), con paziente supino e coscia flessa a 90°. Devono essere valutate in particolare eventuali contratture muscolari degli adduttori, degli ischiocrurali, e dei flessori, specie del retto femorale. Questi squilibri vanno compensati mediante esercizi di distensione (*stretching*), o con potenziamento specifico prima dell'attività sportiva.

Nel *ginocchio* si saggiano la mobilità e la stabilità articolari con le opportune manovre semeiologiche. Deve essere esaminata, a ginocchio esteso e flesso a 90°, la posizione della rotula. Deve essere misurato l'angolo Q (angolo tra asse del femore e asse del tendine rotuleo), che viene considerato anomalo se superiore a 20°. Vengono poi esaminati i gruppi muscolari, con misurazioni perimetrali della coscia, e valutazione della potenza, tono, e contrazione muscolari. Soprattutto è importante rilevare l'even-

Digitized by Google

tuale contrattura dei muscoli ischiocrurali alla loro inserzione distale; essa viene ricercata flettendo l'anca a 90°, e si suggerisce all'atleta di estendere attivamente il ginocchio, per raggiungere i 180° di estensione. I muscoli ischiocrurali contratti possono favorire problemi di sovraccarico femororotuleo, rendendo dolorosa una rotula in posizione solo lievemente anomala, con successivi fenomeni di condromalacia, tendinopatie rotulee e inserzionali.

Nel *tratto ileotibiale*, un'eccessiva tensione dei gruppi muscolari in questa sede può provocare dolori all'anca e alla superficie laterale del ginocchio. Per misurare lo stato di tensione della benderella ileotibiale, l'atleta deve giacere sul fianco, con l'arto da valutare sollevato. L'arto di appoggio è flesso a 90° per appiattire la colonna lombare (*manovra di Thomas*); il ginocchio è flesso a 90° e l'anca estesa. Il ginocchio è spinto verso il basso. Se la benderella ileotibiale non è contratta, il ginocchio deve arrivare a toccare il tavolo senza estendersi.

Il *piede* deve essere esaminato per evidenziare callosità, vesciche, verruche, alterazioni ungueali. Le callosità, soprattutto plantari, sono indice di sovraccarico. Le anomalie del piede sono responsabili di molte lesioni da sovraccarico. Nel *piede di Morton* il 1° raggio tarsale è eccessivamente mobile; il 2° lungo. Esso si associa abitualmente a iperpronazione, che comporta diverse lesioni da sovraccarico funzionale. Il *piede cavo* presenta un atteggiamento ad arco incurvato e rigido con insufficiente pronazione nella fase di appoggio e quindi incapacità di un adeguato assorbimento del colpo durante la corsa. È frequente l'associazione con patologia del tendine achilleo e con fascite plantare.

La *mobilità delle articolazioni tibiotarsica* e *sottoastragalica* va accuratamente valutata. Una diminuzione dell'estensione predispone l'atleta a distorsioni dell'articolazione tibiotarsica causate da un meccanismo di inversione. La mobilità deve variare dai 15-20° ai 50° in flessione. L'estensione è misurata dapprima con il ginocchio flesso a 90°, per misurare anche la componente del soleo e del tricipite surale. Quindi il ginocchio è completamente esteso e l'estensione rimisurata per valutare l'influenza del gastrocnemio. L'estensione può essere misurata in maniera dinamica, con l'atleta in piedi, che piega le ginocchia con i talloni al suolo.

Il *movimento sottoastragalico* è misurato con un goniometro. Il rapporto normale tra l'inversione e l'eversione è di 2:1, 3:1. L'ampiezza totale normale del movimento sottoastragalico è di circa 30°.

Un altro importante fattore da considerare è l'*allineamento gamba-calcagno*; esso può essere misurato tracciando una linea immaginaria tra i 2/3 inferiori del polpaccio (parte centrale), che prosegue al calcagno. L'allineamento è considerato normale con un tallone varo per non più di 2-3°. L'*allineamento calcagno-piede* è normale se la linea tracciata sopra la parte centrale del calcagno è perpendicolare al piano delle teste metatarsali.

DISTENSIBILITÀ DELLE ARTICOLAZIONI

Studi statistici hanno dimostrato che la popolazione di atleti può essere divisa in gruppi a seconda della distensibilità articolare e che questa caratteristica ha influenza sulla patogenesi delle lesioni da sovraccarico. Infatti, è statisticamente dimostrata una maggiore incidenza delle distorsioni, in particolare negli atleti con ampia distensibilità articolare (*loose jointed* degli AA. di lingua inglese), mentre sono nettamente più frequenti le lesioni muscolari negli atleti provvisti di scarsa distensibilità articolare (*tight jointed*, Nicholas, 1970).

I test per la determinazione della distensibilità articolare sono 5: *a*) capacità di toccare con il palmo della mano il pavimento, con ginocchia estese; *b*) possibilità di recurvare il ginocchio di 20° o più; *c*) capacità di extraruotare le gambe di 90° e di porre i calcagni a contatto, in piedi, e con le ginocchia estese; *d*) capacità di assumere la «posizione del loto», ponendo le cosce parallele al suolo; *e*) capacità di supinare eccessivamente l'avambraccio con la spalla flessa a 90° e il gomito esteso.

Un atleta che non è in grado di soddisfare alcuna di queste prove è classificato come rigido (*tight jointed*), mentre un atleta che ne realizza una o più, è classificato come lasso (*loose jointed*).

La minore distensibilità articolare predispone in generale a lesioni da sovraccarico funzionale, mentre la relativa lassità predispone a traumatismi sportivi (distorsioni).

In realtà non tutti gli AA. concordano circa la validità di questi test per valutare preventivamente la possibilità di un atleta, considerata la sua distensibilità articolare, di partecipare in maniera sicura a un determinato s. (Kalenak e Morehouse, 1975).

Le possibilità di evitare danni da sovraccarico o da traumatismi diretti o indiretti nelle attività sportive, sono correlate non tanto alla distensibilità articolare in sé, quanto alla maturità di ogni singolo atleta, cioè al fatto che possieda la necessaria capacità, flessibilità, resistenza alla fatica, e soprattutto abilità nell'esecuzione del gesto atletico.

PATOLOGIA MUSCOLARE DA SOVRACCARICO FUNZIONALE

Le lesioni muscolari nello s. sono molto comuni, ma la loro conoscenza è ancora limitata, sia per la piccola percentuale di casi che viene sottoposta a intervento chirurgico riparativo, sia per il fatto che la maggioranza degli atleti che hanno sofferto di traumi muscolari è in grado, con il tempo, di tornare all'attività sportiva: lo studio anatomopatologico delle lesioni muscolari è quindi quanto mai raro, a parte alcune indagini bioptiche.

Le lesioni muscolari da sovraccarico possono essere considerate conseguenza del potenziamento muscolare necessario al raggiungimento di prestazioni sportive sempre più elevate. Un atleta sviluppa forza (che può essere definita come la capacità di eseguire lavoro contro resistenza), lavorando con carichi di lavoro più grandi di quelli abituali, e diventando più forte in risposta allo stress muscolare da sovraccarico.

La contrazione muscolare può essere statica (isometrica), o dinamica (isotonica) e questa può essere concentrica o eccentrica. Nelle contrazioni eccentriche, il muscolo si allunga durante la contrazione. La forza muscolare è la conseguenza della tetanizzazione delle singole fibre muscolari e del reclutamento di un numero maggiore di fibre. Il muscolo esercitato contro resistenza si ipertrofizza perché aumenta la sezione trasversa di ciascuna fibra muscolare. L'accorciamento muscolare, cioè la contrazione, è prodotto dall'interdigitazione dei filamenti di actina e miosina contenuti nel sarcolemma, con la mediazione dello ione Ca^{2+}.

L'esercizio ha per effetto l'aumento totale di proteine, specie nei filamenti di miosina. Inoltre l'allenamento provoca un aumento della forza per un effetto neuromuscolare, facilita la trasmissione degli impulsi nervosi attraverso le placche neuromuscolari e provoca una sincronizzazione delle unità motorie. Ciò significa un raggiungimento rapido di tensione massima per unità trasversa di fibre e per unità di tempo.

In ultima analisi, la forza muscolare risulta utile anche ai fini della prevenzione dei traumi perché aumenta la stabilità delle articolazioni e mette in grado l'atleta di muoversi più rapidamente e più prontamente, sì da evitare un contatto diretto potenzialmente lesivo. La stessa massa muscolare, inoltre, protegge, in caso di trauma, le strutture anatomiche sottostanti.

Dolore muscolare

Il primo segno clinico, soggettivo e oggettivo, di una sofferenza muscolare è il dolore. È opportuno considerare innanzitutto, 2 condizioni molto comuni di dolore muscolare: il dolore muscolare da attività intensa, e quello collegato allo spasmo muscolare (crampo; v. sotto).

Il *dolore muscolare* dopo attività intensa può essere immediato o tardivo, e protrarsi per giorni.

La dolenzia muscolare acuta inizia durante e/o dopo l'esercizio, e può durare diverse ore. L'ischemia relativa indotta dall'attività toglie al muscolo la capacità di rimuovere velocemente i prodotti del metabolismo, quali ac. lattico e potassio; l'accumulo di questi può causare il dolore.

Il ritorno alla normalità è correlato al termine dell'esercizio fisico, alla diminuzione delle richieste di O_2 del muscolo e alla normalizzazione del flusso sanguigno, che facilita la rimozione delle scorie.

La dolenzia muscolare può apparire più tardivamente, dalle 8 alle 48 h dopo intenso esercizio fisico. Le basi fisiopatologiche dell'insorgenza della dolenzia ritardata sono: microscopiche rotture delle fibre muscolari (Hough, 1902; Hill, 1951); ischemia relativa dovuta all'esercizio (deVries, 1966), con rilascio di *pain substances* che aumentano il dolore e lo spasmo locale; danneggiamento del tessuto connettivo muscolare (Asmussen, 1956; Komi, 1972; Hageman *et al.*, 1984). In effetti, gli elevati livelli di idrossiprolina riscontrati in questi atleti potrebbero confermare l'elevato catabolismo del tessuto muscolare connettivale (Kulund, 1982).

Il sintomo «dolore muscolare diffuso» è nettamente correlato alle contrazioni muscolari eccentriche (Armstrong *et al.*, 1980, 1983; Schwane *et al.*, 1983) ed è stata evidenziata un'abnorme escrezione urinaria di mioglobina (mioglobinuria, Schiff *et al.*, 1979; Meyer-Betz, 1911).

Studi morfologici microscopici di biopsie muscolari effettuate in maratoneti affetti da dolenzia ritardata, mostrano diverse alterazioni strutturali delle fibre muscolari, quali: necrosi muscolare, rabdomiolisi, distruzioni sarcolemmali, eritrociti liberi con mitocondri, leucociti e macrofagi negli spazi extracellulari. I livelli di CK (creatinfosfochinasi) sono elevati. La necrosi muscolare e la liberazione di sostanze biologiche di degradazione, stimolanti le terminazioni nervose libere dolorifiche, possono spiegare la dolenzia ritardata prolungata (Schwane *et al.*, 1983).

Crampi o spasmi muscolari

I crampi o spasmi muscolari acuti tetanizzanti, possono essere dovuti a deplezione o alterazioni dell'equilibrio elettrolitico, o alla fatica. Il passaggio dalle scarpe di allenamento con cuneo equinizzante a quelle da competizione piatte, ad es., può provocare un aumento della tensione nei muscoli surali, provocando fatica e quindi spasmo muscolare. Uno spasmo acuto (comunemente nel gruppo gastrocnemio-soleo) si può avere nelle fasi finali di una prestazione fisica prolungata, o durante la notte, dopo una pesante attività.

Lesioni muscolari acute

Le lesioni muscolari sono molto frequenti in tutti gli s. I meccanismi di produzione del danno muscolare sono essenzialmente 2: la rottura di fibre per uno stiramento o una contrazione che supera la capacità di resistenza della fibra muscolare (sovraccarico funzionale e/o *distrazione*), o il trauma diretto della massa muscolare (*contusione*).

A seconda degli studi, si rileva che l'incidenza di questa patologia arriva al 15% di tutti i traumi da s. (Friedrik e Biener, 1973; Thorndike, 1956; 1959). Se si aggiungono anche i traumi muscolari diretti di carattere contusivo, l'incidenza arriva al 30% (Renström, 1986).

Lesioni muscolari acute da distrazione

Le lesioni muscolari da distrazione possono essere acute o croniche (per queste ultime, v. sotto, col. 960). Le masse muscolari più comunemente interessate da lesioni da distrazione sono, in ordine decrescente di frequenza, gli ischiocrurali, il tricipite surale e il quadricipite.

Le distrazioni muscolari acute hanno una comune base anatomopatologica: la rottura di fibre muscolari e lo stravaso ematico. Solo l'entità della lesione (numero di fibre rotte ed entità del versamento ematico conseguente) determina la diversità del quadro clinico. A seconda della gravità, la lesione muscolare acuta indiretta può essere distinta in 3 gradi.

Si definisce come *elongazione* (lesione di I grado) una rottura di poche fibre muscolari (comunemente definita, in gergo sportivo, «stiramento»); *distrazione* (in gergo sportivo «strappo») quando il numero di fibre coinvolte è maggiore, e quindi è possibile apprezzare palpatoriamente, o con apposite indagini strumentali, l'interruzione muscolare con ematoma (lesione di II grado); *rottura* quando il numero di fibre interessate è grande (lesione di III grado), e può coinvolgere tutto il ventre muscolare (Tagliabue e Molteni, 1979).

La lesione muscolare, sia di poche fibre come di tutto il ventre, comporta, per la rottura dei vasi e dei capillari, uno stravaso ematico importante, in quanto i muscoli, durante l'attività fisica, sono molto vascolarizzati. Il grado di emorragia, e quindi la formazione di ematoma, non solo è dipendente dall'entità della lesione, ma è anche direttamente proporzionale al grado del tono muscolare generale nel momento del trauma.

La conseguenza dello stravaso ematico è dunque l'*ematoma* che può essere *intramuscolare* e *intermuscolare*.

Gli *ematomi intramuscolari* sono causati dalle elongazioni e dalle distrazioni e/o da traumi contusivi diretti. La formazione dell'ematoma è limitata generalmente dall'epimisio frequentemente risparmiato dal trauma. Questo comporta un aumento della pressione intramuscolare che, a sua volta, limita un ulteriore stravaso ematico. L'ematoma, di per sé, può però diastasare i due monconi muscolari rotti, rendendo più lunghi i processi riparativi.

Gli *ematomi intermuscolari* si sviluppano negli spazi interfasciali e interstiziali quando si è avuta una lesione della fascia muscolare. L'ematoma, per gravità, si fa strada nel tessuto sottocutaneo delle regioni declivi distalmente alla lesione, con conseguente diminuzione della pressione in sede della lesione e quindi con possibilità di ulteriore sanguinamento.

I muscoli più frequentemente interessati sono gli ischiocrurali, le cui funzioni sono: contrarsi eccentricamente per decelerare lo spostamento in avanti del piede e della gamba, fino a 30° dall'estensione completa; contrarsi concentricamente per stabilizzare il ginocchio ed estendere l'anca, coadiuvando l'azione del quadricipite nella fase di spinta; aiutare il gastrocnemio nell'estendere il ginocchio, al di sotto degli ultimi 20° di estensione (MacConaill *et al.*, 1977). Essi sono muscoli biarticolari: agiscono infatti su anca e ginocchio, e sono molto importanti nella corsa. Le lesioni di questi muscoli sono favorite da un allungamento violento o da una rapida contrazione.

La lesione può instaurarsi in 2 fasi della corsa: nella decelerazione della gamba in estensione prima dell'appoggio; nella fase di spinta, quando i muscoli sopra menzionati cambiano funzione, cioè da stabilizzatori diventano coadiutori nell'estensione del ginocchio (Slocum e James, 1968; Liemohn, 1978; Lloyd, 1958).

Nella *prima fase*, la lesione può essere dovuta a stiramento eccessivo durante la fase di rilascio, o a un'eccessiva contrazione degli antagonisti, quando le resistenze da attrito alla distensione passiva aumentano notevolmente (Sutton, 1984).

Nella *seconda fase*, la lesione può essere conseguente a una contrazione rapida massimale dei muscoli completamente rilasciati; essi devono superare la resistenza di attrito determinata dal loro improvviso cambiamento di forma. Quindi la velocità di contrazione muscolare può agire, sul piano teorico, sia protettivamente (la loro contrazione rapida potrebbe prevenire un eccessivo stiramento da forze opposte), sia negativamente, perché, appunto, può agire da fattore causale di lesione (fig. 18) (Williams e Sperryn, 1976; Garrett *et al.*; 1984).

Tra gli ischiocrurali, il muscolo più frequentemente interessato da queste lesioni è il *bicipite femorale* (Burkett, 1975). Esso possiede una doppia innervazione: il capo breve dalla divisione peroneale del nervo sciatico e il capo lungo dal ramo tibiale. La doppia innervazione può causare problemi di coordinazione della contrazione; infatti il capo breve del bicipite si può contrarre nello stesso momento del quadricipite, favorendo così l'instaurarsi della lesione.

I *fattori predisponenti* alle lesioni muscolari possono essere divisi in intrinseci ed estrinseci. Sono *fattori intrinseci* quelli insiti o correlati all'atleta, quali: scarsa distensibilità muscolare, inadeguato riscaldamento, fatica, incoordinazione nelle azioni reciproche di gruppi muscolari antagonisti, processi infiammatori locali e generali.

Sono *fattori estrinseci*: le metodiche di allenamento, le caratteristiche dei terreni da gioco (tartan, terra battuta, prato, etc.), le calzature, le condizioni atmosferiche.

La *fatica* è determinata dalla diminuzione delle riserve energetiche e dall'accumulo di sostanze acide (ac. lattico, prodotto finale del catabolismo anaerobico del glicoso). Le sostanze acide alterano la permeabilità delle cellule muscolari e permettono la fuoriuscita di liquido interstiziale, che diminuisce la facilità di contrazione muscolare, aumentandone la viscosità e diminuendone l'elasticità. Non si può inoltre sottovalutare l'importanza di fenomeni infiammatori. Essi svolgono un ruolo importante; *foci* o infezioni (ascessi apicali, tonsilliti, etc.) possono talora provocare localizzazioni muscolari del processo flogistico (miositi), con aumento della viscosità del muscolo. Inoltre, questi fenomeni infettivi e infiammatori favoriscono condizioni di facile esauribilità e faticabilità.

Sono altrettanto importanti, infine, i fattori neuromuscolari e quelli psichici: lo stress della gara comporta un aumento del tono muscolare di base, con facilità alle lesioni da distrazione. Le carenze di allenamento svolgono un ruolo importante in quanto la mancanza di coordinazione e di facilitazione neuromuscolare e l'assenza o l'incoordinazione dei meccanismi automatici di controllo del movimento provocano con facilità una lesione muscolare.

Particolarmente importanti sono le *condizioni atmosferiche*: il freddo riduce il calibro vasale (provocando una ipossia relativa al momento della massima richiesta di O_2), e fa aumentare il tono muscolare (aumentando le resistenze interne e l'attrito di contrazione). Inoltre, freddo e pioggia agiscono sui terreni, rendendoli scivolosi, per cui la minore aderenza al suolo favorisce movimenti incoordinati con brusche contrazioni e distensioni muscolari; contrazioni non equilibrate di muscoli agonisti e antagonisti; sbilanciamento improvviso per la scivolosità del terreno; contatto con l'avversario (Cipolla *et al.*, 1983).

Traumi muscolari diretti

Nei traumi muscolari diretti il muscolo può riportare lesioni se viene colpito con violenza, specie durante la fase di contrazione. Le lesioni anatomopatologiche possono essere di grado superiore a quello delle lesioni da distra-

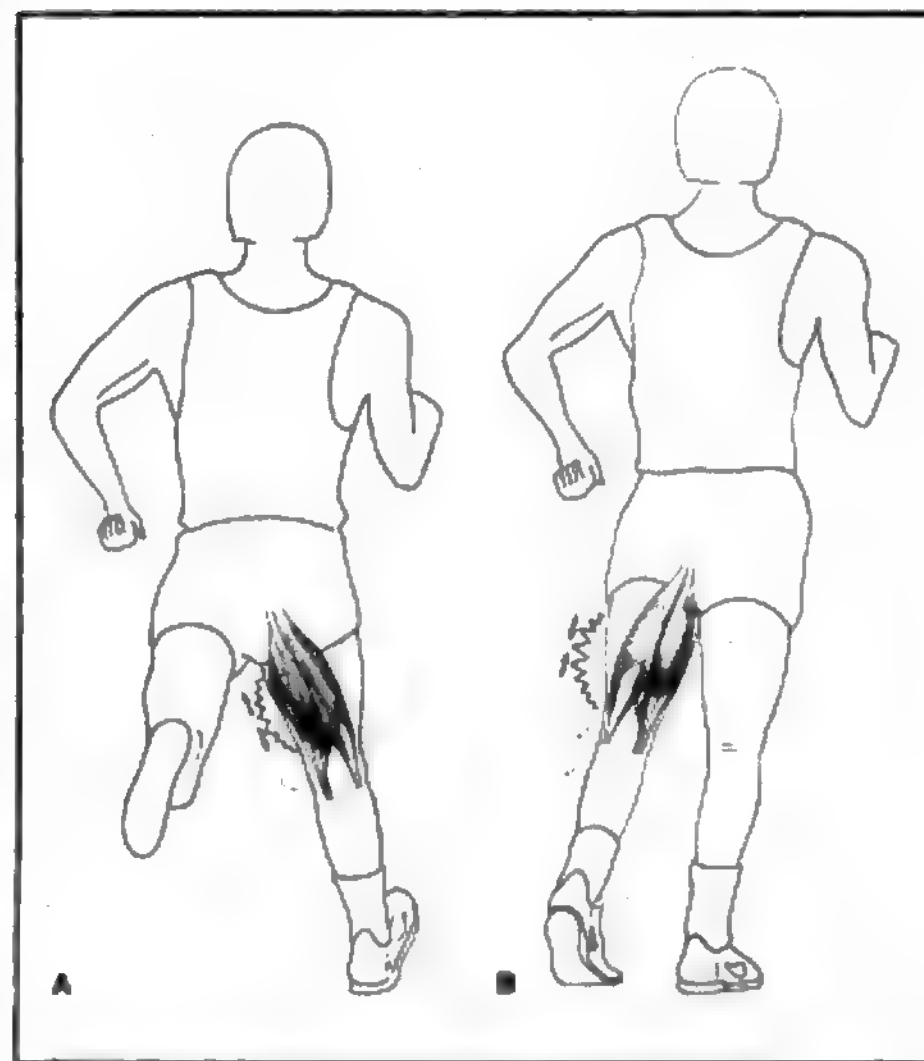



Fig. 18. Le lesioni muscolari di carattere distrattivo interessano più frequentemente i muscoli posteriori della coscia o ischiocrurali. La lesione può avvenire in due fasi della corsa: nella decelerazione, quando la gamba si porta in estensione prima dell'appoggio e gli ischiocrurali si allungano passivamente (*A*), o nella fase di spinta, quando essi si contraggono rapidamente, accorciandosi (*B*).

zione per l'entità dell'ematoma. Sono lesioni particolarmente frequenti negli s. da contatto, quali calcio, pallacanestro, rugby e football americano. Il muscolo colpito viene compresso sull'osso sottostante e l'ematoma risultante può essere così imponente da dover richiedere la sua evacuazione. Le fibre colpite vanno incontro a necrosi da compressione. Se la tumefazione si produce molto rapidamente, con tensione della cute, si deve sospettare una lesione vascolare associata e/o una diatesi emorragica. Si è visto che in questa evenienza i processi riparativi sono allungati, rispetto alle lesioni da distrazione, perché le fibre muscolari necrotizzate dal trauma devono essere riassorbite. Una complicanza tardiva di questo tipo di lesione, è la miosite ossificante (v. sotto: *lesioni muscolari croniche*). Oltre all'ematoma, il trauma diretto può provocare un'erniazione muscolare, per rottura della fascia superficiale.

Anatomia patologica e riparazione delle lesioni muscolari acute

Il primo fenomeno che consegue a una lesione di qualsiasi grado delle fibre muscolari è la formazione dell'*ematoma*, di dimensioni variabili a seconda dell'entità della lesione.

La riparazione della lesione muscolare è mediata dalla rigenerazione delle fibre muscolari e dalla contemporanea produzione di tessuto di granulazione. Il muscolo scheletrico ha un'elevata capacità di riparazione e rigenerazione (Carlson, 1968).

Infatti, a 2-3 giorni dalle lesioni appaiono mioblasti ai bordi del tessuto traumatizzato. Queste cellule provengono dalle cellule satelliti (cellule indistinguibili dalle fibre muscolari, e che costituiscono il 5-10% dei nuclei delle cellule miogeniche nel corso della rigenerazione) e dai nuclei delle miofibrille coinvolte nella lesione (Reznik, 1973).

Nelle lesioni lievi, dove le membrane basali non sono interrot-

Digitized by Google

te, le cellule satelliti sono la sola fonte di mioblasti (Teravainen, 1970). Nelle lesioni più gravi e in quelle da compressione, il processo è più complesso. Esso consiste in necrosi, infiammazione e produzione di tessuto connettivale di carattere cicatriziale (Reznik, 1973). Dopo 7-8 giorni dal trauma torna gradualmente la capacità contrattile. Sebbene si abbiano fenomeni di reinnervazione non si ottiene una guarigione completa in termini di recupero di forza contrattile. Il nuovo muscolo contiene relativamente poche fibre e una grande quantità di tessuto connettivo. Infatti, la riparazione avviene anche per produzione di tessuto di granulazione e formazione di tessuto collagene senza capacità contrattili. Nell'area rimaneggiata giungono macrofagi, che modulano poi in fibroblasti, e che secernono una proteina solubile precorritrice del collagene. Il processo di maturazione è accompagnato da una diminuzione in lunghezza dei fibrociti, il che induce la guarigione della lesione muscolare. La resistenza di questo tessuto di granulazione aumenta progressivamente.

La capacità di lavoro muscolare, quindi di produrre forza, dipende non solo dalla possibilità e qualità di prestazione della componente contrattile, dall'idoneità della componente vascolare di fornire ossigeno e trasportare cataboliti ma anche dall'elasticità del muscolo e dalle proprietà tensili del muscolo in via di riparazione. Soprattutto, questa proprietà tensile è importante nella valutazione dei diversi tipi di trattamento, specie per la controversia da parte di numerosi AA. tra mobilizzazione precoce (Corrigan, 1965; Ryan, 1969; Schoberth, 1972; Jarvinen, 1976) e immobilizzazione (Thorndike, 1956; Groh, 1962; O'Donoghue, 1970). Studi sperimentali in ratti hanno dimostrato che, in base a valutazioni morfologiche, microangiografiche e tensiometriche, la riparazione dei muscoli danneggiati sperimentalmente (trauma contusivo) è accelerata dalla mobilizzazione precoce (Jarvinen, 1976). L'immobilizzazione favorisce e accelera la produzione di tessuto di granulazione, ma, se mantenuta troppo a lungo, porta a una scarsa organizzazione strutturale delle fibre rigenerate e a eccessiva formazione di tessuto cicatriziale (Letho, 1983). Quindi un'immobilizzazione immediata è necessaria per consentire al tessuto di granulazione di occupare l'intera area interessata dalla lesione e di differenziarsi in modo da raggiungere una forza tensile sufficiente a resistere alle forze provocate dalla mobilizzazione. La mobilizzazione assume significato importante in seguito, ai fini di un più rapido riassorbimento del tessuto cicatriziale, di una migliore organizzazione strutturale degli elementi riparativi, e infine per evitare aderenze con i muscoli circostanti e atrofia muscolare da disuso (Renström, 1986).

Sintomatologia clinica delle lesioni muscolari acute

La sintomatologia clinica delle lesioni muscolari varia a seconda della sede della lesione, della sua entità e della capacità di sopportazione del dolore da parte dell'atleta (correlata all'atteggiamento psicologico e alla motivazione agonistica). Il sintomo soggettivo più importante è il *dolore*, che si differenzia a seconda del gruppo muscolare interessato. Acuto e/o trafittivo nelle lesioni degli ischiocrurali e dei gemelli; di tipo contusivo o crampiforme nelle lesioni del quadricipite. Nelle *elongazioni*, il dolore può iniziare acutamente, ma anche insorgere con maggiore intensità al termine della competizione, dopo la fase di raffreddamento del muscolo. Può però anche essere a tipo di fastidio o manifestarsi solo nella sollecitazione del distretto muscolare interessato (anche lesioni di I grado, quindi, possono essere estremamente fastidiose per l'atleta). Nelle *distrazioni* e nelle *rotture* (lesioni di II e III grado) il dolore, al tentativo di contrazione, può impedire qualsiasi movimento; si può andare dalla difficoltà di estendere la gamba, per lesioni degli ischiocrurali, fino all'impossibilità al carico.

L'ispezione locale può essere negativa (lesioni di I e II grado), o rivelare tumefazione, edema ed ematoma (in 2ª e 3ª giornata) nelle rotture (lesioni di III grado).

Nelle lesioni di I e II grado è importante osservare l'atteggiamento dell'atleta: zoppia con ginocchio flesso nelle lesioni degli ischiocrurali; ginocchio esteso nelle lesioni del quadricipite; carico senza la spinta del piede nelle lesioni del tricipite surale.

L'ispezione mette in evidenza un aumento del tono del muscolo leso, *in toto*, o nella regione della lesione. In alcuni tipi di lesione, in cui sono interessate le terminazioni nervose motrici, si ha invece una completa perdita del tono muscolare: all'ispezione, il muscolo appare flaccido e incapace di contrarsi. La contrattura ha uno scopo finalizzato: immobilizza il muscolo, per impedire sollecitazioni distensive diastasanti (alcuni AA. considerano la contrattura come fattore prognostico: la sua risoluzione precederebbe la guarigione del muscolo leso).

La palpazione provoca dolore alla pressione digitale, così come la distensione passiva, nelle lesioni di II e III grado. La lesione, se di dimensioni sufficienti e in posizione accessibile, può venire apprezzata, mediante palpazione, come depressione del tessuto con tumefazione (ematoma) e intenso dolore, assumendo caratteristiche diverse con il passare dei giorni (la sclerosi e l'organizzazione fibrotica rendono duri i bordi del muscolo leso). L'ematoma e l'edema perilesionali possono, se imponenti, causare, per compressione, lesioni ischemiche della cute, con comparsa di flittene sierose.

Lesioni muscolari tipiche in sportivi

Alcune lesioni muscolari, per la loro incidenza, possono considerarsi specifiche di alcune categorie di sportivi.

Il *tennis leg*, gamba del tennista, è una condizione dolorosa del polpaccio, tipica in giocatori di tennis di mezza età o, in generale, di atleti anziani. Dal punto di vista anatomopatologico, si tratta di una distrazione del gemello mediale vicino alla giunzione miotendinea. In passato, questa condizione era riferita alla rottura del plantare gracile. La lesione può prodursi durante uno scatto, calzando scarpe da tennis senza tacco. Il dolore è acuto e trafittivo, con sensazione soggettiva di colpo inferto dall'esterno. L'area diventa edematosa ed ecchimotica. Il ventre mediale del gastrocnemio è molto dolente alla palpazione. La estensione del piede provoca un aumento del dolore. Il grado della lesione varia a seconda delle fibre muscolari interessate. Di maggior riscontro sono le lesioni di I e II grado.

La *rottura del grande pettorale*, di relativa frequenza, è propria dei lanciatori (lancio del peso, disco, giavellotto), dei lottatori, e dei sollevatori di peso. È frequente in tutti gli atleti che nella propria specialità utilizzano esercizi ripetitivi alla panca come parte integrante del potenziamento muscolare. La rottura è provocata dall'eccessiva tensione reiterata a carico del complesso muscolotendineo del grande pettorale. Esso, inserendosi con un corto, robusto tendine sulla clavicola, sullo sterno, sulle prime 6 coste e sull'aponeurosi dell'obliquo esterno da una parte, e sull'omero dall'altra, ha un'azione di adduzione, flessione e rotazione interna delle spalle.

La lesione può aversi a carico della porzione muscolare, ma anche alla giunzione miotendinea, o all'inserzione del tendine sull'omero.

Soggettivamente l'atleta avverte un rumore di schiocco, accompagnato da dolore irradiato al braccio, e comparsa in poche ore di edema ed ematoma; se la lesione è nel muscolo, questo alla palpazione risulta essere dolente e rammollito. Ovviamente, il distacco del tendine fa sì che sotto contrazione il ventre muscolare si gonfi e risalti per l'accorciamento subito. I movimenti di adduzione, flessione e rotazione interna sono deboli e dolenti.

Lesioni muscolari croniche

Le lesioni muscolari croniche possono essere conseguenza delle lesioni muscolari acute misconosciute o insufficientemente trattate, o avere caratteri di cronicità fin dall'inizio.

Fibrosi postraumatica

La più comune conseguenza delle lesioni muscolari acute, sia distrattive che contusive, è la fibrosi postraumatica

(evoluzione cicatriziale esuberante dell'ematoma). La cicatrice fibrotica può creare aderenze fra i fasci muscolari, con conseguente disturbo della meccanica di contrazione muscolare. Inoltre, il tessuto muscolare sano, prossimale e distale al tessuto cicatriziale, è sottoposto a ipersollecitazioni, e soprattutto a contrazioni non simmetriche e coordinate con sollecitazioni abnormi delle inserzioni tendinee, per cui alcuni AA. propongono di intervenire chirurgicamente per quelle lesioni che superano di 1/4 o di 1/2 il volume del ventre muscolare, onde evitare la riparazione fibrotica esuberante che supera la rigenerazione delle fibre muscolari (Franke, 1980; Renström, 1986).

Fibrosi primitive
Le lesioni muscolari croniche sin dall'inizio sono le fibrosi primitive: aree fibrotiche di estensione variabile nel ventre muscolare. Se ne distinguono 3 gruppi etiologici. Nel *primo gruppo* sono comprese quelle forme che rappresentano gli esiti di processi infiammatori (miositi), con organizzazione fibrotica dell'edema interstiziale e aumento del tessuto connettivo interstiziale.

Nel *secondo gruppo* si comprendono le posture scorrette, con contrazione cronica contro resistenza del muscolo, per cui si crea un disturbo circolatorio con accumulo di liquido interstiziale per alterazione della permeabilità di membrana. L'edema interstiziale può con il tempo, se non si ripristina la normale condizione circolatoria, organizzarsi in fibrosi.

Nel *terzo gruppo*, infine, sono comprese tutte le lesioni croniche correlate a microtraumi. Infatti traumi diretti ripetuti nella stessa sede (rugbisti), o microdistrazioni ripetute (ostacolisti, saltatori), creano microrotture asintomatiche che, con il tempo, portano a sostituzione del tessuto muscolare con tessuto fibroso o a un aumento eccessivo di quest'ultimo. L'atleta si lamenta di dolenzia o fastidiosa tensione muscolare sotto sforzo, con impossibilità alla perfetta esecuzione del gesto atletico. Il reperto oggettivo può mettere in evidenza un aumento netto di consistenza di un intero ventre muscolare (in genere esito di miosite) e una diminuzione della proprietà di contrazione dei muscoli circostanti.

Miosite ossificante traumatica
Un trauma muscolare diretto, o anche una distrazione muscolare, possono causare un'emorragia muscolare di notevole entità. Specie nei traumi muscolari diretti, sono soprattutto i piani muscolari profondi, schiacciati sul piano osseo, a essere interessati, con conseguenti edema, emorragia e, talvolta, formazione di osso eterotopico. L'arto appare dolente, gonfio e caldo. Perché si formi tessuto osteoide, e quindi osso, è necessario, come sperimentalmente dimostrato, che ci sia una lesione periostale, con attivazione degli elementi cellulari totipotenti del periostio (Zaccalini e Urist, 1964; Michelson *et al.*, 1980). Dal punto di vista anatomopatologico, si può osservare un parziale distacco delle fibre muscolari dal periostio con lacerazione e anche con ematoma subperiostale. Vengono comunque attivati dal trauma i fibroblasti dell'endomisio, della fascia e del tessuto connettivo, a formare tessuto fibroso, condroide e osteoide. La xeroradiografia e l'ecografia mettono in evidenza innanzitutto, nelle fasi iniziali, una massa profonda, ipoecogena in ecografia, corrispondente all'ematoma che, se non trattato, evolverà verso un'ossificazione. Si riconoscono 3 tipi di ossificazione: *peduncolata*, con un sottile peduncolo di attacco alla corticale; *sessile*, con una larga base di attacco; *senza dirette connessioni* all'osso.

Superata la fase iniziale, la massa eterotopica, che nella sua localizzazione più frequente alla coscia è usualmente posta anterolateralmente alla diafisi femorale, non provoca dolore. La fosfatasi alcalina è normale. Con il tempo la tumefazione diminuisce in grandezza, diventando più compatta, e i bordi si arrotondano. Dopo 3-6 mesi, la massa si stabilizza, assumendo la forma e le dimensioni definitive. Se la calcificazione è nel ventre muscolare, senza connessioni ossee e di non grandi dimensioni, può anche riassorbirsi spontaneamente.

Cisti sieroematiche
Le cisti sieroematiche, o pseudocisti, sono riscontrabili nel ventre muscolare o, se è avvenuta la rottura della fascia, nei setti intermuscolari. Sono a contenuto sieroematico in quanto rappresentano residui di ematomi non riassorbiti. Per l'etiopatogenesi si ritiene che la pressione dell'ematoma causi necrosi dei margini muscolari, per cui la raccolta ematica è delimitata da una parete pseudocistica.

L'esame ecografico mette in evidenza la localizzazione, le dimensioni e il contenuto della cisti e può consentire lo svuotamento mirato.

Profilassi e terapia delle lesioni muscolari
Un buon riscaldamento, un allenamento costante e progressivo nel tempo, con graduale aumento del carico di lavoro e della sua durata, un buon defatigamento, sono metodiche fondamentali per una corretta profilassi della lesione muscolare.

Per il *dolore*, uno fra i primi sintomi di sofferenza del muscolo, le applicazioni di crioterapia, massoterapia, idromassaggi in acqua fredda, esercizi di distensione, risultano essere particolarmente utili per alleviarne l'intensità e abbreviarne la durata.

In caso di *crampo* l'atleta deve comprimere il muscolo contratto fino alla decontrazione, e quindi il muscolo deve essere stirato fino al recupero della normale ampiezza di movimento, e massaggiato per ristabilire la circolazione dopo la contrazione tetanica. L'assunzione di preparati che ristabiliscono l'equilibrio idroelettrolitico nei periodi di maggiore attività e sudorazione, e un regolare programma di distensione muscolare (*stretching*), possono ridurre o evitare i crampi.

Le *lesioni muscolari acute* vanno trattate come tutte le lesioni dei tessuti molli, mediante:

applicazione di ghiaccio locale (8-10 h consecutive, ripetuta ancora per altri 2 giorni, 6-7 h non consecutive);

compressione (impedisce un ulteriore sanguinamento, e affronta le fibre muscolari interessate);

immobilizzazione (sospensione del carico ed elevazione dell'arto);

riposo (per 3-4 giorni) in corretta postura per rilasciare il muscolo interessato (Heiser *et al.*, 1984).

Il trattamento conservativo si prefigge di ridurre il sanguinamento, l'edema e la perdita della funzionalità, cioè della capacità contrattile, e favorire quindi la guarigione. L'ematoma rimane friabile per 2-3 giorni, per cui è possibile avere un nuovo sanguinamento per ulteriori traumi, specie iatrogeni (un massaggio troppo precoce o palpazioni profonde e ripetute). Quindi, in fase iniziale, si debbono evitare i massaggi, gli ultrasuoni, il caldo. Una ecografia eseguita a poche ore dal trauma può chiarire la diagnosi, localizzando e quantificando l'ematoma. L'ecografia può essere ripetuta a scopo prognostico, per seguire l'evoluzione del processo riparativo che, mediamente, necessita di circa 3 settimane. Prima di questo termine, la

riparazione può essere facilmente ritardata da nuove rotture, se la mobilizzazione è troppo vigorosa e attiva (Jackson e Feagin, 1973).

Esistono però differenze tra muscolo e muscolo, ed è a seconda della funzione a essi richiesta nelle varie specialità sportive che è possibile fare una valutazione prognostica. Esistono, infatti, muscoli eccessivamente sollecitati per il loro significato funzionale, o per svantaggio meccanico nei confronti degli antagonisti (bicipite femorale, gemello, retto femorale); muscoli mediamente sollecitati (flessori mediali di coscia, adduttori, muscoli del tronco); e muscoli poco sollecitati utilizzati solo in movimenti specifici, o tutelati da gruppi sinergici vicarianti (peronei, loggia anteriore della gamba). D'altra parte, una distrazione alla giunzione miotendinea, o all'inserzione, è più grave prognosticamente di una lesione che avviene in pieno ventre muscolare, soprattutto se la massa muscolare è imponente (Cipolla *et al.*, 1983).

Dal punto di vista prognostico, ancora, può essere utilmente valutata la concentrazione di alcuni enzimi sierici, e precisamente la CPK (creatinfosfochinasi) in rapporto alla SGOT (transaminasi glutammico-ossalacetica) e alla SGPT (transaminasi glutammico-piruvica). Il rapporto tra questi enzimi sierici, nelle lesioni muscolari, può arrivare a 9:1, contro un valore normale di 5:1 (Järvinen, 1976).

Il trattamento conservativo può proseguire con la mobilizzazione e con esercizi specifici per il muscolo interessato, quali: contrazioni isometriche senza resistenza, entro i limiti del dolore (favoriscono il riassorbimento dell'ematoma); contrazioni isometriche contro resistenza, sempre nei limiti del dolore; contrazioni isocinetiche dinamiche senza resistenza (il più precocemente possibile); contrazioni isotoniche con e senza resistenza da utilizzare solo diversi giorni dopo il trauma; distensione, da iniziare precocemente nelle lesioni di I e II grado; esercizi favorenti la propriocettività; solo per ultimo, allenamento specifico per la specialità in questione.

Il massaggio locale va valutato da caso a caso. Non va iniziato prima di 1 settimana dall'evento lesivo; non deve essere massaggiata la regione lesa direttamente; non deve essere utilizzato il massaggio profondo, né l'impastamento o lo strofinamento troppo energico (Monti, 1983).

Il *trattamento chirurgico* deve essere preso in considerazione negli ematomi intramuscolari vasti, con sintomatologia persistente (questi ematomi vanno rimossi, perché provocano un ritardo meccanico nella riparazione delle fibre); nelle lesioni di II grado, con più di metà del ventre muscolare leso; nelle lesioni di III grado, nei muscoli che non hanno gruppi vicarianti con la stessa funzione (grande pettorale).

In generale, la riparazione chirurgica va effettuata entro la 1ª settimana dal trauma acuto, per evitare retrazioni che rendano difficile poi l'unione chirurgica dei due monconi, spesso da effettuare con fascia lata.

Nelle *lesioni muscolari croniche*, nelle fasi del tutto iniziali la terapia consiste essenzialmente nel riposo, cui fanno seguito esercizi di distensione muscolare, controllo e correzione della postura (se necessario mediante ortesi), massoterapia e metodiche di fibrolisi diacutanee.

Particolare attenzione occorre pure nel trattamento del *tennis leg*, patologia di sempre più frequente riscontro.

Dette lesioni possono essere trattate con ghiaccio, atteggiamento in equino del piede, riposo, distensione graduale del muscolo mediante esercizi progressivi. Alcuni AA. preferiscono intervenire chirurgicamente nelle lesioni di II-III grado; altri AA. danno preferenza al trattamento incruento tutelando l'arto in gesso con piede in flessione tra i 50 e i 60°, e inversione della tibiotarsica di 15°, per 3-4 settimane. Per la ripresa dell'attività atletica, si detendono i muscoli equinizzando il piede mediante l'applicazione di uno spessore al tacco della scarpa.

Per quanto concerne il *trattamento delle cisti sieroematiche*, esso è essenzialmente chirurgico. Con l'ausilio dell'esame ecografico o sotto visione diretta della tomografia computerizzata, si svuota la cavità cistica mediante agopuntura o, ove richiesto, mediante incisione chirurgica. In quest'ultimo caso è utile l'applicazione di drenaggio.

Nelle *miositi ossificanti*, si deve evitare, nelle fasi di acuzie, l'esercizio fisico (Ellis e Frank, 1966); la rieducazione motoria deve svolgersi nel limite del dolore, almeno nei primi mesi; se ancora dopo 1 o 2 anni dalla loro formazione provocano dolore e impotenza funzionale, è indicato un trattamento chirurgico di asportazione dopo aver accertato, mediante esame scintigrafico, la quiescenza del processo miositico (Jackson e Feagin, 1973; Jackson, 1975; Lipscomb, 1976). Si segnala che un'asportazione troppo precoce della massa calcifica può causare recidive con formazione di una maggiore quantità di tessuto ossificato (Groh, 1976).

V. anche: MUSCOLO (IX, 2279).

Sindromi compartimentali

Per *sindrome compartimentale* si intende la perdita di funzione di un gruppo muscolare, determinata dalla compromissione della circolazione all'interno di uno spazio anatomico delimitato. Si tratta, infatti, di ischemie a carico dei muscoli, causate da compressione dei vasi, per aumento della pressione all'interno di logge delimitate da fasce, muscoli e membrane interossee scarsamente distensibili. Responsabili dell'aumento di pressione possono essere anche i muscoli stessi che, sotto sforzo, aumentano di dimensione (talvolta del 20%). In generale, la sindrome compartimentale fa seguito a un trauma di un'estremità (frattura o schiacciamento). L'ischemia provoca accumulo di ac. lattico, e quindi ulteriore edema interstiziale da alterata permeabilità cellulare, con incremento ulteriore della pressione nella loggia: si instaura, così, un circolo vizioso.

L'aumento di pressione richiesto per produrre una sindrome compartimentale è variabile a seconda della regione interessata e della durata dell'aumento pressorio, della richiesta metabolica tessutale e del tono vascolare. Entro 30 min dall'inizio dell'ischemia si possono avere disturbi della conduzione nervosa e perdita irreversibile della funzionalità tra le 12 e le 24 h. Sindromi compartimentali che durino più di 12 h possono produrre danni definitivi, come contratture ischemiche muscolari e alterazioni sensitive e motorie spesso irreversibili (cfr. la sindrome di Volkmann: V. VOLKMANN, CONTRATTURA DI). Il rilevamento dei polsi periferici non è segno indicativo: infatti essi scompaiono tardivamente e talvolta non scompaiono affatto, pur essendo presenti danni tessutali imponenti.

L'unico fattore presente uniformemente in tutte le sindromi compartimentali è l'aumento della pressione tessutale (la pressione normale è 0 mmHg). L'ischemia può iniziare a pressioni minori di 20-30 mmHg rispetto alla pressione diastolica dell'individuo. Determinazioni seriate sull'ingravescenza della sindrome sono di grande utilità per il chirurgo nel decidere se intervenire con la fasciotomia.

Le sindromi compartimentali croniche possono interessare qualsiasi compartimento muscolare. Il più delle volte questa condizione si verifica nella loggia tibiale anteriore della gamba e nella loggia volare dell'avambraccio (per quest'ultima, V. VOLKMANN, CONTRATTURA DI).

Sindromi ischemiche compartimentali croniche e fratture da stress (v. sotto) possono presentare gli stessi sintomi clinici, nella medesima regione e nello stesso tipo di atleta. La diagnosi differenziale è facilitata dall'esame scintigrafico: infatti, sebbene l'osso nelle sindromi compartimentali mostri un aumento della captazione dell'isotopo, rispetto alla parte sana, questo è sempre molto minore dell'aumento del 300% riscontrato nelle fratture da stress.

Sindrome del compartimento anteriore della gamba

Il compartimento anteriore contiene il muscolo tibiale anteriore, l'estensore lungo dell'alluce e l'estensore proprio delle dita. I muscoli sono contenuti in una loggia formata da tibia, perone, una robusta membrana interossea e un'altrettanto robusta fascia superficiale anterolaterale. I muscoli sono quindi sensibili a un aumento della pressione nella loggia.

La sindrome può conseguire a un trauma diretto (un calcio) o a traumi minori ripetuti iterativamente nel tempo, come il correre e il marciare. Il trauma diretto provoca un ematoma nella loggia anterolaterale della gamba e un edema diffuso. Il dolore aumenta e porta a una diminuzione della sensibilità del nervo peroneo superficiale a livello del piede; quindi si può osservare la «caduta» completa del piede con impossibilità della flessione e della estensione delle dita.

La sindrome compartimentale cronica funzionale, invece, si rende clinicamente evidente mediante claudicazione intermittente, con sintomi simili a quelli descritti, ma che si presentano solo in occasione di prestazioni sportive prolungate (corsa, marcia) e che regrediscono con il riposo.

Clinicamente si apprezza un indurimento talvolta ligneo della loggia anteriore della gamba e dolorabilità alla palpazione diretta o alla flessione del piede. In fase tardiva diminuisce la sensibilità sul dorso del piede e tra I e II dito, con deficit funzionale dell'estensore lungo dell'alluce. Nelle fasi finali, si assiste alla «caduta» completa del piede.

Quando, dopo un trauma diretto, si assiste alla scomparsa della sensibilità del dorso del piede associata ai sintomi sopra descritti, è indicata la decompressione chirurgica (fasciotomia superficiale e profonda). Un comportamento di attesa o un trattamento conservativo non hanno significato e possono essere pericolosi; se si instaura la paralisi, raramente si recupera completamente la funzione muscolare.

Sindrome del compartimento posteriore della coscia

È meno frequente della sindrome compartimentale della gamba; si può presentare negli atleti mezzo- e lungofondisti (Peltokallio e Harjula, 1983).

La coscia è divisa dalla fascia lata, che si ancora medialmente e lateralmente al femore, in due logge muscolari, anteriore e posteriore. Il compartimento posteriore, più piccolo, comprende il bicipite femorale, il semitendinoso, il semimembranoso e il nervo sciatico. Questi muscoli vanno incontro a un carico severo durante l'attività sportiva. Perché si sviluppi la sindrome sono necessari carichi di lavoro veramente elevati, quali si possono riscontrare negli atleti di altissimo livello.

Clinicamente l'atleta si lamenta di dolore nella parte posteriore della coscia. Il dolore è presente solo nella corsa ed è dipendente dalla velocità. Durante la corsa lenta, o al di sotto della velocità «critica», il dolore non appare. Il dolore è tensivo alla coscia, irradiato talvolta nella regione mediale. È localizzato, dall'atleta, nella regione del semitendinoso e del semimembranoso; si presenta però regolarmente durante la corsa, in maniera direttamente proporzionale alla velocità.

L'esame obbiettivo è negativo a riposo; raramente si rilevano masse muscolari indurite. Spesso l'unico reperto obbiettivo è uno stato di tensione muscolare, con dolore provocato mediante manovre di distensione.

Il trattamento è inizialmente conservativo (riposo attivo, corsa lenta, esercizi di distensione e massaggi). Il trattamento chirurgico (difficilmente di urgenza, essendo il compartimento posteriore il più distensibile delle logge della gamba), consiste in una fasciotomia che comporta come possibile problema postoperatorio la formazione di tumefazione (pseudoerniazione) muscolare sotto contrazione.

Sindrome del compartimento laterale della gamba

La condizione è simile alle precedenti anche se meno comune: è localizzata alla loggia laterale di gamba, occupata dai muscoli peronei.

PATOLOGIA TENDINEA DA SOVRACCARICO FUNZIONALE

Introduzione

Le patologie tendinee (tendinopatie) nell'ambito dell'attività sportiva sono in continuo aumento. Esse costituiscono il capitolo più vasto delle lesioni da sovraccarico funzionale e sono quindi particolarmente frequenti in atletica leggera, sia negli arti inferiori (corsa e salto) che negli arti superiori (uso di attrezzi, quali giavellotto, asta, disco, martello o peso). L'incremento di questa patologia è correlato sia ai metodi di allenamento sempre più esasperati, sia a condizioni inerenti al terreno di gara e alle attrezzature. Anche l'uso e l'abuso di sostanze anabolizzanti, cui si associa un allenamento intensivo, contribuiscono a determinare un ulteriore squilibrio tra muscoli ipertrofici e tendini (Michna, 1986a, 1986b).

Il muscolo si può ipertrofizzare, ma non così l'organo di trasmissione, cioè i tendini, che vengono quindi sottoposti a sollecitazioni ripetute da parte di muscoli ipertrofizzati mediante tecniche di allenamento esasperate e l'impiego di anabolizzanti.

I tendini (che possono essere divisi anatomicamente in: *a*) tendini brevi; *b*) tendini piatti; *c*) tendini lunghi [cilindrici, nastriformi]) possiedono strutture accessorie che permettono il migliore esplicamento delle loro funzioni, quali: il paratenonio (tendine di Achille); le guaine sinoviali, alloggiate talvolta in canali osteofibrosi di scorrimento (tendini flessori delle dita).

La sofferenza dei tendini brevi da sovraccarico funzionale viene definita *mioentesite*, per il coinvolgimento del vicino ventre muscolare. Questo termine può indicare la patologia che si verifica a carico dei muscoli epitrocleari, degli epicondiloidei, dell'inserzione prossimale dei gemelli, dei retti addominali, degli adduttori (La Cava, 1957).

Al contrario, i tendini lunghi possono andare incontro a patologia alla giunzione miotendinea, lungo il decorso (*tendinopatia del decorso*) e all'inserzione sull'osso (*tendinopatia inserzionale*) o in entrambe le sedi. Considerando la scarsa vascolarizzazione del tessuto tendineo, il tendine non presenta fenomeni tipicamente infiammatori, ma piuttosto degenerativi (*tendinosi*). Fenomeni infiammatori possono invece avere luogo nelle strutture accessorie di scorrimento, che hanno una maggiore vascolarizzazione: *tenosinoviti* (guaine sinoviali vere e proprie); *peritendiniti* (paratenonio).

Le *tendinopatie inserzionali* assumono caratteristiche particolari e per la presenza della fibrocartilagine della zona di transizione inserzionale (quindi fenomeni degenerativi e proliferativi osteocartilaginei), e per la presenza, in genere, di borse inserzionali, con fenomeni di natura infiammatoria.

Il termine *tendinite*, usato generalmente per indicare una patologia tendinea, è quindi improprio: infatti non si adatta ai fenomeni patologici che avvengono per sovraccarico funzionale del tendine. I processi infiammatori

hanno luogo nelle guaine, sinoviali e non (da cui i termini propri di *tenosinoviti* e *paratenoniti*), e nelle strutture accessorie, capsulari, fasciali e muscolari che possono essere coinvolte indirettamente.

Le tendinopatie da sovraccarico funzionale possono essere classificate in: *a*) peritendiniti acute e croniche; *b*) peritendiniti con tendinosi; *c*) tendinosi pure; *d*) tendinopatie inserzionali (con associate borsiti); *e*) tenosinoviti acute essudative e croniche stenosanti; *f*) rotture sottocutanee.

Etiologia delle tendinopatie

Il fattore etiologico principale nelle tendinopatie è il sovraccarico delle strutture tendinee, come risultato di un aumento qualitativo e quantitativo del carico di lavoro, cioè dovuto a una serie di microtraumi iterativi. Tuttavia numerosi fattori svolgono un ruolo importante.

I fattori etiologici possono essere divisi in *estrinseci* e *intrinseci*. Sono *estrinseci* il sovraccarico funzionale, il terreno, le calzature e il clima.

Il *sovraccarico funzionale* è correlato all'aumento dell'intensità dell'attività con diminuzione del tempo di riposo tra i periodi di attività; alle alterazioni meccaniche del gesto sportivo, che possono avere influenza sulle attività stesse, e alle modalità incongrue della preparazione atletica con insufficiente riscaldamento e insufficiente distensione muscolare (Williams, 1986).

È opportuno segnalare che il talento naturale non è più sufficiente per emergere a livello internazionale, per cui i carichi di lavoro per l'atleta sono sempre più grandi, diminuendo l'ampiezza del «margine di sicurezza», cioè di quella condizione psicofisica ottimale, nell'ambito del fisiologico, in cui l'atleta può esprimere le proprie capacità di prestazione ai migliori livelli e senza pericolo di lesioni. Esasperando i carichi di lavoro si riduce il margine tra fisiologico e patologico e si arriva quindi alla massima sollecitazione delle strutture scheletriche. Il trauma iterativo indotto dall'allenamento pesante è nocivo soprattutto per il tendine, che, essendo scarsamente vascolarizzato, ha scarse capacità di autoriparazione. Questo problema è esasperato nei soggetti ricchi di doti naturali, ma senza resistenza atletica, cioè senza una precedente e adeguata attività che abbia provveduto ad irrobustire i tendini in relazione all'accrescimento della massa muscolare.

I *terreni* di allenamento e di gara possono essere divisi in naturali e sintetici. Nel primo caso possono svolgere un ruolo importante le irregolarità e le asperità naturali del terreno, che possono creare sovraccarico tendineo per la frequente variabilità dell'appoggio e delle spinte del piede, influenzando negativamente i tendini degli arti inferiori e della pelvi. Nel secondo caso, i terreni sintetici possiedono delle specifiche proprietà strutturali che li rendono non inerti e capaci di restituire l'energia cinetica immagazzinata deformandosi sotto la spinta dell'atleta, diminuendo il tempo di appoggio e aumentando la spinta.

Anche le *calzature* sono fattori da non trascurare. La calzatura è inadatta se non provvista di tacco sufficiente a mantenere il piede in lieve equinismo, per diminuire le sollecitazioni sul tendine achilleo; se costruita con materiali rigidi e non aventi la capacità di assorbire efficacemente l'urto costituito dall'impatto del piede al suolo; inoltre, se è troppo larga al tacco, può favorire, al momento del contatto del piede al suolo, una pronazione forzata del retropiede. La risposta del terreno provoca soprattutto dei fenomeni di risonanza delle strutture tendinee all'arto inferiore (specie achilleo e rotuleo) con vibrazioni che interferiscono con l'irrorazione del tendine sotto sforzo.

Infine, grande importanza ha il *clima*. Climi freddi e umidi sono cofattori etiopatogenetici importanti delle tendinopatie, in quanto favoriscono l'aumento della viscosità muscolare, la diminuzione dell'elasticità del tendine e della catena muscolotendinea, con maggiori richieste meccaniche al tendine stesso. Influenzando inoltre negativamente la circolazione ematica, provocano perdita di calore ed alterano l'efficienza muscolare, la reattività in condizioni di stress o in caso di movimenti improvvisi e non programmati.

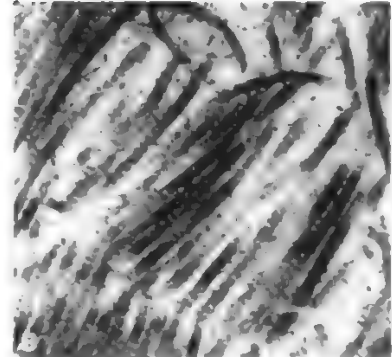
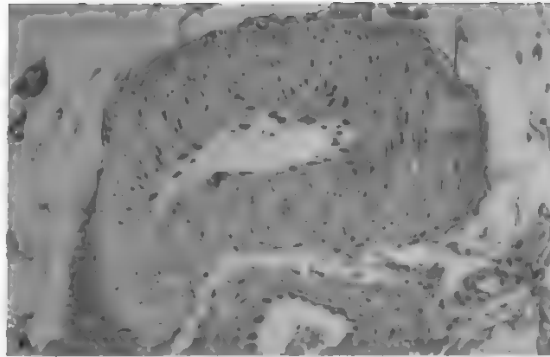
Sono fattori *intrinseci*: le imperfette condizioni di salute dell'atleta, come alterazioni metaboliche e vascolari locali e generali (iperuricemia, anche relativa, cioè producentesi sotto sforzo; iperlipidemia, ipercolesterolemia, patologia reumatica). Non bisogna sottovalutare le condizioni psicologiche che possono influenzare la concentrazione dell'atleta, e quindi la coordinazione motoria del gesto sportivo. L'imperfetta coordinazione motoria può favorire, inoltre, uno sbilanciamento tra agonisti e antagonisti (ad es., contrattura in flessione) e conseguente imperfetta o errata esecuzione del gesto specifico (ed es., lancio, salto). Infine i dismorfismi e le alterazioni meccaniche articolari, sono sicuramente tra i fattori intrinseci più importanti: l'assetto meccanico del tendine è di importanza fondamentale e può venire alterato da condizioni dismorfiche, quali la disparità di lunghezza degli arti inferiori, le alterazioni dell'appoggio del piede al suolo (piede cavo, retropiede varo o valgo), la rotazione tibiale eccessiva (esterna o interna), la tibia escurvata, il ginocchio varo o valgo, l'inserzione displasica del muscolo vasto mediale, e, infine, la rotula alta e ipermobile.

Per le tendinopatie degli arti inferiori (in particolare tendini rotuleo e achilleo), il fattore predisponente è la pronazione eccessiva del piede in appoggio. Tale atteggiamento aumenta il tempo di contatto del piede con il suolo, provocando fenomeni di torsione e contrazione a livello dei tendini achilleo e rotuleo, e fenomeni di colpo di frusta in senso laterolaterale, e corda d'arco a carico del tendine achilleo (Smart *et al.*, 1980; Clement *et al.*, 1984). Tutte queste azioni meccaniche inusuali provocano diminuzione del flusso ematico nel tendine per la pressione esercitata sui vasi dai movimenti anomali del tendine stesso. Il tendine è infatti una struttura con attività metabolica bassa e scarse capacità rigenerative e riparative spontanee (Williams, 1986). Alterate condizioni biomeccaniche e patologiche generali possono, infine, ridurre ulteriormente la vascolarizzazione. A loro volta, peritendiniti e tenosinoviti, causando l'ispessimento della parete vasale, riducono l'irrorazione ematica del tendine (Perugia *et al.*, 1981).

Anatomia patologica delle tendinopatie

I tendini sono composti da fibrille collagene, di tipo genetico I, fibre elastiche (i tendini lunghi), cellule (tenociti) e proteoglicani, condroitinsolfato (ChS) e ac. ialuronico (HA) in epoca embrionale e durante lo sviluppo, dermatansolfato (DS) in età adulta. Il ChS permane nelle aree tendinee sottoposte a carico (Koob *et al.*, 1986; Okuda *et al.*, 1986).

Nelle peritendiniti, le guaine tendinee si ispessiscono notevolmente, con aumento della componente connettivale; tendine e foglietti peritendinei appaiono adesi fra loro e con i tessuti circostanti. I vasi sono aumentati di numero, con pareti ispessite e ipertrofiche, che favoriscono fenomeni di ischemia relativa e quindi tendinosi (fig. 19, *A*). In fase precoce, nelle tendinopatie inserzionali e nelle tendinosi dell'achilleo e del rotuleo, si ha un aumento di glicosaminoglicani, fino a 90 volte il contenuto normale. Accanto al DS, compaiono grandi quantità di ChS, proteoglicano tipico della cartilagine, mentre il tipo genetico di collagene rimane del tipo I. Il ChS ha scarsa affinità per il collagene di tipo I e non mantiene in registro o in fasci impacchettati le fibrille collagene. Il ChS è una molecola altamente idrofila, trattiene acqua, per cui rigonfia il tendine e disorganizza ulteriormente i fasci fibrillari. Morfologicamente, le fibrille appaiono distanziate, a contorno irregolare, indentate in sezione trasversale. Tra le fibrille appaiono grosse molecole proteoglicaniche (il ChS è più grande del DS) (fig. 19, *B*). I tenociti possono trasformarsi in miofibroblasti, addensandosi in alcune aree, mentre altre ne risultano prive. Questi sono i fenomeni tipici della fase iniziale delle tendinopatie da sovraccarico funzionale, con conseguente netta riduzione della capacità meccanica del tendine a resistere alla trazione.

Fig. 19. Nelle peritendiniti e nelle peritendiniti con tendinosi, le pareti dei vasi delle guaine appaiono ispessite (*A*). In microscopia elettronica, i fasci di fibrille appaiono interrotti, e si evidenziano numerose tacche elettrondense, espressione morfologica dei proteoglicani (*B*).

Una richiesta funzionale, improvvisa o non, in trazione, che superi la resistenza meccanica offerta da quel tendine, in quelle particolari condizioni di evoluzione degenerativa, può portare alla rottura tendinea.

La presenza di ChS, inoltre, testimonia che gli stimoli esterni possono alterare il metabolismo dei tenociti, variando la produzione della matrice, o influenzandone la distribuzione e il numero (questi fatti possono spiegare i quadri degenerativi descritti clinicamente: degenerazione ialina, mixoide, grassa, necrosi fibrinoide [Austoni e Zannini, 1939]).

Il tendine può, infine, andare incontro a processi metaplasici cartilaginei, specie in prossimità delle inserzioni, e a calcificazioni (Uthoff, 1976), avvenendo queste essenzialmente in aree che hanno subito o stanno andando incontro ad alterazioni di tipo cartilagineo, di cui la produzione di ChS è il primo segno (Benazzo, 1986).

Clinica delle tendinopatie

Si basa su di un'anamnesi accurata e su un metodico esame semeiologico avendo sempre presente la specializzazione sportiva del soggetto in esame. Il sintomo principale è il *dolore*. Esso, pertanto, va accuratamente indagato nella sua comparsa, nella sua localizzazione, nei suoi rapporti con la biomeccanica del gesto sportivo, con le tecniche e la periodicità degli allenamenti. Il dolore, inizialmente legato alle ipersollecitazioni funzionali o a contrazioni muscolari, si presenta successivamente, anche a riposo, con caratteri di continuità e spontaneità, spesso di notte. Può altresì essere provocato con manovre contro resistenza o con iperdistensione passiva del tendine. Talvolta si può notare impotenza funzionale.

Con la palpazione, oltre a esacerbare il dolore, si apprezza un *aumento del volume* e *della consistenza* del tendine.

L'*esame radiografico* è necessario, se non altro, per escludere lesioni osteoarticolari. La radiografia a raggi molli, la xeroradiografia, permettono di studiare il profilo e il volume del tendine e la presenza nel suo contesto di aree di calcificazione. Con l'ecografia e la TC si evidenziano ulteriormente altre forme di patologia (aree cistiche e di degenerazione). Utili l'esame artrografico (spalla: rottura della cuffia dei rotatori) e la tomografia (forme infiammatorie peritendinee).

Tendinopatie della spalla

Le tendinopatie della spalla (spalla del nuotatore, del lanciatore) interessano i tendini della cuffia dei rotatori, il capo lungo del bicipite, i muscoli coracoidei.

1. *Tendinopatia della cuffia dei rotatori.* – Trattasi di un particolare stato di aderenza (*impingement* degli AA. di lingua inglese) dei tendini della cuffia dei rotatori per il contatto della testa omerale contro il bordo anteriore dell'acromion e il legamento coracoacromiale (arco coracoacromiale), determinato dal movimento del lancio o del nuoto, cioè: abduzione, extrarotazione, retroposizione nella fase iniziale, con il braccio in fase finale del lancio in anteposizione, flessione e rotazione interna. Il gesto reiterato del lancio e del nuoto causa sovraccarico del tendine del sopraspinoso e della parte intracapsulare del capo lungo del bicipite, per schiacciamento ripetitivo contro l'arco coracoacromiale.

Le alterazioni patologiche dei tendini in questione avvengono in una zona avascolare degli stessi, che si trova 1 cm prossimalmente dal punto di inserzione del sopraspinoso, e nella parte intracapsulare del bicipite (MacNab e Rathburn, 1970). Si riconoscono 3 stadi della lesione: 1) edema ed emorragia (pazienti < 25 anni); 2) fibrosi e infiammazione (pazienti di 25-40 anni); 3) rottura della cuffia (Neer, 1983).

Questi quadri anatomopatologici corrispondono a 4 momenti clinici ben distinti, tutti però caratterizzati dal dolore. Il dolore è, nelle fasi iniziali della malattia, presente dopo l'attività atletica, quindi anche durante qualsiasi attività sportiva. Il dolore può essere provocato con la palpazione profonda del trochite, ad arto abdotto e intraruotato. Se il dolore è così intenso da impedire l'attività sportiva, esiste il sospetto fondato di una rottura incompleta della cuffia. Negli stadi avanzati della tendinopatia il dolore può essere presente anche nello svolgimento di qualsiasi attività della vita di relazione, con impotenza funzionale assoluta. In questo caso, molto frequentemente trattasi di una rottura a tutto spessore della cuffia dei rotatori.

La diagnosi si basa sul rilievo del dolore provocato passivamente dalla flessione ed elevazione anteriore dell'arto superiore in rotazione interna; del dolore spontaneo all'abduzione e alla rotazione interna tra 60 e 120°; del dolore sempre presente sotto il bordo laterale dell'acromion, ad arto abdotto e intrarotato o elevato a 90°.

La diagnosi differenziale si pone con borsiti sottoacromiali e sottodeltoidee (segni clinici di periartrite scapolomerale).

2. *Tendinopatie del capo lungo del bicipite.* – Il tendine del capo lungo del bicipite si inserisce sul tubercolo sopraglenoideo e passa, con un angolo di 30°, nel solco bicipitale, profondamente al legamento omerale trasverso. Nel movimento della spalla, il tendine rimane fisso e l'omero scorre lungo il tendine. L'entità del movimento è di 2,5-3,75 cm. L'attrito è particolarmente importante se il solco è stretto e la parete muscolare è profonda per la particolare sporgenza del trochite.

Il dolore è localizzato nella parte anteriore della spalla; in particolare si evoca con la flessoestensione del gomito con avambraccio supinato. Talvolta il dolore evocato con

Digitized by Google

la pressione sul solco bicipitale, può essere secondario ad alterazioni della morfologia del solco bicipitale.

Nelle tendinopatie del coracobrachiale si ha dolore in corrispondenza della coracoide, dolore che si diffonde alla regione anterosuperiore del braccio, se si antagonizza il gesto del lancio. La terapia consiste nel riposo.

Tendinopatie del gomito

Sono tendinopatie inserzionali, interessanti i tendini brevi all'inserzione sull'osso dei muscoli epicondiloidei, quelli degli epitrocleari, il tendine distale del tricipite e quello del brachiale anteriore.

1. *Epicondilite.* – È una tendinopatia caratteristica del gioco del tennis (*tennis elbow*), sebbene non sia peculiare di questa specialità: essa si può infatti riscontrare in altri atleti, quali schermitori, giocatori di golf, oltre che, genericamente, in soggetti dediti a lavori manuali.

Il dolore spontaneo è localizzato all'altezza o, più spesso, al di sotto dell'epicondilo, sulla testa radiale o sull'interlinea radiomerale. Il dolore si irradia lungo le masse muscolari della faccia laterale dell'avambraccio, e anche lungo la faccia laterale del braccio fino alla spalla. Obbiettivamente, si rileva dolore vivo alla pressione sull'epicondilo, o immediatamente sotto di esso, o all'estensione attiva contro resistenza del braccio, ad avambraccio pronato, con dita e polso in massima flessione (*manovra di Mils*). Nel tennista questa patologia è causata in genere da un'errata tecnica di esecuzione del rovescio, con eccessive ulnarizzazione del polso ed estensione del gomito, che causano microtraumi trazionali ripetuti all'inserzione degli estensori e irritazione da sfregamento sulla sporgenza ossea. La diagnosi differenziale deve essere posta con la sindrome del canale supinatorio (intrappolamento del ramo profondo del radiale); con borsiti radioulnari prossimali; con radicoliti di CVI per discopatia e/o discoartrosi di CV-CVI.

2. *Tendinopatie epitrocleari.* – Il dolore è localizzato nell'epitroclea, giusto all'inserzione del muscolo flessore ulnare del carpo, irradiandosi distalmente sulla loggia interna all'avambraccio. L'epitroclea è dolente alla palpazione e il dolore può inoltre essere suscitato sollecitando attivamente contro resistenza il polso in flessione e deviazione ulnare, oppure estendendo il gomito con dita e mano estese, deviate radialmente e in supinazione.

3. *Tendinopatie del tricipite.* – Si tratta di una tendinopatia inserzionale tricipitale all'olecrano. Il dolore è localizzato in tale sede, e si esacerba con l'estensione del gomito contro resistenza e può irradiarsi prossimalmente. È frequente nei ginnasti.

4. *Tendinopatia del brachiale anteriore.* – È piuttosto rara a riscontrarsi. Il dolore viene riferito sulla faccia anteriore del gomito durante la flessione e si acuisce con la flessione del gomito contro resistenza; dolore alla pressione sul tendine e sull'apofisi coronoide ulnare.

Tendinopatie del bacino e dell'anca

Le tendinopatie del bacino e dell'anca sono rappresentate dalle sindromi rettoadduttorie, dalla sindrome della tuberosità ischiatica, dalla tendinopatia del gran trocantere e dell'ileopsoas.

1. *Sindrome rettoadduttoria.* – Interessa l'inserzione al pube degli adduttori e/o dei retti dell'addome (può essere considerata un quadro misto di tendinosi e mioentesite). È una sindrome di frequente riscontro nei calciatori. Il dolore è variabile come intensità: a un estremo può permettere lo svolgimento dell'attività agonistica, o viceversa impedire addirittura la deambulazione. Si localizza a livello dell'inserzione prossimale degli adduttori dell'anca e/o all'inserzione pubica del retto dell'addome e si irradia lungo la superficie anteromediale della coscia.

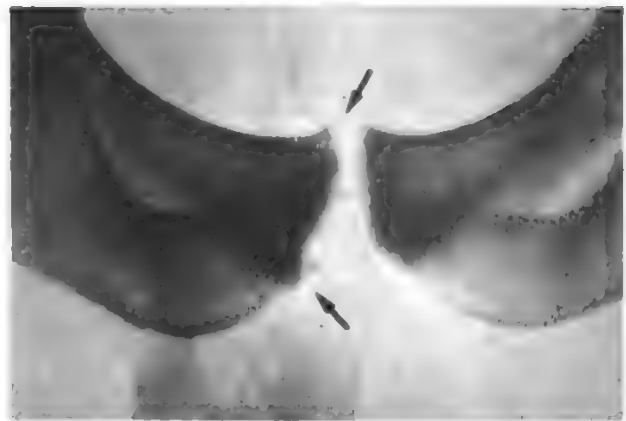



Fig. 20. Sindrome rettoadduttoria. L'erosione della sinfisi pubica dal lato affetto è tipica delle forme croniche.

Obbiettivamente, il dolore è provocato con la pressione digitale al pube e con opportune manovre, quali l'adduzione degli arti estesi o flessi ed extraruotati, contro resistenza; con la flessione del tronco contro resistenza (per i retti), con la distensione passiva dell'arto (specie se si associano fenomeni tendinosici del lungo adduttore, che alla palpazione si può presentare deteso, tumefatto, irregolare o fibroso). Il dolore compare in genere al termine di una gara o di un allenamento, cioè quando l'atleta è affaticato; si può instaurare improvvisamente, dopo un movimento di extrarotazione o torsione del tronco.

L'esame radiografico è importante, anche se non è sempre in relazione al quadro clinico: può mostrare erosioni del margine inferiore del pube alla sinfisi (fig. 20).

La diagnosi differenziale va posta con: le rotture parziali o totali degli adduttori; l'artropatia della sinfisi pubica (v. col. 999); le ernie inguinali e crurali; le localizzazioni tumorali al pube; le affezioni dello scroto.

2. *Sindrome della tuberosità ischiatica.* – È una tendinopatia inserzionale degli ischiocrurali alla tuberosità ischiatica. È favorita da uno stato di elevata tensione e scarsa flessibilità dei muscoli in questione. È caratterizzata da dolore sulla tuberosità ischiatica. Si possono avere forme a insorgenza acuta, ma il più delle volte l'atleta inizialmente avverte senso di fastidio con pesantezza dei muscoli posteriori della coscia, fastidio che si acuisce ogniqualvolta gli si richiedono prestazioni submassimali. Il dolore si può provocare in stazione eretta, con la flessione in avanti del tronco a ginocchia estese e in decubito supino con elevazione dell'arto a gamba estesa; con la pressione diretta sulle tuberosità.

La diagnosi differenziale va posta con la borsite ischiatica e con la sindrome compartimentale posteriore della coscia.

3. *Tendinopatia del gran trocantere.* – È caratterizzata da algie localizzate nella porzione laterale o posteriore del gran trocantere. Il dolore si acuisce nei movimenti di abduzione ed extrarotazione contro resistenza e alla pressione sul gran trocantere.

4. *Tendinopatia dell'ileopsoas.* – Si ha dolore alla flessione dell'anca e alla pressione sulla regione inguinocrurale. La diagnosi differenziale di questa tendinopatia deve essere posta con l'ernia inguinale e crurale e con la tendinopatia degli adduttori.

Tendinopatie del ginocchio

Sono rappresentate dalle tendinopatie del quadricipite, del rotuleo (*jumper's knee*, o ginocchio del saltatore),

Digitized by Google

dalle tendinopatie della zampa d'oca e del semimembranoso, dalle tendinopatie del bicipite femorale, del popliteo, dei gemelli.

1. *Tendinopatia del quadricipite.* – È localizzata di solito sul vasto laterale; il dolore è modesto e si esacerba durante l'esecuzione di esercizi che esasperano lo squilibrio funzionale dell'apparato estensore. Con la palpazione si provoca dolore sul polo superoesterno della rotula. La diagnosi differenziale va posta con la rotula bipartita e con la condromalacia rotulea.

2. *Tendinopatia del rotuleo.* – È una tendinopatia inserzionale del tendine rotuleo, da sovraccarico funzionale concentrato al polo inferiore, o, più raramente, al margine superiore della rotula, conosciuta dagli AA. anglosassoni come *jumper's knee* (Boni *et al.*, 1986; Roels *et al.*, 1978). La degenerazione tendinosica si può estendere a tutto il tendine rotuleo.

Il sintomo principale è il dolore che dipende dallo stadio clinico della sindrome. Il dolore può apparire dopo lo sforzo atletico (stadio I), o all'inizio degli esercizi (stadio II), e scompare con il raffreddamento, per riacutizzarsi al termine dell'attività. Nel III stadio il dolore è continuo, con limitazione della prestazione atletica o interruzione dell'attività; nel IV stadio si verifica la rottura del tendine.

Il dolore scompare con l'estensione completa del ginocchio e aumenta con la flessione prolungata. Questi sintomi mettono in relazione la tendinopatia con la displasia dell'apparato estensore e con la condromalacia rotulea.

Peraltro, disallineamenti dell'apparato estensore sono la causa favorente più frequente. Il dolore può essere provocato dalla palpazione del polo inferiore della rotula, del tendine rotuleo (specie in massima estensione del ginocchio), con la flessione passiva massimale del ginocchio, con la contrazione massimale del quadricipite contro resistenza (*firing the quad*) e alla palpazione del margine superiore della rotula.

La diagnosi differenziale deve essere posta con la borsite sottorotulea, con lesioni del batuffolo adiposo, con rotture parziali del tendine rotuleo. Talvolta atleti con contrattura dei flessori riferiscono dolore in sede retrorotulea e all'inserzione prossimale del tendine rotuleo: tale sindrome è conosciuta come *hamstring knee* e la si deve interpretare come tendinopatia del rotuleo con condromalacia secondaria della rotula.

3. *Tendinopatia della zampa d'oca.* – La tendinopatia inserzionale distale del sartorio, del semitendinoso e del gracile, che si accompagna generalmente all'irritazione della borsa inserzionale sotto la zampa d'oca, è favorita dalla pronazione del piede e dalla torsione tibiale esterna. Inizialmente il dolore è legato all'estensione della gamba nella fase di spinta della corsa e quindi anche a riposo. Il dolore si risveglia con la palpazione.

La diagnosi differenziale va posta con la borsite del collaterale (nella tendinopatia il dolore è localizzato anteriormente e inferiormente).

4. *Tendinopatia del semimembranoso.* – Il dolore è localizzato alla faccia mediale del ginocchio; aumenta nell'estensione e si accentua intraruotando la gamba, specie contro resistenza. Alla palpazione si risveglia dolore sull'inserzione diretta o discendente del tendine o più spesso alla biforcazione (1 cm sotto il corno posteriore del menisco mediale).

La diagnosi differenziale va posta con la meniscopatia mediale, con la sindrome di intrappolamento del nervo safeno interno, con la malattia di Pellegrini-Stieda.

5. *Tendinopatia del bicipite femorale.* – Questa tendinopatia è caratterizzata da dolore in regione esterna del cavo popliteo, fino alla testa peroneale. Si acuisce con l'estensione della gamba. Alla palpazione il tendine può presentarsi ispessito e dolente. Occorre distinguere questa tendinopatia dalla sublussazione tibioperoneale prossimale e dalla neurite dello sciatico-popliteo esterno.

6. *Tendinopatia del popliteo.* – La tendinopatia inserzionale del popliteo è causata in particolare dalla corsa in discesa, eventualmente associata a iperpronazione del piede: il popliteo agisce come freno allo spostamento anteriore del femore. Il dolore è localizzato all'inserzione del tendine popliteo sul condilo laterale, proprio anteriormente al legamento collaterale esterno. Nelle forme acute, il ginocchio è in flessione antalgica come in un blocco meniscale. Il paziente va visitato con il ginocchio flesso di 90°, l'anca flessa, abdotta ed extrarotata; il piede è posto sul ginocchio dell'altra gamba («posizione catalana»).

La diagnosi differenziale va fatta con la meniscopatia esterna.

7. *Tendinopatia del gemello mediale.* – Questa tendinopatia è spesso associata a infiammazione della borsa inserzionale del gemello mediale al condilo femorale mediale. In questo caso il dolore è molto vivo alla palpazione e si accentua durante la flessione forzata della gamba.

8. *Tendinopatia del gemello laterale.* – Il dolore è sulla inserzione al condilo laterale; si riacutizza con l'estensione passiva della gamba, associata a talismo forzato del piede o flettendo la gamba a piede equino contro resistenza. Con la palpazione si evoca dolore sul condilo esterno.

Tendinopatie della gamba

Sono principalmente rappresentate dalla tendinopatia dell'achilleo (nel decorso e nell'inserzione distale) e dalla sua rottura, dalla tendinopatia dei tibiali anteriore e posteriore e dei peronei lungo e breve.

1. *Tendinopatia dell'achilleo.* – È una delle tendinopatie più comuni nel corridore. Il dolore, inizialmente, si manifesta durante sforzi prolungati e intensi, in particolare all'inizio dell'attività sportiva. Altre volte insorge dopo sforzi sostenuti e prolungati, con zoppia e impotenza funzionale. Si possono associare fenomeni infiammatori peritendinei con aumento della temperatura al termotatto, e tumefazione con alterazione del profilo tendineo (figg. 21 e 22). La palpazione, anche superficiale, e tutte quelle manovre semeiologiche che pongono il tendine in tensione aumentano l'entità del dolore.

Nelle forme croniche il dolore è presente in tutte le manifestazioni della vita di relazione (camminare, salire e scendere le scale, etc.); si acuisce con la scarpa e la deambulazione con tibiotarsica a squadra (90°); diminuisce a muscolo riscaldato.

La diagnosi differenziale va soprattutto fatta con le rotture parziali (Weigert e Spich, 1979; Ljungqvist, 1968).

2. *Tendinopatia dell'achilleo all'inserzione distale.* – Il dolore è localizzato sulla tuberosità anteriore del calcagno, proprio dove si inserisce il tendine. Inizialmente saltuario, appare all'inizio dell'allenamento e regredisce con il riscaldamento. In seguito diventa più intenso, frequente, e provoca notevole limitazione funzionale. La palpazione superficiale e profonda e tutte quelle manovre semeiologiche che pongono il tendine in tensione acutizzano il sintomo dolore. La borsite si differenzia in quanto presenta segni clinici di flogosi e la si può localizzare palpatoriamente subito davanti al tendine (fig. 23).

3. *Rottura del tendine d'Achille.* – Un'evenienza relativamente frequente, soprattutto nei saltatori, è la rottura

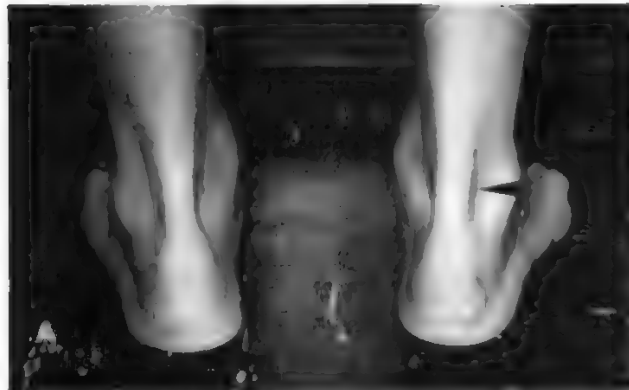



Fig. 21. Nelle tendinosi achillee, il quadro clinico (*A*) può essere correlato con il quadro xeroradiografico di ispessimento del tendine (*B*).

del tendine d'Achille. Essa si verifica soprattutto durante un movimento che richieda una fortissima sollecitazione del tendine. La sintomatologia è caratterizzata da un dolore improvviso, con sensazione di corda che si rompa.

L'impotenza funzionale è subito completa, con insufficienza assoluta del tricipite surale, *gap* nel tendine, palpabile e talvolta visibile se l'edema e il versamento non sono imponenti: questi possono cancellare le fossette intramalleolari. Le flessioni plantari attiva e passiva sono assenti o mantenute per pochissimi gradi dalla contrazione dei peronei e del tibiale posteriore o dalla permanenza di tessuto connettivo intorno al tendine rotto.

La rottura del tendine d'Achille può aversi anche per trauma diretto (ad es., nei calciatori).

Le rotture parziali o incomplete si presentano sintomatologicamente in maniera diversa, a seconda dell'entità della lesione (Judet *et al.*, 1963; Ljungqvist, 1968; Williams, 1986). La rottura parziale può essere longitudinale o trasversale, o una combinazione di entrambe (Weigert e Spich, 1979; Williams, 1986). L'estensione della rottura può variare da poche fibre a buona parte del tendine, a seconda dell'entità della precedente degenerazione del tendine.

Il dolore è a inizio improvviso, con sensazione di strappo; aumenta con la contrazione del tricipite surale (il sollevamento in punta di piedi può essere impossibile). Il dolore può anche consistere soltanto in un'esacerbazione della sintomatologia dolorosa già presente per una peritendinite, con tendinosi cronicizzata.

Alla palpazione, il dolore può essere localizzato lungo tutto il tendine, ma è più evidente nella sede della rottura parziale, dove si può palpare un rammollimento a depressione, che si muove sotto le dita con la flessoestensione del piede.

4. *Tendinopatia dei tibiali anteriore e posteriore.* – Il dolore è localizzato sulla cresta tibiale o sulla loggia anteriore della gamba, a livello del terzo mediodistale. Si distinguono una forma acuta e una cronica.

La forma acuta insorge durante l'allenamento o una gara, con dolore così forte da provocare zoppia e costringere l'atleta a fermarsi. Si può apprezzare edema e dolorabilità al terzo medio inferiore medialmente, per la tendinopatia del tibiale posteriore, e lungo la cresta tibiale più prossimalmente, nella tendinopatia del tibiale anteriore.

La forma cronica può costituire l'evoluzione di una forma acuta, o può insorgere con dolori al carico, che aumentano progressivamente. Talvolta, la forma cronica, specie quella del tibiale posteriore, può presentare reazione periostiale per infiammazione del periostio contiguo all'inserzione tendinea (*shin splints* degli AA. di lingua inglese). Queste tendinopatie debbono essere distinte dalla sindrome della loggia anteriore (insufficienza circo-

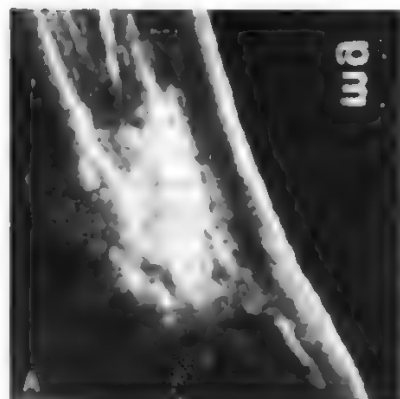



Fig. 22. L'ecografia mette bene in evidenza l'ingrandimento del tendine achilleo, la sua ipoecogenicità, e l'ispessimento del triangolo di Kager (*A*). Il quadro operatorio di degenerazione delle fibre tendinee conferma il reperto xeroradiografico ed ecografico (*B*). Il perdurare della tendinosi può portare alla rottura sottocutanea (quadro intraoperatorio, *C*).

Digitized by Google

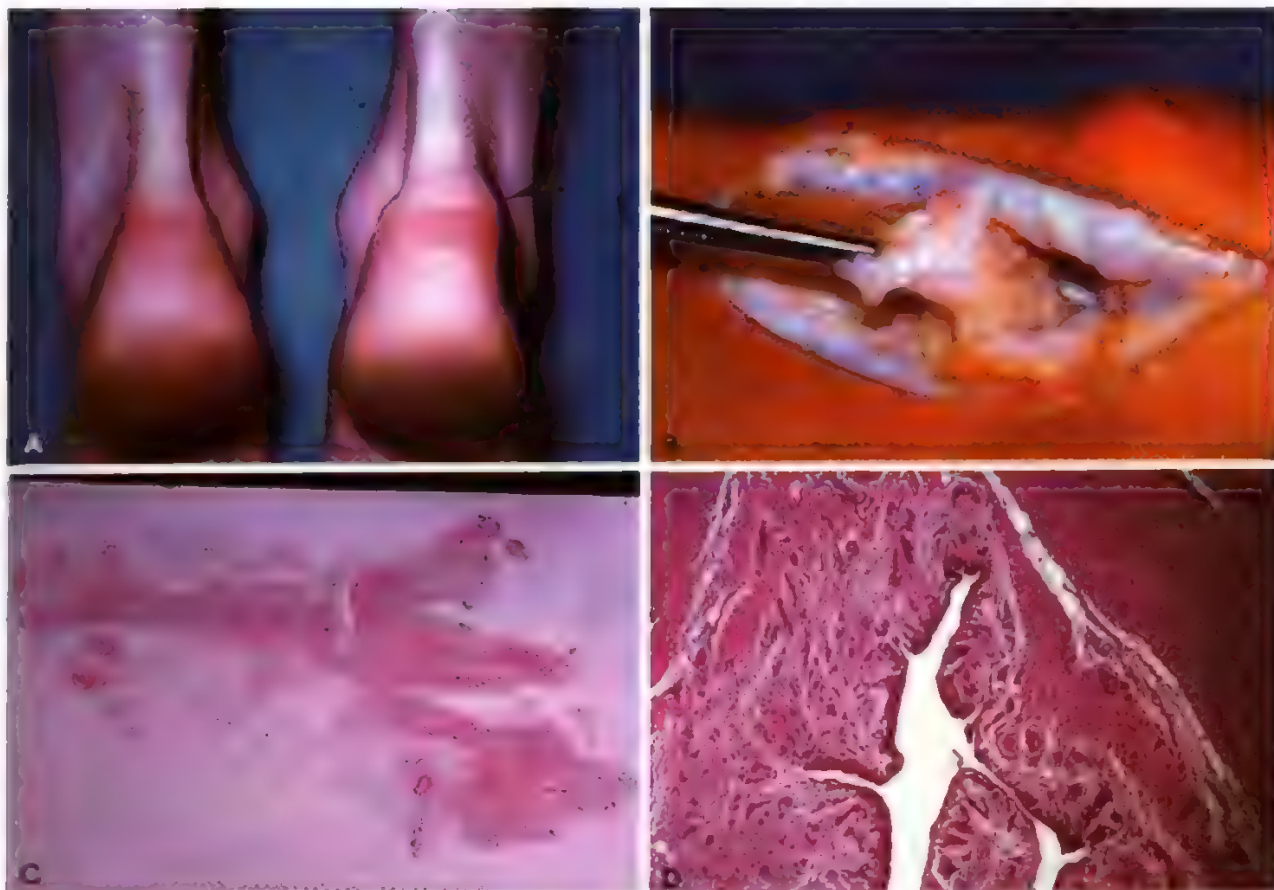



Fig. 23. Nelle tendinopatie achillee inserzionali (*A*), la borsa preachillea (*B*) è sempre interessata da processi infiammatori. L'esame istologico rivela che la parete interna assume un aspetto similsinoviale, giustificando in tal modo la produzione di liquido infiammatorio (*C* e *D*).

latoria, nei fondisti, dopo sforzo prolungato), e dalla periostite tibiale. V. anche sotto: *sindromi tibiali* (col. 991).

5. *Tendinopatia dei muscoli peronei lungo e breve.* – In questa tendinopatia il dolore si localizza sulla superficie esterna della porzione mediodistale della gamba e si accentua con i movimenti di pronazione contro resistenza del piede. Spesso possono coesistere fenomeni di flogosi per peritendinite dei peronei. In numerosi atleti di atletica leggera si è evidenziata una tendinopatia del peroneo breve all'inserzione sul V metatarso. La tendinopatia si estrinseca clinicamente con dolore e deficit della deambulazione.

Profilassi delle tendinopatie

La profilassi delle tendinopatie da s. è quell'insieme di accorgimenti che, pur permettendo di sollecitare in maniera massimale il tendine, ne tutela l'integrità. Infatti, il tendine è una struttura atta a sopportare enormi sollecitazioni, ma solo se indotte lungo linee di forza fisiologiche; tollera bene sollecitazioni armoniche, mentre strappi e vibrazioni (per fenomeni di risonanza indotti dall'elasticità del terreno artificiale) sono tra le concause più comuni e frequenti all'instaurarsi delle tendinopatie.

La profilassi si basa ancora sulla conservazione di una corretta meccanica articolare e sulla perfetta coordinazione neuromuscolare. La prevenzione delle brusche sollecitazioni e di sollecitazioni reiterate è facilitata da una buona funzione muscolare ottenuta con la pratica della distensione (*stretching*). Sono misure profilattiche: la valutazione della salute dell'atleta (diagnosi precoce di infezioni focali, patologia reumatica, etc.); l'allenamento corretto (cicli, densità, carico di lavoro, intensità, quantità); l'adeguato periodo di riscaldamento; il controllo dei fattori estrinseci (terreni, calzature, condizioni climatiche); l'impiego di presidi ortopedici (plantari) per un corretto carico del piede (correzione della pronazione); le eventuali particolari fasciature con cerotti (*taping* degli AA. di lingua inglese) a tutelare segmenti scheletrici, aree anatomiche, etc., particolarmente soggette a microtraumi nell'esecuzione del gesto sportivo.

La migliore profilassi della tendinopatia da s. è la cosiddetta pratica ludicomotoria (pratica sportiva nei giovanissimi) sollecitata in modo finalizzato, in modo da indurre variazioni morfofunzionali parallele tra muscolo e tendine.

Terapia delle tendinopatie

La terapia della tendinopatia si avvale dei presidi medici, della fisiocinesiterapia, di ortesi, e della chirurgia.

Terapia medica e conservativa

La terapia medica si impone nelle fasi iniziali, specie per le tendinopatie di breve durata e in fase acuta. Se applicata in tempo e correttamente, la remissione della sinto-

Digitized by Google

matologia è ottenuta in una grande percentuale di casi.

Per via generale si possono utilizzare i farmaci più diversi: antiflogistici non steroidei, antiedemigeni, steroidei.

Per via locale si utilizzano gel a base di sostanze antinfiammatorie, antiedemigene e fibrinolitiche. È possibile utilizzare farmaci anestetici, cortisonici, o antinfiammatori, mediante infiltrazioni *in loco*.

Le infiltrazioni *in loco*, specie se a base di preparati cortisonici, devono essere valutate attentamente. Nelle tendinopatie inserzionali il farmaco va iniettato nella borsa. Il farmaco, associato ad anestetico, può essere usato nelle peritendiniti, per rompere le aderenze o impedirne la formazione; se ne sconsiglia, in ogni caso, l'impiego nelle forme tendinosiche per l'azione inibente il normale metabolismo cellulare del cortisone, e anche perché è noto, da lavori clinici e sperimentali, che l'iniezione nel tendine, direttamente, accelera il processo tendinosico, fino alla rottura.

La terapia fisica generalmente consiste in ionoforesi, con farmaci antiflogistici; ultrasuoni (1-3 W/cm^2 per 15 sedute); elettroterapia con correnti a bassa frequenza del tipo diadinamico; crioterapia e, infine, idromassaggi e ginnastica vascolare.

Le tecniche di cinesiterapia si utilizzano per il rilasciamento muscolare, e quindi per evitare eccessiva trazione sui tendini, nelle fasi acute; per il potenziamento muscolare, per ricostruire tono, trofismo e forza nella fase rieducativa.

Altre terapie impiegate sono: la mesoterapia, la fibrolisi diacutanea e l'agopuntura.

Utile anche l'impiego di presidi ortopedici, quali calzature idonee fabbricate su misura. Le scarpe possono essere ulteriormente adattate con l'applicazione di plantari in materiale composito, che correggano i problemi di appoggio statico e dinamico.

Le cerottature (*taping*) possono essere considerate a buona ragione metodiche tecniche utili alla profilassi e alla terapia delle tendinopatie da s. Largamente impiegate da allenatori americani di pallacanestro e football, hanno lo scopo di creare un supporto esterno all'articolazione in quanto vicariano le funzioni di un legamento o potenziano un muscolo ipovalido, sia limitando la meccanica articolare che facilitando meccanismi propriocettivi che favoriscono l'instaurarsi di nuovi equilibri muscolari.

Terapia chirurgica

Il trattamento chirurgico delle tendinopatie da s. trova generalmente indicazione quando sono risultate inefficaci le terapie incruente e/o quando le tendinopatie si cronicizzano.

È importante che allo specialista giungano patologie non molto avanzate e troppo a lungo sottoposte a inutili tentativi terapeutici. La possibilità di ottenere un risultato favorevole è correlata alla diagnosi precoce di tendinopatia, ad adeguate e precise tecniche chirurgiche, al trattamento postoperatorio, a un corretto recupero funzionale, alla completa collaborazione dell'atleta.

Le sedi di tendinopatia che più frequentemente richiedono un trattamento chirurgico sono, in ordine di frequenza, la tendinopatia dell'achilleo (nel suo decorso o nell'inserzione); la tendinopatia rotulea (nelle localizzazioni prossimali); le tendinopatie epicondiloidee; la sindrome rettoadduttoria; la tendinopatia della spalla nei lanciatori.

Nella tendinopatia dell'achilleo, nella sua porzione intermedia, l'incisione cutanea è in regione laterale; nel liberare il sottocute si devono risparmiare i vasi venosi e i rami nervosi; previa incisione della fascia, si giunge sul tendine di Achille. A questo punto le metodiche sono numerose e variano a seconda del quadro anatomopatologico e dell'esperienza del chirurgo. Comunque, si libera il tendine da tutte le sue aderenze (fig. 24), si rimuovono le guaine ispessite, si scarifica il tessuto tendineo degenerato (fig. 22, *B*, coll. 975-976).

Fig. 24. Peritendinite: la guaina appare ispessita, con numerose aderenze e aree iperemiche.

Negli interventi sul tendine di Achille per tendinopatia inserzionale, il tendine viene accuratamente liberato dai tessuti peritendinei e spesso si procede ad accurata asportazione della borsa pretendinea. In entrambi i casi il decorso postoperatorio consiste in riposo per 4 settimane e ripresa degli allenamenti almeno dopo 3 mesi.

Per quanto concerne la tendinopatia rotulea, generalmente si interviene per lesioni dell'inserzione prossimale, quasi sempre localizzate all'apice o nella porzione laterale del tendine. Anche in questi casi si procede ad accurata liberazione del tendine e, se si repertano aree cistiche, queste vengono svuotate e raschiate; le spicule ossee o calcificazioni, se presenti, vengono asportate. Il trattamento postoperatorio consiste in riposo funzionale per almeno 4 settimane; la ripresa cauta degli allenamenti è consentita dopo 3-4 mesi.

La terapia chirurgica delle tendinopatie epicondiloidee si avvale della tecnica descritta da Hohman (incisioni a livello dell'inserzione tendinea del tendine sull'epicondilo) cui si associa esplorazione dell'articolazione radiocondiloidea, con asportazione, se necessario, di sinoviale ipertrofica e incisione parziale del legamento anulare. Il gomito è tutelato per 2 settimane e la ripresa dell'attività sportiva è concessa dopo 6 settimane.

Le metodiche chirurgiche per il trattamento della sindrome rettoadduttoria sono molteplici: incisioni muscolofasciali con scollamento tipo Hohman-Tavernier; resezione dell'aponeurosi rettoadduttoria; tenotomia degli adduttori con microperforazioni del pube (Boni *et al.*, 1979).

Digitized by Google

FRATTURE DA FATICA O DURATA O STRESS

Introduzione

Sono definite fratture da fatica, o durata, o stress, le fratture ossee che si instaurano dopo ripetuti cicli di carico. Costituiscono un capitolo importante nelle lesioni da sovraccarico funzionale.

Si possono avere per un cambiamento massiccio e/o improvviso delle metodiche di allenamento, del terreno di allenamento o di gara, e del tipo di calzature. L'osso può andare incontro a fratture per l'azione di un carico compressivo eccessivo, che produce microlesioni da sovraccarico della corticale, e per l'azione di un eccessivo carico tensionale, che favorisce lo scollamento degli osteoni dalle linee cementanti. Nelle fratture da fatica si può avere lesione dell'osso anche per una combinazione delle due forze; le lesioni possono prodursi sia per pochi carichi, ma elevati, sia per numerosi carichi piccoli e normali, ma ripetitivi nel tempo.

Un ruolo importante è svolto dall'attività muscolare. Quando un osso è sottoposto a carico *in vivo*, la contrazione dei muscoli adiacenti altera significativamente la grandezza e il tipo di pressione applicata all'osso. La contrazione muscolare può significativamente diminuire o eliminare la forza tensile prodotta sulla parte convessa di un osso sottoposto a carico (ad es., nel femore), producendo una forza compressiva che neutralizza in parte o in tutto la forza tensile.

La curva carico-ripetizione, o *curva della fatica*, per alcuni materiali è asintotica; se il carico è mantenuto sotto un certo livello, il materiale rimane intatto, e non ha importanza il numero delle ripetizioni di caricamento. Per l'osso testato *in vitro*, la curva può non essere asintotica: si possono creare microfratture per carichi di basso valore, ma ripetitivi. La prova in laboratorio mette in evidenza che l'osso va incontro a stress in modo molto rapido quando il carico e la deformazione indotta raggiungono il limite di resistenza di quell'osso; a questo punto, il numero delle ripetizioni necessarie a produrre una frattura diminuisce.

In vivo, intervengono altri due fattori: il rimodellamento dell'osso e l'attività muscolare. Quindi, oltre all'entità del carico e al numero delle ripetizioni, entra in gioco la frequenza del carico. L'osso è infatti in grado di autoripararsi e quindi la frattura da stress si ha solo quando il processo di rimodellamento è superato dal processo di fatica, cioè quando la frequenza del carico impedisce un rimodellamento efficace; osteoblasti e osteoclasti, infatti, rimodellano l'osso, specie se sottoposto a carico, ma l'azione osteoclastica può diventare così veloce e intensa da sopravanzare quella osteoblastica.

Come già detto, le fratture da stress si producono durante un'attività fisica continua, massimale e ripetitiva, e/o dopo un improvviso aumento del chilometraggio podistico, dopo un cambiamento del terreno di allenamento, per modificazione del tipo di corsa, per altra patologia intercorrente (a carico di piede, caviglia, ginocchio). L'attività fisica massimale e ripetitiva provoca una diminuzione del tono muscolare e un affaticamento muscolare, cui conseguono una diminuzione della capacità contrattile e l'impossibilità di neutralizzare lo stress imposto all'osso. Si ha così un'anormale distribuzione del carico, per cui carichi anomali si concentrano in una particolare sede, con conseguente frattura da fatica. Il cedimento si può verificare sulla porzione ossea sottoposta a tensione, su quella sottoposta a compressione, o in entrambe. La frattura sul lato tensionale può manifestarsi come una linea trasversa; l'osso può fratturarsi completamente, con spostamento dei due monconi. La frattura da stress sul lato sottoposto a carichi compressivi si produce meno rapidamente, per cui il processo fisiologico di rimodellamento può riparare il processo di affaticamento, e l'osso può non arrivare alla frattura completa.

Le localizzazioni più frequentemente riscontrate sono a livello degli arti inferiori, e precisamente a carico della tibia, del perone, delle ossa metatarsali, del collo femorale, della diafisi femorale e del pube.

Fratture da stress delle ossa dell'arto inferiore

Sono più frequenti nei lungofondisti, ma sono riscontrate spesso nei giocatori di pallacanestro e di calcio (Orava *et al.*, 1981).

Tibia

Il sintomo principale della frattura della tibia è il dolore, che usualmente si manifesta dopo l'attività sportiva, come un leggero fastidio della parte inferiore e mediana della diafisi tibiale e che, nella fase iniziale, recede con il riposo. Continuando l'attività, il dolore diventa persistente, non regredendo con il riposo notturno, sino a impedire l'attività sportiva e la normale deambulazione.

Il punto più comunemente interessato della tibia è il terzo prossimale. Altre sedi sono la corticale posteromediale del terzo superiore (nelle reclute), o inferiore (mezzofondisti) (Orava e Hulkko, 1984), o al terzo medio (ballerini) (Burrows, 1956; Elton, 1968). Le fratture da stress della tibia sono particolarmente frequenti negli atleti con piede cavo (fig. 25).

La diagnosi è clinica: dolore alla pressione diretta sulla lesione, ove è possibile apprezzare una tumefazione dura, circoscritta, a superficie rugosa. Le manovre cliniche utili per la diagnosi sono il colpo diretto sul tallone, che provoca di riflesso dolore elettivo in sede di frattura, e la sollecitazione passiva in tensione della tibia (in procurvato). La diagnosi differenziale va posta con le sindromi tibiali (*shin splints*; v. coll. 976 e 991) e con le sindromi compartimentali (v. col. 964).

Mentre l'esame radiografico è frequentemente, in fase precoce, negativo, l'esame tomografico può cogliere l'immagine di

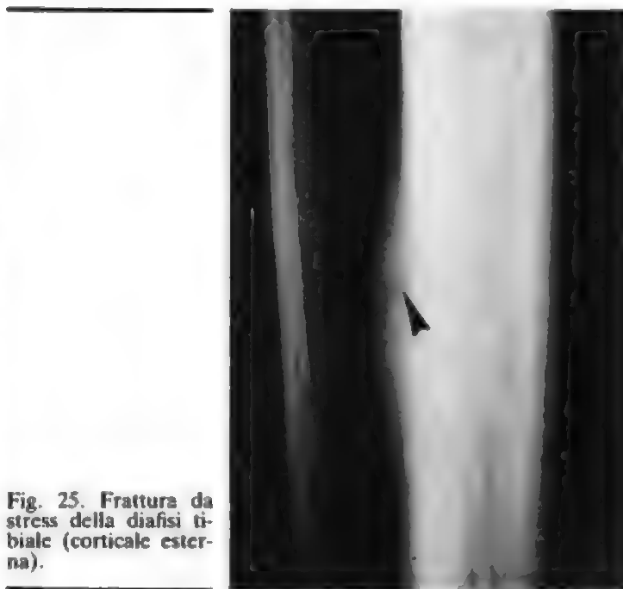



Fig. 25. Frattura da stress della diafisi tibiale (corticale esterna).

Digitized by Google

una sottile rima di frattura nello spessore della corticale. Radiograficamente, si può evidenziare una reazione periostiale o un ispessimento della corticale da 2 a 4 settimane dopo l'inizio dei sintomi. In ogni caso, la scintigrafia ossea è l'esame più indicato, attualmente, per la diagnosi precoce e per seguire nel tempo la evoluzione della frattura. La scintigrafia rivela un'intensa captazione localizzata, superiore del 300% alla normale captazione ossea (Telfer, 1978).

Perone

Le fratture da stress del perone sono strettamente in relazione al sovraccarico tensivo muscolare. Durante la corsa il flessore delle dita e il flessore dell'alluce spingono il perone contro la tibia al momento della spinta, quando, cioè, il piede si flette e supina. Il perone, quindi, si muove ritmicamente verso e dalla tibia, specialmente quando l'atleta corre rullando sul piede su superfici dure. Il punto di maggiore stress è vicino all'articolazione tibioperoneale, nella corticale, a circa 6 cm al di sopra del malleolo esterno. Queste fratture sono più frequenti in atleti con piedi pronati.

Piede

Le fratture da stress del piede interessano prevalentemente le *ossa metatarsali* e il *navicolare*. La spinta, nella corsa, passa attraverso la seconda testa metatarsale e il II dito nel momento in cui il piede diventa una leva rigida per lo stacco. Queste forze, ripetute nel tempo, possono causare una *frattura da stress a carico del II, III, IV metatarso*.

La più comune localizzazione è a carico della metafisi prossimale del II metatarso. Questo II osso metatarsale, tuttavia, può anche, in risposta alle forze ripetitive del carico della corsa, ipertrofizzarsi e diventare spesso come il I metatarso. Nonostante questa ipertrofia compensatoria, un aumento dell'intensità dell'allenamento, il cambiamento del terreno di gara, e/o della scarpa da allenamento, sono condizioni capaci di provocare una frattura da stress.

I sintomi consistono in dolore da carico che si realizza nel tentativo di spinta del piede, e gonfiore all'avampiede. La sede della frattura è dolente alla palpazione; gli esami radiografici possono essere negativi in una fase iniziale, per cui è necessario confermare la diagnosi con un esame scintigrafico. Tuttavia, nel giro di 10 giorni, si evidenzia una nubecola di callo intorno alla frattura.

Il V metatarso può anch'esso andare incontro a frattura da stress, in particolare della diafisi (*frattura di Jones*) (Hulkko *et al.*, 1985), ma, poiché alla base prossimale si inseriscono il peroneo breve, il legamento cubometatarsale, la banda laterale della fascia plantare e il peroneo terzo, può anche essere la sede di *frattura da avulsione*, per l'azione di forze distorsive in inversione. La frattura da stress della diafisi, in cui la pseudoartrosi è evento frequente, interessa la corticale esterna, ed è creata da forze tensionali. Essa, quindi, presenta una linea di frattura trasversa, netta, con tendenza alla diastasi.

La *frattura da stress dell'osso navicolare* è una condizione patologica rara e di recente individuazione e descrizione, specie nell'atleta, e in particolare nei lungofondisti e negli ostacolisti. È favorita dagli esercizi di salto e di sprint.

La sintomatologia è rappresentata da dolore che si acuisce con l'allenamento, al mesopiede. L'esame stratigrafico in dorsoplantare può ben mostrare la linea di frattura verticale (fig. 26). La causa di tale lesione è stata

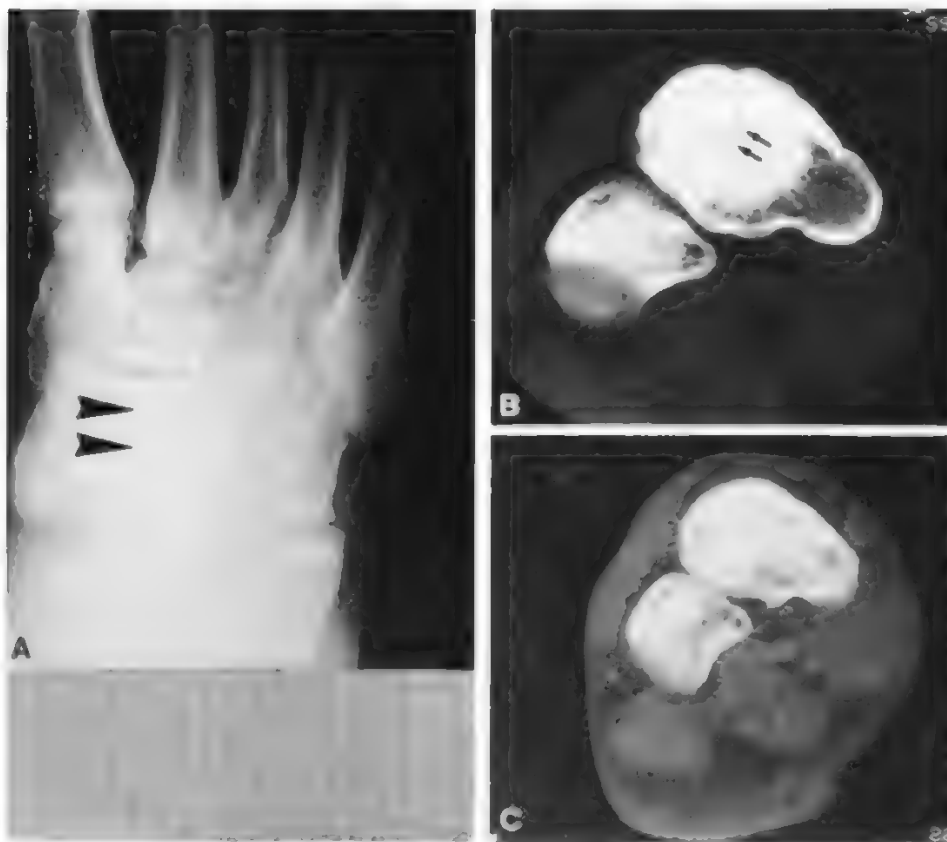



Fig. 26. Frattura da stress del navicolare, rivelata dall'esame radiologico standard (*A*), ma meglio evidenziata con esame T.A.C. (*B*). A 7 mesi di distanza, dopo sospensione del carico e magnetoterapia, la frattura appare consolidata (*C*).

Digitized by Google

individuata nel movimento dell'osso navicolare, massimamente sollecitato nella corsa e nel salto. La mobilità relativa del navicolare è molto elevata: si muove infatti sul piano orizzontale (5-10° nel passaggio dall'eversione all'inversione); frontale (25-30°), e sagittale (45°). Nello sforzo massimale di corsa e spinta, il navicolare viene schiacciato tra le ossa tarsali distali e prossimali, con sviluppo di forze di compressione: è quindi una tipica frattura da compressione (Torg *et al.*, 1982; Orava e Peltokallio, 1985).

Femore

Sono fratture di più frequente riscontro nei lungofondisti e negli ostacolisti. Fratture del femore sono state descritte nelle reclute, sottoposte a marce stressanti. Possono interessare il collo o la diafisi del femore. Nelle lesioni del collo, il dolore che insorge durante la corsa, talvolta in maniera improvvisa, talvolta con inizio progressivo e quindi ingravescente, è inizialmente riferito all'inguine, alla coscia e al ginocchio. Alcuni atleti sono costretti a interrompere gli allenamenti per il dolore, altri non lamentano dolore alcuno (e la frattura è quindi reperto casuale); altri, improvvisamente, presentano tutti i sintomi clinici di una frattura del collo femorale.

All'esame obbiettivo, si provoca dolore alla rotazione interna o esterna massimale dell'anca. In alcuni casi si possono riscontrare un deficit della rotazione interna e una contrattura in flessione e adduzione; sempre presente una zoppia di fuga.

Le localizzazioni nel collo si repertano nella corticale inferiore, in quella sottotrocanterica o prossimale del femore (Lombardo, 1982; Pavlov, 1982; Butler *et al.*, 1982; Hajek e Noble, 1982). Molti AA. concordano nel ritenere che a livello del collo femorale si possano avere sia fratture da compressione (oblique) che da tensione (trasverse). Le fratture da tensione sono caratteristiche di sportivi meno giovani (amatori) e di individui osteoporotici, e si localizzano alla corticale laterale (collo, diafisi), e con una netta tendenza alla progressione fino a interessare tutta la circonferenza ossea, e quindi con spostamento dei monconi in caso di frattura completa. Le fratture da compressione si riscontrano, invece, più frequentemente in atleti giovani. Si presentano nella corticale inferiore del collo femorale, come una piccola linea di frattura, con tendenza alla sclerosi corticale circostante e, in genere, non mostrano tendenza alla progressività (fig. 27).

Le fratture da stress sottotrocanteriche sono da considerarsi da avulsione, cioè causate da eccessiva tensione del vasto mediale e dell'adduttore breve. In questo tipo di lesione, l'esame radiografico evidenzia delle irregolarità corticali (Butler *et al.*, 1982).

La diagnosi radiografica nel 75% dei casi può essere negativa in fase iniziale. La scintigrafia ossea (da effettuare in particolare quando 2 o 3 settimane di trattamento conservativo non hanno prodotto un miglioramento della sintomatologia) mostra un'ipercaptazione localizzata (*hot spot*).

Pube

La frattura da stress del pube è caratteristica dei maratoneti e dei lungofondisti; è di più frequente riscontro nelle donne, forse per differenti metodiche di allenamento e di competizione, forse per variazioni anatomiche del cingolo pelvico. Il dolore è riferito all'inguine e/o alla coscia. Il dolore può instaurarsi gradualmente giorno dopo giorno, anche a riposo, soprattutto dopo una competizione impegnativa (maratona). La sede più frequente è la branca pubica inferiore, adiacente alla sinfisi pubica.

La diagnosi differenziale va fatta con l'osteite pubica, la sindrome rettoadduttoria, o con lesioni rare del pube, quali, ad es., una localizzazione dell'osteoma osteoide. Queste fratture sono da porre in relazione più a forze tensionali che a forze compressive, in relazione a un'eccessiva ripetizione di contrazioni da parte di gruppi muscolari che prendono inserzione al pube (Pavlov, 1982).

Fig. 27. Frattura da stress del collo femorale, situata sulla corticale inferiore; il meccanismo di produzione di questa frattura è di tipo compressivo. È evidente la sclerosi intorno alla rima di frattura.

Terapia

Nelle fratture da stress in sportivi i trattamenti ortopedici incruento e/o cruento non presentano particolari problemi: riposo funzionale, magnetoterapia sul focolaio di frattura, plantari con scarico, apparecchi gessati funzionali, osteosintesi nelle fratture con dislocazione dei frammenti e nelle pseudoartrosi.

PATOLOGIA ARTICOLARE DA SOVRACCARICO FUNZIONALE

Introduzione

La patologia articolare da sovraccarico funzionale (sofferenza e degenerazione delle strutture cartilaginee e delle inserzioni legamentose periarticolari) è di sempre più frequente riscontro.

L'esasperazione delle tecniche e dei carichi di allenamento, e l'aumentata frequenza di impegni agonistici

Digitized by Google

(fattori comuni a tutti gli s.) contribuiscono a creare condizioni di sovraccarico delle articolazioni più impegnate nell'esecuzione dello specifico gesto atletico, con insorgenza di fenomeni artrosici, tanto più importanti quanto più precocemente e in giovane età è iniziata l'attività sportiva. Nonostante i numerosi studi clinici e sperimentali sulla patogenesi dell'artrosi, ancora non si hanno idee precise su quella che è la reazione delle cartilagini ai microtraumi ripetuti e quindi al sovraccarico funzionale. Si è dimostrato, tuttavia, che i condrociti della cartilagine affetta da degenerazione artrosica possono formare nuove cellule, che reagiscono allo stimolo meccanico con l'aumento di produzione di matrice (proteoglicani e collagene di qualità e proprietà diverse dal normale). La cartilagine non reagisce al trauma con una risposta infiammatoria, né con formazione di fibrina, e il processo rigenerativo è limitato alla reazione dei condrociti esistenti.

Nell'ambito sportivo, i microtraumi possono provocare 3 tipi di lesioni cartilaginee: erosioni e abrasioni superficiali; erosioni profonde, fino a interessare l'osso subcondrale; contusioni chiuse della cartilagine.

Nel primo caso, provocato, ad es., da una lesione meniscale a tipo *flap* posteriore, la cartilagine articolare è apparentemente incapace di produrre nuovo tessuto per riparare la lesione. La risposta tessutale consiste in un temporaneo aumento di sintesi di componenti della matrice, ma l'erosione rimane inalterata.

La situazione è diversa nel secondo caso: la lesione, che arriva a interessare in profondità l'osso subcondrale, produce una risposta cartilaginea più intensa per il coinvolgimento dei vasi sanguigni ossei. Il difetto viene quindi inizialmente riempito con materiale fibroso, che si trasforma in un tessuto fibroso, utile allo scivolamento delle due superfici articolari, ma con minore capacità di sopportare il carico.

Nel terzo tipo di lesione la risposta della cartilagine ai traumatismi impattivi è in relazione all'entità del trauma. Al di sotto di un determinato impatto i condrociti non sono danneggiati; al di sopra della soglia vanno incontro a necrosi con liberazione di enzimi lisosomali e digestione della trama fibrillare. La sofferenza cellulare e della trama di fibrille collagene e proteoglicani conduce al «rammollimento» della cartilagine o *condromalacia* (Mankin, 1982). Questa lesione è considerata reversibile, specialmente se il danno non è grave e i traumatismi responsabili vengono eliminati; diversamente, si innescano eventi degenerativi che conducono a veri fenomeni artrosici. In questo senso assumono importanza le proprietà strutturali costituzionali di ciascun individuo: accanto al fattore patogenetico dei micro- e macrotraumi ripetuti, un terreno individuale costituzionalmente predisposto favorisce, a parità di carico, l'insorgenza di lesioni cartilaginee.

Infine, traumi contusivi ripetitivi possono portare a fratture dell'osso sottostante, configurando il quadro clinicoradiografico della *frattura osteocondrale* (o frattura transcondrale, od osteocondrite dissecante).

Anche le inserzioni capsulolegamentose articolari sono interessate da lesioni e microtraumatismi provocati dalla esecuzione del gesto sportivo, così come da traumi ripetuti da contatto. Queste lesioni sono costituite da microemorragie associate a lacerazioni delle fibre collagene. La riparazione avviene con la formazione di tessuto cicatriziale fibroso, o con la formazione di processi osteofitosici marginali e/o calcificazioni.

Le articolazioni più frequentemente interessate da lesioni da microtraumi sportivi sono:

la tibiotarsica (calcio, salto in lungo, salto in alto, salto triplo, pattinaggio, hockey);

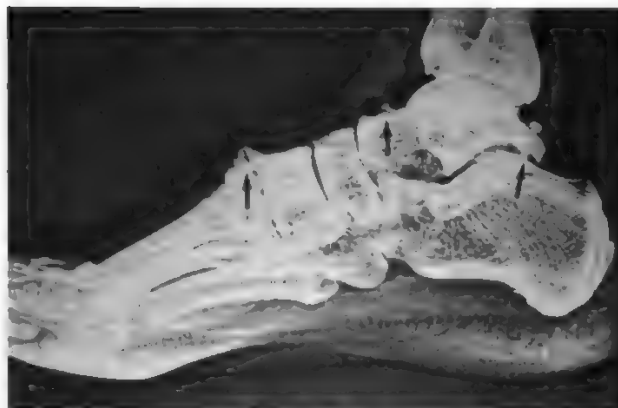



Fig. 28. Ipertrofia del tubercolo posteriore dell'astragalo, calcificazioni a tipo osteofitosi del naso anteriore, e grave degenerazione della mediotarsica, tra I cuneiforme e I metatarso, in saltatore triplo. Tali reperti radiografici si osservano anche nei calciatori.

il ginocchio (calcio, pallacanestro, pallavolo, ginnastica artistica);

il gomito (baseball, giavellotto, pugilato);

le metacarpofalangee e interfalangee (pallavolo, pallacanestro, pugilato);

la coxofemorale (calcio);

le superfici articolari delle vertebre lombosacrali e lombari (sollevamento pesi, canottaggio, getto del peso, disco, martello, salto in alto, nuoto pinnato).

L'instabilità articolare è la causa più comune di queste sindromi. Occorre sottolineare che spesso le alterazioni rilevabili con tecniche radiodiagnostiche (radiografie, TC, RMN, xerografia, etc.), a carico delle diverse articolazioni, sono spesso asintomatiche: talvolta si nota come non esista rapporto tra entità del quadro radiologico e sintomatologia clinica.

Articolazione tibiotarsica

Le molteplici e differenti sollecitazioni dinamiche alle quali viene sottoposta fanno sì che questa articolazione si presenti come una delle più frequentemente interessate in traumatologia dello s., anche se al quadro anatomoradiologico, spesso marcato, non sempre fanno riscontro sintomi clinici.

Possiamo dividere le alterazioni radiologiche in 5 gruppi.

1) Alterazioni della faccia posteriore dell'astragalo. Sono rappresentate essenzialmente dal distacco del tubercolo posteriore dell'astragalo e dall'ipertrofia della faccia posteriore e vengono provocate dalla trazione sul tubercolo posteriore dell'astragalo da parte del fascio posteriore del legamento peroneoastragalico e del legamento tibioastragalico posteriore (fig. 28).

2) Le alterazioni delle superfici anteriori dei capi articolari sono rappresentate dalle irregolarità del profilo della superficie dorsale del collo dell'astragalo, e dalle iperostosi, simili a osteofiti, del margine anteriore dell'epifisi distale di tibia. Esse sono causate da sollecitazioni in compressione delle due superfici ossee, specie nei balzi (fig. 28).

3) Le calcificazioni e ossificazioni pararticolari, in forma di immagini piccole, rotondeggianti, possono essere reperite sia negli apparati legamentosi (mediale e laterale) che nelle superfici capsulari anteriore e posteriore. Sono queste vere e proprie alterazioni artrosiche (sclerosi ossea subcondrale, osteofiti, riduzione della rima articolare), in genere postumi di distorsioni gravi con residua instabilità, o di fratture intrarticolari. L'instabilità legamentosa determina un sovraccarico funzionale in singole zone di cartilagine e conduce con rapidità alla condropatia e all'artrosi.

Digitized by Google

4) La condromatosi articolare è propria di atleti «seniores». Nel caso articolare si possono osservare corpi liberi osteocartilaginei, a seguito di distacchi cartilaginei parcellari con reazione sinoviale.

5) Un ultimo quadro radiologico da considerare è quello dell'osteocondrite dissecante dell'astragalo. L'aspetto radiologico è quello di un'immagine di minus sul bordo, mediale o laterale, dell'astragalo, interessante una porzione variabile della cupola articolare. Si può avere distacco completo del frammento, con frattura e formazione di un corpo mobile endoarticolare (figg. 29 e 30), (Boni *et al.*, 1979).

Spesso la sindrome si evidenzia con una sintomatologia dolorosa persistente che si accentua con il carico. In generale, il quadro clinico può consistere in un progressivo deficit dell'estensione del piede; in altri casi, in difficoltà all'esecuzione del gesto sportivo (ad es., corsa), per la limitazione articolare, cui si associano dolore diffuso al collo del piede e, in particolare, sulla rima articolare e tumefazione dell'articolazione.

Nell'osteocondrite dissecante, specie in fase cronica, l'atleta può riferire dolore da carico, rigidità dell'articolazione tibiotarsica, tumefazione e talvolta blocco articolare per interposizione del frammento distaccato.

La terapia deve essere essenzialmente preventiva: preservare la stabilità articolare mediante potenziamento della muscolatura intrinseca, sollecitazione della propriocettività muscolotendinea, trattamento tempestivo e accurato delle distorsioni, uso di bendaggi elastici o di cerotti (*taping*). In caso di lesioni conclamate, e manifestantisi sul piano clinico in modo evidente (condromatosi, osteocondrite dissecante, corpi liberi, distacco del tubercolo posteriore dell'astragalo), trova indicazione il trattamento chirurgico, attualmente eseguito in via endoscopica.

Fig. 29. Lesione osteocondritica del margine superomediale dell'astragalo destro di un velocista (quattrocento a ostacoli).

Fig. 30. La T.A.C. meglio definisce la localizzazione e l'estensione del focolaio osteocondritico: in questo caso, la lesione osteocartilaginea è situata sul margine mediale dell'astragalo, e spostata verso l'angolo posteriore (sezione trasversale).

Articolazione del ginocchio

L'articolazione del ginocchio è molto frequentemente interessata da patologia traumatica acuta (traumi distorsivi con lesioni capsulolegamentose e meniscali). L'instabilità che residua dalle lesioni legamentose e meniscali condiziona (in modo similare a quanto descritto per l'articolazione tibiotarsica) il sovraccarico di determinate aree della cartilagine, con conseguente patologia degenerativa articolare (riduzione della rima articolare, di quella mediale più spesso che di quella laterale, appuntimento delle spine tibiali, osteofiti marginali e calcificazioni articolari).

Un quadro caratteristico di sovraccarico funzionale in giovani atleti è la *condromalacia rotulea* o *femororotulea*, da imputare a traumi diretti ripetitivi, o a sovraccarico funzionale dovuto a displasia dell'apparato estensore, che condiziona una cattiva meccanica articolare femororotulea, con iperpressione della rotula sulla troclea femorale, in genere esterna. La condromalacia rotulea è tipica degli atleti adolescenti, di sesso femminile, praticanti s. quali pallavolo e pallacanestro, in cui l'apparato estensore del ginocchio e il quadricipite sono molto sollecitati.

La condromalacia rotulea è suscettibile di un trattamento terapeutico incruento: cinesiterapia di potenziamento isometrico del quadricipite in estensione, ed eliminazione di quelle attività sportive che incrementano i fenomeni compressivi femororotulei.

Articolazione del gomito

La patologia da sovraccarico funzionale dell'articolazione del gomito è legata al gesto del lancio (baseball, giavellotto). Le lesioni conseguenti al reiterato movimento del lancio possono essere molto gravi. Negli U.S.A. sono stati eseguiti studi sulle lesioni del gomito nei giovani lanciatori (*pitchers*) del baseball, appartenenti alla lega giovanile (*Little League*) e negli atleti adulti (*Big League*) (Gugenheim, 1976).

L'incidenza delle lesioni, direttamente proporzionale alla frequenza dei lanci, varia per i diversi AA., ma rimane elevata; tutti gli AA., inoltre, concordano sul punto che non esiste una precisa correlazione tra sintomatologia clinica (spesso assente) e alterazioni radiografiche (frequentissime, addirittura nel 100% dei soggetti esaminati secondo alcuni AA.). Il gesto del lancio nel baseball e nel giavellotto può quindi provocare lesioni gravi, sia nell'adolescente che nell'adulto, con severe conseguenze per la funzionalità del gomito.

Negli adolescenti, le lesioni croniche più frequenti sono rappresentate da un'apposizione ossea mediale, da necrosi asettica dell'epifisi radiale, da osteocondrite del condilo omerale, con possibilità di formazione di corpi liberi endoarticolari per frammentazione del nucleo apofisario epitrocleare. Negli atleti adulti non esistono problemi legati alla presenza dei nuclei di ossificazione. La degenerazione articolare si manifesta con fibrosi capsulare e delle inserzioni muscolari, con osteofiti reattivi da trazione all'inserzione dell'apparato legamentoso mediale per le ipersollecitazioni in valgo, con degenerazione della cartilagine articolare del condilo omerale e dell'epifisi prossimale del radio.

Digitized by Google

La sintomatologia clinica, che può apparire tardivamente, rispetto alle lesioni radiologiche, varia dal deficit dell'estensione completa del gomito, ai blocchi articolari con dolore e versamento. La terapia in questi casi è chirurgica e si limita esclusivamente alla rimozione dei corpi liberi.

Articolazioni della mano

Le degenerazioni articolari della mano si riscontrano in s., quali pallavolo, pallacanestro e pugilato in particolare.

Nei pugili è caratteristica l'artrosi trapeziometacarpale. Le lesioni articolari della pallacanestro e della pallavolo si manifestano invece a carico delle articolazioni interfalangee prossimali e distali, con modesti fenomeni degenerativi articolari, ma che si estrinsecano clinicamente con dolore e deficit funzionale.

Terapia

La terapia delle lesioni articolari da sovraccarico funzionale, nelle fasi iniziali, con quadro radiografico praticamente muto, si articola sull'impiego di farmaci antidolorifici, sulla crioterapia, sul riposo funzionale, sugli esercizi di cinesiterapia assistita, attiva e contro resistenza.

A quadro radiografico conclamato, previo approfondimento della diagnosi mediante esame radiologico tomografico e TC, si impone il trattamento chirurgico: abrasione endoscopica o a cielo aperto delle aree cartilaginee malaciche; perforazione dell'area malacica subcondrale con eventuale reinserzione del frammento cartilagineo; innesto cartilagineo con frammenti prelevati in superfici non portanti dell'articolazione. In ogni caso la ripresa degli allenamenti è possibile dopo 5-6 mesi previa cauta rieducazione dapprima assistita e poi attiva.

PARTICOLARI SINDROMI DA SOVRACCARICO FUNZIONALE

Si raggruppano in questo capitolo alcune sindromi da sovraccarico funzionale di frequente riscontro clinico che presentano alcune caratteristiche meritevoli di essere segnalate.

Sindromi tibiali

Nelle cosiddette *sindromi tibiali* (*shin splints*) (Slocum, 1967; Brody, 1980) da patologia inserzionale si evidenzia la compartecipazione al processo flogistico del periostio (periostite) con irregolarità delle corticali e neoapposizione di osso in corrispondenza dell'inserzione dei muscoli interessati (tibiale anteriore, nella forma anteriore; tibiale posteriore e/o soleo in quella posteromediale) (Michael e Holder, 1985). Queste sindromi sono determinate da un'eccessiva trazione delle inserzioni muscolari alla tibia. In particolare si riscontrano in atleti non allenati, che corrono su superfici non elastiche o su terreno irregolare, e con calzature inadeguate. V. anche sopra (col. 976): *tendinopatia dei tibiali anteriore e posteriore*.

La *forma anteriore* è caratterizzata da dolore e senso di tensione lungo il bordo laterale della tibia e al terzo distale della tibia lungo la cresta mediale. Il dolore aumenta con l'estensione attiva e con la flessione passiva del piede. La sindrome è determinata da irritazione delle inserzioni del muscolo tibiale anteriore sulla tibia (mioentesite) ed è caratterizzata da dolore muscolare intrinseco per la sua sollecitazione massimale, con gonfiore ed edema locale. Il muscolo tibiale anteriore, infatti, è particolarmente sollecitato in corsa, specie nei corridori privi di allenamento, perché, di base, è più debole del tricipite surale. Esso è particolarmente sollecitato nello sprint (dove il piede viene richiamato ed esteso dopo una spinta violenta), e nel rallentamento al termine dello sprint. La ipersollecitazione del muscolo tibiale anteriore avviene anche per la brusca estensione nella corsa in discesa, dopo l'appoggio in flessione.

La *forma posteromediale* è causata da sovraccarico delle inserzioni tibiali (margine mediale della tibia), del muscolo tibiale posteriore, o, secondo altri AA., del soleo. L'eccessiva rotazione esterna dell'anca, l'aumentata torsione tibiale esterna e l'iperpronazione del piede in appoggio, in particolare, sono i fattori patogenetici principali. Qualsiasi condizione esterna che favorisca la pronazione eccessiva del piede, quale si riscontra nella corsa sul bordo delle strade o su piste *indoor* con curve sopraelevate, favorisce l'insorgenza della sindrome. Nelle curve, infatti, l'anca interna è addotta, e il piede deve maggiormente pronare.

Il dolore si localizza nel compartimento posteromediale, 10-15 cm al di sopra del malleolo mediale, e si acuisce con la flessione attiva e con l'inversione del piede.

Ginocchio del corridore

Fra le lesioni da sovraccarico funzionale di interesse clinico, è opportuno menzionare ancora il *runner's knee* o *ginocchio del corridore*. Il termine si riferisce, in generale, a gonalgia nella parte anteriore del ginocchio di atleti mezzo- o lungofondisti, o *joggers*. Il dolore, sempre sottorotuleo, può localizzarsi in regione anteromediale, anterolaterale o mediana. La lesione colpisce con una certa frequenza un corridore che stia aumentando le distanze percorse o riprenda l'attività dopo un periodo di riposo. Il dolore è da riferirsi a sovraccarico delle strutture periarticolari, dell'apparato estensore e della cartilagine femororotulea (condromalacia). Il dolore anteromediale è la conseguenza di un'eccessiva pronazione del piede, che ha l'effetto di distendere le strutture capsulari e pericapsulari mediali (legamento alare interno).

Il dolore anterolaterale può risultare dalla condizione opposta, cioè da una limitata pronazione del piede, con distensione delle strutture capsulari esterne. Il dolore mediano si presenta nella corsa in discesa, quando la tensione quadricipitale, in contrazione eccentrica, è alta, con aumento delle forze di compressione patellofemorali. La tensione degli ischiocrurali, del tricipite e la pronazione del piede favoriscono l'insorgenza della sindrome: il quadricipite è chiamato a svolgere un maggior lavoro per vincere la tensione degli ischiocrurali, con notevole incremento della forza di compressione della rotula sul femore, e conseguente sovraccarico. Il ginocchio deve flettersi di più per meglio assorbire il trauma dell'appoggio del tallone al suolo, per supplire al deficit dell'estensione della tibiotarsica, impedita dalla tensione del tricipite surale. La pronazione del piede favorisce la traslazione in senso laterolaterale della rotula, con relativa instabilità, perché il piede rimane più a lungo nelle fasi di appoggio. Anomalie associate dell'apparato estensore possono favorire l'insorgenza della sindrome: disallineamento rotazionale della gamba; displasia dell'apparato estensore, con aumento dell'angolo Q; rotula alta e ipermobile. Questa alterata meccanica femororotulea (aumento della pressione e traslazione eccessiva della patella) provoca una condromalacia. Il dolore compare in corsa, specie nella corsa in discesa, nei movimenti di *squat*, nelle posizioni a ginocchio flesso mantenute a lungo. Obbiettivamente, si può provocare dolore con la palpazione delle faccette rotulee mediale o laterale, e in corso di sfregamento rotuleo con crepitio articolare.

Terapia

La terapia delle *sindromi tibiali* si basa sul riposo, sull'impiego di crioterapia, esercizi cinesiterapici (di distensione muscolare con tecniche di rilasciamento, potenziamento del tibiale anteriore) e sull'adozione di plantari antipronazione nelle sindromi posteromediali.

A sintomatologia clinica regredita, la ripresa dell'attività deve essere posta con cautela, su superfici piane, soffici e con calzature adeguate.

Nel *ginocchio del corridore* in fase acuta risultano utili la somministrazione di farmaci antinfiammatori e la crioterapia. Importante, ai fini terapeutici, modificare le tecniche di allenamento, correggere con ortesi eventuali anomalie di appoggio del piede e adottare ginocchiere per mantenere la rotula in sede.

Nei casi in cui si sospetti un danno cartilagineo (perdurando la sintomatologia dolorosa) occorre provvedere chirurgicamente riallineando l'apparato estensore e realizzando abrasioni sulle erosioni cartilaginee.

Bibliografia

Armstrong R. B., Garshneck V., Schwane J. A., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1980, **12**, 94.
Armstrong R. B., Ogilvie R. W., Schwane J. A., *J. Appl. Physiol.*, 1983, **54**, 80.
Asmussen E., *Acta Rheumatol.*, 1956, **2**, 109.
Athletic Training and Sports Medicine, 1984, American Academy of Orthopaedic Surgeons.
Austoni G., Zannini L., *Atti Soc. Med. Chir. Padova*, 1939, **17**, 498.
Benazzo F., *Sport Traumatology: 1) Treatment of Injuries*, 1986, **35**.
Boni M., Benazzo F. *et al.*, *New Studies in Athletics*, 1986, **2**, 65.
Boni M., Ceciliani L., Moschi A., *G. Ital. Ortop. Traumatol.*, 1979, **2**, (Suppl. 5), 283.
Boni M., Jelmoni G. P. *et al.*, *G. Ital. Ortop. Traumatol.*, 1979, **2**, (Suppl. 5), 253.
Brody M., *Running Injuries*, in *CIBA Clin. Symp.*, 1980, **3**, 4.
Burkett L. N., *Athletic J.*, 1971, **51**, 34.
Burkett L. N., *J. Sports Med.*, 1975, **3**, 228.
Burrows H. J., *J. Bone Joint Surg. (Br.)*, 1956, **38**, 83.
Butler J. E., Brown S. L., McConnell B. G., *Am. J. Sports Med.*, 1982, **10/4**, 228.
Carlson B. M., *J. Morphol.*, 1968, **125**, 447.
Christensen C. S., Wiseman D. C., *Athletic Training*, 1971, **7**, 36.
Cipolla M., Monti G. B. *et al.*, *La medicina sportiva*, 1983, Politecnico, Perugia.
Clement D. B., Taunton J. E., Smart G. W., *Am. J. Sports Med.*, 1984, **12**, 179.
Corrigan A. B., *Med. J. Aust.*, 1965, **1**, 926.
deVries H. A., *Am. J. Phys. Med.*, 1966, **45**, 119.
Donskoj D. D., Zatziorskij V. M., *Biomeccanica*, 1983, Soc. Stampa Sportiva, Roma.
Ellis M., Frank A., *J. Trauma*, 1966, **6**, 724.
Elton R. C., *J.A.M.A.*, 1968, **204**, 314.
Franke K., *Sports Traumatologie*, 1980, Thieme, Berlin.
Friedrik H., Biener K., *Sportartz Sportmed.*, 1973, **24**, 236.
Froimson A. I., *J. Bone Joint Surg.*, 1971, **53-A**, 183.
Garrett W. E. jr., Califf J. C., Bassett F. H. III, *Am. J. Sports Med.*, 1984, **12/2**, 98.
Gugenheim J. J., *Am. J. Sports Med.*, 1976, **4**, 189.
Guyton A. C., *Basic Human Physiology. Normal Functions and Mechanisms of Disease*, 1977, Saunders, Philadelphia.
Hageman F. C., Hikida R. S. *et al.*, *Physician Sports Med.*, 1984, **12/11**, 39.
Hajek M. R., Noble H. B., *Am. J. Sports Med.*, 1982, **10/2**, 112.
Heiser T. M., Weber J. *et al.*, *Am. J. Sports Med.*, 1984, **12/5**, 368.
Hill A. V., *Lancet*, 1951, **2**, 947.
Hough T., *Am. J. Physiol.*, 1902, **7**, 76.
Hulkko A., Orava S., Nikula P. N., *Ann. Chir. Gynaecol.*, 1985, **74**, 233.
Jackson D. W., *Physicians Sports Med.*, 1975, **3**, 56.
Jackson D. W., Feagin J. A., *J. Bone Joint Surg.*, 1973, **55**, 95.
Järvinen M., *Healing of a Crush Injury in Rat Striated Muscle. Academic Dissertation*, 1976, Univ. of Turku, Finlandia.
Kalenak A., Morehouse C., *J.A.M.A.*, 1975, **234**, 1143.
Komi P. V., Buskirk E. R., *Ergonomics*, 1972, **15**, 417.
Koob T. J., Gutierrez M. J., Vogel K. G., *Trans. 32° Annu. Meet. Orthopaedic Res. Soc.*, 1986, p. 212.
Kulund D., *The Injured Athlete*, 1982, Lippincott, Philadelphia.
La Cava G., *Med. Sport.*, 1957, **11**, 421.
Lehto M., *Collagen and Fibronectin in a Healing Skeletal Muscle Injury, Academic Dissertation*, 1983, Univ. of Turku, Finlandia.
Liemohn W., *Am. J. Sports Med.*, 1978, **18**, 71.
Lipscomb A. B. *et al.*, *Am. J. Sports Med.*, 1976, **4**, 111.
Ljungqvist R., *Acta Orthop. Scand. (Suppl.)*, 1968, 118.
Lloyd K., *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1958, **52**, 151.
Lombardo S. J., Benson D. W., *Am. J. Sports Med.*, 1982, **10**/**4**, 219.
MacConaill M. A., Basmajan J. V., *Muscles and Movements. A Basis for Human Kinesiology*, 1977, Krieger, Huntington N. Y.
MacNab I., Rathburn J. B., *J. Bone Joint Surg. (Br.)*, 1970, **52**, 524.
Mankin H., *J. Bone Joint Surg.*, 1982, **64-A/3**, 460.
Meyer-Betz F., *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1911, **101**, 85.
Michael R. H., Holder L. E., *Am. J. Sports Med.*, 1985, **13**, 87.
Michelson J. E. *et al.*, *J. Bone Joint Surg.*, 1980, **62-A**, 811.
Michna H., *Virchows Arch. (Cell. Pathol.)*, 1986, **52**, 75; 87.
Neer C. S., *Clin. Orthop.*, 1983, **173**, 70.
Nicholas J. A., *J.A.M.A.*, 1970, **212**, 2236.
O'Donoghue H., *Treatment of Injuries to Athletes*, 1970, Saunders, Philadelphia.
Okuda Y., Gorski J. P., Amadio P. C., *Trans. 32° Annu. Meet. Orthop. Res. Soc.*, 1986, p. 213.
Orava S., Hulkko A., *Acta Orthop. Scand.*, 1984, **55**, 35.
Orava S., Jormakka E., Hulkko A., *Acta Orthop. Traumatol. Surg.*, 1981, **98**, 271.
Orava S., Peltokallio P., *Sports Med.*, in *Track & Field Athletics*, 1985, 65.
Pavlov H. *et al.*, *J. Bone Joint Surg.*, 1982, **64-A/7**, 1020.
Peltokallio P., Harjula A., *Sports Med.*, in *Track & Field Athletics*, 1983, p. 57.
Perugia L., Postacchini F., Ippolito E., *I tendini*, 1981, Masson, Milano.
Renstrom P., *New Studies in Athletics*, 1986, **1**, 55.
Reznik M., *Current Concepts of Skeletal Muscle: Regeneration*, in Pearson C. M., Mostofi F. K., *The Striated Muscle*, 1973, Williams & Wilkins, Baltimore, chapt. 10.
Roels J., Martens M., Mulier J. C., *Am. J. Sports Med.*, 1978, **6**, 362.
Ryan A. J., *Med. Sci. Sports*, 1969, **2**, 106.
Schiff H. B., MacScarraigh E. T. M., Kallmeyer T. C., *Q. J. Med.*, 1978, **47**, 436.
Schobert H., *Sportverletzungen*, in *Zentraler Themen der Sportmedizin*, 1972, Springer, Berlin.
Schwane J. A., Johnson S. R., Vandermakker C. B., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1983, **15**, 51.
Slocum D. B., *Am. J. Surg.*, 1967, **114**, 875.
Slocum D. B., James S. L., *J.A.M.A.*, 1968, **205**, 97.
Smart G. W. *et al.*, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1980, **12**, 231.
Sutton G., *J. Orthop. Sports Phys. Ther.*, 1984, Jan/Febr., 184.
Tagliabue D., Molteni F., *G. Ital. Ortop. Traumatol.*, 1979, **5**, 311.
Telfer N., *West. J. Med.*, 1978, **129**, 414.
Teräväinen H., *Z. Zellforsch.*, 1970, **103**, 320.
Thorndike A., *Athletic Injuries*, 1956, Lea & Febiger, Philadelphia.
Thorndike A., *Am. J. Surg.*, 1959, **98**, 316.
Torg J. S., Pavlov H. *et. al.*, *J. Bone Joint Surg.*, 1982, **64-A**, 700.
Uthoff H. K. *et al.*, *Clin. Orthop.*, 1976, **118**, 164.
Weigert M., Spich P., *Z. Orthop.*, 1979, **117**, 10.
Williams J. G. P., *Sports Med.*, 1986, **3**, 114.
Williams J. G. P., Sperryn P. N., *Sports Medicine*, 1976, Arnold, London.
Zaccalini P. S., Urist M. R., *J. Trauma*, 1964, **4**, 344.

MARIO BONI, LUCIANO CECILIANI, FRANCESCO BENAZZO E GIAN PAOLO JELMONI

TRAUMATOLOGIA SPORTIVA SPECIALE

SOMMARIO

Digitized by Google

Definizione e generalità

La maggior parte delle lesioni traumatiche che si verificano durante l'esecuzione o come conseguenza di un esercizio sportivo sono del tutto simili a quelle studiate dalla traumatologia classica (v. TRAUMATOLOGIA; FRATTURE; LUSSAZIONI, etc.). Esistono però alcune lesioni, acute o croniche, che si riscontrano con maggiore frequenza nella pratica di un determinato s. e che costituiscono l'oggetto della traumatologia sportiva speciale.

Tali quadri della patologia, che nella grande maggioranza dei casi interessano l'apparato locomotore, hanno fatto sorgere il concetto di *lesione tipica da s.* Queste *lesioni tipiche* teoricamente dovrebbero essere differenziabili dalle *lesioni accidentali.* In pratica tale distinzione non è sempre facile e per conseguenza non ha incontrato il consenso di tutti gli AA. Già Pachner (1949) riconobbe, infatti, che sulla *tipicità* non esistono sempre concetti definiti ed esatti dal punto di vista traumatologico, per cui propose di differenziare le *lesioni tipiche* dalle *lesioni frequenti.* Queste ultime sarebbero prerogativa dei dilettanti e dei praticanti improvvisati e sarebbero quindi da attribuirsi all'imprudenza e all'imperizia dei singoli e non alle modalità insite nell'esecuzione di un esercizio sportivo praticato in maniera stilisticamente corretta.

La Cava (1949) definì lesioni tipiche «quelle lesioni che, per la frequenza con cui si verificano in un determinato s., per lo stretto rapporto fra il meccanismo di produzione della lesione e la biomeccanica dell'esercizio sportivo e per l'uniformità del quadro clinico e anatomopatologico, costituiscono vere e proprie *tecnopatie da s.*». Questo A. inoltre distinse, con Polacco (1952), le *tecnopatie da s.* o *atlopatie* in: atlopatie acute (causate da un trauma unico e violento) e atlopatie croniche (che possono essere la conseguenza degli esiti di un trauma acuto o rappresentare il risultato di azioni microtraumatiche ripetute).

Nel passare in rassegna le lesioni che si possono verificare nella pratica dei vari s., verrà qui seguito un indirizzo simile a quello proposto da Pachner. Cioè, verranno riportate come *frequenti* quelle lesioni che dimostrano la maggior incidenza statistica tra gli atleti che praticano un determinato s.; mentre verranno considerate come *tipiche* quelle lesioni che, pur non essendo necessariamente molto frequenti, sono tuttavia legate alla meccanica di un esercizio sportivo o alle sue conseguenze sull'apparato motorio, donde la loro maggiore incidenza nelle persone praticanti una determinata attività sportiva rispetto agli individui che non praticano tale attività.

È necessario infine precisare che in questa sede non verranno presi in considerazione gli s. motoristici (automobilismo, motociclismo, etc.), trattati più avanti (v. sotto, col. 1040).

Un aspetto importante della traumatologia sportiva è quello connesso con il concetto di *pericolo.* Tale concetto da un lato è utile ai fini assicurativi e statistici, e, dall'altro, dovrebbe servire da guida per approfondire meglio le cause degli incidenti onde realizzare un'adatta e oculata profilassi. La *pericolosità* di uno s. può essere desunta dalla frequenza media annua degli infortuni, registrata sul numero più vasto possibile di praticanti. La maggioranza degli AA. si trova concorde nel ritenere che gli s. motoristici presentino il più alto indice di pericolosità. Seguono gli s. di combattimento (rugby, lotta, calcio, pugilato, etc.), nei quali l'azione traumatica è, come riferisce La Cava, «per la natura stessa dell'esercizio difficilmente evitabile o addirittura implicita».

Per quanto riguarda gli infortuni mortali, le più alte percentuali si trovano negli s. motoristici (motonautica, motociclismo, automobilismo), nella pesca subacquea, nell'alpinismo e nel ciclismo.

Circa il momento in cui si verificano i traumi è interessante notare come la maggior parte di essi (78% circa) si verifichi durante le gare. Tale constatazione non è valida per tutti gli s.: infatti negli s. di combattimento, in cui gli incidenti sono legati al contatto con l'avversario (pugilato, lotta, calcio, scherma, rugby, football americano, etc.), le lesioni risultano più frequenti nelle gare, mentre negli s. individuali (ginnastica, s. equestri, pattinaggio, s. invernali, etc.) la maggior parte degli infortuni si verificherebbe durante gli allenamenti. Quest'ultimo fatto potrebbe essere messo in relazione con la minore attenzione da parte dell'atleta nell'esecuzione dell'esercizio durante l'allenamento e con il tentativo di compiere esercizi più difficili, che talvolta risultano al di sopra delle possibilità personali.

L'etiologia dei traumi sportivi rappresenta un altro problema di interesse generale.

Secondo Wachsmuth e Wolk i fattori responsabili degli infortuni sportivi sarebbero rappresentati nel 56,7% dei casi dall'incapacità personale del soggetto, mentre nel 21,5% le lesioni sarebbero legate alle condizioni ambientali inadatte, nell'8,9% allo scontro tra avversari, nell'1,5% ai meccanismi di autodifesa, nell'1,4% alla mancata osservanza dei regolamenti e nello 0,8% agli attrezzi.

Le ricerche di Pachner sull'etiopatogenesi delle lesioni osteoarticolari nella traumatologia sportiva hanno portato a conclusioni concordanti con quanto è stato sostenuto dagli AA. tedeschi. Porrit identifica i principali fattori responsabili delle lesioni sportive da una parte nella scarsa preparazione atletica, dall'altra nell'eccessivo sforzo cui viene sottoposto un organismo qualora si vogliano superare i limiti delle capacità fisiche. Si ricorda che nelle traumatologie sportive hanno grande importanza, come fattori etiopatogenetici, i meccanismi da sovraccarico (v. sopra).

Nel complesso due fattori hanno attratto l'attenzione della maggior parte degli AA. quanto all'etiologia dei traumi sportivi: da un lato le condizioni fisiche e psichiche dell'atleta nei confronti della pratica dello s. cui si dedica, dall'altro le condizioni di allenamento.

Bonola, infatti, mette in risalto «il fattore predisposizione individuale», in quanto alcuni incidenti sarebbero legati direttamente alla «personalità dello sportivo». Si tratterebbe di atleti con scarso adattamento e poca vocazione per il particolare tipo di s. praticato o che non presentano tutti i requisiti fisici richiesti per una esecuzione corretta dello s. stesso. Questo A. ricorda, ad es., l'impossibilità di resistere al dolore nei pugilatori e nei lottatori, l'incapacità di superare certi attimi di paura negli alpinisti o nei praticanti s. motoristici, il crollo di fronte alla stanchezza negli sciatori e in alcuni marciatori. In maniera contraria, ma sempre come inefficienza fisica e psichica, deve essere interpretata la spericolatezza, che fa dimenticare le regole della prudenza.

Cassinis sottolinea l'importanza dell'allenamento, avendo osservato come il maggior numero di lesioni si riscontri nei soggetti non allenati o in quelli superallenati. Tali osservazioni sono confermate anche da Porrit.

L'importanza dell'allenamento emerge se si considera che esso non è utile solo al fine di mettere l'atleta nelle migliori condizioni di rendimento, ma che perfeziona nell'individuo una complessa catena di automatismi, alcuni dei quali comprendono anche meccanismi di autodifesa che si attuano qualora un esercizio venga interrotto o si evolva in modo alterato per cause intrinseche o estrinseche. Si possono, ad es., ricordare l'importanza della posizione degli sci e dei bastoncini nelle cadute in discesa, l'atteggiamento del capo e della colonna nelle cadute da cavallo, la posizione del corpo nei salti, la presa di contatto al suolo nella lotta, etc.

Nell'etiologia dei traumi sportivi non va infine dimenticato il fattore affaticamento. La fatica può essere infatti la conseguenza di un'eccessiva prestazione fisica dell'organismo e di un'affrettata preparazione psicofisica. In queste condizioni viene a interrompersi la coordinazione tra muscolatura scheletrica, apparato cardiovascolare e sistema nervoso, con conseguente rallentamento negli scambi nutritivi che può essere responsabile di anemie cerebrali transitorie. Ne deriverebbe quindi un'inibizione nell'attuazione rapida di quei meccanismi di autodifesa capaci di prevenire la lesione traumatica.

Allaria ha infatti osservato, nella sua indagine statistica sulle lesioni da s. invernali, come la maggior percentuale di incidenti si verifichi tra le 15 e le 16,30, sia per il cambiamento della qualità della neve, sia per quelle condizioni di anemia cerebrale che sono legate alla digestione e fanno sentire maggiormente la stanchezza.

Bibliografia

Per la *bibl.* si rinvia alla col. 1036.

MARIO BONI, PIETRO DI LEO E LUCIANO CECILIANI

Calcio

Cause e modalità delle lesioni

Tra i giocatori di calcio uno dei più esposti ai traumi è il «portiere» a causa della presenza dei pali della porta, contro cui può urtare in modo violento, del terreno particolarmente duro in quell'area del campo e dell'irruenza degli avversari contro i quali è costretto spesso a gettarsi.

Ai giocatori in campo varie circostanze possono essere causa di traumi diretti e indiretti: calci tirati dall'avversario; schiacciamento tra due avversari; cadute improvvise al suolo, tanto più gravi quanto più duro e meno erboso è il terreno.

Il particolare tipo di calzatura, con alti e radi tacchetti, rende instabile il piede e facilita le distorsioni; l'incontro del piede con il pallone, secondo il grado di rotazione interna o esterna e secondo la forza dell'incontro, può causare distorsioni e lacerazioni capsulari. Calci tirati con forza a vuoto e movimenti di ampiezza esagerata possono produrre lesioni muscolari. Movimenti di rotazione improvvisa sul piano del piatto tibiale, a piede fisso a terra, possono essere causa di una serie di lesioni delle parti molli legamentosocapsulari, dall'assai frequente lesione del menisco, tipico trauma del gioco del calcio, alla lacerazione dei legamenti collaterali o dei crociati (v. sotto).

Vari tipi di lesioni

1. *Parti molli.* – Frequenti sono le ferite e gli ematomi del capo, dovuti a urti tra avversari, specie nel gioco di testa. Assai spesso si osservano ematomi sottocutanei degli arti inferiori, specie sottoperiostei, sulla faccia anterointerna della tibia, dolorosi spontaneamente e alla pressione, che conducono molte volte a durature reazioni e ispessimenti periostiali.

Ossificazioni pararticolari del ginocchio, tipo Pellegrini-Stieda, si ritrovano non raramente dopo distorsioni e traumi diretti di una certa entità; esse, associate o meno a una frattura parcellare dell'epicondilo femorale, hanno sede in seno al legamento collaterale interno e, in massima parte, devono la loro origine a una lesione del legamento collaterale tibiale e del tendine del grande adduttore; si ritrovano pure ossificazioni in seno ai ventri muscolari, specie degli adduttori della coscia.

Tra le più comuni lesioni muscolari sono l'*elongazione* («stiramento») e la *distrazione* («strappo»), cioè l'interruzione di poche o più numerose fibre muscolari; del tutto eccezionale è la *rottura* totale del muscolo (v. sopra: *lesioni muscolari acute da distrazione*, col. 955); di norma si ha la lacerazione di alcuni fasci, dovuta solitamente a un calcio a vuoto, o a un movimento di ampiezza esagerata, o a un'improvvisa e violenta contrazione non ben controllata.

2. *Articolazioni.* – Tra le più caratteristiche lesioni che colpiscono il calciatore è la *lesione dei menischi del ginocchio.* Il più comune meccanismo di produzione è la iperestensione, che segue improvvisamente una posizione di flessione; possono associarsi, rendendo più facile il trauma, movimenti di rotazione o di abduzione del ginocchio (inutile dire come il gioco del calcio sia ricco di questi movimenti). Il menisco interno (interessato nell'80% circa dei casi) viene violentemente sottoposto a trazione, o compresso, o «pizzicato» tra le due superfici resistenti del condilo femorale e del piatto tibiale: si producono così distacchi in varie zone dell'inserzione periferica del menisco, con sua lussazione centrale intercondiloidea, o vere rotture longitudinali (a manico di secchio) o trasversali.

Se la lesione è vista dal medico a poche ore dal trauma, la diagnosi esatta è spesso mascherata dall'emartro; se sono trascorse diverse settimane o mesi, la sintomatologia subbiettiva varia: va da un saltuario, improvviso senso di insufficienza del ginocchio, che non sostiene più la coscia (sintomo avvertibile sia nel gioco, sia al di fuori di esso), a un continuo dolore riferito sull'emirima interna, fino a veri e propri fenomeni di blocco (impedita estensione del ginocchio: segno presente in meno della metà dei casi) e a segni di artrosinovite con ispessimento capsulosinoviale e versamento.

Una lesione del menisco deve essere prontamente diagnosticata, anche con l'ausilio di mezzi strumentali (T.A.C., TRMN, artrografia, artroscopia [fig. 31, *a sinistra*]) e quindi trattata chirurgicamente. Con le tecniche chirurgiche endoscopiche, utili anche ai fini diagnostici (in quei casi in cui la sintomatologia clinica sia piuttosto modesta) è possibile praticare la meniscectomia, sempre economica (nel tentativo di conservare, se le condizioni anatomopatologiche lo permettono, il più possibile del menisco onde impedire l'instaurarsi di un'artrosi precoce), e quindi diminuire notevolmente il periodo postoperatorio e favorire una più rapida ripresa dell'attività sportiva anche dopo 30-40 giorni dall'intervento.

Si ricorda che una lesione del menisco con sintomatologia persistente non guarisce spontaneamente e deve essere operata.

Altra lesione frequente è la *distorsione del ginocchio*, dalle forme più lievi di lacerazione parziale dei legamenti collaterali e crociati sino alla loro interruzione grave o totale. È specialmente colpito il *collaterale mediale*: se la rottura non è totale, i sintomi principali sono il dolore spontaneo sull'emirima interna e il dolore provocato nella stessa sede nei tentativi di valgizzare il ginocchio.

La diagnosi clinica deve essere accuratamente precisata (in anestesia locale, ma se necessario anche in generale), per valutare correttamente l'entità della lesione, l'eventuale compartecipazione di altre strutture (menisco, capsula articolare, legamento crociato anteriore e posteriore), e quindi programmare correttamente l'intervento chirurgico di ricostruzione capsulolegamentosa. La ripresa dell'attività sportiva, nei casi meno complicati (lesione del solo collaterale mediale o laterale) è programmabile nel giro di 5-6 settimane; nei casi più complessi (triade o pentade di O'Donoghue), per la ripresa dell'attività sportiva si dovranno attendere dai 6 agli 8 mesi.

La rottura dei legamenti crociati, anteriore o posteriore, è una lesione relativamente frequente a riscontrarsi. La sintomatologia clinica è piuttosto imponente e il defi-

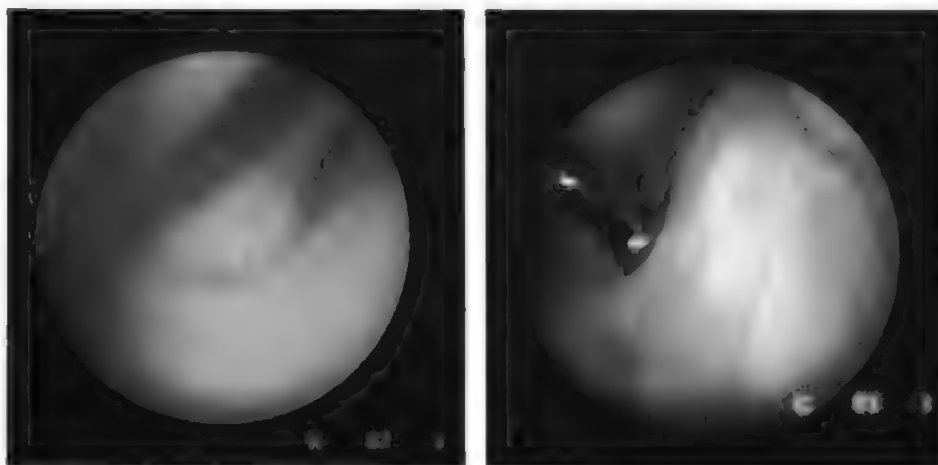



Fig. 31. *A sinistra*: rottura radiale del menisco esterno. *A destra*: l'uncino palpa il legamento crociato anteriore, nell'approccio artroscopico diagnostico in una lassità legamentosa cronica. (*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Univ. di Pavia*).

cit funzionale, sia nella fase acuta che in quella cronica della lesione, è di tale importanza da precludere qualsiasi attività ginnicosportiva, non solo a livello professionistico, ma anche a livello amatoriale (cfr. *lesioni dell'apparato capsulolegamentoso del ginocchio*: v. GINOCCHIO, VII, 240). Anche nel caso di lesioni dei legamenti l'approccio artroscopico è essenziale (fig. 31, *a destra*).

Frequenti i distacchi dell'eminenza intercondiloidea del piatto tibiale: un frammento piccolo o con scarso spostamento può guarire con la semplice immobilizzazione; se il frammento è di maggiori dimensioni e con spostamento, solo l'intervento può portare alla guarigione.

La seconda articolazione più colpita è la *tibiotarsica*: frequenti sono le sue distorsioni, quasi esclusivamente sulla regione laterale; vi è interessato il legamento collaterale con i suoi diversi fasci. La diagnosi è soprattutto clinica. In anestesia generale si deve valutare la lassità articolare. Lo studio radiografico della tibiotarsica ha valore esclusivamente per evidenziare la presenza di lesioni scheletriche. L'esame tomografico, la xeroradiografia, la T.A.C., la TRMN, sono spesso fondamentali nelle diagnosi più fini di lesioni osteocartilaginee che possono sfuggire a un semplice esame radiografico, ma che possono ugualmente impedire, se trascurate, un veloce recupero dell'atleta. L'unica terapia razionale è l'immobilizzazione in gesso per 20-30 giorni.

In numerosi atleti si evidenziano formazioni osteofitiche giusto in corrispondenza del becco dell'astragalo, osteofiti che favoriscono l'insorgenza di borsiti e sono quindi fonte di dolore, talvolta così violento, da richiedere l'intervento chirurgico.

Frequenti, pure, le condromalacie della tibioperonea astragalica, che se non prontamente diagnosticate e trattate sono causa di inabilità assoluta alla pratica sportiva.

Frequenti nei portieri le distorsioni o le lussazioni delle ultime falangi della mano, nei tentativi di parata.

Tra le atlopatie specifiche del giocatore di calcio dobbiamo ricordare, oltre alla *sindrome rettoadduttoria* (per la quale rinviamo a col. 971), la *artropatia della sinfisi pubica* o *inguinocruralgia traumatica* che si rivela attraverso violenti dolori a livello del pube e alla regione anterointerna della coscia, di solito dopo una violenta abduzione delle anche, con segni radiografici di lieve diastasi interpubica e di proliferazioni osteofitiche sul margine della sinfisi pubica (fig. 32).

La terapia si basa sul riposo assoluto per vari mesi.

Calcificazioni (fig. 33) si possono mettere in evidenza (mediante esame radiografico) attorno ai capi articolari

Fig. 32. Inguinocruralgia traumatica dei giocatori di calcio. Uomo di 23 anni, che in una fase del gioco ha violentemente divaricato gli arti inferiori, accusando improvviso dolore al pube. Radiografia a 5 mesi dal trauma, durante i quali sono continuati i dolori riferiti al pube e alla faccia anterointerna delle cosce: si notano una lieve diastasi interpubica e reazione periostiale con sfrangiature irregolari e produzioni osteofitiche sui limiti della sinfisi. Alcuni mesi di riposo assoluto furono necessari per la guarigione. (*Osservazione Scaglietti*).

Fig. 33. Ossificazione nel corpo del legamento tibiocalcaneare. Uomo di 31 anni, con saltuaria dolenzia sulla regione interna del collo del piede. Simili reperti, a volte silenti, a volte causanti una certa sintomatologia, sono tipici soprattutto dei giocatori di calcio con diversi anni di carriera. (*Osservazione Scaglietti*).

Digitized by Google

della tibiotarsica e della mediotarsica, in seno ai legamenti.

Frequente è la presenza di un'*artrosi* delle articolazioni del piede, specie della I metatarsofalangea, i cui capi articolari mostrano, a volte, imponenti formazioni osteofitiche. Si tratta comunque, assai spesso, di reperti accidentali, che non danno sintomatologia se non in età più avanzata (28-33 anni), cioè verso la fine della carriera sportiva.

3. *Ossa*. – I traumi diretti sono la causa comune delle fratture nel gioco del calcio: di queste, la più frequente è senza dubbio la frattura di gamba (tibia e perone) solitamente al suo terzo medio. L'aspetto è tipico con la rima trasversale netta. Devono passare 4-6 mesi almeno prima che sia possibile un utile rientro in campo del giocatore. Non rara è la frattura dello scafoide del carpo, in portieri cui il pallone abbia violentemente iperesteso la mano.

Sci

Cause e modalità delle lesioni

Secondo diverse statistiche, la media degli sciatori che devono ricorrere alla cure del medico varia dal 5 all'1%. Le cifre sono condizionate da vari fattori. Il tipo di sciatore che con maggiore facilità va incontro a infortuni è quello in possesso di una tecnica media, che sopravvaluta le sue possibilità e si crede buon atleta, affrontando rischi e sforzi per lui inadeguati. Il tardo pomeriggio favorisce l'incidente, sia per la diminuzione della visibilità, sia per la stanchezza che sopravviene nello sportivo, sia per la facile modificazione delle condizioni della neve, che può diventare gelata. Alle cattive condizioni della neve vengono attribuiti soprattutto gli incidenti dei provetti sciatori: particolarmente pericolose le piste in cui la neve diventi da farinosa gelata, o da gelata bagnata, o in cui sassi o tronchi sporgano dal piano nevoso.

Le lesioni da sci appartengono soprattutto all'arto inferiore; in primo luogo si tratta di sollecitazioni in rotazione, il cui livello di massima intensità si può applicare sul segmento femorale, o sul ginocchio, o sulla gamba, o sull'articolazione tibiotarsica, con altrettante lesioni diverse: fratture di femore, frequenti lesioni dell'apparato legamentoso del ginocchio, non rare fratture di gamba, lesioni legamentose od ossee della tibiotarsica. In questi ultimi anni si sono diffuse in commercio calzature da sci particolarmente sofisticate, che si adattano perfettamente al piede e all'articolazione tibiotarsica e che direttamente e strettamente si collegano agli attacchi. Questi hanno raggiunto un alto grado di perfezione e sicurezza: a determinate e minime sollecitazioni torsionali, si sganciano immediatamente annullando l'effetto di torsione, e limitando così l'entità del trauma distorsivo a carico della tibiotarsica e quindi, con lo sgancio dell'attacco dallo sci, l'eventualità della frattura di gamba.

L'arto superiore è meno colpito dell'inferiore; tuttavia anch'esso, proiettato in avanti nella caduta, o steso per difesa, può presentare tipiche lesioni, come distorsioni o lussazioni dell'articolazione scapolomerale e dell'articolazione basale del pollice. Di tutte le lesioni da sci, secondo alcune statistiche, il 90% sono distorsioni, il 10% fratture.

Lesioni più frequenti

1. *Distorsioni*. – *Pollice da sci* viene anche chiamata, per la frequenza con cui si verifica in tale s., la distorsione dell'articolazione metacarpofalangea della mano, causata da una caduta al suolo con la racchetta da sci stretta nel pugno chiuso; si può arrivare alla sublussazione o anche alla lussazione, con facilità di recidive. Sono lesioni che spesso richiedono un trattamento chirurgico di ricostruzione capsulolegamentosa, soprattutto quando la lesione capsulare riguarda il compartimento ulnare della metacarpofalangea e della 1ª interfalangea.

La causa più frequente della lacerazione del legamento collaterale interno del *ginocchio* è una caduta con le punte degli sci divaricate, mentre il ginocchio è sollecitato in valgismo. In questi casi, da parziali lacerazioni si giunge alle lesioni complete della capsula e del legamento, sino alla sublussazione del ginocchio con distacco di frammenti ossei dal piatto tibiale o dai condili femorali. Per dimostrare la frequenza dell'interessamento di questo legamento, basti ricordare che l'area sulla faccia interna del ginocchio, sede del legamento leso, la sui pressione risveglia dolore, veniva chiamata in certa letteratura austriaca e tedesca *punto dello sci*. Da questa lesione sono in particolar modo colpiti individui a muscolatura debole, principianti o donne: persone, cioè, in cui il ginocchio non viene saldamente fissato nell'esercizio per la scarsa validità del quadricipite. Con analoghi meccanismi si può giungere a una lesione del menisco o dei legamenti crociati. Assai comune lesione da sci è la distorsione dell'articolazione del ginocchio. Le lesioni dell'articolazione tibiotarsica sono oggi infrequenti, grazie all'impiego dei nuovi scarponi da sci. Frequente è la diastasi tibioperoneale.

È stata anche descritta, in una certa percentuale di casi, una *diastasi dell'artrodia tibioperoneale distale*. Questa manifestazione, pur non essendo tipica dello sci, è di frequentissimo riscontro soprattutto fra coloro che hanno praticato per lungo tempo tale s. Dal punto di vista della patogenesi può essere riportata a violenti movimenti di flessione e di abduzione articolare.

2. *Fratture*. – Con una certa facilità si incontrano fratture della diafisi *femorale*, che possono essere sia fratture spirali, per il movimento di torsione che le ha provocate, sia fratture trasversali nette o pluriframmentate per trauma diretto in cadute violente sulla neve o contro ostacoli.

Una tipica frattura da sci è la frattura diafisaria di *tibia*. Secondo concordi statistiche di centri di cura di s. invernali, circa l'80% di esse sono fratture per torsione e riconoscono come meccanismo più frequente la rotazione del piede rispetto al ginocchio fissato in estensione. In questa posizione la potente muscolatura della coscia è sufficiente a mantenere solidale il piatto tibiale ai condili femorali e la sollecitazione torsionale si esercita sul segmento diafisario. La frattura si presenta con lunga rima spiroide, a sede nel terzo medio o inferiore; vi può essere associata la frattura della fibula a diverso livello della tibia, o la diastasi tibioperoneale.

È da ricordare, comunque, che molte delle fratture da sci sono rappresentate dalle fratture *malleolari*, specie del malleolo esterno: un comune incidente dello sciatore medio è la caduta in avanti con le punte degli sci incrociate, cioè la sollecitazione della tibiotarsica con il piede in iperadduzione e supinazione, il che porta alla tipica frattura dello sciatore: la frattura del malleolo peroneale per adduzione.

Fratture di Bennet del I metacarpo, fratture dell'avambraccio o dell'omero, fratture di coste, fratture di processi trasversi delle vertebre per improvvise flessioni del rachide sono lesioni di non notevole frequenza nello sci.

3. *Ferite e lesioni degli organi interni*. – Le punte degli sci e delle racchette, per non parlare di alberi e sassi sporgenti, possono produrre ferite di varia entità, dalle più semplici, cutanee, alle più gravi (enucleazione del bulbo oculare). Possono osservarsi anche lesioni degli organi interni, dalla commozione cerebrale a vari tipi di lesioni chiuse addominali o toraciche, talora mortali.

Generalità sulla terapia

Un primo importante problema riguarda le modalità del trasporto dell'infortunato dal luogo solitamente impervio dell'incidente sino al primo pronto soccorso in cui sia possibile almeno un'adeguata sistemazione provvisoria. Sono di solito realizzati nelle grandi stazioni di s. invernali centri traumatologici completi di attrezzature e di personale specializzato. È comunque necessario che anche nei piccoli centri sia installato almeno un pronto soccorso diretto da un medico specialista, fornito dell'indispensabile per una rapida diagnosi, un definitivo trattamento delle lesioni più semplici, un'adeguata sistemazione provvisoria per quelle più complesse che troveranno ulteriore trattamento in un più grande centro traumatologico.

Non è qui il caso di entrare in dettagli sulla terapia delle lesioni sopradescritte: basti accennare che, per le distorsioni, la cura più efficace consiste nell'immobilizzare l'articolazione in apparecchi gessati per periodi dalle 2 alle 4 settimane a anche per 45 giorni se si tratta di lacerazioni più complesse. Per le fratture diafisarie, sia del femore, sia della gamba, eccellenti risultati sono dati dalla trazione a filo transcheletrica, seguita da riduzione in 6ª-8ª giornata e immobilizzazione in apparecchio gessato per congruo periodo (3-5 mesi). In molti centri di traumatologia dello s., al trattamento incruento di queste fratture si preferisce attuare un trattamento chirurgico mediante osteosintesi, previa riduzione dei frammenti, con viti o riduzione cruenta della frattura mediante l'impiego di fissatori esterni (Vidal, Ilizarov, De Bastiani). L'esperienza clinica ha dimostrato che con queste metodiche si hanno, con una precoce guarigione della frattura, una ripresa rapida dell'attività sportiva e una diminuzione notevole delle percentuali di pseudoartrosi. In particolare, il trattamento con fissatori esterni viene attuato nelle fratture esposte. Anche per la frattura malleolare viene usata l'immobilizzazione gessata previa riduzione incruenta.

Bibliografia

Cabaud H. E., Slocum D. B., *Am. J. Sports Med.*, 1977, **5**, 99.
Erskine L., *J. Trauma*, 1974, **14**, 92.
Giorgi B., Calandriello V., *Arch. Putti*, 1959, **11**.
Hughston J. C., Andrews J. S. *et al.*, *J. Bone Joint Surg.*, 1976, **58A**, 159.
Johnson R. J., *Am. J. Sports Med.*, 1980, **8**, 106.
Johnson M. D., Pope M. H., *Am. J. Sports Med.*, 1977, **5**, 49.
Thorndike A., *Athletic Injuries*, 1956, Lea & Febiger, Philadelphia.
Van der Linden W., *Acta Orthop. Scand.*, 1970, **40**, 797.
Van der Linden W. *et al.*, *J. Bone Joint Surg.*, 1975, **57A**, 321.
Vine L. E., *Med. J. Aust.*, 1968, **1**, 1127.

OSCAR SCAGLIETTI*

Altri sport invernali

Le lesioni che si possono verificare nell'esercizio degli altri s. invernali, oltre lo sci, meritano di essere oggetto di studio sia per la frequenza relativamente elevata degli infortuni, sia per il numero di atleti tesserati nelle varie specialità. Dopo lo sci l'hockey su ghiaccio occupa il primo posto come indice di pericolosità, seguito dal pattinaggio, dallo slittino e dal bob.

Hockey su ghiaccio

L'hockey su ghiaccio è uno s. di competizione che, in relazione al numero dei tesserati, presenta una percentuale abbastanza elevata di infortuni; questi sarebbero dovuti, secondo Glass, nel 40% dei casi a scontri e cadute, nel 38% dei casi a traumi diretti da mazza e nella restante parte dei casi a traumi da disco.

La lesione che da alcuni AA. è considerata *tipica* di questo s. sarebbe rappresentata dalla frattura delle ossa nasali, verosimilmente in rapporto all'atteggiamento in flessione della testa assunto dai giocatori per seguire gli spostamenti del disco durante lo svolgimento della gara. In tale circostanza si può verificare che un giocatore nel tentativo di colpire il disco sbagli il colpo della mazza la quale, ruotando, colpisce al naso l'avversario che gli sta di fronte.

Le lesioni cosiddette *frequenti*, cioè non legate alla meccanica dell'hockey, interessano invece sia gli arti superiori, sia quelli inferiori ove si possono verificare fratture o lesioni a carico di componenti articolari. In genere sono state riscontrate fratture del radio (tipo Colles), fratture dell'avambraccio, fratture spiroidi di gamba e distorsioni del ginocchio. Le fratture di Colles e le fratture dell'avambraccio sono legate, nella maggioranza dei casi, a una caduta in avanti sul palmo delle mani, mentre le distorsioni del ginocchio e le fratture spiroidi di gamba si verificano per una brusca sollecitazione rotatoria dell'arto come in un dietrofront piuttosto rapido al fondo del campo.

Pattinaggio su ghiaccio

La maggioranza degli AA. si trova concorde nell'ammettere che non esistono lesioni prettamente legate alla biomeccanica di questo particolare esercizio sportivo e quindi tali da considerarsi tipiche.

Ne deriva che la totalità delle lesioni da pattinaggio rientra nel gruppo delle lesioni *frequenti*, poiché dovute, in genere, a eventi accidentali. Sono rappresentate da fratture, distorsioni, lussazioni, mentre le lesioni muscolotendinee costituiscono una evenienza rara.

A carico dell'arto superiore le fratture metafisarie distali del radio per compressione e ingranamento dei frammenti, le fratture tipo Colles, le fratture diafisarie dell'avambraccio rappresentano, nell'ordine, le lesioni più frequenti. Sono state riscontrate, inoltre, fratture dell'olecrano per caduta sul gomito. La sintomatologia di queste lesioni varia, in genere, a seconda della sede, del tipo di frattura e della presenza o meno di uno spostamento interframmentario: essa presenta comunque sempre le caratteristiche già descritte nella traumatologia comune. Lo stesso si può dire per il trattamento.

A carico degli arti inferiori sono state osservate distorsioni del collo del piede, fratture spiroidi di tibia e fratture malleolari che sarebbero legate a una brusca frenata del pattino nel passaggio da zone di ghiaccio a zone di liquefazione. La sintomatologia e il trattamento di queste fratture sono quelli della traumatologia comune.

Slittino e bob

Le cause più frequenti di infortunio legate all'uso dello slittino sono rappresentate dal ribaltamento del mezzo per il passaggio da una zona con neve farinosa a una zona con neve gelata, oppure dall'affondamento del piede che funziona da guida e da freno.

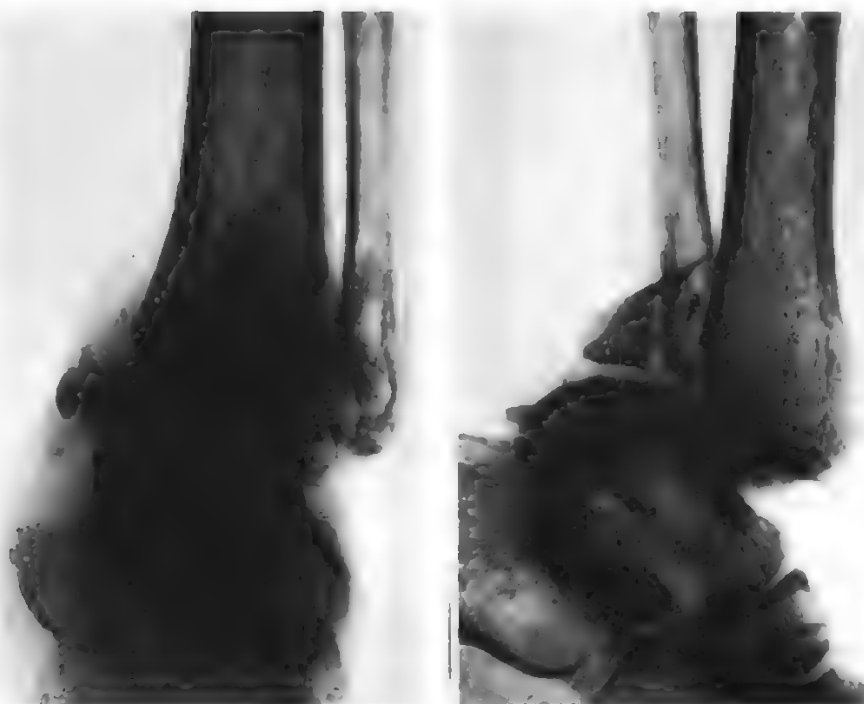
L'arto inferiore risulta in genere più colpito rispetto all'arto superiore, al tronco e alla testa, mentre le fratture rappresentano più del 50% dei traumatismi.

Lesioni *tipiche* dello slittino sono considerate le fratture spiroidi di gamba e le fratture trimalleolari (fig. 34) (localizzate di preferenza a destra). Le fratture di gamba si verificherebbero allorché l'arto viene sollecitato in eccessiva torsione per l'urto o l'affondamento del piede che, come già detto, funziona da guida e da freno. Con lo stesso meccanismo patogenetico sono state osservate lesioni dei legamenti del ginocchio e fratture del malleolo esterno. Le fratture trimalleolari, invece, avverrebbero in seguito a un urto violento del calcagno sulla neve battuta o sul fondo ghiacciato, mentre il piede è atteggiato in forte equinismo.

La sintomatologia dolorosa acuta di queste lesioni determina l'improvvisa perdita di controllo dello slittino, che può portare in alcuni casi al ribaltamento del mezzo con aggravamento dell'infortunio.

Nel bob, gli incidenti avvengono per due cause principali: *a*) fuoriuscita del mezzo dalla pista; *b*) urti di parti del corpo contro il mezzo meccanico.

La prima evenienza è di gran lunga la più frequente e la più grave. Il bob, infatti, può uscire di pista a una velocità che supera talvolta i 100 km orari, ribaltandosi e complicando l'incidente con urti contro alberi od ostacoli situati ai lati della pista. In tali circostanze il trauma che si genera per una brusca forza di decelerazione può investire, a seconda dell'evenienza, alcuni o tutti i

Fig. 34. Frattura trimalleolare con lussazione del piede riportata da un giovane di 20 anni nel condurre uno slittino. (*Arch. Clin. Ortopedica Univ., Roma*).

componenti dell'equipaggio in maniera, a volte, molto grave. Appare quindi comprensibile l'osservazione che i grandi traumatizzati degli s. invernali si riscontrano quasi sempre nei componenti di equipaggi di bob. Per quanto riguarda il tipo di lesione, le fratture presentano una percentuale notevolmente maggiore rispetto a distorsioni, lussazioni, ferite, lesioni muscolotendinee, etc. Le fratture interessano nel 50% dei casi gli arti inferiori, nel 20% gli arti superiori e nella restante aliquota di casi la testa e il tronco (lesioni complesse).

Per quanto riguarda la seconda evenienza, nella letteratura è descritta da alcuni AA., come lesione *tipica* del bob, la frattura-lussazione del coccige nei frenatori, che si verificherebbe in seguito a trauma diretto sulla regione coccigea, nel momento di saltare sul mezzo dopo la corsa di partenza; è stata anche descritta la frattura-lussazione del bacino con lesione dei genitali.

Fig. 35. Schema che mostra la sede delle lesioni tipiche e delle lesioni frequenti nel salto in alto. 1) Lesione degli adduttori; 2) distacco del piccolo trocantere; 3) lesione del tendine rotuleo; 4) frattura del collo del piede; 5) frattura dei metatarsi; 6) rottura del tendine di Achille.

Atletica leggera

Le lesioni traumatiche che si verificano nelle varie discipline dell'atletica leggera sono localizzate principalmente agli arti, risultando rare a carico del cranio e della colonna vertebrale. In tutte le specialità le lesioni articolari occupano il primo posto, seguite dalle lesioni muscolari, da quelle tendinee e, per ultimo, dalle fratture.

Per comodità di esposizione conviene considerare separatamente le lesioni che si verificano durante i salti, durante i lanci, durante la corsa e durante la marcia.

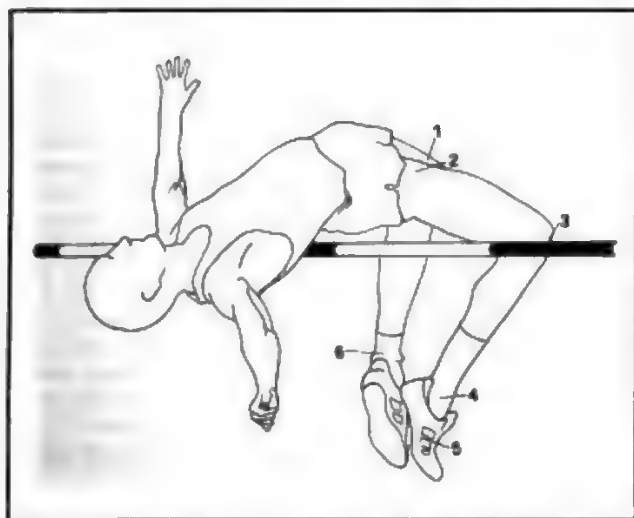
Salto

Le cifre relative agli infortuni registrati nel *salto in alto*, nel *salto in lungo* e nel *salto con l'asta* sono proporzionalmente quasi eguali, mentre nel *salto triplo* si hanno valori notevolmente inferiori.

Nella fig. 35 sono indicate le sedi delle lesioni tipiche e delle lesioni frequenti nel salto in alto.

Lesione *tipica* dei saltatori è la lacerazione parziale dei muscoli adduttori della coscia, che si verificherebbe in seguito a una battuta male eseguita nel momento in cui si richiede una notevole forza di elevazione o di propulsione. La sintomatologia è rappresentata da dolore acuto nella regione interna della coscia, che fa crollare al suolo l'atleta, costretto così, nella maggior parte dei casi, ad abbandonare definitivamente la gara.

Oltre alla lacerazione degli adduttori della coscia, sono state descritte, come tipiche lesioni dei saltatori, la *rottura* sottocutanea, parziale o totale, del *tendine di Achille* e la flogosi cronica della guaina di questo tendine (v. sopra col. 974).

Tra le lesioni scheletriche dell'atletica leggera sono state descritte come tipiche dei saltatori le fratture malleolari e la lussazione sottoastragalica del piede, dovute a un errore di tecnica nella fase finale del salto, quando il pie-

Digitized by Google

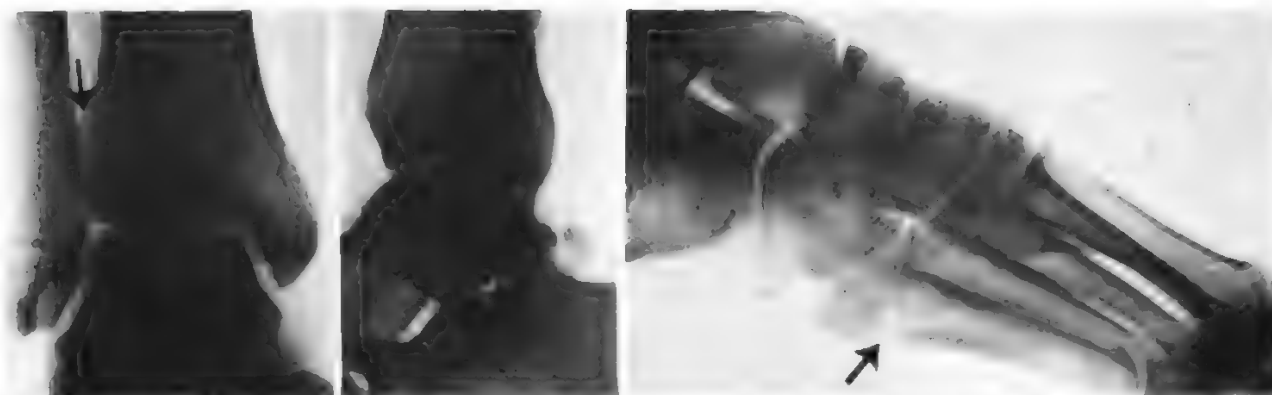



Fig. 36. *A sinistra* e *al centro*: diastasi della pinza tibioperoneale riscontrata in un atleta di 23 anni per una caduta accidentale dopo salto con l'asta. *A destra*: frattura della base del V metatarso osservata in un atleta di 30 anni per una caduta dopo salto in alto. (*Arch. Clin. Ortopedica Univ., Roma*).

de atteggiato in eccessivo grado di supinazione e di adduzione prende contatto con il suolo.

Nei giovani atleti è stato anche osservato, come tipica lesione scheletrica, il distacco del piccolo trocantere che, secondo alcuni AA., sarebbe dovuto a una contrazione violenta del muscolo ileopsoas, mentre secondo altri sarebbe determinato da una tensione passiva dello stesso muscolo in seguito a una violenta iperestensione dell'anca. Questa lesione è caratterizzata da un vivo dolore nella regione inguinocrurale, che può talvolta simulare lo strappo degli adduttori. Il riscontro di un'impossibilità alla stazione eretta sull'arto leso e l'impossibilità alla flessione della coscia oltre i 90°, associata al dolore provocato dall'estensione passiva dell'anca, orientano sulla diagnosi che deve essere convalidata dall'esame radiografico.

Nel salto in alto si può riscontrare un'*esostosi astragalica*, risultante di una tenovaginite cronica delle inserzioni, processo che fa parte della patologia mioentesica. Dal punto di vista radiologico si constata, in questi casi, una piccola escrescenza ossea al limite anteriore della troclea astragalica.

Se le lesioni ora descritte sono state considerate come *tipiche*, le lesioni più *frequenti* nella specialità del salto sono le distorsioni, le contusioni, le ferite e alcuni tipi di frattura.

Le distorsioni sono localizzate, nella maggior parte dei casi, al collo del piede (tranne nel salto con l'asta in cui sono state descritte lesioni articolari a carico del gomito).

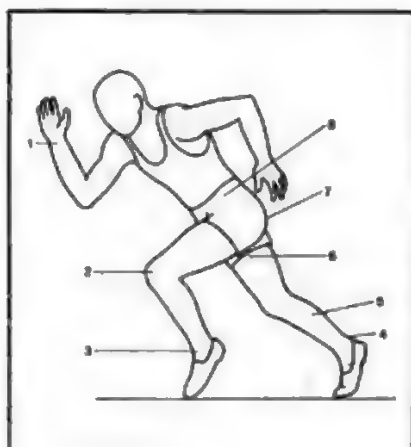



Fig. 37. Schema che mostra la sede delle lesioni tipiche e delle lesioni frequenti nella specialità della corsa. 1) Frattura di Colles; 2) distorsione del ginocchio; 3) distorsione del collo del piede; 4) lacerazione del tendine di Achille; 5) lacerazione del gastrocnemio; 6) lacerazione dei muscoli adduttori; 7) distacco della tuberosità ischiatica; 8) distacco della spina iliaca anterosuperiore.

Le cause più frequenti sono rappresentate da una caduta accidentale per irregolarità del terreno o dalla rottura dell'asta nel momento dell'elevazione del tronco. In quest'ultima evenienza sono stati riportati, inoltre, casi di lussazione del gomito che si verificherebbe in seguito all'improvviso movimento di estensione dell'avambraccio sul braccio, quando viene a mancare l'appoggio dell'asta.

Le fratture più frequenti dei saltatori sono quasi sempre in rapporto con la caduta (fig. 36), o con la battuta, qualora le condizioni del terreno non siano perfette. Esse sono rappresentate dalle fratture dei metatarsi, dell'astragalo, tipo Shepherd, dello scafoide del tarso, e inoltre dalle fratture di gamba o da quelle di calcagno. Non sono del tutto eccezionali, nei saltatori con l'asta, le fratture della colonna vertebrale, qualora l'atleta ricada in maniera maldestra. La sintomatologia di queste lesioni non presenta, negli atleti, caratteri diversi da quelli che si osservano nella comune traumatologia, alla quale rimandiamo per ulteriori dettagli.

Corsa

Le lesioni traumatiche si verificano con più frequenza nella corsa piana su pista rispetto alla corsa a ostacoli, alla corsa campestre, alla staffetta e alla corsa su strada.

Le lesioni *tipiche* sono piuttosto rare e interessano, nella maggior parte dei casi, l'apparato muscolotendineo (fig. 37). Esse sono rappresentate da rottura parziale o totale del tendine di Achille e da lacerazioni del muscolo gastrocnemio nella sua porzione mediale, che si verificherebbero alla partenza per il violento scatto con cui l'atleta solleva il corpo da terra spingendosi in avanti sulla punta dei piedi. In rapporto allo sprint finale di una gara si possono verificare lacerazioni dei muscoli adduttori della coscia e meno frequentemente dei muscoli ischiocrurali. La sintomatologia delle lesioni muscolari degli adduttori o del gastrocnemio è caratterizzata da violento dolore alla regione interna della coscia o alla regione surale, che precede di un attimo la caduta al suolo dell'atleta. Invece nelle rotture del tendine di Achille la diagnosi è basata sul dolore localizzato a livello della regione sopracalcaneare, sull'esame obiettivo che rileva la presenza di un solco di depressione, e sulla diminuita potenza muscolare nella flessione plantare (con grave difficoltà di deambulazione nelle rotture totali).

Sono state descritte da alcuni AA. come lesioni tipiche della corsa, nei giovani, alcune lesioni scheletriche, quali

Digitized by Google

il distacco della tuberosità ischiatica e il distacco della spina iliaca anterosuperiore. Nella prima evenienza, una contrazione sinergica e brusca dei muscoli semitendinoso, semimembranoso e capo lungo del bicipite sarebbe responsabile di una trazione eccessiva sulla tuberosità ischiatica che cede, per cui l'atleta avverte improvvisamente un forte dolore alla regione ischiatica e un difetto all'adduzione della coscia e all'estensione del bacino.

Il distacco della spina iliaca anterosuperiore si verificherebbe invece per una brusca trazione del sartorio e del tensore della fascia lata, quale si realizza in una falsa partenza. La sintomatologia è caratterizzata da dolore alla regione inguinale, che ostacola la stazione eretta e la deambulazione.

Le lesioni più *frequenti* nei velocisti sono legate a eventi accidentali, non connessi con la biomeccanica dell'esercizio sportivo. Esse sono costituite da distorsioni del ginocchio e del collo del piede, da fratture tipo Colles, il cui meccanismo patogenetico non presenta caratteristiche particolari.

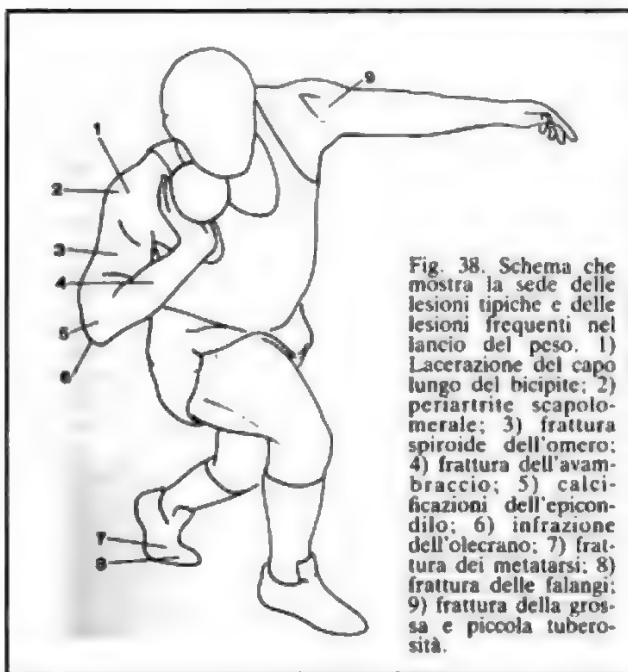



Fig. 38. Schema che mostra la sede delle lesioni tipiche e delle lesioni frequenti nel lancio del peso. 1) Lacerazione del capo lungo del bicipite; 2) periartrite scapolomerale; 3) frattura spiroide dell'omero; 4) frattura dell'avambraccio; 5) calcificazioni dell'epicondilo; 6) infrazione dell'olecrano; 7) frattura dei metatarsi; 8) frattura delle falangi; 9) frattura della grossa e piccola tuberosità.

Marcia

Nella marcia le lesioni tipiche hanno evoluzione cronica. Esse sono infatti rappresentate dal piede piatto, dalla tenovaginite dei flessori dorsali del piede e dei peronieri, dalla frattura da durata del III metatarso o della diafisi del perone. Queste lesioni rappresentano, nella maggioranza dei casi, la conseguenza di azioni microtraumatiche continue, cui sono sottoposti articolazioni, tendini ed elementi scheletrici in questa specialità. Ne consegue che, mentre da un lato si può osservare un cedimento nelle volte di sostegno del piede, dall'altro si possono avere processi reattivi a carico della guaina sinoviale dei tendini oppure interruzioni nelle strutture ossee (v. sopra: *fratture da stress delle ossa dell'arto inferiore*, col. 982).

Per quanto riguarda le lesioni cosiddette *frequenti*, nella marcia esse rappresentano un'evenienza accidentale, per cui si rimanda a quanto è stato già scritto a proposito della corsa (per l'analogia del tipo e della sede di questi infortuni).

Lancio

Le lesioni traumatiche che si possono verificare nei *lanciatori* sono legate intimamente all'esecuzione dell'esercizio sportivo, onde quelle che si verificano con maggior frequenza devono essere considerate anche come *tipiche*.

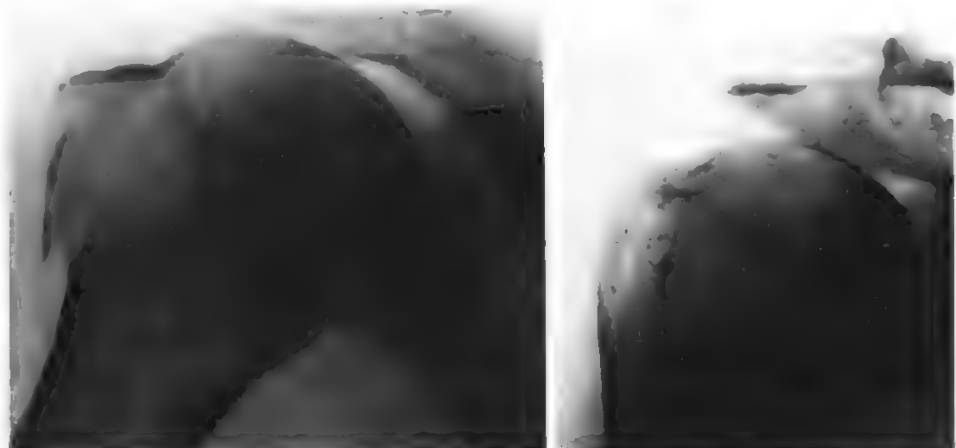
Le regioni più colpite risultano la spalla, il gomito e il braccio (fig. 38), mentre rare sono le lesioni a carico dell'arto inferiore, del tronco e della testa.

A carico della spalla le lesioni tipiche sono rappresentate: *a*) dalla periartrite scapolomerale; *b*) dalle lacerazioni tendinee del capo lungo del bicipite; *c*) dalla rottura del grande pettorale; *d*) dalla tendinopatia della cuffia dei rotatori (per *b*, *c*, *d*, v. sopra: *patologia da sovraccarico*, coll. 970, 960, 969); *e*) dalle fratture della grossa (fig. 39, *a sinistra*) e della piccola tuberosità dell'omero; *f*) delle fratture spiroidi dell'omero, cosiddette dei lanciatori.

La periartrite scapolomerale (fig. 39, *a destra*) si manifesta più frequentemente nella forma cronica già descritta (v. sopra).

Le rotture del tendine del capo lungo del bicipite interessano la sua porzione intracapsulare e sono caratterizzate da dolore lancinante alla spalla, che l'atleta avverte durante il lancio nel momento di massima tensione, insieme a una dolorosa sensazione di strappo. Successivamente si manifesta tumefazione a livello della faccia anteriore del braccio (al terzo inferiore), verosimilmente riferibile alla retrazione del ventre carnoso del bicipite.

Fig. 39. *A sinistra*: frattura della grossa tuberosità riportata da un atleta di 31 anni durante una gara di lancio del peso. *A destra*: periartrite scapolomerale riscontrata in un lanciatore del disco; si nota l'irregolarità della trama ossea nella grossa tuberosità. (*Arch. Clin. Ortopedica Univ., Roma*).

Digitized by Google

Con lo stesso meccanismo patogenetico sono state riportate osservazioni di rotture del muscolo deltoide e del muscolo sopraspinoso.

Specialmente nei lanciatori di giavellotto si può riscontrare un'*epicondilite dell'omero*, analoga a quella descritta per i tennisti e gli schermitori. Secondo più recenti studi in proposito, la lesione che colpisce il gomito dei lanciatori di giavellotto è rappresentata non da un'epicondilite, ma piuttosto da un'*epitrocleite* provocata da traumatismi da sovraccarico.

Per quanto riguarda le fratture della spalla, si tratta, nella maggior parte dei casi (come abbiamo già detto), di fratture parcellari, da strappamento, della grossa o della piccola tuberosità dell'omero.

Le fratture della grossa tuberosità dell'omero sono provocate dalla contrazione muscolare nel brusco tentativo di arresto dell'arto in extrarotazione, mentre il braccio è sollecitato a continuare il movimento dalla forza di inerzia dell'avambraccio e della mano. Nelle fratture della piccola tuberosità l'arresto avverrebbe nell'atteggiamento di intrarotazione.

La frattura della diafisi omerale viene definita come una frattura da sforzo muscolare e interessa la diafisi al terzo superiore subito al disotto dell'inserzione del deltoide. Il meccanismo patogenetico sarebbe rappresentato, secondo Mabille, da una violenta sollecitazione in pronazione dell'avambraccio, nella fase finale del lancio, che viene trasmessa alla parte distale della diafisi omerale, mentre il grande pettorale e il deltoide manterrebbero fissa la parte prossimale dell'omero. In tali circostanze, essendo il gomito atteggiato in estensione forzata per la contrazione del tricipite, la parte distale dell'omero, solidale all'avambraccio, è costretta a ruotare, venendosi a determinare in tal modo una frattura per torsione.

Sono da ricordare, inoltre, le fratture dei processi spinosi cervicali e dorsali, che rappresentano un'evenienza piuttosto rara nella traumatologia dei lanciatori e che sarebbero dovute, in genere, a un'eccessiva trazione muscolare del trapezio e del romboide nella fase di volteggio prima del lancio.

Atletica pesante

L'atletica pesante occupa un posto di primaria importanza nella traumatologia sportiva, considerata l'alta percentuale di infortuni che si verificano in rapporto al numero relativamente basso di atleti che si dedicano a questo s., nelle sue due specialità (sollevamento pesi e lotta).

È necessario premettere che nel sollevamento pesi si distinguono 3 tipi di esercizi: sollevamento lento, a strappo e a slancio. Anche la lotta presenta 3 fondamentali specialità: lotta grecoromana, lotta libera e lotta giapponese o judo. La lotta offrirebbe la più alta percentuale di infortuni (circa 90%). Nel complesso i traumi nell'atletica pesante si produrrebbero con la seguente frequenza: lotta grecoromana 46,70%, judo 33,98%, lotta libera 12,18%, mentre solo il 10% circa delle lesioni osteoarticolari si verificherebbe nel sollevamento pesi.

Tra le cause di infortunio, nell'atletica pesante, le lesioni traumatiche da caduta in combattimento rappresentano l'evenienza più frequente, seguite dalle lesioni legate alla presa con l'avversario, mentre una percentuale minima di infortuni viene riferita a uno sforzo, a una caduta isolata o all'urto sulla materassina.

La sede e la natura delle lesioni rispecchiano fedelmente la meccanica di questo s., per cui le lesioni più *frequenti* devono nella maggioranza dei casi essere considerate anche come lesioni *tipiche*. Le distorsioni occupano il primo posto (31,40%), seguite dalle fratture (22,09%), dalle contusioni (19,77%), dalle lussazioni (16,56%), dalle lesioni muscolotendinee (7,75%) e da altri tipi di lesioni in percentuale minore.

Fig. 40. Schema che mostra la sede delle lesioni tipiche e delle lesioni frequenti nell'atletica pesante. 1) Frattura dello sterno; 2) lacerazione dei muscoli paravertebrali lombari; 3) lacerazione del capo lungo del bicipite; 4) lesione del rachide cervicale.

Analizzando le lesioni a seconda della specialità praticata, troviamo che le lesioni da sforzo sono, nella maggior parte dei casi, legate al *sollevamento pesi* e principalmente agli esercizi a strappo. Infatti la lesione tipica di questi atleti è la *rottura del capo lungo del bicipite*, che si manifesta con la sintomatologia descritta (v. sopra); essa si verificherebbe nella fase finale dello strappo, quando la tensione del tendine raggiunge la maggiore intensità (fig. 40).

Sempre con meccanismo da sforzo sono state descritte, nei sollevatori di pesi, rotture dei muscoli paravertebrali lombari e fratture dello sterno (al limite tra manubrio e corpo). Inoltre, si possono verificare, seppure raramente, lesioni a carico del rachide localizzate a livello dei processi del segmento cervicale basso e del segmento dorsale alto, quando l'eccessiva trazione dei muscoli, durante le varie fasi del sollevamento, determini abnormi sollecitazioni sulle superfici apofisarie.

Nel sollevamento pesi le più caratteristiche artropatie riguardano *alterazioni artrosiche localizzate al livello della cerniera lombosacrale* della colonna vertebrale. È stata altresì descritta, in atleti dediti al sollevamento pesi, una *fibrosite lombare*. In tali casi, caratterizzati da dolori continui a livello lombosacrale, si sono potuti documentare noduli dolenti, delle dimensioni di un piccolo pisello, duroelastici, a sede lungo le docce paravertebrali o nel sottocutaneo della regione lombosacrale.

Nella lotta libera le lesioni traumatiche possono interessare ogni segmento corporeo, per cui riesce difficile una loro sistematizzazione. Invece nella lotta grecoromana e nella lotta giapponese le lesioni presentano, per sede e per tipo, caratteristiche piuttosto costanti, tali da poter essere descritte come *lesioni tipiche*.

Nella *lotta grecoromana* le lesioni tipiche sono rappresentate dalle fratture delle vertebre cervicali (fig. 41), isolate o associate a lussazioni, dalle fratture di clavicola e dalle lussazioni acromionclavicolari. Tali lesioni si verificherebbero durante il combattimento in rapporto con una «presa» troppo violenta, oppure quando un concorrente mette al tappeto improvvisamente l'avversario causandone la caduta con urto violento, con la spalla o con il capo. In quest'ultima evenienza si possono determinare fratture per schiacciamento o per iperestensione del ra-

chide cervicale. Tra le altre lesioni osservate nella lotta grecoromana dobbiamo ricordare: le distorsioni e le lussazioni di gomito e infine, come evenienze più rare, le lesioni distorsive del polso, del collo del piede, del ginocchio e le fratture-lussazioni della metacarpofalangea.

Nella lotta si riscontra una tipica *deformazione dell'articolazione acromionclavicolare*. Essa si manifesta come un'alterazione del profilo anatomico della spalla bilateralmente; la sua insorgenza nei lottatori è piuttosto lenta e pertanto spiccatamente evidente nei lottatori anziani. Tale deformazione non si accompagna a vere e proprie alterazioni strutturali dell'articolazione, che rimane anche radiologicamente senza anormalità vistose.

Un reperto tipico della lotta è la cosiddetta *apofisite spinosa cervicale dei lottatori*, che è stata riscontrata frequentemente nella lotta grecoromana e nella lotta libera. Tale apofisite può essere assimilata alla nota sindrome delle spinose, detta anche *sindrome di Baastrup*, in quanto consiste in un quadro clinico radiologico, su base degenerativa, legato all'avvicinamento fino al contatto delle apofisi spinose di due o più vertebre, estrinsecantesi soprattutto con dolori suscettibili di esacerbarsi con i movimenti del rachide.

Le lesioni nella *lotta giapponese* (*judo*) interessano prevalentemente l'arto superiore, dove l'articolazione del gomito risulta la più colpita. A tale livello si verificano in genere distorsioni e lussazioni legate principalmente alla tecnica del *kwanse-tzu-waza*, che ha lo scopo di tenere l'avversario al suolo sollecitando abnormemente l'avambraccio sul braccio con il rischio di provocare una lussazione qualora l'atleta cerchi di liberarsi dalla presa. Inoltre, in questo s. si possono determinare fratture del perone per urto diretto, o distorsioni del ginocchio nel tentativo di presa con le gambe.

Karate

Il karate è uno s. a larga diffusione nel nostro Paese, specie tra gli atleti più giovani. Il termine «karate» significa in giapponese «mano vuota»: a esso si possono accomunare, dal punto di vista della traumatologia specifica, le altre tecniche di combattimento e arti marziali da eseguire a mani nude (tra cui, molto noto, il kungfu). Nel karate, gli avambracci e le mani sono le «armi» dell'atleta, che devono colpire alcuni determinati punti dell'avversario: i cultori di questo s., quindi, irrobustiscono avambracci, mani e piedi con un voluto ispessimento del tessuto cutaneo e sottocutaneo, tramite la formazione di tessuto fibrotico cicatriziale, a livello sottocutaneo, che si ipertrofizza; tale ispessimento può essere ottenuto colpendo sacchi di riso, sabbia, ghiaia, o altri oggetti duri, con un programma di allenamento giornaliero e della durata di anni.

Le lesioni traumatiche del karate possono insorgere per errori di tecnica, per cui l'avversario è veramente colpito anziché essere solo «toccato», o per autolesioni che l'atleta si provoca durante le fasi di allenamento, quando viene sollecitato in modo incongruo (per eccessiva quantità e qualità di esercizi) l'«indurimento» di avambracci, mani, e piedi.

In questo tipo di s. è elevata la frequenza di lesioni da trauma diretto del volto: lesioni delle parti molli (labbra, cute delle regioni periorbitarie, e parti molli del naso), della piramide nasale, del massiccio facciale (fratture delle ossa mascellari, zigomatiche e orbitarie) e della mandibola. Altre lesioni traumatiche relativamente frequenti sono a carico del cranio (contusione e commozione cerebrale), della trachea, della gabbia toracica (fratture costali, con possibile pneumotorace), degli organi addominali (contusioni epatiche, renali, spleniche, con rottura di questi organi pieni, e rottura di anse intestinali).

Le lesioni delle mani e degli avambracci sono più frequentemente fra quelle autoprovocate: sono frequenti, quindi, le reazioni tenosinovitiche ipertrofiche dei tendini estensori delle dita, specie se questi risultano intrappolati dal tessuto cicatriziale che si forma alla metacarpofalangea. Fenomeni flogistici e degenerativi insorgono anche a carico di legamenti, capsule, borse sierose e inserzionali. I fenomeni ipertroficocicatriziali possono causare danno ai tronchi nervosi periferici, con meccanismo di *entrapment*; i nervi periferici possono essere altresì danneggiati direttamente da trauma contusivo diretto (l'ulnare al gomito, lo sciaticopopliteo esterno alla testa peroneale).

Il colpo di karate correttamente eseguito comporta lo sviluppo di forze assiali di compressione che si trasmettono dalle teste metacarpali al carpo; quindi, sono frequenti le fratture intrarticolari. Al contrario, colpi eseguiti e portati in modo scorretto, senza il dovuto irrigidimento, o il parare i calci, comportano lo sviluppo di forze torsionali angolari che possono produrre fratture delle diafisi metacarpali, dell'ulna e del perone, insieme alle coste, alla clavicola, al calcagno. L'improvvisa sollecitazione in flessione o estensione delle ultime falangi può comportare la rottura e il distacco dei tendini, sia flessori che estensori.

Fig. 41. Frattura da schiacciamento della V vertebra cervicale riscontrata in un giovane di 14 anni durante lo svolgimento di un incontro di lotta per una presa non correttamente eseguita. (*Arch. Clin. Ortopedica Univ., Roma*).

Pugilato

Il pugilato è uno s. di combattimento per eccellenza; per tale motivo l'indice di pericolosità è molto elevato.

Le lesioni traumatiche del pugilato sono nella maggioranza dei casi legate a un colpo inferto o ricevuto durante l'incontro, per cui devono essere considerate quasi sempre *lesioni tipiche*, cioè intrinseche alla biomeccanica di questo s.

In ordine di frequenza, le fratture superano le distorsioni, le contusioni e le lussazioni, mentre le lesioni muscolotendinee risultano piuttosto rare.

Per quanto riguarda la sede delle lesioni scheletriche, le fratture dei metacarpi occupano il primo posto, seguite in ordine dalle fratture delle ossa del carpo, da quelle delle ossa facciali, delle falangi e delle costole (fig. 42).

Le fratture dei metacarpi interessano, nella maggioranza dei casi, la base del I raggio metacarpale. La lesione si

Digitized by Google

Fig. 42. Schema che mostra la sede delle lesioni tipiche e delle lesioni frequenti nel pugilato. 1) Craniocencefalopatia; 2) frattura delle ossa nasali; 3) *carpe bossu*; 4) frattura delle costole; 5) frattura di Bennet; 6) frattura dello scafoide; 7) frattura dei metacarpi; 8) frattura della mandibola.

verificherebbe, secondo La Cava, per un colpo portato (in maniera tecnicamente errata) con il margine radiale della mano e principalmente per mezzo della faccia esterna del I metacarpo, per cui si verifica su tale segmento scheletrico una violenta sollecitazione in flessione e adduzione. Il tipo di frattura più frequente assume l'aspetto della frattura di Bennet (fig. 43, *a sinistra* e *al centro*), con sublussazione in alto e all'esterno della diafisi; è rara, invece, la frattura tipo Roland, in cui la rima assume un decorso a Y. La sintomatologia clinica di queste lesioni è in genere rappresentata da 3 reperti obiettivi: deformità del I raggio metacarpale, limitazione dell'articolarità del pollice, tumefazione locale associata a dolore.

Tra le fratture dei metacarpi, secondo La Cava, subito dopo le fratture della base del I raggio si osserverebbero le fratture sottocapitate, interessanti (in ordine di frequenza) il II e quindi il I e il III metacarpo. Queste lesioni si verificherebbero in seguito a un pugno «portato a dita aperte» (cioè in semiestensione) per cui le falangi trasmetterebbero una violenta sollecitazione in flessione sulla testa del metacarpo, determinando l'interruzione scheletrica in sede sottocapitata. Il quadro clinico, in questi casi, è caratterizzato dall'atteggiamento del dito in posizione intermedia tra flessione ed estensione, dalla scomparsa della normale salienza della testa del metacarpo e dal dolore acuto a ogni piccola sollecitazione funzionale.

Infine, tra le lesioni dei metacarpi, le fratture diafisarie rappresentano le evenienze più rare. Esse sarebbero legate a un trauma indiretto, per sollecitazione abnorme della curva dei metacarpi, oppure (per quanto riguarda il V raggio) a un trauma diretto, per un colpo ricevuto sul bordo ulnare della mano nel tentativo di parare un colpo dell'avversario.

Tra le fratture delle ossa del carpo, le lesioni dello scafoide (fig. 43, *a destra*) occupano il primo posto e sono legate nella maggior parte dei casi a un pugno (anche se dato con tecnica corretta) che viene a incontrare un ostacolo troppo resistente (ad es. la teca cranica), per cui la forza di ritorno risulta superiore alla resistenza dello scafoide, compresso tra grande osso e radio. La sintomatologia è caratterizzata da dolore alla pressione sul fondo della tabacchiera anatomica, la cui depressione può talvolta scomparire; in alcuni casi il dolore può essere provocato con la compressione sulla testa del II e III metacarpo.

Oltre a fratture dello scafoide sono state osservate fratture del semilunare, del trapezoide e del capitato.

Per quanto riguarda le lesioni traumatiche facciali nel pugilato, le fratture delle ossa nasali rappresentano l'evenienza più frequente, seguite dalle fratture della mandibola e dalle fratture dei denti.

A carico del naso le lesioni sono in rapporto all'entità del trauma che agisce, in genere, dal basso in alto. Infatti, per traumi di lieve entità si possono osservare fratture sottoperiostee delle ossa nasali, per lo più trasversali, o fissurazioni a decorso obliquo della cartilagine quadrangolare; per traumi di media entità o per traumi violenti, invece, le fratture delle ossa nasali assumono, in genere, decorso verticale. Queste lesioni possono associarsi a lesioni della cartilagine quadrangolare, del mascellare superiore, della volta palatina o della base cranica.

Il quadro clinico è caratterizzato da epistassi immediata, che si associa spesso a uno stato di commozione cerebrale. Successivamente, la regione nasale va incontro a una tumefazione che, nei casi in cui assume notevole entità, può rendere difficile il rilievo di una deformità dello scheletro osteocartilagineo nasale.

Le fratture di mandibola seguono, in ordine di frequenza, le lesioni nasali e sono legate, nella maggioranza dei casi, a un trauma indiretto, quale si osserva nel «diretto al mento». In tali circostanze l'azione traumatica deve raggiungere un'intensità tale da deformare la man-

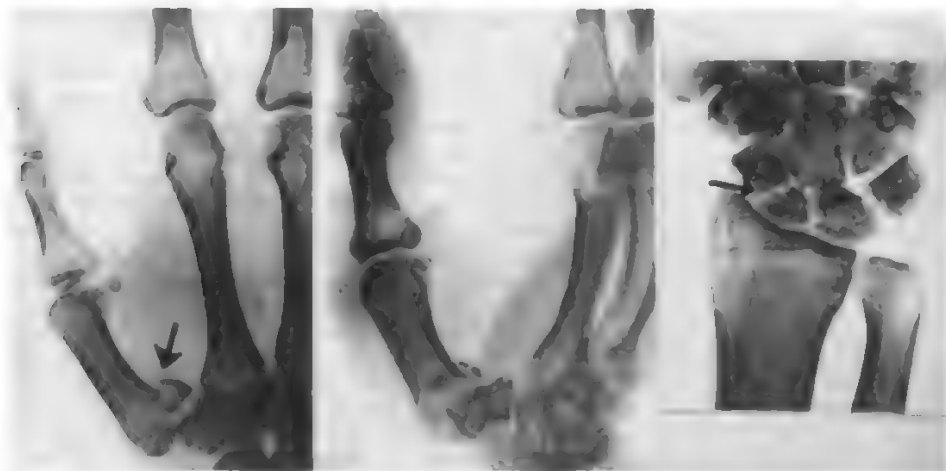



Fig. 43. *A sinistra e al centro*: frattura di Bennet riportata da un pugilatore di 28 anni durante lo svolgimento di un combattimento. *A destra*: frattura trasversale dello scafoide carpale riportata da un atleta di 20 anni durante un incontro di pugilato. (*Arch. Clin. Ortopedica Univ., Roma*).

Digitized by Google

dibola fino a superare l'indice di elasticità dell'osso. Si verificano, quindi, rime di frattura nei punti di minor resistenza (angolo della mandibola, regione canina, sinfisi).

Sono state inoltre osservate nei pugili fratture e sublussazioni dei denti con predilezione per gli incisivi.

Dopo le lesioni dello scheletro facciale vengono, in ordine di frequenza, le lesioni delle falangi, che non presentano però caratteristiche peculiari in confronto alla traumatologia comune.

Restano infine da considerare, tra le fratture tipiche dei pugilatori, le lesioni costali che, in genere, sono dovute a un trauma diretto. La sede più frequente è rappresentata dalla curvatura anteriore, a livello dell'articolazione condrocostale, per cui il reperto radiografico risulta negativo e la diagnosi deve essere posta solo in base alla sintomatologia clinica.

Le lesioni a carico delle parti molli nel pugilato assumono particolare importanza, poiché possono richiedere, in alcuni casi, la sospensione di un incontro. Esse interessano prevalentemente le arcate sopracciliari ove si osservano abrasioni e ferite lacerocontuse. La necessità o la volontà di proseguire l'incontro portano talvolta a un trattamento immediato piuttosto sommario di tali ferite, che, per tale motivo, si riaprono con facilità anche per traumi di lieve entità. Le conseguenze di queste lesioni recidivanti sarebbero risentite maggiormente alla coda del sopracciglio ove si avrebbe «un ispessimento del tessuto sottocutaneo che diventa indurito e spesso cartonaceo».

Per quanto riguarda le contusioni e le distorsioni nel pugilato, esse possono interessare tutte le regioni senza una caratteristica particolare. Meritano soltanto di essere segnalati i traumi contusivi diretti alla regione dell'ipocondrio destro, che si verificano in genere nel «corpo a corpo» e che possono determinare una sospensione dell'incontro, ma che non arrecano quasi mai lesioni di grave entità al fegato, per cui la prognosi è in genere favorevole.

Si deve però segnalare che le lesioni traumatiche, nei pugilatori, possono essere considerate oggi in regressione, sia per la migliore educazione sportiva dei pugili, sia per l'adozione di mezzi preventivi più efficaci, quali le docce interdentali e i guantoni a più estesa superficie d'impatto (Zanoli-Dal Monte).

Se si analizzano, invece, le lesioni a carattere cronico osservabili in chi ha praticato questo s., si può constatare come esse siano sempre molto frequenti, poiché le continue sollecitazioni traumatiche cui soggiacciono varie regioni (polso, dita, gomito) si rendono responsabili di reazioni lente e continue da parte dei tessuti interessati.

Queste lesioni sono rappresentate dalla cranioencefalopatia (v. sopra, *encefalopatia traumatica da pugilato* [col. 942]), dal *carpe bossu*, dall'artrosi fra trapezio e I metacarpo e dall'osteocondrosi dissecante del polso e del gomito.

Il *carpe bossu* (carpo gobbo), termine coniato da Iselin, è una lesione che si manifesta obiettivamente con tumefazione a livello della regione dorsale del polso, ricoperta da cute di aspetto normale. Questa lesione colpisce, in genere, i pugili appartenenti alle categorie dei pesi medi, mediomassimi e massimi e sarebbe legata (secondo La Cava e Zanoli-Dal Monte) a un'artrosi a carattere produttivo carpometacarpica, in conseguenza delle continue sollecitazioni in flessione di questa articolazione. Lucherini e Cervini ritengono, invece, che il substrato anatomopatologico del *carpe bossu* sia costituito dall'*iperostosi della base del II e III metacarpo* che sarebbe legata alle conseguenze di distorsioni recidivanti carpometacarpiche.

Con frequenza minore del *carpe bossu* sono state riscontrate, nei pugili che hanno avuto una lunga attività sportiva, la *rizartrosi* (o *artrosi carpometacarpica del pollice*) e l'osteocondrosi dissecante del gomito. Queste lesioni rappresentano, in genere, le conseguenze di microtraumi ripetuti o la sequela di una frattura di Bennett mal consolidata.

Si ricorda che nei pugilatori sono state descritte da alcuni AA. alterazioni caratteristiche a carico della colonna vertebrale, quali la *sindrome di Baastrup* (a livello del tratto lombare della colonna) e il cosiddetto *inginocchiamento dell'apofisi spinosa della VI vertebra dorsale*.

Il cranio dei pugilatori può essere sede di lesioni osteoperiostali croniche: a parte l'*iperostosi dell'arcata sopracciliare*, la *craniosi* microtraumatica dei pugili, descritta da La Cava, è la forma più tipica correlata con l'*encefalopatia* o *demenza pugilistica* che si manifesta in tali atleti in seguito ai numerosi colpi ricevuti durante la loro carriera. La craniosi consiste in un ispessimento della teca, particolarmente del vertice, a decorso progressivo, e costituisce con il quadro demenziale, accompagnato da elementi pseudoparkinsoniani, un'entità morbosa a se stante e autonoma della patologia sportiva (v. sopra, col. 942).

Rugby o pallaovale

Il rugby è uno s. che ha avuto inizialmente grande diffusione nei paesi anglosassoni europei e successivamente ha incontrato popolarità anche in Francia e altri paesi. Le modalità di svolgimento di questo gioco a squadra sono legate ad alcune regole fondamentali (mischia, placcaggio, etc.) che, se eseguite in maniera non corretta, si rendono responsabili di lesioni traumatiche.

Per tale motivo la percentuale di infortuni durante un'annata agonistica è sempre elevata.

La maggior parte degli infortuni si verifica durante lo svolgimento di una partita, in seguito allo scontro tra giocatori, per cui gli atleti più colpiti risultano i trequarti e gli avanti. L'evento traumatico più frequentemente si verifica in seguito a un placcaggio piuttosto duro o a una presa irregolare sulla testa che determinano la caduta di uno dei giocatori. Talvolta si possono verificare lesioni traumatiche per uno scarto troppo brusco eseguito da un giocatore nel tentativo di evitare un avversario o, raramente, per un colpo diretto della palla ovale.

Per quanto riguarda la natura di queste lesioni, è necessario premettere che esse sono considerate, nella maggior parte dei casi, lesioni *tipiche* per gli stretti rapporti che le legano alla biomeccanica di questo s. Le distorsioni occupano il primo posto, seguite dalle fratture-lussazioni e dalle contusioni: le lesioni muscolotendinee rappresentano un'evenienza relativamente rara.

La sede più colpita risulta essere il ginocchio, seguito dalla spalla (ove le lesioni raggiungono una percentuale assai elevata, difficilmente riscontrabile in altri s.) e dal collo del piede.

Tra le lesioni a carico del ginocchio, le distorsioni occupano il primo posto con lesioni capsulolegamentose spesso importanti. Con una certa frequenza si riscontrano lesioni di un legamento collaterale con rottura del menisco e di un crociato (spesso anteriore) o di tutti e due, con ampia lacerazione capsulare. Seguono lesioni meniscali pure e fratture per distacco delle spine tibiali, più frequentemente quella anteriore.

Il momento causale deve ricercarsi quasi sempre in una sollecitazione in valgismo o varismo del ginocchio che superi l'ampiezza fisiologica, dando luogo a lesioni di diversa entità (dallo stiramento alle lesioni complete o incomplete dei legamenti collaterali e dei legamenti crociati).

Fig. 44. *In alto*: lussazione acromionclavicolare trascurata riscontrata in un giocatore di rugby di 32 anni. *In basso*: frattura bimalleolare con sublussazione all'esterno del piede riportata da un giocatore di rugby di 32 anni in seguito a grave caduta. (*Arch. Clin. Ortopedica Univ., Roma*).

Il quadro clinico delle distorsioni varia, quindi, in rapporto al quadro anatomopatologico: dal semplice dolore locale a livello dell'inserzione legamentosa, alla presenza di un grave emartro, al riscontro di abnormi movimenti di valgismo e varismo, a gravi lassità acute o croniche (se non prontamente diagnosticate) del compartimento interno, o di quello esterno, del perno centrale (crociato anteriore e posteriore), od associate.

Le lussazioni acromionclavicolari rappresentano l'evenienza più frequente tra le lesioni tipiche della spalla (fig. 44, *in alto*). La causa di queste lesioni deve ricercarsi in un trauma prodotto dal gomito di un avversario, o in una caduta sul moncone della spalla, o in una violenta sollecitazione in reiezione della spalla (qualora l'arto sia immobilizzato tra il terreno e il corpo). Con lo stesso meccanismo patogenetico sono state osservate fratture di clavicola, fratture e lussazioni della spalla. Il quadro clinico e il trattamento di queste lesioni non presentano caratteristiche differenti da quelle osservate nella traumatologia comune.

Le lesioni del collo del piede raggiungono, nelle statistiche di La Cava, la percentuale dell'11,91% con prevalenza per le distorsioni che possono verificarsi in seguito ad abnorme movimento di varosupinazione e più raramente in seguito a un movimento di valgismo.

Qualora la forza traumatica risulti di notevole entità, possono verificarsi fratture malleolari o bimalleolari con sublussazioni o lussazioni complete del piede (fig. 44, *in basso*).

A carico della mano sono state osservate nei giocatori di rugby lesioni capsulolegamentose a livello delle articolazioni interfalangee, in seguito a trauma diretto dalla palla ovale.

Tra le lesioni muscolotendinee di estrema rarità merita di essere ricordata la lacerazione del retto femorale e degli adduttori che sarebbe dovuta a un brusco movimento, contrastato dal tronco o dall'arto durante un'azione o in uno scontro con l'avversario.

Sono stati descritti, inoltre, alcuni casi di miosite ossificante postraumatica degli adduttori della coscia che devono essere considerati come la conseguenza di lesioni muscolari traumatiche non correttamente diagnosticate e quindi insufficientemente trattate.

Football americano

S. diffusissimo negli U.S.A., ma ancora scarsamente praticato in Italia. La pericolosità dello s. e l'alta incidenza di lesioni traumatiche, unitamente alla minore specificità e caratura tecnica degli allenamenti, dovuta alla scarsa tradizione di questo s. nel nostro paese, condiziona lesioni acute, spesso gravi, dell'apparato locomotore e talora del midollo spinale.

Due sono le fondamentali differenze tra football americano e rugby. In primo luogo, anche l'atleta senza palla può essere placcato, o impedito nei suoi movimenti, al fine di proteggere l'uomo che porta la palla. Questo fatto moltiplica enormemente il numero di contatti fisici con gli avversari, e quindi anche la possibilità di scontri traumatici.

La seconda differenza sta nella dotazione di equipaggiamento protettivo per il capo, le spalle (clavicola e articolazione glenoomerale), e i gomiti. È opinione comune degli AA. americani che effettivamente queste protezioni sono efficaci nella prevenzione di traumi a carico di queste regioni anatomiche, ma queste stesse protezioni possono favorire l'insorgenza di lesioni traumatiche in quanto chi le indossa spesso affronta l'avversario con particolare violenza, sicuro della protezione offerta dal proprio equipaggiamento.

Tra le lesioni «frequenti» in questo s., dobbiamo considerare le *lesioni del rachide cervicale*. È proprio uno degli elementi studiati per la protezione dell'atleta, il casco, che talvolta favorisce il prodursi di lesioni rachidee. Infatti, nei placcaggi e nelle prese, il capo urta violentemente contro l'avversario; si producono in tal modo forze di compressione assiale della colonna cervicale e movimenti di iperflessione o, più spesso, di iperestensione del collo. Il bordo posteriore del casco funge, in questo caso, da fulcro, incrementando la forza di iperestensione a carico del tratto medio e inferiore del collo. Inoltre, la rete rigida di protezione del volto può essere utilizzata impropriamente per afferrare l'avversario in corsa: la conseguenza è la produzione di una violenta forza rotatoria del rachide cervicale. Sono questi (iperestensione e rotazione) i meccanismi di produzione delle lesioni più gravi del rachide cervicale: fratture e fratture-lussazioni, con possibilità di sindromi mieliche. Infatti, l'iperdistensione non trova la protezione offerta dalla contrazione di validi gruppi muscolari, essendo i muscoli anteriori del collo di gran lunga più deboli di quelli posteriori. Con questo meccanismo si producono fratture delle lamine e dei peduncoli dell'atlante in particolare, e anche degli altri corpi vertebrali (CII-CVII), e/o distacco dello spigolo anterosuperiore del corpo vertebrale. La rotazione, invece, associata a flessione o distensione, provoca lussazione e/o fratture di una o entrambe le faccette articolari (fig. 45).

A livello mieloradicolare, il danno può variare di molto, ed essere tanto più evidente sul piano clinico quanto più il canale fosse già in precedenza ristretto da protrusioni osteofitiche, frequenti anche in giovani atleti praticanti da tempo questo s. In generale, la lussazione delle faccette è la lesione che più frequentemente provoca danni mielici gravi e spesso fatali. Recentemente, Torg *et al.* (1986), hanno riferito l'elevata incidenza nel football americano di lesioni del tratto cervicale CIII-CIV, (coinvolgenti le strutture ossee, i dischi intervertebrali, e i legamenti), che sono considerate rare nella traumatologia generale. Essi hanno raccolto, nel National Football Head and Neck Injury Registry, ben 24 casi di lesioni a tale livello, provocate dal meccanismo sopra citato di compressione assiale e iperdistensione.

Digitized by Google

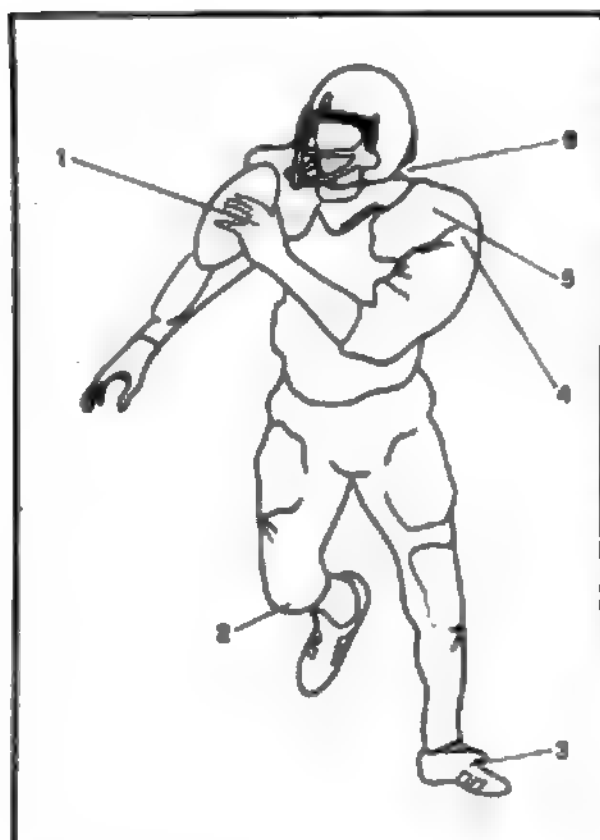



Fig. 45. Schema che mostra la sede delle lesioni tipiche e delle lesioni frequenti nel football americano. 1) Distorsioni interfalangee e metatarsofalangee; 2) distorsioni del ginocchio e lesioni meniscali; 3) fratture e distorsioni del collo del piede; 4) frattura della spalla; 5) frattura della clavicola e lussazione acromionclavicolare; 6) fratture-distorsioni del rachide cervicale.

Fig. 46. Schema che mostra la sede delle lesioni tipiche e delle lesioni frequenti nella pallacanestro. 1) Distorsione e frattura delle falangi; 2) lesione del tendine estensore delle dita; 3) distorsione del ginocchio; 4) frattura e distorsione del collo del piede; 5) frattura dell'avambraccio.

Le protezioni per le spalle proteggono in particolare dalle lesioni traumatiche dirette a carico della clavicola; infatti, le fratture di clavicola non sono lesioni frequenti.

Sono invece lesioni frequenti, se non tipiche, le lussazioni di spalla, e le lussazioni acromionclavicolari. Dobbiamo infatti considerare che esistono 2 tipi di protezioni per le spalle: quelle piatte, indossate da chi necessita di una maggiore mobilità della gleno-omerale (*quarterbacks* e ricevitori); e quelle più ampie, indossate da chi è continuamente in contatto con l'avversario. Le lesioni di spalla, specie le lussazioni, sono nettamente più frequenti nel primo gruppo. Nel secondo gruppo, sono frequenti i traumi contusivi omerali, al di sotto delle protezioni, per il continuo contatto con l'avversario. La regione più interessata è quella dell'inserzione del deltoide e del brachiale. L'ematoma sottoperiosteo può trasformarsi in un'ossificazione, tipica di questi giocatori: l'esostosi del placcatore (*tackler exostosis*).

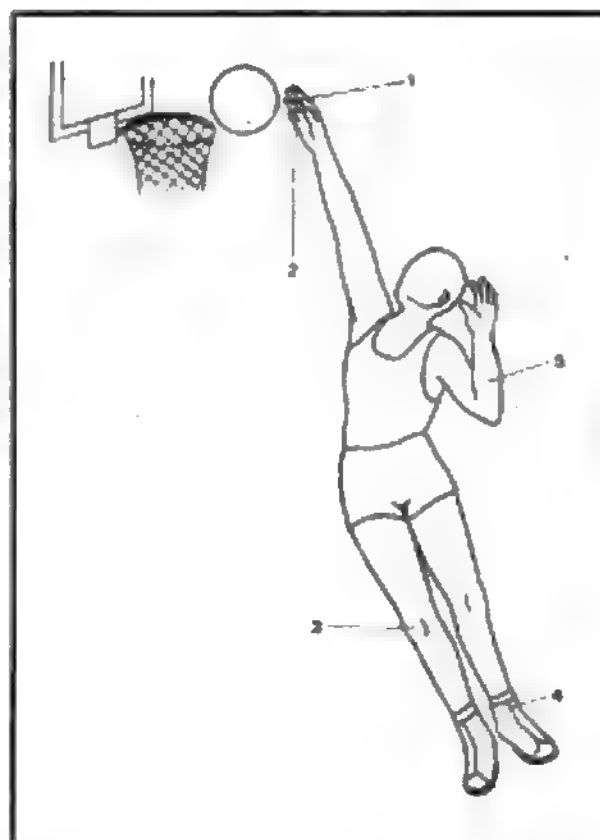
Degli arti inferiori, sono protetti i soli quadricipiti. Ciò non toglie che si possa produrre una lesione traumatica tipica del football: la contusione con formazione di ematoma del quadricipite e, in particolare, del vasto laterale. Tale lesione è definita, nel gergo medico statunitense, *charley horse*. La caratteristica di tale lesione è la possibile evoluzione in una *miosite ossificante* (v. sopra: *patologia da sovraccarico funzionale dell'apparato locomotore nello sport*).

Le lesioni degli arti inferiori non si discostano, per frequenza, gravità e sedi, da quelle già descritte per il rugby: l'incidenza più elevata di lesioni si riscontra a carico dell'articolazione del ginocchio (distorsioni con lesioni capsulolegamentose e meniscali, lussazioni), seguito dalla tibiotarsica (distorsioni), ma soprattutto fratture malleolari, bimalleolari e lussazioni del piede.

Pallacanestro

Le lesioni traumatiche nella pallacanestro rappresentano nella maggioranza dei casi un'evenienza accidentale, il che spiega il basso indice di pericolosità di questo s.

La causa delle lesioni nella pallacanestro è legata principalmente allo scontro tra giocatori o a una caduta dopo un salto; più raramente le lesioni sono imputabili a uno sforzo o a un colpo di pallone. Per tale motivo, le lesioni tipiche di questo s. rappresentano una percentuale minima e si localizzano alla mano, mentre tutte le altre lesioni che possono essere considerate come frequenti interessano prevalentemente il collo del piede e il ginocchio (fig. 46).

A carico della mano, le lesioni *tipiche* presentano le stesse caratteristiche di quelle riscontrate nella pallavolo. Esse sono rappresentate dalle distorsioni interfalangee e dalle fratture delle falangi (che interessano nella maggior parte dei casi il I ed il V dito). Sono stati osservati inoltre casi di distacco parcellare della base della III falange, con l'inserzione del tendine estensore (lesione di Segond). Per la sintomatologia di queste lesioni della mano rimandiamo a quanto detto per la pallavolo e per il baseball (coll. 1022 e rispettivamente 1027).

Passando a considerare le lesioni che si verificano con maggior *frequenza* durante lo svolgimento di una partita (e che non possono essere definite tipiche), dobbiamo innanzi tutto sottolineare che quelle a carico del collo del piede occupano il primo posto. Queste lesioni sono costituite in genere da distorsioni e da fratture bimalleolari, che si verificherebbero (per una brusca sollecitazione in varismo e supinazione del piede) nella caduta a terra consecutiva a un salto effettuato nel tentativo di segnare un canestro o di passare la palla. La sintomatologia di tali lesioni non presenta caratteristiche particolari, poiché in genere il dolore, vivo e immediato nelle fratture, più tardivo nelle distorsioni, orienta sulla diagnosi, mentre la deformità del piede, l'impotenza funzionale, la tumefazione della regione, la comparsa di ecchimosi e flittene chiariranno il quadro clinico, che deve sempre essere confortato dall'esame radiografico.

In ordine di frequenza, dopo le lesioni a carico del collo del piede, sono state osservate distorsioni del ginocchio, che sarebbero dovute a uno scatto improvviso, con sollecitazione in valgismo del ginocchio e in extrarotazione della gamba: in tal caso i legamenti collaterali del ginocchio subiscono uno stiramento che, a volte, può portare a una lacerazione. Frequenti, in questi atleti, le lesioni complesse, con interessamento, oltre che dei legamenti collaterali, dei menischi (rotture o disinserzioni), dei legamenti crociati e della capsula articolare. La sintomatologia varia in rapporto all'entità del danno legamentoso.

Devono infine essere ricordate le fratture di avambraccio al terzo medio e al terzo distale, che possono verificarsi in seguito a una caduta e che presentano meccanismo patogenetico, quadro clinico e trattamento comuni alle lesioni della traumatologia generale.

Pallavolo

Le lesioni traumatiche nella pallavolo non presentano caratteristiche particolari tranne che per quanto riguarda le

Digitized by Google

Fig. 47. Frattura parcellare della base della III falange del V dito osservata in un giocatore di pallavolo di 19 anni. (*Arch. Clin. Ortopedica Univ., Roma*).

lesioni a carico della mano. La frequenza degli infortuni è relativamente bassa nella pratica di questo s., in cui si verifica raramente lo scontro diretto tra avversari. La caduta accidentale è responsabile del 50% degli infortuni.

Per quanto riguarda il tipo di lesione, anche in questo s. come nella pallacanestro le lesioni articolari rappresentano l'evenienza più frequente (44,30%), seguite dalle fratture (26,58%), dalle lesioni multiple (15,19%) e quindi da lesioni varie.

Le lesioni *tipiche* della pallavolo costituiscono una percentuale molto bassa tra gli incidenti sopra riportati e sono rappresentate principalmente dalle fratture delle falangi (fig. 47) e dal distacco del tendine dell'estensore delle dita della mano. Esse si verificano nella maggioranza dei casi durante una respinta del pallone, specialmente sotto rete, eseguita in maniera non stilisticamente corretta.

Le fratture delle falangi interessano nella maggioranza dei casi il I dito e si localizzano di preferenza nella parte prossimale della II falange. La lesione si verificherebbe per urto del pallone contro il pollice in abduzione, ovvero per urto del pallone lungo l'asse del dito. La sintomatologia è caratterizzata dall'insorgenza di dolore acuto (che impedisce la prosecuzione del gioco qualora l'interruzione scheletrica si presenti completa) accompagnato da spostamento dei frammenti. A volte si verificano fratture parcellari o fratture spiroidi senza spostamento, per cui l'atleta può continuare la gara, attribuendo il dolore a una semplice distorsione.

Le lesioni dei tendini estensori delle dita della mano sono causate da un trauma che solleciti improvvisamente in flessione la III falange mentre è atteggiata rigida in estensione. La sede di elezione sarebbe rappresentata, secondo Trivelli, dal IV dito, dove l'interruzione può verificarsi isolata o può associarsi all'avulsione dell'inserzione ossea alla falange ungueale. La diagnosi, in genere, non presenta difficoltà poiché l'atteggiamento coatto in flessione della III falange e l'impossibilità di estensione della falange stessa dirimono ogni dubbio.

Passando a considerare le altre lesioni che si possono verificare con frequenza nell'esercizio di questo s., e che sono dovute a cause accidentali, troviamo al primo posto le lesioni articolari che interessano, in ordine di frequenza, il collo del piede (25,30%), il ginocchio (24,01%) e quindi il polso e le dita.

Tutte queste lesioni distorsive presentano le stesse caratteristiche e richiedono lo stesso trattamento della traumatologia comune.

Le lesioni muscolotendinee, le contusioni e le ferite nella pallavolo rappresentano un'evenienza piuttosto rara e raggiungono, complessivamente, una frequenza variabile, secondo le diverse statistiche, dall'1,27 al 3,80%; le regioni più colpite risultano, in genere, il cingolo scapolare, il tronco e l'arto inferiore.

Le lesioni osteoarticolari croniche si presentano nella pallavolo come conseguenza di lesioni acute non sufficientemente trattate a carico delle dita, per cui si possono osservare artrosi secondarie e deviazioni assiali, tra le quali il *dito a martello* occupa il primo posto; quest'ultima deformità rappresenta l'esito di una lesione dell'estensore del dito guarita con un certo grado di lassità tendinea; essa determina un danno più estetico che funzionale, per cui i giocatori di solito preferiscono astenersi da qualsiasi trattamento.

Ciclismo

Le lesioni traumatiche nel ciclismo sono caratterizzate da una notevole varietà di quadri nosologici. Infatti sono state osservate lesioni isolate e lesioni multiple, onde è molto difficile una sistemazione di questo capitolo della traumatologia sportiva.

La maggior parte delle lesioni è legata, secondo La Cava, a una caduta per scontro tra concorrenti (42,82%), il che spiega la maggior frequenza delle fratture rispetto alle distorsioni, alle lesioni muscolotendinee e alle altre lesioni. Le lesioni legate alla biomeccanica di questo s. rappresentano un'evenienza rara, per cui si potrebbe considerare il ciclismo tra gli s. meno pericolosi ove fossero evitati gli eventi accidentali esterni.

Tra le lesioni *tipiche* del ciclismo, che risultano, come già detto, molto rare, meritano di essere ricordate le lacerazioni parziali del tendine di Achille, le rotture del gastrocnemio e le rotture dei muscoli lombari (fig. 48). Tali lesioni riconoscono una causa comune che sarebbe rappresentata da una brusca contrazione a freddo di questi muscoli in atleti non sufficientemente allenati. La sintomatologia non presenta caratteristiche diverse da quelle già descritte nelle lesioni dell'atletica leggera.

Passando a trattare delle lesioni che possono essere considerate come *frequenti* nell'esercizio di questo s. (e che erroneamente sono state da alcuni AA. definite come tipiche), troviamo al primo posto le fratture di clavicola. Esse possono presentarsi isolate o essere associate a fratture del cranio, della colonna vertebrale, costali e del bacino. Il meccanismo patogenetico più frequente nelle fratture di clavicola nei ciclisti è rappresentato dall'urto della spalla al suolo in seguito a una caduta.

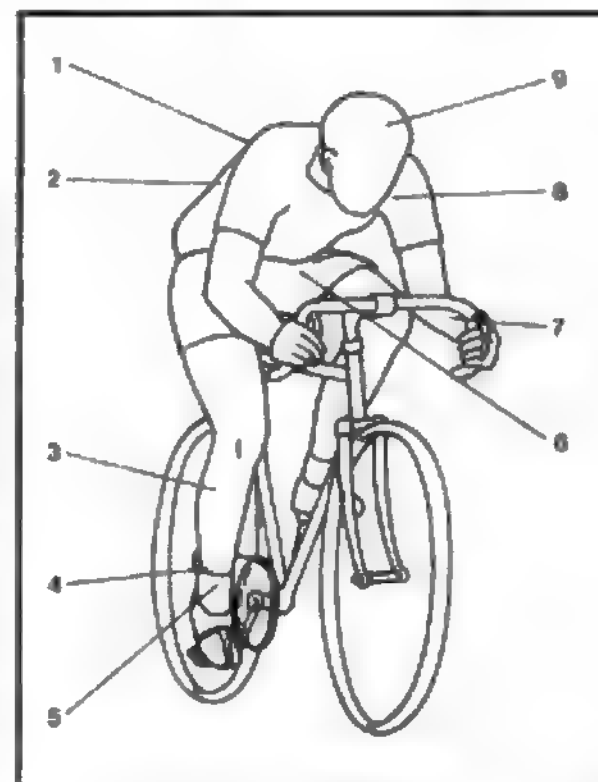



Fig. 48. Schema che mostra la sede delle lesioni tipiche e delle lesioni frequenti nel ciclismo. 1) Cifosi dei ciclisti; 2) rottura dei muscoli lombari; 3) rottura del gastrocnemio; 4) lacerazione parziale del tendine di Achille; 5) tenovaginite del tibiale anteriore; 6) frattura del bacino; 7) frattura di Goyrand; 8) frattura della clavicola; 9) frattura del cranio.

Digitized by Google

Fig. 49. Frattura di Goyrand riportata da un ciclista di 18 anni per caduta durante una corsa. (*Arch. Clin. Ortopedica Univ., Roma*).

Le fratture del polso assumono invece una patogenesi particolare che si realizza per un brusco arresto della ruota anteriore; in queste circostanze le mani dell'atleta che serrano il manubrio, in atteggiamento di modica flessione, subiscono una violenta sollecitazione flessoria che, trasmessa all'epifisi distale del radio, causa una frattura del polso con scivolamento anteriore del frammento distale (frattura di Goyrand [fig. 49]), in alcuni casi bilaterale. Il quadro clinico è caratterizzato da dolore, tumefazione del polso, ma soprattutto dalla deformità della regione, in quanto la mano si trova traslata anteriormente rispetto all'avambraccio.

Le conseguenze di una lunga attività sportiva si riflettono, nei ciclisti, su alcune regioni particolarmente sottoposte all'usura, quali il ginocchio, il polso, il collo del piede e la colonna vertebrale. Le alterazioni a carico di queste formazioni sono rappresentate da artrosi con osteofitosi marginale, da sinoviti iperplastiche (responsabili delle tenovaginiti del tibiale anteriore e del tendine di Achille) e da lassità dei legamenti intervertebrali, che determina la cosiddetta *cifosi dei ciclisti*. Quest'ultima alterazione della colonna vertebrale sarebbe causata, secondo Kohlrausch, dalla forte trazione esercitata sul rachide dagli arti superiori e inferiori.

Scherma

La scherma è lo s. di combattimento che presenta la più bassa percentuale di infortuni, sia per le caratteristiche intrinseche alla pratica di questo s., sia per l'efficacia dei mezzi di prevenzione.

Le lesioni, in genere, risultano, più frequenti negli atleti che praticano il fioretto e la sciabola, rispetto agli spadisti. Nella maggior parte dei casi il trauma è determinato da un colpo di arma non correttamente eseguito, oppure è causato da atteggiamenti viziati assunti dall'atleta. In un certo numero di casi, però, non bisogna sottovalutare l'evenienza di infortuni dovuti a una caduta accidentale durante lo svolgimento della gara, così come i casi gravissimi, o addirittura mortali, dovuti alla rottura dell'arma e alla penetrazione del moncone nel corpo dell'avversario. Con le nuove recenti norme (1986) è stata imposta l'adozione di lame infrangibili con acciaio «maraging» e l'uso di «bermuda» in «kevlar», tessuto che viene impiegato nei giubbotti antiproiettile, sotto l'uniforme.

Le lesioni tipiche della scherma sono lesioni muscolotendinee, ferite o contusioni (che si presentano in una percentuale piuttosto elevata: 48% circa, secondo La Cava), mentre distorsioni, fratture, lussazioni (che complessivamente raggiungono il 52%) debbono considerarsi come eventi accidentali del tutto simili a quelli riscontrati nella comune traumatologia (fig. 50).

Tra le lesioni *tipiche* di questo s., un posto particolare spetta alla *pubalgia degli schermitori*, che viene considerata dalla maggioranza degli AA. l'evento più frequente. Essa è caratterizzata da dolore acuto e continuo, localizzato a livello dell'arcata inguinale che si acuisce ancor più nei movimenti dell'anca (v. sopra: *patologia tendinea da sovraccarico funzionale*).

Le conseguenze della pubalgia sono legate all'evoluzione della lesione stessa, che può assumere, in alcuni casi, le caratteristiche della cronicità e rendersi così responsabile di una riduzione del rendimento dell'atleta.

Accanto a questa lesione tipica sono state descritte negli schermitori alterazioni caratteristiche della mano, dell'anca e del rachide.

La *mano da schermitore* è rappresentata da un'ipertrofia dell'eminenza tenare legata all'eccessivo uso dei muscoli adduttori, flessore breve e opponente del pollice, nell'impugnatura dell'arma.

A carico dell'anca sono state riscontrate formazioni osteofitosiche, situate al livello del margine superoesterno della cavità acetabolare e che sarebbero dovute (secondo Lucherini e Cervini) «alla dinamica della scherma e soprattutto al meccanismo dell'inguardia e dell'affondo».

Le alterazioni del rachide sono costituite principalmente da scoliosi dorsolombare, che si manifesta con sintomatologia lombalgica e talvolta lombosciatalgica.

Infine sono stati riportati casi di rotture sottocutanee del tendine di Achille, tenovaginiti croniche dei flessori del polso e delle dita e alterazioni croniche a carico del gomito simili al *tennis elbow*.

Per quanto riguarda le lesioni articolari, le lussazioni e le fratture dobbiamo sottolineare che esse interessano, nella maggior parte dei casi, il collo del piede (19,61%) e solo secondariamente il ginocchio (8,83%), la spalla (5,88%) e le altre regioni. Queste lesioni si presentano con le stesse caratteristiche della comune traumatologia.

Baseball

La maggior parte delle lesioni riscontrate nel baseball sono legate a eventi accidentali (scivolamento in base, colpo di palla,

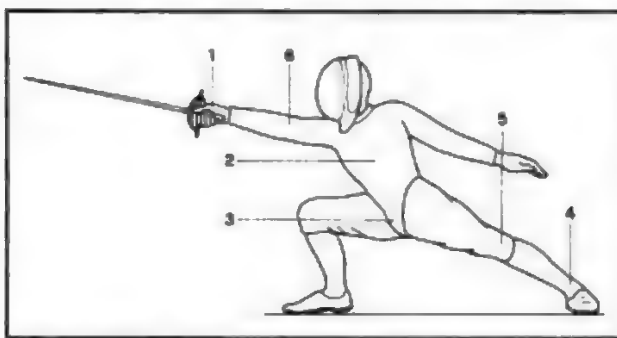



Fig. 50. Schema che mostra la sede delle lesioni tipiche e frequenti nella scherma. 1) Ipertrofia dell'eminenza tenare; 2) scoliosi; 3) pubalgia; 4) frazione e distorsione del collo del piede; 5) frazione e distorsione del ginocchio; 6) epicondilite.

Digitized by Google

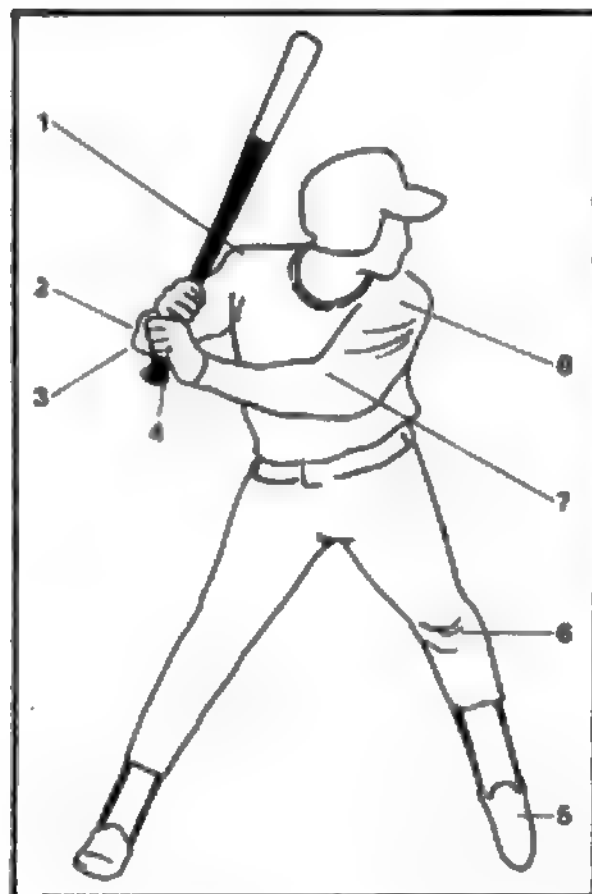



Fig. 51. Schema che mostra la sede delle lesioni tipiche e frequenti nel baseball. 1) Lesione della cuffia dei rotatori (lacerazione del tendine sopraspinoso): *baseball shoulder*; 2) *baseball elbow*; 3) osteofitosi dell'olecrano; 4) *baseball finger*; 5) distorsioni del collo del piede; 6) distorsione del ginocchio; 7) necrosi asettica della testa radiale; 8) lacerazione del capo lungo del bicipite.

scontro tra giocatori) mentre le lesioni da sforzo rappresentano una percentuale minima.

Per quanto riguarda la sede e il tipo delle lesioni, l'arto superiore risulta in genere più colpito, con predilezione per le fratture e distorsioni delle dita, seguite dalle lesioni localizzate alla spalla e al gomito. A carico degli arti inferiori sono state osservate distorsioni del ginocchio e del collo del piede (fig. 51).

Le lesioni tipiche del baseball sarebbero il *baseball finger*, il *pitcher elbow* e la *baseball shoulder*. Più importante per frequenza, secondo la maggioranza degli AA., sarebbe il *baseball finger*.

Il *baseball finger* è caratterizzato da un atteggiamento in flessione di una o più falangi delle dita, come conseguenza di fratture o lussazioni falangee. Tra queste occupa il primo posto la frattura della parte prossimale della falange basale del pollice, legata, in genere, all'urto violento della palla contro il I dito in abduzione.

Nei ricevitori sono state osservate, inoltre, rotture dei tendini estensori delle dita, a livello dell'inserzione sulla falange ungueale, talvolta associate ad avulsione della zona ossea prossima all'inserzione (lesione di Segond).

Tra le lesioni tipiche a carattere acuto descritte nei battitori, la rottura del tendine del muscolo sopraspinoso e quella del tendine del capo lungo del bicipite rappresentano le evenienze più frequenti, frutto di un continuo logorio cui vengono sottoposti tali tendini in questi giocatori.

Negli ultimi anni sono state descritte dagli AA. americani due nuove entità morbose caratteristiche dei lanciatori di baseball: esse sono state riscontrate a livello della spalla e del gomito, per cui sono state denominate rispettivamente *baseball shoulder* e *pitcher elbow*.

Queste lesioni assumono, nella maggior parte dei casi, andamento cronico, poiché sono dovute alle continue sollecitazioni cui vengono sottoposte, nei lanciatori, le articolazioni del gomito e della spalla al momento di imprimere la traiettoria alla palla.

Le alterazioni a carico della spalla sono costituite prevalentemente da calcificazioni a livello del margine posteroinferiore della cavità glenoidea con rotture parziali della porzione lunga del tricipite, mentre nel gomito si osserva, in genere, una tenoperiostite a livello dell'inserzione del tricipite sull'olecrano.

Tutte le lesioni finora descritte devono considerarsi strettamente legate alla meccanica di questo s., della cui traumatologia sportiva costituiscono la parte più interessante.

Le altre lesioni osservate (distorsioni della caviglia e del ginocchio) non presentano, invece, caratteristiche particolari.

Tennis

Il tennis è uno degli s. che presenta il minor numero di incidenti.

La causa delle lesioni traumatiche deve attribuirsi, nella maggioranza dei casi, a uno sforzo. Ciò spiega come si equivalgano all'incirca il numero di infortuni durante una gara e il numero di infortuni durante un allenamento. Con minore frequenza, le lesioni possono essere determinate da caduta accidentale (per irregolarità del terreno o per un movimento incoordinato nel tentativo di andare sotto rete o di respingere un colpo). Le lesioni tipiche di questo s. interessano, nella maggior parte dei casi, l'arto superiore. Esse raggiungono comunque una percentuale piuttosto bassa rispetto agli infortuni a carico degli arti inferiori, legati, in genere, a eventi accidentali (fig. 52).

Tra le lesioni tipiche occupa il primo posto l'epicondilite dell'omero (denominata *tennis elbow*, *épicondylite des joueurs de tennis*, *codo de tenis* rispettivamente nei paesi di lingua inglese, francese e spagnola). L'argomento è stato trattato a col. 971.

Altre lesioni tipiche a carico dell'arto superiore sono considerate la rottura del tendine del capo lungo del bicipite e la flogosi dei muscoli della loggia laterale dell'avambraccio (brachioradiale ed estensori radiali del carpo), che sarebbero dovute a un cattivo atteggiamento del braccio e dell'avambraccio nell'eseguire un servizio o una schiacciata.

A carico dell'arto inferiore si possono riscontrare strappi muscolari del tricipite surale, lacerazioni parziali o totali del tendine di Achille.

Altre due entità morbose, di evenienza meno frequente, meritano di essere ricordate: la talalgia dei tennisti e la lombaggine.

La talalgia dei tennisti, denominata per analogia *tennis heel* o *painful hell*, è strettamente legata all'instaurarsi di una fibrosi plantare a livello dell'inserzione muscolare sulla tuberosità calcaneare posteriore, mentre per la lombaggine possono entrare in causa note di artrosi del rachide lombare oppure ripetuti strappi muscolari, o una tendinosi dei muscoli del dorso.

Tra le lesioni croniche vanno citate alcune forme di iperostosi che interessano di solito il II e III metacarpo.

Passando a considerare le altre lesioni che con maggiore frequenza si osservano nel tennis, il primo posto è occupato dalle distorsioni del ginocchio e del collo del piede, legate ad abnormi sollecitazioni di queste articolazioni in atteggiamento anormale. Tali lesioni possono presentarsi isolate o accompagnarsi a lesioni muscolari o meniscali, a diastasi della pinza malleolare, a fratture malleolari, etc.

Sport equestri

Le lesioni traumatiche negli s. equestri raggiungono, secondo le statistiche di La Cava, una percentuale media annua del 2,34%,

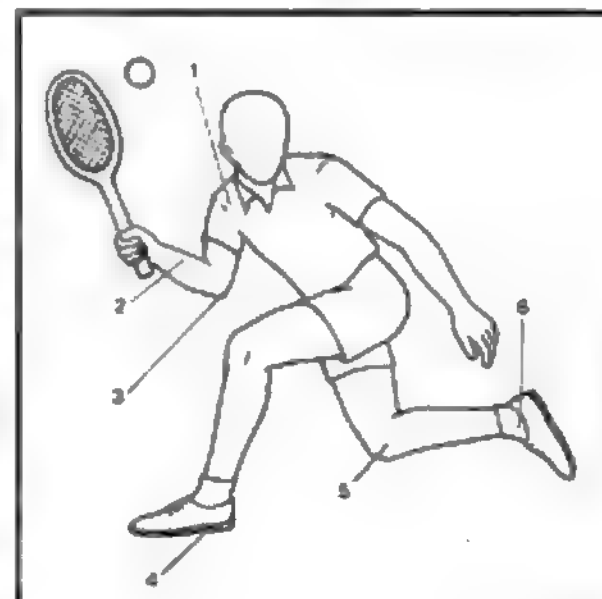



Fig. 52. Schema che mostra la sede delle lesioni tipiche e delle lesioni frequenti nel tennis. 1) Lacerazione del capo lungo del bicipite; 2) flogosi dei muscoli della loggia laterale dell'avambraccio; 3) epicondilite; 4) fibrosi plantare; 5) distorsione del ginocchio; 6) distorsione del collo del piede.

Digitized by Google

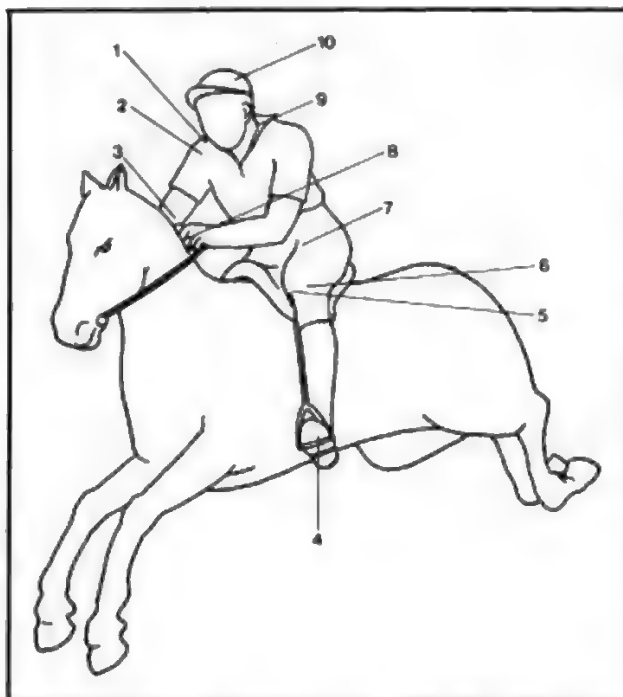



Fig. 53. Schema che mostra la sede delle lesioni tipiche e delle lesioni frequenti negli s. equestri. 1) Frattura della clavicola; 2) frattura e lussazione della spalla; 3) frattura e lussazione del gomito; 4) frattura dei metatarsi; 5) borsite della zampa d'oca; 6) periostite della rotula; 7) miotendinite degli adduttori; 8) frattura delle falangi; 9) frattura della colonna vertebrale; 10) frattura del cranio.

alla quale devono aggiungersi le lesioni a carattere cronico che costituiscono in questi s. le uniche lesioni tipiche (fig. 53).

Queste sono rappresentate dalla miosite ossificante degli adduttori, dalla miotendinite degli adduttori, dalla borsite della zampa d'oca, dalla periostite della rotula, dall'igroma di una borsa mucosa che si forma nella regione interna della sura.

La miosite ossificante degli adduttori consegue a una lacerazione che abbia interessato la parte media di tali muscoli e che non sia stata sufficientemente trattata.

La miotendinite degli adduttori, la borsite della zampa d'oca e la periostite interna della rotula devono essere considerate, invece, la conseguenza dei microtraumi continui ai quali vengono sottoposte queste formazioni per la posizione coatta e forzata delle anche e delle ginocchia. Con lo stesso meccanismo patogenetico si verificherebbero quelle graduali alterazioni nello sviluppo dei capi articolari del ginocchio che si rendono responsabili del cosiddetto *varismo dei fantini* le cui conseguenze sulla statica degli arti inferiori determinano, a distanza di tempo, manifestazioni artrosiche.

Le lesioni traumatiche cosiddette frequenti risultano legate, secondo La Cava, a una caduta da cavallo nel 68,37%, a un calcio del cavallo nel 23,47%, mentre la restante percentuale è dovuta a cause varie (morso del cavallo, traumi accidentali, etc.).

Tra le lesioni della spalla, le fratture di clavicola occupano il primo posto, seguite dalle lussazioni acromionclavicolari, e dalle fratture-lussazioni della testa dell'omero. Queste lesioni interessano specialmente il lato destro, essendo il lato sinistro più frequentemente trattenuto dalle briglie.

Nella caduta di trequarti con il cavallo le lesioni assumono maggior gravità, potendo coinvolgere la colonna vertebrale, il torace e il piede. A carico del rachide si possono osservare fratture vertebrali a diversa altezza, mentre a carico del torace sono state descritte fratture da schiacciamento. Le lesioni a carico del piede sono rappresentate principalmente dalle lussazioni tarsometatarsiche che si verificherebbero (secondo Cassinis) «per uno schiacciamento posteroanteriore del piede, al quale spesso si aggiungono azioni flessorie e rotatorie da parte della staffa che può ancora trattenere la regione metatarsale» (fig. 54).

Sempre in rapporto con l'imprigionamento della staffa si possono osservare, nella caduta, fratture spiroidi della gamba, distorsioni del ginocchio e del collo del piede, lussazione dello scafoide tarsale o lussazione di Lisfranc, e infine la lussazione esposta metatarsofalangea dell'alluce.

Nelle cadute da cavallo per scavalcamento le lesioni interessano principalmente, come abbiamo riferito sopra, la testa e il collo, che possono presentare, rispettivamente, fratture della base cranica e fratture mieliche o amieliche della colonna cervicale (la cui prognosi è molto riservata).

Sport acquatici

Premessa

In questo capitolo verranno prese in esame le lesioni che possono verificarsi nei seguenti s.: nuoto, pallanuoto, tuffi, canottaggio, sci nautico e *wind-surf*. Complessivamente l'indice di pericolosità di queste specialità sportive è piuttosto basso, se si considera che la frequenza media annua di infortuni registrati non supera valori dello 0,45%.

Il maggior numero di infortuni è stato osservato nella pallanuoto e secondariamente nel nuoto e nei tuffi, in relazione alle caratteristiche intrinseche a queste varie specialità. La Cava, infatti, riporta in un'annata sportiva il 57,97% di lesioni nella pallanuoto e il 21,74% di lesioni nel nuoto, mentre nei tuffi la percentuale raggiunge il 18,12%.

Fig. 54. Frattura della testa e della base del V metatarso riportata per imprigionamento del piede nella staffa in una caduta da cavallo. (*Arch. Clin. Ortopedica Univ., Roma*).

Digitized by Google

Pallanuoto

Nella pallanuoto gli infortuni sono legati principalmente allo scontro tra giocatori durante lo svolgimento della gara e, secondariamente, a un colpo di pallone o a uno sforzo. Per tale motivo le lesioni *tipiche* rappresentano una percentuale piuttosto bassa (rispetto alle altre lesioni cosiddette *frequenti*) e risultano in genere localizzate alla mano, alla spalla e al capo.

Le fratture delle falangi e le distorsioni interfalangee costituiscono le lesioni tipiche più comuni nella pallanuoto; esse si verificherebbero in genere nel tentativo di bloccare la palla. La sintomatologia clinica di queste lesioni è caratterizzata dal dolore locale con impotenza funzionale del dito, che può associarsi a deformità qualora vi sia spostamento interframmentario o lussazione di una falange.

A carico della spalla le distorsioni rappresentano l'evenienza più frequente. Esse si verificherebbero nel tentativo di effettuare o di fermare un passaggio del pallone. Con lo stesso meccanismo si verificano, raramente, lussazioni della testa omerale.

Nuoto

Nel nuoto le lesioni tipiche assumono in genere un andamento cronico e sono rappresentate dalla cifosi vertebrale, dalla contrattura del trapezio (Lucherini e Cervini) e dalle tendinopatie della spalla.

La cifosi vertebrale, descritta sotto il nome di *deformazione tipica del nuotatore*, interessa sia il segmento dorsale, sia il segmento lombare. Il quadro clinico è caratterizzato dall'atteggiamento curvo delle spalle e del tronco, che può associarsi talvolta a una sintomatologia dolorosa persistente.

La contrattura del trapezio si manifesta, invece, con un dolore improvviso in sede paravertebrale dorsale che ostacola successivamente la coordinazione dei movimenti delle braccia. La causa di questa sindrome deve ricercarsi sia nella temperatura piuttosto bassa dell'acqua, sia in un movimento incoordinato effettuato nelle prime bracciate.

Per la tendinopatia della spalla, v. sopra, col. 969.

Nel nuoto si possono osservare, come evenienza rara, lussazioni dei tendini peronieri laterali che si verificherebbero, secondo Riva, per «una brusca torsione del piede in dentro, nel momento in cui i peronieri si contraggono» e, secondo Ombrédanne, per una torsione del piede all'esterno. Questa lesione risulta in genere legata a una malformazione congenita o acquisita della regione e la sintomatologia è caratterizzata da una sensazione di lacerazione localizzata a livello della doccia paramalleolare esterna.

Restano infine da ricordare, tra le lesioni tipiche del nuoto, alterazioni degenerative delle grosse articolazioni che colpiscono, in genere, i nuotatori a rana per l'abduzione forzata e costante degli arti (Lucherini e Cervini).

Tuffi

Nella categoria dei tuffi sono state osservare le lesioni più gravi degli s. acquatici. Esse interessano prevalentemente il cranio e la colonna cervicale (fig. 55). Queste lesioni sono più frequenti nei dilettanti, quasi sempre in conseguenza di atti temerari, per difetto di tecnica o per scarsa conoscenza della natura del luogo, mentre nei professionisti risultano rare.

Le lesioni a carico della colonna cervicale sono relativamente frequenti. Nell'urto contro il fondale si verificano fratture per compressione (amieliche o mieliche) della V o della VI vertebra cervicale qualora il trauma avvenga a testa flessa; mentre si osservano, in genere, fratture-lussazioni delle prime vertebre cervicali qualora il trauma venga trasmesso tramite urto sulla regione frontale essendo la testa in iperestensione.

Il quadro clinico immediato è dominato dal grave stato di shock e dall'eventuale presenza di disturbi paralitici che possono pregiudicare definitivamente la prognosi

Fig. 55. Frattura del dente dell'epistrofeo con lussazione dell'atlante riportata da un giovane di 17 anni in seguito a tuffo sulla regione frontale. (*Arch. Clin. Ortopedica Univ., Roma*).

Digitized by Google

quoad vitam. Superato il pericolo immediato, un esame clinico, condotto con estrema cautela, permetterà di chiarire la sede della lesione onde instaurare con tempestività il trattamento più idoneo per impedire eventuali complicazioni secondarie.

Secondo Bonola, le caratteristiche del fondo possono influire nel determinare il tipo della lesione; infatti, se il fondo è scoglioso o sassoso si avrebbero fratture della volta cranica, mentre se il fondo è sabbioso o melmoso si avrebbero fratture della colonna cervicale o della base cranica.

Canottaggio

Nel canottaggio le lesioni osteoartromuscolari rappresentano un'evenienza piuttosto rara. Dalle ricerche effettuate nella letteratura, la lesione tipica in genere è costituita dalla cosiddetta *lombaggine dei canottieri*. Graziadei e Polacco distinguono 4 varianti clinico-evolutive: acuta senza sciatalgia; acuta con sciatalgia; a insorgenza lenta senza sciatalgia; a insorgenza lenta con sciatalgia.

La patogenesi delle forme lombalgiche a insorgenza lenta deve ricollegarsi alle continue sollecitazioni microtraumatiche cui viene sottoposta la colonna, onde si instaurano fatti artrosici più o meno gravi e talvolta alterazioni discali che giustificano l'irradiazione del dolore lungo il nervo sciatico. Nelle forme acute si deve tenere presente la possibilità di uno strappo muscolare lombare o di una lacerazione del legamento longitudinale posteriore con protrusione di un'ernia discale, specialmente all'inizio di una gara o durante un serrate finale. La prognosi di queste lesioni è, secondo Graziadei e Polacco, assolutamente «sfavorevole per l'ulteriore attività agonistica».

Oltre a queste forme di lombalgia sono state osservate nei canottieri rotture del tendine del capo lungo del bicipite, legate a un inizio brusco di vogata, rotture dei retti addominali e del quadricipite femorale per contrazione brusca e incoordinata durante un serrate finale, quando lo sforzo è maggiore e i muscoli sono affaticati. Nella stessa circostanza sono state osservate contusioni a carico del pollice e delle parti dorsali delle dita così come crampi dei muscoli epitrocleari legati a fenomeni ischemici transitori.

Sci nautico

La traumatologia sportiva da sci nautico costituisce la parte più recente della traumatologia da s. acquatici in quanto questa specialità ha incontrato soltanto in questi ultimi anni maggior popolarità.

Le lesioni più *frequenti* e considerate momentaneamente tipiche sono rappresentate dalle lacerazioni muscolari che interessano, in genere, i retti addominali, i muscoli paravertebrali e gli adduttori della coscia per una contrazione brusca e violenta non adeguata allo stato fisiologico della fibra muscolare in quel determinato momento. Il quadro clinico è dominato dal dolore locale, che limita ogni movimento, e dall'ematoma che successivamente si instaura. A questo riguardo è necessario tener presente che le lesioni muscolari debbono essere valutate nel loro reale valore e devono essere opportunamente trattate per impedire quelle complicazioni secondarie (pseudoernie, mioceli, miosite postraumatica, miosite ossificante) che, in taluni casi, compromettono definitivamente l'attività di un atleta.

Le lesioni osteoarticolari interessano l'arto inferiore, a carico del quale sono state riscontrate con maggior frequenza distorsioni del ginocchio e del collo del piede. Sono state inoltre osservate fratture malleolari e fratture spiroidi della gamba che si verificherebbero con meccanismo di torsione.

Gli eventi traumatici risulterebbero più frequenti (secondo Iannelli, Marino e Misasi) all'atterraggio, alla partenza saltata dal pontone, al passaggio di boa a forte velocità, e al salto dal trampolino.

Nei salti su sci acquatici le lesioni risultano in genere più gravi poiché derivano dalla sommazione di microtraumi ripetuti e da traumi trasmessi principalmente alla colonna vertebrale durante la battuta sull'acqua. In tale circostanza la decelerazione causata dall'urto contro una superficie solida (come risulta l'acqua dicontro a una forte velocità) sottopone a usura le strutture vertebrali fino a determinare lesioni irreversibili che si rendono responsabili di lombosciatalgie croniche spesso ribelli a qualsiasi trattamento.

Wind-surf

Le lesioni traumatiche nel *wind-surf* sono connesse principalmente con la possibilità di traumi diretti ad opera del boma della «tavola a vela», o con la tavola stessa in caso di ribaltamento. Sono infatti frequenti lesioni traumatiche a carico delle dita dei piedi, in particolare fratture falangee, e distorsioni metatarsofalangee. La grande forza che si deve sviluppare negli arti superiori per il governo di tale imbarcazione, specie in condizioni climatiche di forte vento, può determinare lesioni muscolari da strappo, negli arti superiori (pettorali in particolare), e a livello della colonna lombare. Il governo della tavola a vela, in condizioni di mare agitato, comporta inoltre un utilizzo esasperato delle articolazioni delle ginocchia in flesso-estensione e rotazione; si possono avere di conseguenza lesioni meniscali con una relativa frequenza.

L'uso prolungato della tavola a vela, in particolare nei professionisti di questo sport, può invece provocare lesioni da sovraccarico, sia a livello degli arti superiori (tenosinoviti dei flessori delle dita, irrigidimento articolare dei gomiti, epicondiliti, tendinopatie della spalla), che alla colonna lombare (sovraccarico dei dischi intervertebrali, specie a livello Lv-S1). A carico della pianta dei piedi, sono frequenti lesioni escoriative e vescicolose da attrito con la superficie zigrinata della tavola; il contatto continuo con l'acqua di mare, può provocare macerazioni di queste lesioni, rendendole di difficile guarigione.

Sport subacqueo

Per la trattazione dell'argomento, v. SUBACQUEA MEDICINA.

Ginnastica

Nella ginnastica le lesioni traumatiche si verificano nella maggior parte dei casi per caduta dagli attrezzi o durante gli esercizi a corpo libero. Esse rappresentano, infatti, il 78% circa dei traumi osservati in questa specialità, mentre solo nel 12% dei casi si può parlare di lesioni da sforzo, trattandosi, nel rimanente 10%, di traumi attribuiti a colpi diretti dell'attrezzo e ad altre cause.

Le lesioni si verificherebbero più sovente in allenamento (80% dei casi), verosimilmente in rapporto con il tentativo di eseguire esercizi al di sopra delle possibilità dell'atleta. Questa evenienza non si realizzerebbe durante la gara, nella quale il ginnasta esegue figure che gli sono familiari.

Le lesioni sarebbero localizzate con maggior frequenza all'arto superiore e si tratterebbe, in primo luogo, di fratture (35,44%) o di distorsioni (27,85%) (fig. 56).

Digitized by Google

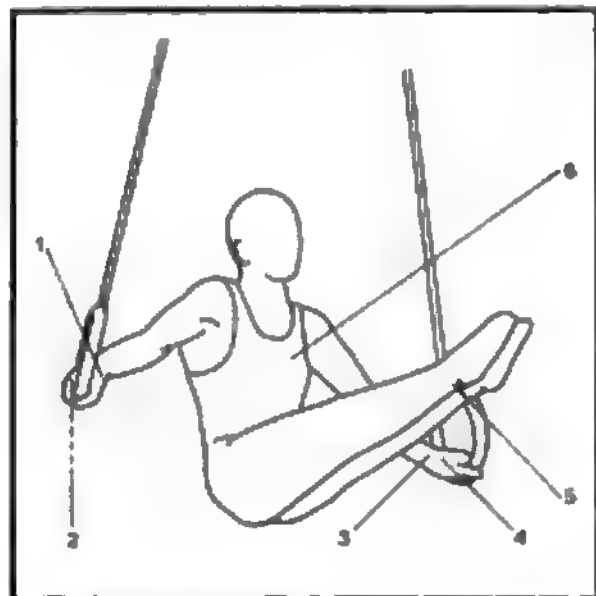



Fig. 56. Schema che mostra la sede delle lesioni tipiche e delle lesioni frequenti nella ginnastica. 1) Frattura dello scafoide; 2) mano del ginnasta; 3) distorsione del polso; 4) frattura del polso; 5) lacerazione del tendine di Achille; 6) lacerazione del grande pettorale.

Nell'arto superiore di questi atleti si possono osservare fratture di avambraccio, del polso, dello scafoide e più raramente dell'omero. A carico dell'arto inferiore le lesioni più frequenti sono rappresentate dalle distorsioni, mentre le fratture risultano come evenienza piuttosto rara e interessano prevalentemente i malleoli e il calcagno.

Nei salti di arrivo sono state descritte inoltre lesioni dei metatarsi.

Per quanto riguarda l'apparato muscolare viene considerata da alcuni AA., come lesione tipica di questo s., la lacerazione del grande pettorale nei volteggi agli anelli o la lacerazione del tendine di Achille durante lo slancio della battuta nel salto o al momento dell'arrivo a terra.

Tra le lesioni croniche è riportata da Lucherini e Cervini la *mano dei ginnasti*, che presenterebbe tilomi, o retrazioni dell'aponeurosi palmare, che predisporrebbero ad atteggiamenti in deformità.

Pattinaggio a rotelle e hockey su pista

In questi s. le lesioni sono nella maggior parte dei casi dovute a cadute o a scontri. Per tale motivo le fratture e le contusioni prevalgono sulle altre lesioni raggiungendo in totale il 56,86% dei casi.

Nell'hockey su pista («a rotelle») le lesioni sono più frequenti, determinate in prevalenza dallo scontro tra atleti; seguono le lesioni da colpo di bastone e quindi quelle dovute a colpi della palla.

L'unica lesione che può veramente considerarsi *tipica* dei giocatori di hockey su pista sarebbe la frattura del I metacarpo o della I falange del pollice. Tale lesione sarebbe la conseguenza di un colpo di mazza e sarebbe determinata dalla particolare tecnica con cui si impugna la mazza stessa.

Nel pattinaggio le lesioni dovute a caduta durante la corsa si verificano con maggior frequenza a carico dell'arto superiore, con fratture del polso, dello scafoide, del gomito e raramente dell'omero. Qualora il trauma sia determinato da un brusco arresto del pattino si verificherebbero prevalentemente lesioni a carico dell'arto inferiore con distorsioni del collo del piede o del ginocchio, fratture bimalleolari o fratture per torsione del III inferiore della tibia.

Nei soggetti in accrescimento è stato da alcuni AA. descritto il distacco della tuberosità ischiatica.

A carico dell'apparato muscolare sono stati osservati strappi che interessano prevalentemente i muscoli più impegnati in questo s. (muscoli della gamba, erettori del tronco, etc.).

In seguito alle sollecitazioni ripetute sul ginocchio, alcuni AA. hanno considerata tipica l'ossificazione del legamento collaterale interno (malattia di Pellegrini Stieda).

Altri sport

Prescindendo dagli s. motoristici, per i quali si rinvia alle coll. 1040-1047, lesioni traumatiche si possono verificare anche in altri s.

Ad es., le lesioni traumatiche da hockey su prato (studiate da Mari e Valducci) si identificano con quelle già descritte per l'hockey a rotelle su pista, dalle quali tuttavia differiscono, poiché gli infortuni, nella maggior parte dei casi, sono dovuti a colpi diretti inferti dalla mazza, anziché a una caduta.

Aspetti particolari può assumere la traumatologia in alcuni s. che hanno diffusione minore rispetto a quelli sopra ricordati.

A questo riguardo si possono citare le gravi fratture multiple nei traumi da *dirt-track* (Graziadei), la frattura della I falange del III dito della mano nel cosiddetto «dito di ferro» (La Cava-Ziaco); la frattura spiroide di omero al III inferiore nel «braccio di ferro», la frattura dell'ulna nel gioco di palla basca (Pattarin).

Un aspetto del tutto particolare assumono anche le lesioni da arma da fuoco osservate nel tiro a segno e nella caccia, così come le gravi cadute dall'alto con frequenti conseguenze mortali che si possono verificare nell'alpinismo. In quest'ultimo s. oltre agli infortuni dovuti alle cadute si possono verificare lesioni prodotte dalla corda che trattiene l'alpinista o lesioni dirette per caduta di massi.

Infine si deve ricordare che alcuni AA. hanno descritto un'alterazione della cuffia dei rotatori della spalla nei giocatori di golf (v. sopra, col. 969).

Bibliografia

Albright J. P. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1976, **136**, 1243.
Boni M., *Fratture e lussazioni nello sport*, in Lucherini T., Cervini C., *Medicina dello sport*, 1960, Universo, Roma.
Ferguson R. J., *Am. J. Sports Med.*, 1974, **2**, 63.
Gunn C. C., Milbrandt W. E., *Can. Med. Assoc. J.*, 1976, **114**, 803.
Kulund D. N. *et al.*, *Phys. Sports Med.*, 1978, **7**, 87.
Kulund D. N. *et al.*, *Am. J. Sports Med.*, 1979, **7**, 749.
Kulund D. N., *The Injured Athlete*, 1982, Lippincott, Philadelphia.
Larson R. L. *et al.*, *Am. J. Sports Med.*, 1976, **4**, 201.
Leach R. E., Wasilewski S., *Am. J. Sports Med.*, 1979, **7**, 299.
Lipscomb A. B., *Am. J. Sports Med.*, 1975, **3**, 25.
Lucherini T., Cervini C., *Relaz. 11° Congr. Naz. Med. Sport*, 1957, Napoli.
McCue F. C. III *et al.*, *Am. J. Sports Med.*, 1979, **7**, 275.
Micheli L. J., *Am. J. Sports Med.*, 1979, **7**, 361.
Morsani S., *Med. Sport*, 1955, **9**, 161.
Polacco A., *Med. Sport*, 1952, **6**, 3.
Rampoldi A., Boni M., *Relaz. 42° Congr. Soc. Ital. Ortop. Traumatol., Roma, 29-31 Ott. 1957.*
Randelli M., Maggi F. *et al.*, *Ital. Orthop. Traumatol.*, 1979, **2**, Suppl. 5, 29.
Torg J. S., Sennett B. *et al.*, *Atti 14° Meeting Annuale*, in *Cervical Spine Res. Soc.*, 1986, **6**.

MARIO BONI, PIETRO DI LEO E LUCIANO CECILIANI

SPORT AEREI

SOMMARIO

Generalità

In questa sezione vengono trattate attività sportive le quali, pur essendo notevolmente diverse per le singole caratteristiche e i mezzi con cui sono attuate, hanno in comune l'ambiente tridimensionale nel quale si svolgono: l'atmosfera terrestre.

Si distinguono comunemente s. aeronautici a motore e a vela (*aliantismo*), nei quali ultimi si possono includere i veleggiatori con ala a delta (*deltaplanismo*) e i palloni aerostatici, e s. di lancio con paracadute e varie modalità di manovre corporee prima e dopo lo spiegamento della

Digitized by Google

velatura e di governo di questa durante la discesa guidata (*paracadutismo sportivo*). Un aspetto particolare concerne il volo muscolare umano reso recentemente possibile, entro limiti assai modesti, dai progressi tecnologici.

Aviazione sportiva

Gli effetti del volo sportivo sull'organismo umano non si discostano da quelli descritti nella voce AERONAUTICA MEDICINA. Essi concernono, infatti, gli effetti dell'altitudine alla quale si svolge il volo e delle sue variazioni (depressione barometrica, barotraumi; ipossia [V. IPOSSIA E IPOSSIEMIA], sindrome da decompressione subatmosferica; bassa temperatura ambiente; uso di inalatori di O_2) e quelli dei moti dell'aeromobile (accelerazioni e limiti di sopportazione individuale; disorientamento, mal d'aria; vibrazioni; urti). Qui ricordiamo solo che i multipli di G (con questo simbolo si indica internazionalmente la *risposta gravitoinerziale alle accelerazioni*) provocano sull'organismo effetti, specialmente cardiocircolatori, in particolare notevoli spostamenti del sangue in direzione del capo e dei piedi a seconda del verso della forza; questi sono, a loro volta, responsabili di gravi fenomeni visivi e nervosi, fino alla perdita della coscienza. Inoltre, durante l'azione di queste forze i movimenti angolari del capo possono causare intense percezioni illusorie di variazioni dell'assetto dell'aeroplano, che inducono il pilota a compiere manovre di correzione erronee.

Consideriamo ora alcuni aspetti peculiari concernenti i requisiti fisiopsichici dei praticanti e il tipo di attività svolta.

L'accertamento dell'idoneità medica per l'ottenimento del brevetto che abilita al pilotaggio sportivo consiste in una completa visita con speciale riguardo all'apparato cardiovascolare (misura della pressione arteriosa, ECG) e al sistema nervoso (EEG), completata dagli esami routinari di laboratorio sul sangue e sulle urine.

Il candidato al brevetto di pilota privato di aeroplano deve avere almeno 17 anni (16 per l'aliantismo) e non presentare, secondo le norme dell'Organizzazione internazionale dell'aviazione civile (ICAO), anomalie congenite o acquisite, malattie in atto o latenti, acute o croniche, lesioni, traumi o postumi di intervento chirurgico, tali da comportare un'incapacità funzionale che possa compromettere il sicuro adempimento delle proprie mansioni in volo. Deve possedere, inoltre, un *visus* naturale o corretto non inferiore a 6/10 in ciascun occhio, normale percezione dei colori, normali motilità ed equilibrio muscolare oculari, normale percezione bilaterale della voce di conversazione, e non presentare manifestazioni psicopatologiche.

L'attività del pilota sportivo (che diviene tale dopo un addestramento teorico e pratico e il superamento di esami e di prove di volo senza istruttore a bordo) si svolge, di regola, nell'ambito degli aeroclub e può raggiungere un livello agonistico e tecnologico molto elevato nelle gare di precisione, nei *rallies* e nelle acrobazie aeree. Una idea dell'entità e della rapida variazione delle sollecitazioni gravitoinerziali cui l'organismo è sottoposto eseguendo le più impegnative figure acrobatiche si può avere osservando l'accelerogramma di fig. 57 e lo schema accanto di un «8 verticale» (successione di gran volta rovescia e diritta) nel quale i numeri corrispondono ai valori in G riportati sul diagramma.

Ciò causa non raramente disorientamento grave, «visione nera» e perdita della coscienza (v. AERONAUTICA MEDICINA) da cui derivano non pochi incidenti di volo mortali (Kirkham *et al.*, 1978; 1982).

Nel caso dell'aliante, che veleggia e guadagna quota sfruttando le correnti ascensionali dovute a condizioni orografiche o a differenza di temperatura degli strati di aria, sono richieste al pilota particolari doti di sensibilità propriocettiva, di capacità di osservazione e di decisione, che permettono il raggiungimento di percorsi di andata e ritorno (1646 km) e di altitudini (oltre 14.000 m) che sembrerebbero riservati ai velivoli a motore. Test psicotecnici e dosaggi urinari delle catecolamine depongono per un notevole impegno psicofisico dell'aliantista (Boulangé e Deschamps, 1967).

Considerazioni analoghe possono farsi per il deltaplano (nostri dati depongono per aumenti della frequenza car-

Fig. 57. Rappresentazione schematica di un 8 verticale dirittorovescio costruita sui dati degli strumenti di bordo (*A*) e dell'accelerogramma corrispondente (*B*). Sulla traiettoria, che inizia intorno ai 900 m in assetto rovescio, sono riportati i valori di velocità dell'aeroplano (in km/h, cifre in corsivo), quelli dell'accelerazione (in *G*, cifre in tondo chiaro) e il tempo in secondi (cifre in neretto). La transizione da accelerazioni negative a accelerazioni positive è uno dei momenti più rischiosi nelle acrobazie aeree e può provocare perdita della coscienza quasi immediata. (*Da W. R. Kirkham et al., 1982, Fed. Aviat. Agency, rep. 82-13, modificata e ridisegnata*).

A

ROVESCIO

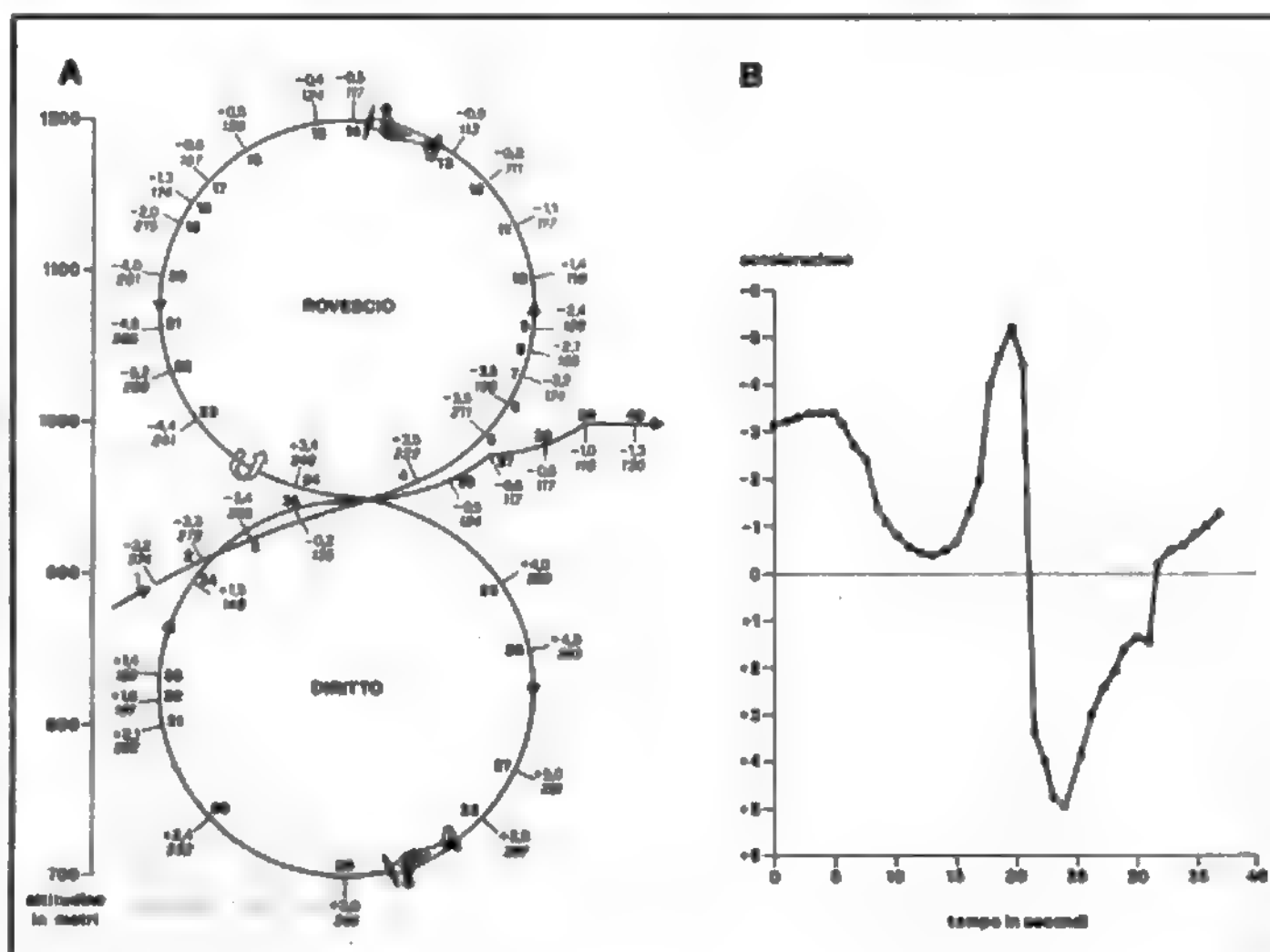
DIRITTO

altitudine in metri

B

accelerazione

tempo in secondi

Digitized by Google

diaca dal 60 al 100% a seconda dell'esperienza di volo). La traumatologia provocata dal contatto con il terreno in assetto errato o con forte vento laterale riguarda specialmente gli arti superiori.

Il volo in pallone aerostatico comporta essenzialmente gli effetti dell'altitudine e notevoli problemi operativi.

Paracadutismo sportivo

Questa spettacolare specialità ha avuto inizio ai primi del secolo in Europa, dapprima con esibizioni di discesa frenata poi con quelle di caduta libera e apertura differita (il primato mondiale, di E. Andreev, è da 24.500 m!), automatica o comandata, vicino al suolo; in questo caso vengono di solito eseguite manovre a corpo libero singolo o in gruppo, che possono concludersi con atterraggi di precisione entro un'area delimitata (per es., a pochi cm dal centro di un cerchio di 10 m di diametro).

In questo s., ai problemi fisiologici comuni ad altre attività aeronautiche (altitudine e relativi fattori ambientali) si aggiungono quelli del carico rilevante (che si esercita specialmente, ma non unicamente, su parti circoscritte del corpo), dovuto alla notevole decelerazione provocata dallo spiegamento della calotta principale del paracadute. Infatti, alla quota di circa 15.000 m si passa dalla velocità di caduta libera, che è intorno ai 450 km/h, a quella di caduta frenata (circa 60 km/h) in un tempo di circa 3 sec, con una decelerazione intorno ai 37 G, certamente lesiva per le regioni corporee sottostanti l'imbracatura, ma anche, indirettamente, per strutture e organi interni. Cadendo liberamente fino a 3000 m, a causa della sempre maggiore densità dell'aria, ambedue le velocità all'incirca si dimezzano e la decelerazione di picco è circa 8 G e diventa ancor minore ad altitudini inferiori. Durante la discesa libera, il vento relativo e le disordinate e veloci rotazioni provocate da assetti corporei non corretti sono causa di difficoltà a raggiungere il dispositivo di apertura (se prima non è stato saldamente afferrato) e, rispettivamente, di grave disorientamento e di fenomeni riflessi che possono portare a sincope. La decelerazione nel contatto con il terreno è dell'ordine di 4-6 G in assenza di vento laterale e con corretta flessione degli arti inferiori, ma può raggiungere valori traumatizzanti con venti superiori ai 20 km/h, anche perché, in questi casi, la calotta del paracadute non si affloscia e può trascinare il paracadutista prima che questi possa liberarsi dell'imbracatura (manovra che deve essere fatta tempestivamente, prima del contatto, nelle discese sull'acqua).

Questa attività sportiva comporta, ovviamente, uno stress rilevante durante il suo svolgimento, ma, a quanto sembra, con risposta simpatosurrenomidollare maggiore di quella corticale (specialmente nei meno esperti, Lockridge *et al.*, 1968). Gli incidenti mortali in U.S.A., dove tale attività è notevolmente diffusa, sono dell'ordine dell'1‰ del numero di praticanti e dipendono essenzialmente dal mancato rispetto delle norme e delle procedure. I traumi sono rappresentati principalmente da distorsioni e fratture a carico degli arti inferiori (tipica la frattura a spirale della tibia nell'atterraggio in rotazione) e superiori (polso) e della spalla: per il 90%, essi avvengono durante il contatto con il terreno e interessano, medialmente, il 5% dei lanci.

Volo muscolare umano

A differenza dei vertebrati volatori, la cui muscolatura striata è situata quasi esclusivamente nella regione pettorale (dal 10 al 22% della massa corporea), e alla radice delle ali, la struttura scheletrica è assai leggera (ossa pneumatiche), e il profilo rostrale ha eccellenti proprietà aerodinamiche, la maggior parte della massa dei muscoli nell'uomo si trova nella regione pelvica e nell'arto inferiore, essendo destinata al mantenimento della postura eretta e alla locomozione terrestre e l'organismo incontra notevole resistenza viscosa all'avanzamento veloce. Sono questi i motivi per i quali, sin dai primi tentativi, è stata prescelta la formula del «pedaliante» con la quale Bryan Allen (U.S.A.) è riuscito a compiere un percorso a 8 di 1 miglio a una decina di metri dal suolo e, 2 anni dopo, ad attraversare la Manica (le velocità massime sono dell'ordine dei 30 km/h). Nel 1987 il primato è passato a M. J. Glenn con la distanza di 60 km percorsi in 2 h e 13 min. Ciò è stato reso possibile dai grandi progressi tecnologici concernenti i materiali (leggerezza, resistenza meccanica), la struttura della cellula, delle ali e dei piani di governo, le caratteristiche aerodinamiche e di stabilità. Ma il vero problema, per il quale questo tipo di s. ha limiti invalicabili, è rappresentato dalla potenza necessaria, che si aggira intorno a 0,5 HP, cioè poco più di 380 W, nel volo di crociera, e da 2 a 4 volte superiore nell'involo (motivo per il quale alcuni recenti modelli hanno sistemi di accumulazione dell'energia prodotta dai muscoli prima della partenza).

Bibliografia

Boulangé M., Deschamps J. P., *Proc. XVI Int. Congr. Aviat. Space Med.*, 1967, Lisbona. *Bull. Féd. Aéronaut. Int.*, 1983, **10**, 51.
Drela M., Langford J. S., *Sci. Amer.*, 1985, **253**, 122.
Kirkham W. R., Collins W. E., *Fed. Aviat. Admin. Rep. n. AM-78-13*, 1978, Washington.
Kirkham W. R. *et al.*, *Fed. Aviat. Admin. Rep. n. AM-82-13*, 1982, Washington.
Lockridge G. K. *et al.*, *SAM-Techn. Rep.-68-72*, 1968, Brooks Air Force Base.
Pennycuick C. J., *Animal Flight*, 1972, Arnold, London.
Thomas C. L., Ryan A. J., *Parachuting (Regular, Free Fall)*, in Larson L. A. ed., *Encyclopedia of Sport Sciences and Medicine*, 1971, Macmillan, New York.
Wick R. L., *Aerosports*, in Larson L. A. ed., *Encyclopedia of Sport Sciences and Medicine*, 1971, Macmillan, New York.

ARISTIDE SCANO

SPORT MOTORISTICI

SOMMARIO

Introduzione

Secondo la classificazione fisiologica biomeccanica delle attività sportive (Dal Monte) gli s. motoristici appartengono alle «attività di destrezza» cioè a quelle discipline sportive che implicano specialmente le capacità percettive e di risposta e richiedono atti motori estremamente precisi, con, purtuttavia, un sensibile impegno muscolare.

In questi s., dunque, l'atleta pilota guida o dirige un mezzo meccanico la cui propulsione è affidata, di volta in volta, alla forza di gravità (bob e slittino), all'effetto del vento (vela), alla sostentazione aerodinamica (aliante) alla potenza dei motori (automobilismo, motociclismo, motonautica, aviazione).

Tali s. quindi, relativamente all'impegno organico-funzionale che comportano e agli aspetti di fisiopatologia specifica a essi legati, sono caratterizzati essenzialmente dalla interazione di 2 condizioni: 1) le posizioni di guida; 2) le sollecitazioni meccaniche trasmesse dal mezzo al pilota (anche in relazione al tempo di durata della gara).

Digitized by Google

TAB. X. POSIZIONE DI GUIDA E DISTRETTI ANATOMICI IMPEGNATI

Posizione di guida	Mezzi meccanici in cui è adottata	Distretti anatomici impegnati
Seduta	Automobili Motoscafi Aerei	Colonna vertebrale (tratto cervicale e lombosacrale) (compressione) Organi addominali: compressione
Semisdraiata	Auto tipo sport e corsa Motoalianti Motociclette da record	Colonna vertebrale: tratto cervicale (iperflessione anteriore)
In ginocchio	Motoscafi fuoribordo sport e corsa	Articolazioni: ginocchia, anca (iperflessione) Muscoli: quadricipite femorale (contrazione continua)
Prona	Motoscafi fuoribordo per corse in circuito	Colonna vertebrale: tratto cervicale (iperestensione dorsale)
Su sellino lungo	Motociclette sport e competizione Battelli pneumatici da competizione	Colonna vertebrale: tratto cervicale (iperestensione dorsale) Articolazioni: arti superiori Muscolatura: arti superiori
Su sellino corto	Motociclette da fuoristrada	Colonna vertebrale: tratto lombosacrale Articolazioni: gomito
In piedi	Motoscafi da crociera, turismo e *offshore*	Colonna vertebrale: tratto lombosacrale Muscoli: quadricipite femorale
In piedi su sellino alto	*Idem*	Colonna vertebrale: tratto dorsale e lombosacrale

Le posizioni di guida

L'effetto delle sollecitazioni meccaniche viene «filtrato» e smorzato dalla variabilità degli elementi geometrici che compongono l'apparato locomotore e dall'impegno muscolare del soggetto.

Tale impegno è finalizzato a mantenere la postura più idonea per un corretto controllo del veicolo e a preservare, ove possibile, le varie parti del corpo da traumatismi per urto contro le parti dell'abitacolo o contro il supporto che sostiene il corpo dell'atleta, limitando, almeno in parte, gli effetti dei microtraumatismi ripetuti e dei sovraccarichi funzionali.

Ciò fa sì che si determinino situazioni di maggiore o minore incidenza sulla struttura corporea in relazione sia a questa azione muscolare, sia alla posizione che il soggetto ha sul mezzo. Infatti posizioni che siano biomeccanicamente non corrette, anche se obbligate, possono favorire l'insorgenza di patologie a carico di specifici settori corporei.

Nella tab. X sono riassunte le posizioni di guida comunemente utilizzate nelle varie attività motoristiche e i distretti anatomici che da esse vengono impegnati.

Le sollecitazioni meccaniche

Per quanto riguarda questo aspetto è importante considerare che il pilota, con un gioco di contrazioni e decontrazioni muscolari intercalate da fasi isometriche e da interventi rapidi, deve contrastare le accelerazioni prodotte dalle variazioni del moto e dai sobbalzi dei veicoli: tali sollecitazioni determinano una *reazione gravitoinerziale* (G) secondo i tre assi dello spazio, la cui entità ha come valore scalare *g* (che è il valore della gravità) o i suoi multipli, ma in senso opposto, e può essere rappresentata secondo tre assi di un sistema cartesiano (v. anche: AERONAUTICA MEDICINA).

La valutazione dell'entità delle accelerazioni subite dal mezzo e dal pilota è possibile con l'applicazione di opportuni strumenti di misura, gli accelerometri che possono essere installati sul corpo del soggetto, sul casco e sul mezzo meccanico.

I dati così rilevati possono essere registrati su nastro magnetico o trasmessi con un sistema telemetrico a un'apposita stazione ricevente, installata eventualmente su un laboratorio mobile all'uopo attrezzato.

Con quest'ultima metodica sono state rilevate, dal Dipartimento di fisiologia e biomeccanica dell'Istituto di scienza dello sport del C.O.N.I., alcune informazioni inerenti a s. motoristici quali la motonautica di Formula 1 (fig. 58) e l'*offshore*, l'automobilismo di Formula 1 e il *rally*.

Si può constatare come, per quanto riguarda gli assi X e Z (petto-schiena e testa-piedi), non vi siano particolari differenze tra l'intensità, che è comunque modesta (±1G), fra le sollecitazioni subite dallo scafo e quelle trasmesse da questo al pilota.

Al contrario, quelle agenti sull'asse Y (laterolaterale), oltre a essere più elevate (mediamente tra i 2 ed i 3 G), hanno un comportamento differente a seconda che siano state rilevate sullo scafo (agenti tutte in un senso) o sul capo del pilota (agenti sia verso destra che verso sinistra). Questo fenomeno può presumibilmente essere attribuito all'attraversamento, da parte dell'imbarcazione, delle scie lasciate dagli avversari.

Se si considera che il centro del rollio dell'imbarcazione è estremamente basso, appare chiaro come l'effetto dell'attraversamento delle scie venga notevolmente amplificato a livello della testa, distante circa 70 cm dal centro del rollio. Tutto ciò si riflette in una serie di scuotimenti del capo nei due sensi (destra-sinistra), anche particolarmente marcati.

Va inoltre considerato che tanto maggiore è l'impegno agonistico dell'atleta tanto più elevate sono le accelerazioni trasversali subite.

Nell'*offshore*, imbarcazioni per gare di velocità in altura, le sollecitazioni di maggiore intensità si rilevano generalmente lungo l'asse piedi-testa (Z + 1G) e risultano essere caratterizzate da una frequenza molto bassa. Si può supporre quindi che siano dovute al tipico comportamento delle imbarcazioni *offshore* nel superare, «in planata», le onde sulla superficie dell'acqua. Confrontando le accelerazioni subite dallo scafo e quelle subite dal pilota risulta che il sistema viscoelastico rappresentato dal nostro corpo è in grado di smorzare passivamente, anche se di poco, e attivamente, con l'intervento attivo dei gruppi muscolari, le sollecitazioni trasmesse dallo scafo.

Nelle autovetture da corsa di Formula 1 in pista si riscontra una diversa problematica: infatti in questi mezzi meccanici esiste un alto coefficiente di aderenza dei pneumatici al terreno e un «effetto suolo» determinato dalla depressione costituita dalla particolare forma aerodinamica del veicolo. Ciò incrementa il carico verticale sulla vettura consentendo accelerazioni superiori a 1 G_y. Oltretutto, tali accelerazioni hanno diversa morfologia se si considerano quelle subite dall'auto rispetto a quelle trasmesse dal mezzo al capo del pilota: a un'analisi più particolareggiata di questo fenomeno si può però notare come l'accelerazione centripeta subita dal capo del pilota sia, in effetti, simile a quella subita dal mezzo, poiché essa è la risultante della componente verticale (Z) e di quella trasversale (Y) trasmessa al capo.

È interessante notare, infine, come l'intensità dell'accelerazione laterale, rilevata nelle curve, potrebbe essere presa a misura dell'impegno posto dall'atleta nella prestazione, e quindi della tecnica di guida.

by Google

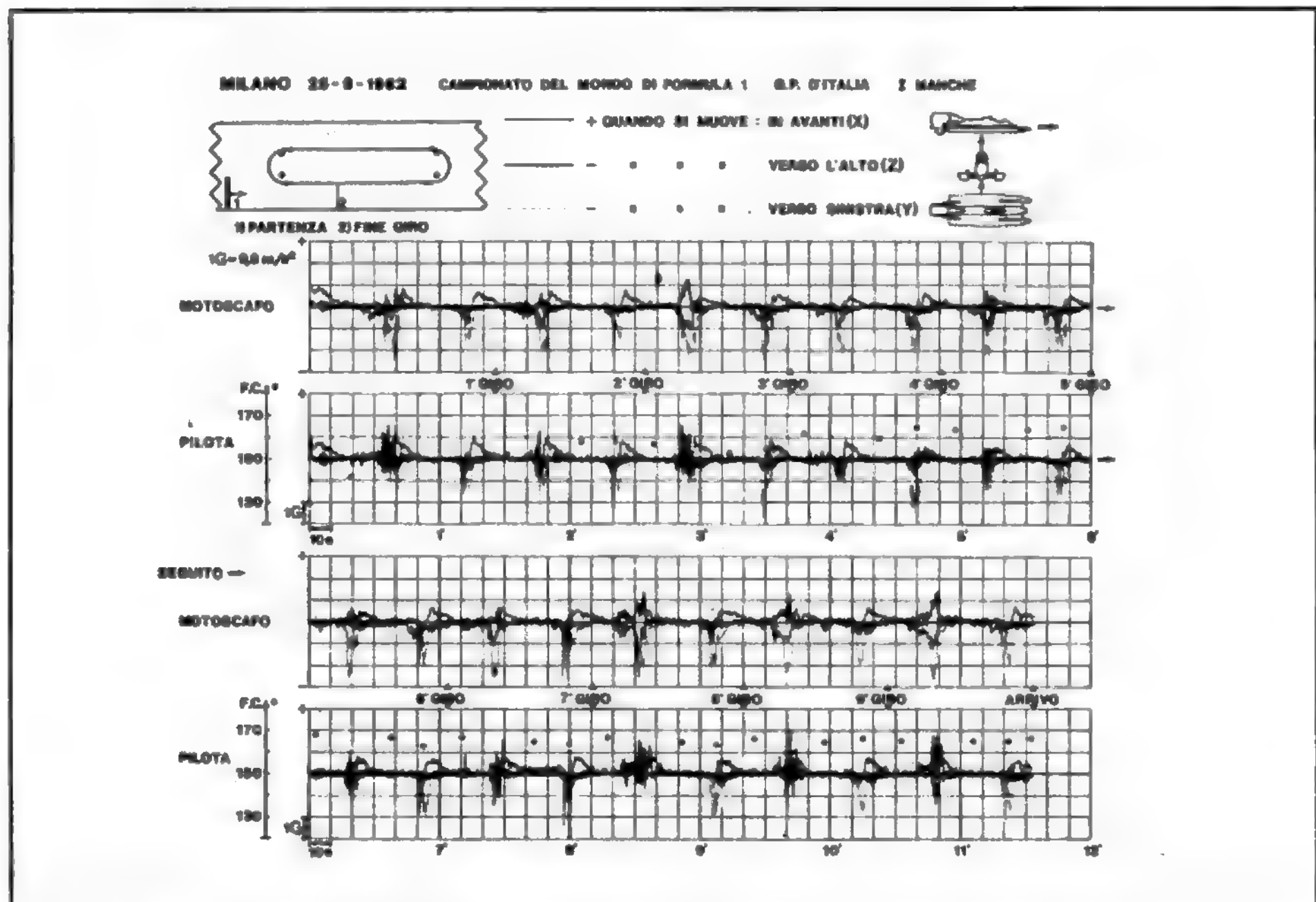



Fig. 58. Accelerometria triassiale (X-Y-Z) in motonautica Formula 1. Il sensore accelerometrico è stato montato sul casco del pilota e sul mezzo (all'altezza del sedile del pilota).

Per ciò che riguarda le auto da *rally* è da dire che si registrano generalmente grandi variabilità nell'andamento delle accelerazioni. Infatti, data la scarsa aderenza al terreno delle auto da rally, le accelerazioni non sono mai massimali in senso trasversale.

Le sollecitazioni sembrano disporsi su varie bande di frequenza, e ciò è oltremodo interessante se si tiene presente che il sistema viscoelastico del nostro corpo è in grado, in qualche misura, di smorzare le vibrazioni a bassa frequenza (sia passivamente che con l'intervento attivo dei gruppi muscolari), mentre scarsissima difesa possiede verso quelle ad alta frequenza che lo «attraversano».

Le accelerazioni anteroposteriori non sono molto marcate e aumentano notevolmente durante le fasi di frenata (molto brusche nel *rally*) del mezzo meccanico.

Le accelerazioni verticali sono continue e ad andamento irregolare anche se non di valore molto elevato (1/2G). I sobbalzi sono determinati soprattutto dalle fasi di «lancio» o di «atterraggio» del veicolo.

Patologia specifica degli sport motoristici

Dopo aver preso in esame quali siano le sollecitazioni subite da mezzo e pilota e considerate le diverse posizioni di guida, può essere ipotizzata un'interazione tra questi due aspetti risultante in una patologia specifica degli s. motoristici. Verrà tralasciata, tuttavia, una trattazione della traumatologia acuta da incidente di cui possono essere vittime i praticanti di questo s., che esula dal tema.

Per ciò che concerne la patologia delle specifiche posizioni di guida, è opportuno esaminare ogni singola posizione in modo analitico perché, come esposto nella tab. X, diversi sono i distretti anatomici che vengono impegnati.

Nella guida seduta vengono particolarmente sollecitati i tratti cervicale e lombosacrale della colonna vertebrale e, in caso di traumatismi particolarmente violenti, anche il tratto dorsale.

Gli irregolari sobbalzi del veicolo vengono assorbiti dalla colonna vertebrale del pilota che, molto spesso, si trova sbilanciata, subendo quindi il massimo delle sollecitazioni sulla parte posteriore e laterale dell'*anulus fibrosus*: le pressioni vengono perciò a concentrarsi su una zona circoscritta del disco cartilagineo intervertebrale, il che facilita il danneggiamento dello stesso.

Naturalmente, i muscoli scaleni, il lungo del collo, gli psoas, i lunghi e brevi del dorso, entrano in azione per tentare di mantenere in asse la colonna e sono perciò costretti a continue modificazioni di tono, cui si aggiunge un gravoso lavoro di compenso tendente ad ammortizzare e neutralizzare i momenti flettenti che agiscono sulla colonna.

Alcuni AA. hanno segnalato un deterioramento discale che si verifica nell'automobilismo a causa del *surménage* cui la colonna è sottoposta. Sembra addirittura esistere un'età prediletta dalla deteriorazione strumentale del disco intervetebrale coincidente con la mezza età (quaranta anni), il che può costituire un'aggravante per molti piloti che hanno raggiunto e superato tale età.

Anche gli organi addominali possono accusare, in tale posizione di guida, uno stato di sofferenza. In soggetti

Digitized by Google

predisposti, i reni possono andare incontro a ptosi e, con una certa frequenza, si riscontrano fenomeni ematurici postgara.

Nella guida semisdraiata, mentre la colonna vertebrale, nei tratti lombosacrale e dorsale, viene a trovarsi parzialmente scaricata, con distribuzione del peso su di una superficie ampia, il tratto cervicale è costretto a una postura viziata in iperflessione anteriore con sovraccarico articolare e muscolare, che si accentua in seguito ai sobbalzi e alle accelerazioni del veicolo.

Nel pilotaggio in ginocchio, le parti del corpo più sollecitate sono ovviamente le articolazioni delle ginocchia. I fuoribordisti pongono sotto le ginocchia dei grossi cuscini di gomma piuma: ma se questi proteggono le ginocchia da urti contro le rigide strutture dello scafo, non possono affatto ridurre il complesso lavoro che le articolazioni del ginocchio, dell'anca e i fasci muscolari interessati sono chiamati a compiere. Queste articolazioni, infatti, sono costrette a lavorare in flessione e in iperflessione, il che provoca, naturalmente, un forte sovraccarico sulla cartilagine, che subisce inoltre un processo di compressione, per non dire schiacciamento, nella sua porzione marginale dove è anatomicamente più sottile e perciò inadatta a sopportare sforzi eccessivi. Il muscolo più sollecitato è il quadricipite femorale, che, attraverso la rotula e il tendine patellare, sostiene in posizione elastica il tronco. Questi fasci muscolari sono quindi costretti a restare in uno stato di contrazione continua che si prolunga, senza riposo, per tutta la durata della gara.

Risulta perciò naturale che, al termine di competizioni sostenute su acque agitate, i piloti di fuoribordo delle categorie corsa e sport, che corrono in ginocchio, avvertano dei dolori assai forti a carico dei distretti suddescritti che si presentano inoltre ingrossati e induriti alla palpazione.

Alcune considerazioni possono essere fatte sulla meccanica articolare del ginocchio del fuoribordista in corsa. La frequenza dei sobbalzi impressi dallo scafo a questa articolazione è assai elevata, e quindi la cartilagine articolare, soprattutto nella porzione posteriore dei condili femorali e tibiali, è costretta a subire un velocissimo alternarsi di compressioni violente.

D'altra parte, dato che l'escursione angolare dell'articolazione del ginocchio non supera i 100° di ampiezza, è sempre la stessa porzione cartilaginea articolare che sostiene lo sforzo.

La cartilagine sopporta normalmente un carico massimo di circa 2 kg/cm^2: è facile quindi calcolare che, nel motonauta, soprattutto se vi è un eccesso ponderale, tale carico rischia di subire un forte aumento.

Si deve inoltre tener conto che questa compressione prolungata sullo stesso punto della cartilagine articolare potrebbe bloccare la circolazione dei liquidi tessutali all'interno della cartilagine stessa che, come è noto, è avascolare, e creare quindi le condizioni per l'instaurarsi dei processi lesivi. Si tenga presente che normalmente la cartilagine necessita di un periodo di riposo (reopausa) tra un'attivazione e l'altra per ricaricarsi del liquido dopo la compressione.

L'età non sempre giovanile dei piloti di fuoribordo dovrebbe aggravare le condizioni di lavoro cui sono sottoposte le articolazioni interessate, dato che, con l'andare degli anni, si ha nei liquidi articolari una diminuzione dell'ac. mucocondroitinsolforico e del tasso di glicogeno e, di conseguenza, una minor elasticità del mantello cartilagineo nonché un allungamento del tempo di reopausa.

La guida prona, cioè con tutto il corpo disteso su un lungo materasso opportunamente sagomato, non presenta, tranne che in caso di incidente, indice di lesività particolarmente grave in rapporto con l'assetto di pilotaggio. Anche in questa posizione, però, come nella guida semisdraiata, si ha un sovraccarico funzionale nel tratto cervicale della colonna vertebrale costretta a mantenere una posizione viziata con iperestensione dorsale.

Tale posizione, tuttavia, risulta abbastanza bene tollerata grazie alla breve durata delle competizioni, che difficilmente supera i 15 min.

Nel pilotaggio sul sellino lungo, con appoggio oltre che dei glutei anche dell'addome, del torace e delle facce interne delle cosce, la parte che riceve il maggior sovraccarico funzionale è il tratto cervicale della colonna vertebrale che, similmente a quanto avviene nella guida prona, assume una postura viziata con iperestensione dorsale.

In caso di forti sobbalzi, anche le articolazioni e la muscolatura di entrambi gli arti superiori, ai quali sono affidati gli organi di guida, risultano particolarmente impegnate allo scopo di frenare eccessivi movimenti del torace sul tratto anteriore del lungo sellino; tali movimenti, infatti, potrebbero, se non ammortizzati, provocare urti di notevole entità tra il torace del pilota e il sellino.

Nel motocross, invece, il maggior sovraccarico funzionale lo riceve il tratto lombosacrale della colonna vertebrale che, nonostante l'accortezza dei piloti di porsi in piedi sui pedali per evitare contatti troppo bruschi tra regione gluteoischiatica e sellino, subisce frequentemente sollecitazioni di notevolissima entità. In questo s. sono stati segnalati anche sovraccarichi funzionali sulle articolazioni del gomito molto simili a quelli segnalati in medicina del lavoro tra i manovratori di strumenti vibranti.

La posizione di guida in piedi in motonautica presenta una casistica piuttosto allarmante, non dovuta alla posizione stessa, che rappresenta indubbiamente la migliore per ammortizzare le sollecitazioni degli scafi, ma per il sovraccarico fisico cui i piloti sono sottoposti.

In competizioni di questo tipo, che tra l'altro hanno la durata di qualche ora, si sono avute, esclusivamente a causa dei sobbalzi e non per incidenti di gara, lesioni veramente sorprendenti per gravità, quali, ad es., la frattura bilaterale contemporanea di entrambi i femori. Sempre in questo tipo di pilotaggio sono state segnalate lesioni muscolotendinee a carico del quadricipite femorale, nonché distorsioni tibiotarsiche.

Nel pilotaggio in piedi, con appoggio sul sellino alto, valgono gli stessi concetti espressi nei riguardi della categoria immediatamente precedente: si ha infatti la segnalazione di eventi traumatici, anch'essi particolamente gravi, quale, ad es., la frattura della IX vertebra dorsale con schiacciamento del corpo vertebrale in seguito a urto violento del pilota contro il sedile in conseguenza di una forte impennata dello scafo.

Patologie specifiche degli sport motoristici non determinate dalla posizione di guida

Come si è visto, sono numerose le possibilità di interazione tra le sollecitazioni meccaniche negli s. motoristici e le relative posizioni di guida, con conseguenti, e non rari, fenomeni patologici di tipo osteomuscolare a carico di specifici distretti.

Esiste però, anche se più rara, una patologia non legata direttamente all'azione smorzante le sollecitazioni esercitata da muscoli, cartilagini e ossa. Infatti, mentre le vibrazioni ad alta e altissima frequenza (sonica e ultrasonica) possono risultare dannose per gli organi del labirinto auricolare, determinando ipoacusie temporanee e permanenti, quelle a bassa frequenza, soprattutto se inferiori a 100 cps, possono provocare molteplici effetti patologici diretti e indiretti.

Le vibrazioni della gamma dei 0-25 cps inducono fenomeni di risonanza degli organi del tronco e del cranio, con possibili conseguenti alterazioni del respiro, della pressione arteriosa e impellente bisogno di urinare e defecare (sono state segnalate emorragie intestinali per diapedesi).

A frequenza compresa fra i 25 e gli 80 cps si può verificare un fenomeno di risonanza del bulbo oculare e della massa encefalica con diminuzione dell'acutezza visiva.

Questi fenomeni sono particolarmente accentuati dall'uso dei sedili anatomici a scarsa imbottitura.

L'azione combinata delle accelerazioni e di un'eventuale abnorme sensibilità dei pressocettori aortici e carotidei, con conseguenti fenomeni riflessi a carico dell'azione cardiaca, possono comportare l'istaurarsi di incidenti sincopali.

D'altra parte, le accelerazioni lineari e angolari e le vibrazioni, comprese quelle direttamente trasmesse dal volante al rachide cervicale, sottopongono questo a continui movimenti di flessione e rotazione secondo la traiettoria di gara. In particolare, per quanto riguarda le accelerazioni trasversali (quelle che si verificano in curva), è stata posta, a spiegazione dei fenomeni patologici (lipotimia da ischemia transitoria del tronco dell'encefalo) sovente a esse connessi, la seguente ipotesi: nei forami dei processi laterali delle vertebre cervicali decorrono le due arterie vertebrali; queste confluendo nell'arteria basilare forniscono, insieme alla carotide interna, l'irrorazione alle strutture encefaliche; esse potrebbero subire delle distorsioni e compressioni in seguito alle sollecitazioni cui è sottoposto il tratto cervicale del rachide, e quindi determinare i fenomeni di lipotimia cui si è accennato.

Tali sollecitazioni potrebbero inoltre accentuare l'evolversi dei processi degenerativi osteocartilaginei, specialmente nei portatori di spondilosi cervicale.

Desideriamo soffermarci anche su un aspetto fisiologico conseguente al raggiungimento di elevate reazioni di inerzia lungo l'asse Z: le accelerazioni negative, agenti, cioè, in senso testa-piedi, provocano spostamento del pacchetto degli organi addominali, congestione del volto e degli organi infracranici, protrusione del bulbo oculare. Tutto ciò, in soggetti portatori di malformazioni aneurismatiche, cerebrali e retiniche, ovvero aventi una particolare fragilità dei capillari encefalici meningei e oculari, potrebbe causare stravasi emorragici.

Misure preventive

La misura più ovvia per ridurre i possibili effetti della reazione di inerzia sarebbe quella di modificare la direzione del vettore che tale reazione assume con il busto del pilota.

Anche per la prevenzione degli effetti nocivi delle vibrazioni sarebbe indubbiamente da auspicarsi un assetto di guida più simile a quello della normale posizione seduta poiché questa, lasciando al sistema viscoelastico glutei-colonna vertebrale-cranio una certa indipendenza, indurrebbe una differente risposta di tali parti al moto vibrante mediante una trasmissione meno diretta alla regione del capo, che più di ogni altra va protetta dalle sollecitazioni nocive.

In tal modo potrebbe essere prevenuta la risonanza dei bulbi oculari e della massa encefalica, eventi, peraltro, difficili a verificarsi, mentre verrebbe sottoposta a maggiori sollecitazioni la colonna vertebrale, soprattutto nei segmenti dorsosacrolombari. Invece, con le attuali angolazioni dello schienale la colonna vertebrale viene a scaricarsi pressoché completamente trovandosi in posizioni semiadagiata e appoggiata allo schienale stesso fino all'altezza delle prime vertebre dorsali.

Occorre però richiamare l'attenzione sul sovraccarico al quale, nella Formula 1, viene sottoposto il tratto cervicale della colonna, sia per le sollecitazioni inerziali provocate dalle forti accelerazioni e dalle brusche decelerazioni, sia per l'assorbimento continuo delle oscillazioni trasversali e composite in virata, alle quali, naturalmente, si sommano gli effetti delle vibrazioni.

Inoltre, al peso proprio della testa, di per sé già rilevante, si aggiunge anche il peso del casco. In sede di prevenzione, quindi, sembra sempre più indispensabile l'uso del poggiatesta, che, oltre a contribuire all'assorbimento delle eccessive sollecitazioni, non vincola la libertà di movimenti e la visibilità del pilota.

Oltre alle misure di prevenzione statiche e dinamiche proposte, occorre prospettare anche un'altra necessità, che stimiamo oltremodo importante al fine della migliore tolleranza delle conseguenze, specie emodinamiche e nervose, delle accelerazioni ripetute.

È noto che con l'allenamento all'esercizio fisico si induce progressivamente uno stato di equilibrio funzionale, e si riduce l'entità delle reazioni fisiologiche, specie a carico del circolo, provocate da stimoli di varia natura (termici, emozionali, posturali, etc.). La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, ad es., permangono senza variazioni apprezzabili nel soggetto allenato sottoposto a manovre ortoclinostatiche passivamente indotte.

Tale omeostasi, utile nell'atleta, risulta a nostro avviso utile anche in coloro che sono sottoposti agli stimoli delle accelerazioni.

Da tali presupposti fisiologici deriva l'applicazione pratica di indurre anche nel pilota tale omeostasi attraverso un ben condotto allenamento all'esercizio fisico.

Bibliografia

Dal Monte A., *Posizioni di guida e loro patologia caratteristica*, in ENPDEP, 1967, **17**, 2, Roma.

Dal Monte A., Faina M., Leonardi L. M., *Esperimenti di fisiologia e biomeccanica in motonautica «Telecardiografia e teleaccelerometria in imbarcazioni di formula 1-3000 cc»*, Documenti Scuola dello Sport (SDS), Raccolta di esperimenti, 1981-83, Roma.

Dal Monte A., Faina M. *et al.*, *Esperimenti di fisiologia e biomeccanica su auto da rally. «Teleaccelerometria, frequenza critica di fusione centrale retinica agli stimoli luminosi intermittenti e lattacidemia in piloti di auto da rally, durante una competizione ufficiale*, Documenti Scuola dello Sport (SDS), Raccolta di esperimenti, 1981-83, Roma.

Dal Monte A., Faina M. *et al.*, *Esperimenti di fisiologia e biomeccanica in automobilismo. «Telecardiografia, teleaccelerometria, frequenza critica di funzione centrale retinica agli stimoli luminosi e lattacidemia in piloti di auto di formula Abarth»*. Documenti SDS, Raccolta esperimenti, 1981-83, Roma.

Dal Monte A., Fiorani R., *Sull'impegno fisiologico del guidatore in vetture con trasmissione normale e con trasmissione semi-automatica*, Ist. Med. Sport, Ist. Sperimentale Auto e Motori, 1983, Roma.

Dal Monte A., Gallozzi C. *et al.*, *Rilievo di parametri biomeccanici e fisiologici su equipaggio di imbarcazione offshore*, in corso di stampa.

Lomonaco T., Scano A., Lalli G., *Medicina aeronautica ed elementi di medicina spaziale*, I, 1959; II, 1961; III, 1965, Regionale Ed., Roma.

Magid E. B., Coermann R. R., *Human Response to Vibration, in Human Factors in Tecnology*, 1963, Mc Graw-Hill, New York.

Modugno G. C., Santillo C., *Boll. Oculist.*, 1968, **47**, 849.

Nickerson J. L., Coermann R., *AMRL. T. Rep.*, 1962, **62**, 8.

Nixon C. W., Simmer H. C., *Aerospace Med. Res. Lab. T. Rep.*, june 1963, 63.

Squire R. D., Jensen R. E., *et al.*, *Electroencephalografic Changes in Human Subjects during Black-out Produced by Positive Acceleration*, 1964, U. S. Naval Development. Center.

Venerando A., Dal Monte A., *Gazzetta Sanit.*, 1966, **37**, n. 4/5.

ANTONIO DAL MONTE

SPRUE

F. *sprue.* - I. *sprue.* - T. *Sprue.* - S. *esprue.*

SOMMARIO

Definizione

La sprue è una malattia caratterizzata da diarrea e malassorbimento, causata, nel caso della s. non tropicale, o nostrana, o malattia di Gee-Herter, da intolleranza al glutine (V. GEE E HERTER, MALATTIA DI); nel caso della s. tropicale, invece, da fattori tuttora non ben definiti.

Sprue tropicale

Sebbene la s. tropicale fosse apparentemente nota ai medici indiani da lunghissimo tempo, la prima descrizione della malattia pervenuta in occidente è dovuta a Hillary che, intorno alla metà del XVIII sec., osservò la malattia nelle isole Barbados.

L'affezione si definisce tropicale poiché le regioni geografiche dove la malattia viene più comunemente contratta sono appunto comprese tra i due tropici. La s. tropicale è endemica nel Centro America, nelle isole dei Caraibi, nelle grandi isole del Pacifico equatoriale, nel Sud-Est Asiatico, nella penisola indiana e in Medio Oriente; in Africa la malattia sembra essere poco comune.

La malattia può colpire persone che vivono in paesi tropicali dopo settimane, mesi o anni di permanenza, anche se più frequentemente si manifesta tra il 1° e il 2° anno, e può avere carattere sporadico o epidemico. Ambedue i sessi sono colpiti con pari frequenza, i bambini meno frequentemente degli adulti. La s. tropicale può persistere anche dopo il ritorno in climi temperati e in qualche caso può addirittura manifestarsi per la prima volta dopo aver lasciato le aree tropicali.

La prevalenza della malattia non è nota, neppure per singole aree geografiche, soprattutto per le difficoltà nel porre correttamente la diagnosi, considerata la grande incidenza di malattie a carico dell'apparato gastrointestinale che si osservano nei medesimi paesi. Per lungo tempo si è ritenuto che la s. tropicale fosse appannaggio principalmente o esclusivamente di europei o nord-americani che vivevano in aree di endemia, ma è oggi noto che la malattia è frequente tra gli indigeni di tali aree, dal momento che è legata a bassi livelli socioeconomici e a condizioni di scarsa igiene. Inoltre è stato documentato che i casi francamente sintomatici non sono che la punta di un iceberg essendo dimostrabile in aree di endemia che un gran numero di persone presenta lesioni intestinali suggestive di s. tropicale senza alcuna sintomatologia clinica.

Etiologia

L'etiologia della s. non è ancora ben chiarita, ma sono state prese in considerazione varie cause, che possono riassumersi in 2 categorie: *a*) nutrizionali, per effetto di deficienza di fattori nutritivi o per effetto di tossine contenute negli alimenti; *b*) infettive, per colonizzazione dell'intestino tenue da parte di microrganismi o per la presenza di tossine da essi prodotte.

Aspetti clinici ed epidemiologici suggeriscono fortemente l'etiologia infettiva; infatti la s. tropicale: 1) può essere acquisita da visitatori di aree endemiche; 2) può occorrere in forma epidemica in aree di endemia; 3) ha un picco stagionale e, soprattutto (4) risente positivamente del trattamento con antibiotici o sulfamidici.

Nonostante queste evidenze indirette non è stato possibile coltivare o visualizzare, anche con metodiche sofisticate, alcun agente infettivo comune. Nelle persone con s. tropicale è però documentabile un ritardato transito a livello di intestino tenue e una contaminazione cronica di esso da parte di batteri coliformi. Questi batteri non hanno proprietà invasive, ma producono due sostanze potenzialmente dannose per la mucosa intestinale: *a*) etanolo; *b*) una tossina elaborata in due forme, una di alto peso molecolare, termolabile e una di basso peso molecolare, termostabile. L'etanolo, uno dei principali prodotti della fermentazione indotta da coliformi, induce difetti di trasporto intestinale; esso è rinvenibile nell'aspirato digiunale di larga parte dei pazienti con s. tropicale. La tossina, nelle sue due forme, induce secrezione acquosa a livello intestinale e, soprattutto la frazione termolabile, danneggia il trasporto di alcuni soluti come glicoso e xiloso; in alcuni modelli animali, quali ratto e maialino neonato, la tossina può provocare cambiamenti nella normale morfologia intestinale. Va rilevato che il materiale genetico che sovrintende alla sintesi delle tossine è sotto forma plasmidica e può essere quindi trasmesso ad altri batteri.

Sebbene i fattori infettivi possano da soli essere agenti etiologici validi, altri elementi probabilmente svolgono un ruolo importante nell'insorgere e perpetuarsi della malattia; particolarmente importanti appaiono i fattori dietetici quali il tipo di lipidi prevalenti nella dieta e le carenze vitaminiche, soprattutto di ac. folico, che si instaurano a seguito della malattia stessa.

Segni e sintomi

La s. tropicale esordisce nel 90% dei casi con diarrea variamente associata a quel corteo sintomatologico, quale distensione dell'addome, borborigmi, dolori addominali crampiformi, che, pur tipici della malattia, sono comuni a un gran numero di affezioni intestinali. Frequentemente, inoltre, si associano sintomi generali aspecifici, quali malessere, astenia, febbre, nausea. I visitatori che acquisiscono la malattia ai tropici, usualmente ricordano con precisione i tempi di esordio della sintomatologia acuta, poi evoluta in senso cronico, mentre ciò è difficilmente riscontrabile negli indigeni di aree endemiche, nei quali disturbi gastrointestinali di varia entità sono frequenti durante tutto il corso della vita. La sintomatologia cronica è lentamente ingravescente. In un'elevata percentuale di casi si osserva lo sviluppo di intolleranza al lattoso e compaiono sintomi legati allo scarso assorbimento di fattori nutritivi. La deficienza di ac. folico è la causa delle manifestazioni più evidenti che si osservano a seguito del malassorbimento: anoressia, glossiti, stomatiti e anemia. La perdita di peso è secondaria sia alla diarrea che alla anoressia. Manifestazioni legate a deficit di Vit. B_{12}, neurologiche in particolare, sono invece rare così come le manifestazioni emorragiche da ipovitaminosi K.

Ovviamente questi dati sono indicativi poiché la gravità della sintomatologia varia grandemente a seconda delle condizioni generali delle persone colpite, all'esordio della malattia. Soggetti in buone condizioni di salute e di nutrizione, usualmente visitatori di aree tropicali, presentano i sintomi di deficit vitaminico più tardi e in forma più attenuata, mentre persone già defedate all'esordio della malattia possono presentare in tempi relativamente brevi perdita della visione notturna, iperpigmentazione cutanea, edemi e perdite di peso, talora rilevanti.

Variazioni nella sintomatologia sono infine legate, in modo più o meno accentuato, all'area geografica in cui la malattia è stata acquisita. Questo può dipendere sia da fattori esterni, quali diversa definizione del disordine, dif-

Digitized by Google

ferenti requisiti clinici per porre la diagnosi o ancora diverso stadio in cui la malattia viene diagnosticata, sia da una reale differenza del quadro morboso, legata forse alla colonizzazione intestinale da parte di microrganismi diversi oppure a differenti regimi dietetici.

Diagnosi
In caso di esordio acuto della s. tropicale vanno considerate per la diagnosi differenziale etiologie batteriche e parassitarie comuni nelle zone tropicali, di cui la più importante è l'infezione da *Giardia lamblia*. Altre parassitosi, quali quelle da *Strongyloides stercoralis*, *Capillaria filippensis*, coccidia, o in caso di feci con muco e sangue quella da ameba, vanno escluse con opportuni esami. Il malassorbimento dovrebbe essere confermato dalla presenza di steatorrea, dal test allo xiloso e dalla dimostrazione della carenza nel siero di ac. folico, Vit. B_{12} e ferro. Contrariamente a quanto accade nel morbo celiaco, la carenza di Vit. D è usualmente molto modesta.

Un esame radiologico dell'apparato digerente può mettere in evidenza un ispessimento delle pliche mucose e una dilatazione dell'intestino tenue, alterazioni che non sono però patognomoniche della malattia e quindi di scarsa utilità ai fini di una diagnosi differenziale; questa indagine permette d'altro canto di escludere altri disordini del tubo digerente, quale, ad es., l'enterite regionale.

La biopsia intestinale riveste anch'essa un'importanza diagnostica relativa ma è utile per escludere il morbo celiaco, o malattie infiltrative della sottomucosa quali linfoma intestinale o la malattia di Whipple. In realtà il reperto istologico è simile a quello riscontrabile nel morbo celiaco, ma usualmente meno grave. Si osserva un'atrofia dei villi intestinali, di intensità variabile, associata alla presenza di cellule infiammatorie al di sotto dell'epitelio colpito.

Da alcuni AA. è stato proposto che il reperto di s. tropicale possa differenziarsi da quello di morbo celiaco sulla base di un maggior numero di eosinofili tra le cellule infiammatorie a livello di lamina propria e una più frequente estensione del processo patologico all'ileo. Inoltre, la membrana basale, che appare ispessita alla microscopia ottica, non presenta alterazioni alla microscopia elettronica, ma presenta un contorno di materiale denso, tipo collagene, composto, secondo alcuni, da complessi antigene-anticorpo. Infine, a complicare ulteriormente l'interpretazione del risultato dell'esame istologico, che, come si è visto, non è conclusivo per la diagnosi, si aggiunge il fatto che in soggetti di controllo che vivono ai tropici l'esame del prelievo bioptico intestinale può presentare un'ampia gamma di variazioni rispetto alla norma.

La diagnosi di s. tropicale viene quindi posta, in presenza di sintomatologia compatibile, per esclusione di altre patologie che possono dare analoghi quadri sindromici. La conferma dell'esattezza della diagnosi viene successivamente data dalla risposta positiva alla terapia.

Terapia
La terapia della s. tropicale si basa sulla somministrazione di farmaci antibatterici ad ampio spettro e sulla correzione delle carenze vitaminiche. Tra i farmaci antibatterici utilizzati nella terapia della malattia il più efficace appare essere la tetraciclina; buoni risultati sono stati ottenuti con i sulfamidici, mentre l'eritromicina si è rivelata del tutto inefficace. Altri antibiotici non sono stati utilizzati in un numero di pazienti sufficiente per poterne valutare la reale efficacia rispetto alla tetraciclina, che, oltre a una buona tollerabilità, presenta il vantaggio di essere estremamente economica e disponibile ovunque.

Lo schema posologico è quindi il seguente: 250 mg di tetraciclina, 4 volte al giorno per 1 mese e quindi 2 volte al giorno per ulteriori 5 mesi.

Per ciò che riguarda il supporto vitaminico è consigliabile la somministrazione quotidiana *per os* di 5 mg di ac. folico e la somministrazione mensile per via i. m. di 1000 μg di Vit. B_{12}, terapie che vanno protratte per 6 mesi.

Cenni sulla sprue non tropicale
La s. non tropicale probabilmente rappresenta nell'adulto il corrispettivo del morbo celiaco nel bambino. Anch'essa, infatti, è caratterizzata da intolleranza al glutine, che si manifesta con malassorbimento e anormalità di struttura intestinale.

L'incidenza della malattia nella popolazione non è nota per la grande variabilità individuale nella gravità della affezione. Tra i due sessi, le donne appaiono più frequentemente colpite, con un rapporto di circa 2 : 1.

La s. non tropicale appare avere carattere ereditario, per cui è stato proposto che possa essere trasmessa attraverso un gene dominante a penetranza incompleta. I pazienti presentano in un'elevata percentuale di casi l'antigene di istocompatibilità HLA-B8. La dieta priva di glutine è risolutiva nella maggior parte dei pazienti.

Bibliografia
Brunser O. *et al.*, *Gastroenterology*, 1970, **58**, 655.
Guerra R. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1965, **63**, 619.
Klipstein F. A., *Scand. J. Gastroenterol.*, 1970, Suppl. **6**, 93.
Klipstein F. A., *Gastroenterology*, 1981, **80**, 590.
Klipstein F. A. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1973, **79**, 632.
Klipstein F. A. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1975, **56**, 799.
Lindenbaum J. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1966, **65**, 1201.
Moon H. W. *et al.*, *Am. J. Vet. Res.*, 1970, **31**, 103.
Trier J. S., *Gastroenterology*, 1978, **75**, 307.
Yammamoto T. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1984, **150**, 688.

ANTONIO VOLPI

SPUTO

F. *crachat.* - I. *sputum.* - T. *Sputum.* - S. *esputo.*

Il termine *sputo*, talora usato nell'accezione comune con significato differenziato da quello di espettorato (attribuendo allo s. un maggiore contenuto in saliva che in secrezioni di origine tracheobronchiale) rappresenta, in realtà, un sinonimo di *espettorato* ed è spesso a esso preferito (come nel caso degli AA. di lingua inglese). V. ESPETTORATO (VI, 306). V. anche: RESPIRATORIO APPARATO, *meccanismi di difesa specifici e aspecifici.*

RED.

SQUAMA

F. *squame.* - I. *scale.* - T. *Schuppe.* - S. *escama.*

Nel normale processo di cheratogenesi, l'eliminazione di squame (cheratiniche, eleidiniche, cheratoeleidiniche) è di solito impercettibile. In condizioni patologiche, per fenomeni *discheratosici*, dovuti a cause diverse, si possono realizzare quadri clinici caratterizzati o da un ispessimento dello strato corneo, che viene a costituire masse coerenti più o meno saldamente aderenti ai piani sottostanti (*cheratodermia*, *ipercheratosi* in senso clinico), ovvero dalla formazione di s., cioè di lamelle cornee di vario spessore, che, con maggiore o minore facilità, tendono a separarsi tra di loro e a staccarsi in gruppi (*desquamazione*). Questi due tipi fondamentali di alterazione della cheratogenesi, tuttavia, non sono sempre nettamente distinti e possono trovarsi combinati. Sebbene s. possano

Fig. 1. S. pitiriasiche furfuracee. (*Da Panconesi*).

formarsi per una deviazione solo quantitativa, in eccesso, della cheratinizzazione (*ipercheratinosi*, *ipereleidinosi*), l'anomalia che più frequentemente le produce consiste in un'iperdisplasia delle cellule dello strato corneo, che conservano il nucleo (*para-* e *iperparacheratosi*, e soprattutto *para-* e *iperparaeleidinosi*), mentre corrispondentemente si ha riduzione o scomparsa dello strato granuloso. Spesso, anche nelle dermatosi nelle quali la formazione di s. è apparentemente primitiva, il malpighiano (al cui metabolismo soprattutto protidico è legata la cheratogenesi) presenta visibili alterazioni (*acantosi*, *iperacantosi*, edema, aumento delle cariocinesi, etc.). Viceversa, nel derma è più facile riscontrare note infiammatorie di varia entità quando le s. rappresentano un sintomo associato, secondario o residuale (dermatosi eritematosquamose, papulosquamose, etc.). Alle cellule più o meno regolarmente cheratinizzate si può mescolare una scarsa quantità di essudato, generalmente sieroso, che, se apprezzabile clinicamente, trasforma le s. in squamocroste. In rapporto a grandezza, forma, spessore, colore, modo di disporsi e di aderire, etc., le s. si presentano sotto aspetti molto vari, che tuttavia possono raggrupparsi in alcuni tipi fondamentali, ricorrenti nella tassonomia morfologica delle dermatosi squamose. La *s. pitiriasica* è rappresentata da una laminetta bianco-grigiastra minuta e sottile, facilmente distaccabile e pertanto causa di desquamazione spontanea anche abbondante, minutissima, farinosa (come nella *xerodermia*) o simile a crusca (*furfuracea*) (fig. 1), quale si riscontra, ad es., nella comune *pitiriasi secca* del cuoio capelluto. Nelle varie localizzazioni della *pitiriasi steatoide* le piccole s. sono invece agglutinate, giallicce, di aspetto grassoso (essudazione), mentre in altre forme di *pitiriasi* (*versicolore*, *rosea di Gibert*) sono più aderenti e spesso non si mettono in evidenza se non con il raschiamento. La *s. psoriasiforme* (v. PSORIASI, fig. 6) è un poco più grande e costituisce generalmente ammassi più o meno spessi di colorito biancastro, talora micaceo, argentino (in parte per contenuto di aria tra le stratificazioni), friabili, dai quali le s. si distaccano col grattamento in piccoli grumi. S. alquanto più grandi, sottili e trasparenti sono dette *lamellari*; *foliacee* se di estensione più notevole e sempre relativamente sottili (come nel *pemfigo foliaceo*, nelle *eritrodermie esfoliative*). La s. *ittiosica* è rappresentata da lamine di dimensioni, spessore e colore diversissimi, aderenti al piano sottostante per la parte centrale. Altro tipo di s. è quella *a fittone*, che si riscontra nel *lupus eritematoso sistemico*, nelle *cheratosi senili*, etc.

ALDO BACCAREDDA-BOY

STAFFA: v. ORECCHIO (X, 1791).

STAFILOCOCCIE

F. *staphylococcie*. - I. *staphylococcosis*. - T. *Staphylokokkeninfektionen*. - S. *estafilococias*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Le stafilococcie sono infezioni assai frequenti, spesso a carattere suppurativo, che si manifestano con quadri clinici estremamente diversi a seconda delle caratteristiche del microrganismo infettante, dello stato immunitario organico e soprattutto della localizzazione del processo morboso.

Le malattie stafilococciche comprendono: sepsi ed endocarditi, infezioni cutanee e sottocutanee (foruncolo, antrace, follicolite, ascesso sottocutaneo, dermatite esfoliativa), infezioni osteoarticolari (osteomielite, artrite settica), infezioni pleuropolmonari (polmoniti, empiema), meningiti, infezioni urinarie, enteriti e tossinfezioni alimentari, shock tossico e altre localizzazioni. Gli ascessi metastatici, che possono localizzarsi in qualsiasi organo, conferiscono aspetti particolari al quadro clinico della malattia.

Etiopatogenesi

Le s. sono provocate nella grande maggioranza dei casi da *Staphylococcus aureus* e saltuariamente, con particolare riguardo ad alcune forme cliniche (infezioni urinarie, endocarditi subacute, infezioni di protesi valvolari cardiache, di protesi vascolari, di protesi articolari, di *shunts* arterovenosi e neurochirurgici), anche da *Staphylococcus epidermidis* e da *Staphylococcus saprophyticus*. Le caratteristiche di questi microrganismi sono riferite alla voce STAPHYLOCOCCUS GENERE.

Lo stafilococco può provocare due tipi di malattie: le forme invasive e quelle tossiche.

Condizione necessaria per la comparsa di una s. invasiva è che il microrganismo colonizzi nei tessuti, vi sopravviva e si moltiplichi; la presenza di una flora batterica residente e le difese aspecifiche di superficie possono ostacolare la sua colonizzazione. La caratteristica fondamentale delle s. invasive è la tendenza a formare ascessi superficiali o profondi, che costituiscono delle vere colture batteriche *in vivo*, dalle quali saltuariamente, periodicamente o continuativamente lo stafilococco può passare nel torrente circolatorio, provocando una fugace batteriemia o una sepsi (v. SETTICEMIE), che spesso si accompagna alla formazione di ascessi metastatici multipli (setticopioemia). Qualunque sia il valore da attribuire alla capacità patogena del microrganismo, grande importanza spetta ai meccanismi difensivi organici, anche se le moda-

Digitized by Google

lità con cui interviene l'immunità antistafilococcica non sono ancora del tutto chiarite. Sono stati dimostrati anticorpi contro numerosi antigeni della parete cellulare del microrganismo e contro la maggior parte delle sostanze extracellulari da esso prodotte, ma la loro azione protettiva è dubbia, come pure assai controverso è il ruolo dell'immunità cellulomediata. L'unico dato inequivocabile è la fondamentale importanza della risposta fagocitaria; ogni fattore capace di frenare questa risposta può aggravare il quadro morboso e sotto questo aspetto va tenuta presente l'attività antifagocitaria della proteina A, costituente specifico della parete cellulare di *Staphylococcus aureus*.

Numerose condizioni organiche possono favorire l'insorgenza d'una s.; fra esse ricordiamo: l'età (prima infanzia), la concomitanza di altre malattie infettive (influenza, morbillo) o non infettive (emopatie, neoplasie, diabete mellito, cirrosi epatica, etc.), l'introduzione di droghe per via venosa, fattori iatrogeni (trattamenti immunodepressori, applicazione di protesi chirurgiche, introduzione di cateteri, etc.).

Oltre alle malattie invasive lo stafilococco può provocare malattie tossinomediate, fra le quali l'intossicazione alimentare da cibi contenenti enterotossine stafilococciche preformate, lo shock tossico e varie sindromi cutanee localizzate (impetigine bollosa) o diffuse (malattia esfoliativa diffusa, eruzione scarlattiniforme) in relazione alla capacità del microrganismo di produrre tossine esfoliative.

Epidemiologia

Le infezioni stafilococciche hanno avuto la massima frequenza negli anni '50 per la grande diffusione dei ceppi antibioticoresistenti. Dopo l'avvento delle penicilline penicillinasiresistenti e delle cefalosporine il ruolo dello stafilococco sembrò ridimensionato, ma attualmente la patologia stafilococcica è nuovamente in aumento per il diffondersi dei ceppi cosiddetti «meticillinoresistenti».

Il principale serbatoio dello stafilococco è l'uomo malato o portatore sano. Stafilococchi coagulasipositivi e coagulasinegativi sono presenti con notevole frequenza in vari distretti organici (cute, perineo, bronchi, apparato digerente, etc.), ma soprattutto nelle narici. L'importanza epidemiologica dei portatori di stafilococchi coagulasipositivi è evidente, potendo tali microrganismi acquisire capacità invasive e determinare l'insorgenza di processi infettivi a carico dello stesso portatore o di soggetti viventi nel suo ambiente. Notevole importanza spetta ai disseminatori di ceppi antibioticoresistenti, particolarmente frequenti fra i malati ricoverati in ospedale e fra il personale di assistenza. D'altra parte, ripetutamente, è stata sottolineata la presenza di stafilococchi nell'aria, nella polvere dei pavimenti e delle coperte, nelle sale di degenza e nelle stesse camere operatorie. A questi dati corrisponde l'osservazione di preoccupanti epidemie ospedaliere, soprattutto nei centri per l'assistenza degli immaturi, nei reparti di maternità, di rianimazione, di chirurgia. In ogni episodio di diffusione nosocomiale è quasi sempre implicato un unico tipo fagico di stafilococco, il quale, oltre che dai focolai infiammatori, viene isolato anche dal naso di pazienti e del personale di assistenza, dall'ambiente e spesso anche da apparecchiature mediche. Purtroppo, in una notevole percentuale di casi si tratta di ceppi poliantibioticoresistenti.

Sepsi ed endocarditi

Lo stafilococco è uno dei principali agenti etiologici di sepsi. Nella maggior parte dei casi la porta d'entrata è una lesione cutanea superficiale, altre volte un'otite, un'infezione della mucosa orofaringea o delle vie respiratorie, ma non di rado essa è indeterminabile. Forme particolari si hanno dopo interventi di neuro- o cardiochirurgia, specie con introduzione di valvole artificiali. Lo stafilococco si annida a livello delle suture operatorie o, più spesso, colonizza la nuova valvola, determinando gittate batteriemiche recidivanti; in questi casi l'agente causale è spesso uno stafilococco coagulasinegativo.

Il quadro clinico è quello abituale delle sepsi (v. SETTICEMIE). Si possono avere una forma di sepsi pura senza localizzazioni metastatiche e una forma setticopioemica nella quale il quadro è dominato dalle localizzazioni secondarie.

Lo stafilococco è responsabile anche del 20-30% dei casi di endocardite infettiva. Il quadro clinico è quello classico (v. ENDOCARDITI, *endocardite batterica acuta*, V, 1911), ma meritano di essere ricordate due forme particolari:

a) l'*endocardite dei tossicodipendenti*;
b) l'*endocardite su protesi valvolari*.

L'endocardite dei tossicodipendenti è provocata da *S. aureus* nella grande maggioranza dei casi (65% circa), mentre gli stafilococchi coagulasinegativi sono implicati in meno del 5% dei casi. Queste endocarditi si impiantano quasi sempre su un cuore precedentemente sano e, nella grande maggioranza dei casi, provocano un focolaio tricuspidale. Si pensa che il ripetuto «bombardamento» di materiale estraneo sul cuore, porti, a lungo andare, a un danno endocardico che faciliterebbe l'impianto del microrganismo; si spiegherebbe così perché l'endocardite si manifesti abitualmente dopo lungo tempo dall'assunzione della droga. La sintomatologia è generalmente quella di un'endocardite acuta, ma la compromissione cardiaca destra è difficilmente apprezzabile e raramente si ascoltano soffi. Il fenomeno più caratteristico è rappresentato dalle embolie polmonari settiche (Julander *et al.*, 1983), le quali provocano infiltrati multipli che possono escavarsi (ascessi, bolle), spesso con reazioni pleuriche. L'ecocardiografia rivela spesso la presenza delle caratteristiche vegetazioni endocardiche. La prognosi è strettamente legata al tempestivo inizio di un adeguato trattamento antibiotico.

Le endocarditi su protesi valvolari sono sempre molto gravi e presentano una letalità superiore al 50%. Si distinguono le forme precoci, che iniziano entro 60 giorni dall'intervento, e quelle tardive; mentre le prime riconoscono frequentemente un'etiologia stafilococcica, specie da *S. epidermidis*, le seconde sono prevalentemente legate ad altre cause (*Streptococcus viridans*). Prima dell'inizio dell'endocardite si nota spesso la comparsa di un'infezione della ferita sternale; la porta d'entrata può essere la diretta inoculazione chirurgica, una mediastinite associata, l'infezione di un catetere di perfusione. La sintomatologia non differisce da quella delle altre endocarditi infettive; l'ecocardiografia è priva di valore diagnostico.

Stafilococcie pleuropolmonari

Sotto il profilo patogenetico si distinguono due eventualità:

a) *forme ematogene*, che si manifestano nel corso di una setticopioemia o di una semplice batteriemia, dovute ad arresto di emboli batterici nei capillari polmonari con costituzione di piccoli infarti settici che vanno rapidamente incontro a suppurazione (foruncolosi polmonare; v. POLMONITI, XII, 628);

b) *forme aerogene*, nelle quali lo stafilococco raggiunge il parenchima polmonare per via inalatoria: si osservano soprattutto nel neonato, nel lattante, nei soggetti defedati o colpiti da gravi malattie sistemiche, negli operati, in corso di alcune malattie virali (influenza, morbillo, etc.).

Le prime hanno una sintomatologia poco evidente, che si inserisce in quella generale della setticopioemia. Le seconde possono manifestarsi con una grande varietà di

aspetti clinici (v. POLMONITI). La forma più grave è la cosiddetta «polmonite fulminante», a notevole impronta tossiemica, che si osserva prevalentemente nel neonato e nel lattante oppure anche nell'adulto per associazione dello stafilococco con i virus influenzali, specialmente di tipo A (v. POLMONITI, XII, 629). Frequente è la tendenza all'evoluzione suppurativa, con possibile formazione di cavità ascessuali, di varia sede e grandezza, che si manifestano con tosse insistente accompagnata da espettorato purulento, spesso misto a sangue. L'evoluzione radiologica è prolungata e mutevole per la variabilità delle opacità parenchimali e delle eventuali immagini pleuriche e per la costituzione di bolle più o meno voluminose nelle quali livelli liquidi compaiono e scompaiono, mentre i contorni assumono aspetto diverso da un giorno all'altro. Si può pertanto avere una *pneumopatia bollosa* con bolle multiple raggruppate in un segmento o lobo, che tendono ad aumentare di volume. Generalmente il quadro è solo radiologico, ma talora le bolle hanno andamento espansivo determinando fenomeni compressivi o rompendosi nel cavo pleurico (piopneumotorace) (v. POLMONITI, XII, 662).

Stafilococcie cutanee e sottocutanee

Le localizzazioni cutanee sono le più comuni manifestazioni dell'infezione stafilococcica. Esse possono impiantarsi su precedenti lesioni (macerazioni cutanee del neonato e del lattante, cicatrice ombelicale, ferite, decubiti, ustioni, etc.) o su cute integra. Possono interessare l'apparato pilosebaceo (follicoliti, acne pustolosa, foruncolo, antrace), le ciglia (orzaiolo), le ghiandole sudoripare (poriti, periporiti, idrosadeniti), le zone periungueali (patereccı). Anche le forme sottocutanee possono assumere aspetti vari (gomme del lattante, ascessi sottocutanei, flemmoni, etc.). Nella maggior parte dei casi, le s. cutanee e sottocutanee restano circoscritte, ma possono assumere notevole gravità quando determinano una necrosi estesa dei tessuti; in particolare, tendenza molto invasiva hanno le s. della faccia, che possono indurre celluliti diffuse e flebiti estese, spesso con interessamento del seno cavernoso.

Oltre alle manifestazioni dovute a diretta azione del germe, lo stafilococco può causare manifestazioni cutanee con meccanismo tossico: *impetigo bollosa*, malattia esfoliativa diffusa, eruzione scarlattiniforme. L'*impetigo bollosa* è caratterizzata da una lesione superficiale consistente in una bolla isolata su pelle apparentemente normale; la bolla è flaccida, contiene liquido giallastro e facilmente si rompe per piccoli traumi; sedi elettive sono il collo e le ascelle. La *malattia esfoliativa diffusa* comprende la *malattia di Ritter* o *pemphygus neonatorum* e la forma tossinfettiva della *sindrome di Lyell* (necrolisi tossica epidermica) (v. LYELL, SINDROME DI, e in particolare la fig. 1), che si osserva nel bambino e raramente nell'adulto immunocompromesso. In ogni caso la malattia esfoliativa diffusa comincia con un'eritrodermia, cui segue entro 1-3 giorni la comparsa di bolle diffuse e di aree di esfoliazione più o meno estese. Rapidamente le aree esfoliate si disseccano e si formano sottili croste. Ulcerazioni, fissurazioni e croste si formano su vaste zone cutanee, specialmente attorno agli occhi e alla bocca con interessamento della congiuntiva e della mucosa orale ed eventuale estensione al laringe e ai bronchi; possono essere interessate anche le zone che circondano gli orifizi anale, uretrale e vaginale. Il paziente è spesso febbrile e i bambini piccoli presentano notevole irritabilità e segni di disidratazione; talora è presente un grave stato tossico generale. In fase avanzata si ha desquamazione di grandi lembi cutanei e di solito la malattia risolve in 15-30 giorni. L'*eruzione scarlattiniforme generalizzata* è caratterizzata da febbre, eritema cutaneo diffuso e altri sintomi e segni similscarlattinosi, in assenza di enantema e lingua a fragola; la malattia si conclude in 10 giorni circa con desquamazione dell'intera superficie cutanea.

V. anche: FORUNCOLO E ANTRACE (VI, 1849); IMPETIGINE (VII, 1683); LYELL, SINDROME DI (VIII, 2477); PATERECCIO (XI, 1296); RITTER, ERITRODERMIA DI (XIII, 1589), etc.

Stafilococcie osteoarticolari

Le s. ossee possono essere dovute a diretto impianto del microrganismo in seguito a trauma, a intervento operatorio, a infezione delle parti molli adiacenti, ma le due forme più importanti, entrambe ematogene, sono le osteoartriti del neonato e del lattante e le osteomieliti, acute e croniche del giovanetto (v. anche: ARTRITI; OSTEOMIELITI). Nel complesso, *S. aureus* è responsabile dell'80-90% circa delle infezioni ossee ematogene (Morrey e Peterson, 1975). Fra le localizzazioni rare va ricordata la *spondilite*, descritta specialmente nei tossicodipendenti, che interessa più spesso la colonna lombare, ma che può essere causata anche da batteri gramnegativi (Sapico e Montgomerie, 1980). Gli stafilococchi coagulasinegativi causano spesso infezioni di protesi articolari. *S. epidermidis* è responsabile di più del 50% delle infezioni che insorgono dopo sostituzione totale del ginocchio e del 35% circa di quelle che si manifestano dopo sostituzione femorale. L'infezione si palesa spesso settimane o mesi dopo l'intervento ed è caratterizzata da dolore articolare persistente o ricorrente e febbre; infezioni latenti possono manifestarsi mesi o anni dopo l'intervento, con dolori e senza segni di flogosi.

Stafilococcie dell'apparato digerente

Le forme più importanti sono l'intossicazione alimentare (v. ALIMENTI, *tossinfezioni alimentari*, I, 1245) e l'enterocolite (v. ENTERITI ED ENTEROCOLITI).

L'intossicazione alimentare è una sindrome gastroenterica acuta provocata dall'ingestione di alimenti contaminati dalle enterotossine stafilococciche, che, essendo termostabili, resistono alla cottura. L'inquinamento del cibo avviene di solito per opera di portatori durante le sue manipolazioni, ma può avvenire anche a causa degli utensili usati e, nel caso del latte, può derivare da una mastite dell'animale di provenienza. Oltre al latte, cibi spesso coinvolti sono la crema, i formaggi, la carne, i gelati, il prosciutto, etc. La sintomatologia, che si manifesta dopo un brevissimo periodo di incubazione (1-6 h), è caratterizzata da nausea, vomito, malessere profondo, sudorazione fredda, ptialismo, cefalea e spesso diarrea; solo nel 15% dei casi si ha modesta elevazione termica. L'evoluzione è quasi sempre rapidamente favorevole.

L'enterocolite è dovuta a diretta localizzazione intestinale del microrganismo e può essere favorita da diversi fattori (arteriosclerosi addominale, stati subocclusivi, stato postoperatorio, trattamenti antibiotici, etc.). Il quadro clinico è caratterizzato da dolori addominali crampiformi, febbre, vomito, diarrea con feci liquide contenenti leucociti e talora sangue.

Altre localizzazioni

Fra le altre forme vanno menzionate le s. neuromeningee e le s. urogenitali.

Le più importanti *s. neuromeningee* sono: la meningite, l'ascesso del cervello, cervelletto e midollo e l'ascesso epidurale.

La frequenza della meningite stafilococcica oscilla fra lo 0,5 e il 6% di tutte le meningiti purulente. Il microrganismo può raggiungere le meningi per varie vie: infezioni viciniori (ad es., forme otogene), infezioni cutanee della faccia con tromboflebite del seno cavernoso, interventi di neurochirurgia, specialmente con applicazione di valvole artificiali, spondiliti, puntura lombare o anestesia rachidea, etc. Il quadro clinico è quello classico delle meningiti a liquor torbido.

Fra le *s. urogenitali* la forma più importante è la pielonefrite, ma si possono avere anche il grande ascesso renale circoscritto (pionefrite), il flemmone della capsula perirenale (perinefrite) oppure banali cistiti e cistopieliti; queste ultime sono causate spesso da *S. epidermidis* e *S. saprophyticus*, che, secondo alcuni (Wallmark *et al.*, 1978), sarebbe, in ordine di frequenza, il secondo agente causale di infezioni urinarie dopo *E. coli*, specialmente nelle donne sessualmente attive (Latham *et al.*, 1983).

Fra le altre localizzazioni ricordiamo ancora le otomastoiditi, la mastite, le linfangiti e linfadeniti, gli ascessi solitari o multipli del fegato, della tiroide e delle parotidi, la tromboflebite purulenta, che si osserva prevalentemente nei tossicodipendenti, etc.

Shock tossico

La prima descrizione risale al 1978, quando Todd *et al.*, osservarono in 7 ragazze di 8-17 anni una sindrome caratterizzata da febbre elevata, *rash* scarlattiniforme, segni neurologici aspecifici e compromissione di vari apparati associata a infezioni varie provocate da stafilococchi appartenenti al I gruppo fagico. Successivamente ne furono riferiti parecchi altri casi, specialmente in giovani donne mestruanti, che facevano uso di assorbenti vaginali («malattia dei tamponi») (Shands *et al.*, 1980). Dopo il 1982 la sindrome fu osservata in soggetti di entrambi i sessi, di tutte le età e di tutte le razze (Reingold *et al.*, 1982). In questi casi è frequente il riscontro di *foci* stafilococcici: lesioni cutanee o sottocutanee, mastite, colonizzazione di ferite, linfadeniti, infezioni polmonari, pleuriche od ossee, vaginiti, etc. I sintomi e segni riscontrati più frequentemente (Toft e Williams, 1982) sono: mialgie (99% dei casi), *rash* eritematoso (99%), febbre (95%), diarrea (90%), caduta della pressione arteriosa sistolica al di sotto di 90 mmHg (88%), cefalea (79%), manifestazioni a carico del cavo orofaringeo (79%), desquamazione cutanea (77%), turbe neurologiche (64%), artralgie (63%), congiuntivite (63%), vaginite (50%).

L'esame delle urine mostra spesso ematuria microscopica e proteinuria, talora associate a piuria e cilindruria; frequentemente si rilevano innalzamento della creatininemia, ipokaliemia e altre turbe elettrolitiche. Il quadro ematologico non è caratteristico; non è raro un lieve aumento della bilirubinemia e dei valori transaminasemici, ma reperti più caratteristici sono la mioglobinemia, la mioglobinuria e l'aumento della CPK, fino a 5 volte rispetto alla norma.

La prognosi è abitualmente favorevole e rari sono i casi letali. La patogenesi è ritenuta esotossinica; verosimilmente un ruolo importante spetta alla produzione della *Toxic Shock Syndrome Toxin (TSST)*, ma potrebbero essere implicate anche le enterotossine C e F o altre sostanze tossiche prodotte dallo stafilococco (v. SHOCK TOSSICO, SINDROME DA).

Diagnosi

I problemi diagnostici variano a seconda delle forme cliniche. In genere l'accertamento si fonda sui criteri batteriologici (emocoltura, coltura del pus, del broncoaspirato, del liquido pleurico, delle urine, delle feci, etc.). Modesta è l'importanza dei dati immunologici per lo scarso significato diagnostico dei vari anticorpi antistafilococcici (antistafilolisine, anticorpi antileucocidina, anticorpi anti-acidi teicoici, etc.). Nell'intossicazione alimentare il criterio fondamentale è l'identificazione delle enterotossine nei residui dell'alimento incriminato mediante *counter*-immunoelettroforesi contro antisieri specifici o altra tecnica immunologica. La malattia esfoliativa diffusa deve essere distinta dalla forma simile attribuita a ipersensibilità a farmaci, che predilige l'adulto; ovviamente ha notevole importanza la ricerca del focolaio stafilococcico di partenza. Molte malattie possono simulare lo shock tossico; la diagnosi di certezza si fonda sull'isolamento dello stafilococco da varie sedi, sulla sua tipizzazione fagica (I gruppo) e sulla sua capacità di produrre la TSST.

Terapia

La scoperta della penicillina fece ritenere che il trattamento delle s. fosse definitivamente risolto, ma le successive esperienze cliniche dimostrarono l'inconsistenza di tali speranze. Il problema fondamentale è rappresentato dall'antibioticoresistenza (v. STAPHYLOCOCCUS GENERE). Pertanto ogni volta che ci si trova di fronte a un'infezione stafilococcica è assolutamente necessario procedere all'isolamento dell'agente causale e all'esecuzione dell'antibiogramma. Attualmente la penicillina G è indicata solo nei rari casi di ceppi sensibili; i farmaci antistafilococcici principali sono le penicilline semisintetiche penicillinasi-resistenti e le cefalosporine. Il capostipite delle penicilline penicillinasiresistenti (dette anche M) è la meticillina, che si somministra per via parenterale, ma attualmente più impiegate sono le isossazolilpenicilline (oxacillina, cloxacillina, dicloxacillina, flucloxacillina), che si possono usare sia *per os* che per via parenterale. La posologia quotidiana varia da 50 a 200 mg/kg. Molto efficaci sono anche alcune cefalosporine, tra le quali la cefalotina e il cefamandolo che si impiegano per via parenterale in dosi fino a 200 mg/kg/*die*.

Alternative sono rappresentate dai macrolidi (eritromicina, josamicina, midecamicina, etc.), dai lincosamidi (lincomicina, clindamicina), dalla rifampicina e, raramente, anche dagli aminoglicosidi, che trovano la loro indicazione soprattutto nei soggetti allergici a tutte le betalattamine. In questi ultimi anni il problema della scelta dell'antibiotico si è notevolmente complicato per il progressivo diffondersi di ceppi resistenti a tutte le betalattamine e alla maggior parte degli altri antibiotici. In questi casi il farmaco più utile è la vancomicina, antibiotico glicopeptidico, attivo sulla maggior parte dei ceppi di *S. aureus* e di *S. epidermidis*, compresi quelli meticillino- o multiresistenti. La resistenza alla vancomicina è rara e si sviluppa lentamente; non esiste resistenza crociata con alcun altro antibiotico. Essa esplica attività battericida e si somministra unicamente per e. v. in dosi di 20-40 mg/kg/*die*, ma va usata con una certa prudenza per la sua tossicità. Attualmente sono disponibili, o stanno per esserlo, altri antibiotici simili alla vancomicina, ma meno tossici (ad es., teicoplanina).

Profilassi

I tentativi di profilassi mediante bonifica dei portatori hanno dato risultati poco soddisfacenti. Le misure principali riguardano la scrupolosa pulizia e disinfezione delle sale di degenza, l'uso di mascherine protettive da parte del personale, l'isolamento dei malati, il controllo periodico del personale mediante coltura del tampone nasale, la limitazione dell'uso degli antibiotici ai casi di reale necessità. La profilassi antibiotica indiscriminata va proscritta; nei neonati si sono ottenuti discreti risultati con l'uso di creme e polveri di esaclorofene sulla cute e sulla ferita ombelicale. Scarsi risultati si sono ottenuti con la profilassi immunitaria e del resto manca tuttora una prova valida dell'efficacia dei vari tipi di vaccino antistafilococcico.

Digitized by Google

Bibliografia
Julander J. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1983, **15**, 257.
Latham R. H., Running K., Stamm W. E., *J.A.M.A.*, 1983, **250**, 3063.
Morrey B. J., Peterson H. A., *Orthop. Clin. North Am.*, 1975, **6**, 935.
Reingold A. L. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1982, **96**, 871.
Sapico J. L., Montgomerie J. F., *Rev. Infect. Dis.*, 1980, **2**, 196.
Shands K. N. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1980, **303**, 1436.
Sorice F., Ortona L., *L'infezione stafilococcica: aspetti batteriologici, clinici e terapeutici*, 1955, ESI, Napoli.
Todd J., *Lancet*, 1978, **2**, 116.
Toft R. N., Williams D. N., *Ann. Intern. Med.*, 1982, **96**, 843.
Wallmark G., Arremark J., Telander B., *J. Infect. Dis.*, 1978, **138**, 791.

FRANCO SORICE

STAFILOMA

[Formato in franc., in epoca rinascim., dal gr. *staphylè* 'grappolo d'uva']. F. *staphylome*. - I. *staphyloma*. - T. *Staphylom*. - S. *estafiloma*.

Si intende con questo termine l'ectasia di una porzione più o meno circoscritta della parete oculare con aumento di superficie e diminuzione corrispondente dello spessore della parete stessa. La presenza di tessuto uveale pigmentato conferisce allo stafiloma quel colorito scuro, bluastro o nero-azzurro, da cui la somiglianza con un chicco di uva. Si distinguono le seguenti forme.

a) *S. corneali*: derivano da ulcera o ferita perforante della cornea e sono costituiti da tessuto cicatriziale alla cui formazione concorre in varia misura anche il tessuto irideo. Lo s. è detto *parziale* quando interessa una porzione limitata e in genere piuttosto periferica della cornea; dicesi *totale* (*totale conico* o *totale sferico*) quando tutto l'ambito corneale è in preda all'ectasia. In questo secondo tipo, stante la grave alterazione cui soggiace per effetto dell'ernia iridea l'angolo della camera anteriore, si sviluppa generalmente un glaucoma secondario che compromette irrimediabilmente la funzione visiva.

b) *S. sclerali*: interessano il segmento anteriore del bulbo in vicinanza del *limbus* (*s. sclerale anteriore*) o la zona equatoriale (*s. equatoriale*). Nella maggior parte dei casi seguono a glaucoma, più raramente a processi di rammollimento della parete (sclerite, compressione da parte di tumori, etc.) o a ferite. Lo s. sclerale anteriore a sua volta va suddiviso in *s. ciliare*, qualora si sviluppi in corrispondenza del corpo ciliare, e *s. intercalare*, qualora interessi primitivamente la zona di confine tra cornea e sclera. Nei casi puri, anche *in vivo* può farsi diagnosi considerando i punti di emergenza dei vasi ciliari anteriori: questi giacciono al margine posteriore dell'ectasia nello s. intercalare, al margine anteriore in quello ciliare.

Gli s. sclerali anteriori ed equatoriali si sviluppano quasi sempre in occhi privi di funzione.

Con il termine di *s. postico di Scarpa* intendesi un'ectasia del polo posteriore del bulbo, diagnosticabile *in vivo* mediante determinazione della refrazione, il cui apice giace temporalmente alla papilla ottica, pressappoco in corrispondenza della fovea centrale. Lo s. postico, a differenza dei vari tipi di ectasia sopra menzionati, è un'ectasia primaria della parete bulbare. È legato a miopia più o meno elevata (v. SCLERA).

FRANCO BRUNA*

STAGNO

F. *étain*. - I. *tin*. - T. *Zinn*. - S. *estaño*.

Elemento chimico appartenente al gruppo IV del sistema periodico (v. ELEMENTI CHIMICI). Simbolo: Sn; n. a. 50; p. a. 118,70; d. (a + 20 °C) 5,75 (*Sn grigio*), 6,55 (*rombico*), 7,31 (*tetragonale*); p. f. + 231,89 °C; p. e. + 2270 °C; stato di ossidazione: + 2, + 4.

È l'elemento che possiede il massimo numero di isotopi stabili, 10, con pesi atomici da 112 a 124.

Proprietà chimiche e usi pratici: lo Sn è un metallo bianco-argenteo a struttura cristallina.

Lo Sn mostra una certa analogia chimica col germanio e col piombo, forma composti bivalenti (*stannosi*) e tetravalenti (*stannici*).

Si trova raramente in natura allo stato libero: il minerale più importante per l'estrazione è il biossido di Sn o *cassiterite*.

Lo Sn è uno dei metalli più noti sin dalla più remota antichità: fu usato, assieme al rame, nella preparazione del bronzo, lega il cui uso appartiene ad antiche civiltà. Lo Sn, per la sua inalterabilità all'aria e per la sua scarsa tossicità, presenta ancor oggi un grande interesse pratico: viene impiegato per ricoprire quei metalli che non sono resistenti all'aria o agli agenti chimici e che trovano impiego per recipienti ove conservare alimenti: la lamiera di ferro ricoperta da uno strato di Sn viene chiamata *latta* ed è usata in larga scala nelle fabbriche di scatolame per conserve. Le pentole e i recipienti in rame hanno il rivestimento interno in Sn. La *stagnola* è una foglia sottilissima di Sn (0,025 mm) e veniva usata per rivestire sostanze alimentari; oggi è stata abbandonata per il suo alto costo ed è sostituita da fogli di alluminio. Lo Sn è usato inoltre nelle leghe a basso punto di fusione (il cosiddetto piombo per saldature è formato da piombo e Sn in parti eguali), negli apparecchi di protesi dentaria, nell'industria degli specchi.

Biochimica. – Schwarz *et al.* (1970) hanno dimostrato che lo Sn è un nutriente essenziale per la crescita del ratto. Il meccanismo dell'attività biochimica dello Sn non è ancora noto. Potrebbe funzionare da catalizzatore per reazioni di ossidoriduzione. Non sono stati descritti difetti biochimici legati a carenza di Sn.

Inquinamento e tossicologia. – Lo Sn è largamente diffuso in natura: è presente nell'aria (da qualche ng a qualche μg/m³, a seconda della vicinanza o meno di fonti inquinanti), nel suolo (da 2 a 200 μg/g), nelle piante, sia marine che terrestri, nei tessuti animali. Lo Sn è pure presente nei tessuti umani (polmoni, osso, fegato, reni) a concentrazioni generalmente inferiori a 1 mg/kg di tessuto fresco. Per il sangue sono stati riportati da vari AA. valori discordanti: da 5 a oltre 100 μg/l, per la maggior parte contenuti nelle cellule. Indubbiamente la concentrazione di Sn nei tessuti è dipendente dalla dieta. I cibi o le bevande (soprattutto i prodotti a carattere acido, come i pomodori) conservati in scatola a banda stagnata sono causa di un maggior apporto di Sn all'organismo.

Quasi tutto lo Sn ingerito con la dieta viene eliminato con le feci. Il suo scarso assorbimento rende conto della bassa tossicità dello Sn inorganico. Dosi di Sn inorganico corrispondenti a 14 mg/kg di peso corporeo, somministrate con la dieta, provocano qualche volta effetti di vomito nel gatto, ma non nel cane. Le dosi minime che provocano effetti sull'uomo (vomito, nausea, diarrea) sono dell'ordine di 200 mg/kg di peso corporeo.

Molto maggiore, invece, la tossicità dei composti organici dello Sn (alchil-Sn), dovuta al loro maggior assorbimento. I composti organici dello Sn vengono impiegati nell'industria delle materie plastiche e delle vernici e usati come fungicidi in agricoltura.

Una forma di pneumoconiosi benigna (*stannosi*) dovuta a esposizione prolungata a fumi o a polvere di Sn (concentrazione dello Sn: 8,6-14,9 mg/m³ di aria) è stata osservata in diversi casi, senza però riscontrare evidenti segni di diminuita funzione polmonare.

Danni neurologici e lesioni renali sono stati osservati in animali in seguito a somministrazione, per mezzo di iniezione sottocutanea, di sali inorganici di Sn.

Effetti dannosi di varia intensità sono stati osservati sia sulla pelle di animali (irritazione, infiammazione, necrosi) trattati con dosi orali di composti organici dello Sn, sia sulla pelle di lavoratori esposti, per contatto, a questi prodotti (lesioni, bruciature).

La somministrazione per via sottocutanea o *per os* di dietil-Sn provoca, negli animali da laboratorio, danni al S.N.C., caratterizzati da edema a livello della sostanza bianca e da sintomi di encefalopatia.

In Francia, nel 1954, la somministrazione di una specialità medicinale (Stalinon®) a base di dietil-Sn-diioduro (15 mg/capsula) e contenente anche trietil-Sn-ioduro ed etil-Sn-triioduro, usata per il trattamento di foruncoli, acne e altre infezioni della pelle, provocò l'avvelenamento di 217 persone, di cui 100 morirono. La dose complessiva di dietil-Sn somministrata nel corso di un periodo di 6-8 settimane fu calcolata in 350-675 mg nei casi di morte, e di 45-675 mg nei casi di sopravvivenza.

I sintomi che manifestarono i soggetti intossicati consistevano in: forte cefalea, vertigini, vomito, disturbi visivi, e, qualche volta, meningismo, paresi, convulsioni. La morte sopravvenne per coma respiratorio o per scompenso cardiaco.

Farmacologia. – Né i composti inorganici né quelli organici dello Sn trovano posto razionale in terapia.

Bibliografia

Berman E., *Toxic Metals and Their Analysis*, 1980, Heyden, London.
Friberg L., Noraberg G. F., Vouk V. B. eds., *Handbook of the Toxicology of Metals*, 1979, Elsevier, Amsterdam.
Tsolev D. L., Zaprianov Z. K., *Atomic Absorption in Occupational and Environmental Health Practice*; vol. 1, *Analytical Aspect and Health Significance*; vol. 2, *Determination of Individual Elements*, 1983, CRC Press, Boca Raton.

RED.

STAMINALI CELLULE

F. *hémocytoblastes*. - I. *stem cells*. - T. *Stammzellen*. - S. *hemocitoblastos*.

Le *cellule staminali* del midollo osseo costituiscono gli elementi cellulari altamente indifferenziati, da cui, attraverso successivi processi di differenziazione e di maturazione derivano tutte le cellule midollari e del sangue periferico. Infatti gli studi citogenetici e colturali hanno chiaramente dimostrato che gli eritrociti, i granulociti, i linfociti e le piastrine prendono origine da un'unica c. s. (o *emocitoblasto* secondo Ferrata); tale interpretazione è anche avvalorata, nella patologia umana, dalla presenza del cromosoma Philadelphia nelle diverse cellule midollari ed ematiche dei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (v. LEUCEMIE).

In senso restrittivo, il termine di *c. s.* dovrebbe essere riservato alla cellula altamente indifferenziata (*uncommitted*), morfologicamente non ancora identificabile, da cui derivano le prime cellule, poco differenziate, ma già orientate (*committed*) in senso eritropoietico, granulocitopoietico, linfocitopoietico o trombocitopoietico; ma, in concreto, la denominazione di *c. s.* viene attribuita anche a tali cellule ancora in possesso di notevole capacità maturativa e differenziativa; esse vengono definite con sigle diverse, derivanti fondamentalmente da esperienze condotte su milze di animali irradiati e da studi colturali effettuati su terreni semisolidi, come l'agar. Per una completa descrizione dei vari tipi di c. s., delle loro sigle e dell'influenza che diversi fattori svolgono nella regolazione delle loro attività differenziative e maturative, v. MIDOLLO OSSEO (IX, 1283), ERITROPOIETINA (VI, 102); PIASTRINE (XI, 1891); SANGUE (XIII, 1828).

Occorre sottolineare che recentemente è stato dimostrato che c. s. *uncommitted* e *committed* si riscontrano nel sangue del cordone ombelicale e nel sangue neonatale (fino alla 10ª settimana di vita) in concentrazioni chiaramente superiori a quelle riscontrabili nei mesi successivi; in realtà, fin dal periodo fetale il midollo osseo già funzionante opera un *processo di colonizzazione* attraverso il passaggio nella circolazione sistemica di c. s. destinate a proliferare e maturare nelle zone ove il midollo è ancora in via di formazione.

Infine, nell'ambito della fisiopatologia delle c. s., è opportuno ricordare i recentissimi progressi compiuti nella caratterizzazione biochimica dei regolatori fisiologici dell'emopoiesi, o «fattori stimolanti la formazione di colonie» (*Colony Stimulating Factors*, CFSs) (v. MIDOLLO OSSEO [IX, 1283]); tali studi, condotti impiegando prevalentemente la tecnica del DNA ricombinante, hanno permesso di ottenere elevate quantità di questi fattori, glicoproteine sia di origine animale che di origine umana, come il CSFα, il CFSβ, la pluripoietina, il CSF urinario. *In vitro* questi CSFs dimostrano una normale attività stimolatrice nei confronti delle varie serie cellulari, mentre le prime osservazioni *in vivo* hanno documentato la capacità dei CSFs così sintetizzati di indurre leucocitosi e reticolocitosi in primati sia normali che pancitopenici. Tutte queste esperienze fanno ritenere non lontano il giorno in cui fattori regolatori dell'emopoiesi potranno essere impiegati nella patologia umana, come in alcune citopenie indotte da virus o da trattamenti antiblastici e immunosoppressivi, ovvero in corso di trapianto di midollo osseo.

Bibliografia

Donahue R. E., Wang E. A. *et al.*, *Nature*, 1986, **321**, 872.
Geissler K., Geissler W. *et al.*, *Acta Haematol.*, 1986, **75**, 18.
Metcalf D., *Blood*, 1986, **67**, 257.
Metcalf D., *Br. J. Haematol.*, 1986, **62**, 409.
Tomonaga M., Golde D. W., Gassan J. C., *Blood*, 1986, **67**, 31.

LAURA CONTI

STANAZOLOLO: v. ANABOLIZZANTI FARMACI (I, 1580; 1583).

STAPHYLOCOCCUS GENERE

(gr., 'cocchi a grappolo').

SOMMARIO

Generalità e classificazione

Gli stafilocchi, identificati nel pus da Pasteur fin dall'inizio dell'era batteriologica, sono dei microrganismi estremamente diffusi in natura, che possono comportarsi nei confronti dell'organismo umano sia da inoffensivi commensali che da temibili patogeni in grado di provocare infezioni di gravità estremamente diversa: infezioni superficiali localizzate (foruncoli, ascessi, etc.), infezioni

TAB. I. CARATTERISTICHE DELLE TRE PRINCIPALI SPECIE DI STAFILOCOCCHI
(Da Baird-Parker, 1974, modificata)

	Staphylococcus aureus	*S. epidermidis*	*S. saprophyticus*
Test:			
Acidificazione del glicoso (anaerobiosi)	+	+	+
Coagulasi	+	–	–
Clumping factor	+	–	–
Acidificazione del mannitolo (anaerobiosi)	+	–	+
Sensibilità alla novobiocina	+	+	-
Fosfatasi	+	+	–
Struttura della parete cellulare:			
Proteina A	+	–	–
Acidi teicoici			
ribitolfosfato	+	–	±
glicerolfosfato	–	+	+
Manifestazioni cliniche principali	Infezioni cutanee, ossee, polmonari, sepsi, endocarditi acute, tossinfezioni alimentari (enterotossine), etc.	Endocarditi subacute; infezioni di protesi valvolari, vascolari e articolari; infezioni urinarie; infezioni di *shunts* arterovenosi e neurochirurgici, etc.	

di organi interni (endocardite, polmonite, osteomielite) e temibili setticemie.

Gli stafilococchi appartengono alla famiglia *Micrococcaceae*, che comprende, tra gli altri, due generi principali: il genere *Staphylococcus* e il genere *Micrococcus*, differenziabili per vari caratteri, fra i quali il più importante è la capacità di acidificare il glicoso in anaerobiosi: positiva per gli stafilococchi e negativa per i batteri appartenenti al genere *Micrococcus*. Questi ultimi sono quasi sempre microrganismi ambientali, privi di ogni importanza dal punto di vista medico, mentre nel g. *S.* sono comprese diverse specie più o meno patogene e altre saprofite.

La classificazione degli stafilococchi è stata più volte modificata. In passato ci si basava soprattutto sul colore delle colonie e pertanto si parlava di *S. aureus*, *albus*, *citreus* e *aurantiacus*. Successivamente Baird-Parker (1974) riconobbe 3 specie ben determinate, *S. aureus*, *S. epidermidis* e *S. saprophyticus*, differenziabili per alcune caratteristiche chimiche e biologiche (tab. I); in base a tale criterio, tuttavia, molti ceppi stafilococcici rimanevano non classificabili. Più recentemente, alcuni AA. (Kloos e Schleifer, 1975) hanno riconosciuto, nel g. *S.*, 10 specie diverse che potrebbero essere raggruppabili in 6 liogruppi (Varaldo e coll., 1980; tab. II).

Caratteristiche morfologiche e colturali

Lo stafilococco, così denominato da Ogston per la disposizione a grappolo che gli elementi assumono nei preparati microscopici, è un microrganismo sferico (fig. 1), del diametro di 0,5-1,2 μm, immobile, asporigeno, di regola non capsulato, grampositivo, aerobio e facoltativamente anaerobio, che si coltiva facilmente e rapidamente sui comuni terreni alla temperatura ottimale di 37 °C (10-45 °C) e pH ottimale 7,5 (con ampio ambito di tolleranza). In brodo dà intorbidamento diffuso; in agar si sviluppano colonie rotonde, lisce, opache, umide, di solito grandi, con tendenza a confluire, che possono subire la variazione S-R. Alcuni ceppi crescono lentamente, dando luogo a microcolonie; si tratta di varianti metabolicamente deficienti, che tuttavia possono essere dotate di potere patogeno. Le colonie possono essere variamente pigmen-

TAB. II. CLASSIFICAZIONE DEL GENERE *STAPHYLOCOCCUS* IN 10 SPECIE APPARTENENTI A 6 LIOGRUPPI
(Da Varaldo *et al.*, 1980)

Liogruppo	Specie
I	*Staphylococcus aureus*
II	*Staphylococcus simulans*
III	*Staphylococcus capitis*
IV	*Staphylococcus saprophyticus*
	Staphylococcus cohnii
	Staphylococcus xylosus
V	*Staphylococcus epidermidis*
VI	*Staphylococcus hominis*
	Staphylococcus haemolyticus
	Staphylococcus werneri

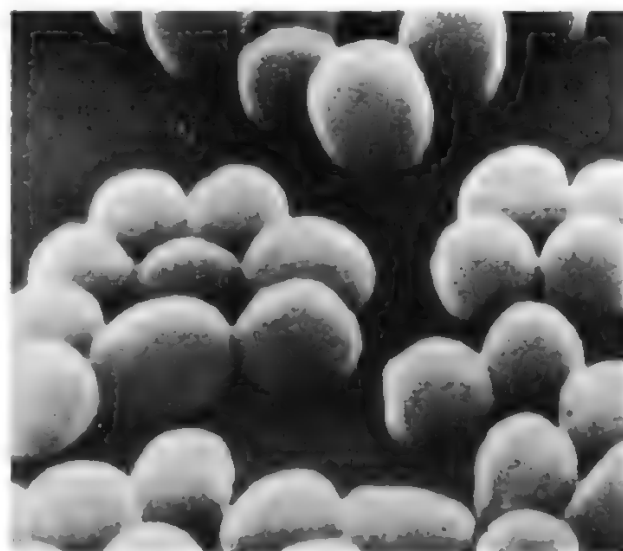



Fig. 1. Immagini al microscopio elettronico a scansione dello stafilococco aureo.

Digitized by Google

tate e assumere colore giallo-oro, giallo-limone, giallo-arancione, o non pigmentate e allora hanno colore bianco-porcellana. Il pigmento, solubile nei solventi dei grassi, è di natura carotenoide e contiene una miscela di almeno 7 costituenti diversi. Su agarsangue è spesso presente un alone emolitico attorno alle singole colonie. Per l'isolamento da materiali polimicrobici (ad es., feci) si prestano bene i terreni ricchi di cloruro di sodio (ad es., terreno di Chapman, contenente 75 g‰ di NaCl).

Dal punto di vista metabolico gli stafilococchi sono catalasipositivi, ma ossidasinegativi; sono attivi su diversi idrati di carbonio: in particolare *S. aureus* utilizza il glicoso e il mannitolo in aerobiosi e in anaerobiosi. Gli altri stafilococchi hanno un'attività metabolica molto più scarsa.

Habitat e resistenza agli agenti fisici e chimici

Gli stafilococchi possono essere presenti allo stato saprofitico sulla pelle e nelle cavità mucose, con particolare riguardo al naso. Possono essere isolati dall'aria, dall'acqua, dal latte, dal terreno, dalla polvere, da oggetti vari. Essi resistono a lungo nell'ambiente esterno. In particolare, a 4 °C conservano la loro vitalità per circa 3 mesi, ma sono distrutti in 60 min a 58 °C. Resistono per 1 h al sublimato all'1‰, al formolo all'1% e al fenolo all'1%. Le colture si mantengono vitali per molti mesi.

Struttura antigene

Gli studi sul meccanismo d'azione della penicillina e degli altri antibiotici betalattamici hanno permesso di chiarire meglio la struttura della parete cellulare, nella quale si distinguono, fondamentalmente, il complesso mucopeptide-acidi teicoici, la proteina A e vari antigeni di tipo. Il mucopeptide e gli acidi teicoici sono presenti in tutti gli stafilococchi, mentre la proteina A è peculiare di *S. aureus*.

Il mucopeptide (peptidoglicano) è una sostanza immunogena nonché un pirogeno inibitore della risposta infiammatoria precoce, attivatore policlonale dei linfociti B, capace di attivare il complemento per la via alternativa. Gli acidi teicoici sembrano esplicare un ruolo nell'aderenza del microrganismo alle cellule epiteliali e anch'essi possono attivare la via alternativa del complemento; assieme al mucopeptide fungono da recettore per i batteriofagi. Gli acidi teicoici sono antigeni speciespecifici, chimicamente diversi nelle varie specie del g. *S.* La proteina A è caratteristica di *S. aureus* ed è elaborata dall'85-95% dei ceppi di origine umana, mentre i ceppi di origine animale la producono più raramente. È un costituente esterno della parete del microrganismo. È costituita da 9-10 aminoacidi e ha p.m. variabile da 13.000 a 42.000. La proteina A è covalentemente legata al peptidoglicano, ma circa 1/3 di essa viene liberato extracellularmente. Una sua importante proprietà è la capacità di interazione non specifica con la porzione Fc delle immunoglobuline IgG di molte specie di mammiferi; nel caso delle IgG umane la proteina A reagisce con le sottoclassi IgG1, IgG2 e IgG4, ma non con le IgG3. Questa interazione produce una serie di eventi biologici, quali l'attivazione del complemento sia per la via classica sia per la via alternativa, il fenomeno di Arthus, l'anafilassi locale e generale, l'inibizione della fagocitosi di particelle opsonizzate, la proliferazione *in vitro* di linfociti T e B, etc.

La parete di *S. aureus* contiene inoltre numerosi antigeni tipospecifici, che possono essere messi in evidenza con una reazione di agglutinazione per mezzo di sieri preparati su coniglio con ceppi tipo e quindi adsorbiti; la natura chimica di questi antigeni non è esattamente definita.

Produzione di tossine e di enzimi

S. aureus, a differenza di altre specie di stafilococchi, è capace di produrre numerose sostanze extracellulari diffusibili (tossine ed enzimi), fra le quali considereremo le principali.

Emolisine

Dette anche *stafilolisine*, sono distinte in alfa, beta, gamma e delta, e hanno differenti spettri litici rispetto agli eritrociti di varie specie animali. Oltre alle emazie, le emolisine stafilococciche sono capaci di lisare anche altri tipi di cellule (leucociti, piastrine, epatociti, etc.), per cui si parla di *cytolytic toxins*; carattere comune è la capacità di esercitare la loro azione a livello della membrana cellulare (*membrane-damaging toxins*).

Tossina alfa. – Sintetizzata dall'80-90% dei ceppi di *S. aureus* e da alcuni ceppi di *S. epidermidis*, è una sostanza solubile, filtrabile, termolabile, di natura proteica, costituita da una serie di 17 aminoacidi, avente p.m. compreso tra 26.000 e 30.000. È letale per il topo per via e.v. ed esercita nel coniglio azione leucotossica, dermonecrotica e letale; causa inoltre contrazione e paralisi della muscolatura liscia e liberazione di istamina. Probabilmente riveste rilevante importanza clinica, in quanto a essa sarebbe legata l'azione necrotizzante del germe. Il meccanismo di azione non è ancora sufficientemente conosciuto, ma sicuramente non è di tipo enzimatico. Per quanto riguarda l'attività emolitica, la tossina alfa esercita la sua azione sulle emazie di coniglio, ma non su quelle umane. È dotata di potere antigene e da essa è stata ottenuta un'anatossina che provoca la formazione di anticorpi capaci di neutralizzare la sua attività emolitica. La produzione della tossina alfa può essere una caratteristica cromosomica o extracromosomica, mediata da plasmidi.

Tossina beta. – È prodotta da meno del 20% dei ceppi di *S. aureus* di origine umana, più spesso da quelli di origine animale e raramente anche da ceppi di *S. epidermidis*; è un'emolisina «freddo-calda», che agisce sugli eritrociti umani, di pecora e di bue, ma non su quelli di coniglio; la lisi è massima se le piastre di agarsangue o la miscela tossina-eritrociti sono tenute a bassa temperatura dopo incubazione a 37 °C. La tossina è una fosfolipasi di tipo C attiva sulla sfingomielina, donde il nome di sfingomielinasi di tipo C (p.m. 26.000-32.000). La sensibilità degli eritrociti è direttamente proporzionale al loro contenuto in sfingomielina (emazie di montone, di uomo e di cavia in ordine decrescente). È dotata di potere antigene; il suo ruolo patogeno non è precisato.

Tossina gamma. – Prodotta dal 50-60% dei ceppi di *S. aureus*, è costituita dall'associazione di due componenti separabili mediante cromatografia, aventi p.m., rispettivamente, di 29.000 e 26.000. La tossina si fissa su un recettore di membrana per azione coordinata dei suoi componenti. La sua azione è inibita da polimeri sulfonati, fra cui l'agar, per cui l'emolisi non è facilmente visibile su piastre di agarsangue. È attiva su emazie di coniglio, uomo e montone. È dotata di potere antigene.

Tossina delta. – È una proteina di p.m. 103.000, costituita da diversi aggregati di subunità a basso peso molecolare, che esercita un ampio spettro di attività litica e citotossica; non sembra dotata di potere antigene. La sua attività biologica non è di natura enzimatica; essa agirebbe, piuttosto, come detergente sulle membrane citoplasmatiche, senza specificità. È attiva specialmente sugli eritrociti di coniglio, cavallo, uomo, cavia. Molto dubbia è la sua tossicità *in vivo*. La tossina delta viene prodotta sia da ceppi di *S. aureus* sia da ceppi di *S. epidermidis*.

Leucocidina
Scoperta nel 1932 da Panton e Valentine, distrugge in maniera selettiva i leucociti e i macrofagi umani e di coniglio ed esercita un ruolo importante nella patogenicità del microrganismo, ostacolando la fagocitosi e forse anche esplicando attività dermonecrotica. La leucocidina risulta costituita da due componenti F e S, cromatograficamente separabili, aventi p.m., rispettivamente, di 32.000 e 39.000, biologicamente inattive se separate, ma capaci di agire sinergicamente, inducendo un'alterazione della permeabilità di membrana. La sua attività biologica si esercita unicamente sui granulociti e sui macrofagi umani e di coniglio. In 1 min si osserva l'immobilizzazione dei leucociti e la scomparsa degli pseudopodi; poi sopravvengono degranulazione, rottura del nucleo e lisi cellulare. La leucocidina è dotata di potere antigene.

Tossine esfoliative
Le tossine esfoliative (epidermolitiche) o *esfoliatine*, scoperte nel 1970 (Elias e coll.), sono prodotte dal 40-50% dei ceppi di *S. aureus* appartenenti al II gruppo fagico e raramente da ceppi di altri gruppi. L'esfoliatina è una sostanza proteica, la cui composizione in aminoacidi è ben conosciuta; il p.m. è di 24.000-30.000. È stabile a 60 °C per 1 h; è dotata di potere antigene.

Il controllo genetico della tossinogenesi sembra duplice, sia cromosomico che plasmidico. Si ritiene che ne esistano 2 tipi, A e B, identici per grandezza molecolare, ma distinti sotto il profilo antigenico. Le tossine esfoliative posseggono uno spiccato tropismo cutaneo e provocano la separazione delle cellule granulose dell'epidermide, sì che esse vengono a perdere le connessioni l'una con l'altra. Le esfoliatine possono esplicare la loro azione localmente, in corrispondenza del focolaio dove sono prodotte, o anche a distanza da esso. Il meccanismo d'azione non è ancora ben noto. L'iniezione di una coltura di batteri produttori di queste tossine provoca nel topino neonato di meno di 5 giorni un'esfoliazione cutanea simile a quella osservata in patologia umana. Nell'uomo adulto una dose di 0,25 µg di tossina determina la formazione di bolle cutanee. Alle tossine esfoliative viene attribuita importanza nella genesi di numerose manifestazioni cutanee (*impetigo bollosa*, malattia esfoliativa diffusa, eruzione scarlattiniforme).

Esotossine
Distinte in A, B e C, sono state identificate rispettivamente nel 1979, 1980 e 1981. Queste tossine sembrano dotate di azione pirogena. Particolare importanza è stata attribuita alla tossina C, caratterizzata da Schlievert (1981), che sarebbe implicata nella patogenesi dello shock tossico e forse anche della malattia di Kawasaki.

Enterotossine
Sono prodotte da ceppi di *S. aureus* appartenenti prevalentemente al III gruppo fagico e al lisotipo 42 D; eccezionalmente possono essere prodotte anche da ceppi appartenenti ad altre specie di stafilococchi (*S. epidermidis*). Se ne conoscono 6 tipi antigenicamente differenziabili: A, B, C, D, E e F, dei quali i primi 3 sono stati purificati.

Particolarmente studiate sono state le enterotossine di tipo A e B, che esplicano un'evidente azione patogena nel gattino e nella scimmia. Le enterotossine stafilococciche sono un gruppo di proteine semplici formate da 1 sola catena polipeptidica; contengono 18 aminoacidi e hanno p.m. intorno a 35.000, sono termoresistenti e moderatamente resistenti agli enzimi proteolitici; benché diverse fra loro dal punto di vista antigenico, hanno una comune struttura responsabile dell'attività biologica. L'enterotossina A è la più frequente (70% dei casi), seguita dai tipi B e D. Lo stesso ceppo può produrre due o più enterotossine.

Il controllo genetico della produzione di enterotossine è di tipo plasmidico. Il loro ruolo patogeno in patologia umana è stato chiaramente documentato: 1 µg di enterotossina A o 25 µg di enterotossina B sono sufficienti a determinare la comparsa del vomito (v. anche: ALIMENTI, *tossinfezioni alimentari* [I, 1245]). Si presume che le enterotossine agiscano direttamente sulle cellule della mucosa digiunale, ma se ne ignora l'intimo meccanismo.

Secondo Bergdoll (1981) l'enterotossina F risulterebbe coinvolta nella sindrome dello shock tossico.

Tossina della sindrome dello shock tossico
Questa tossina (*Toxic Shock Syndrome Toxin* o *TSST*) è costituita da due frazioni: TSST Ia e TSST Ib, aventi lo stesso p.m. (22.500), la stessa composizione in aminoacidi e le stesse proprietà antigeniche. Nel coniglio questa tossina provoca febbre, ipotensione, ipocalcemia e insufficienza renale. I corrispondenti anticorpi hanno un sicuro effetto protettivo nei confronti della tossina stessa.

Coagulasi
I ceppi di *S. aureus* sono capaci di coagulare in poche ore il plasma umano o di coniglio citratato, eparinizzato od ossalatato perché producono la coagulasi, profattore che agisce combinandosi con un cofattore plasmatico (CRF o *Coagulase Reacting Factor*) molto simile alla protrombina. La coagulasi è una sostanza proteica dotata di potere antigene, relativamente termostabile, la cui produzione sembra di origine cromosomica. *In vivo* sembra contribuire alla formazione di una barriera di fibrina attorno al microrganismo, che ritarderebbe l'intervento dei fagociti (Tager e Drumond, 1965). Se ne distinguono diverse forme antigeniche.

La produzione della coagulasi è considerata la principale prova di patogenicità dello stafilococco. Significato analogo ha il *clumping factor*, polipeptide localizzato nella parete cellulare del microrganismo, diffusibile nel mezzo dopo autolisi. Esso ha la capacità di reagire direttamente con il fibrinogeno, del quale costituisce un recettore specifico. Può essere dimostrato con un test rapido su vetrino (emoagglutinazione con emazie di montone stabilizzate e sensibilizzate con il fibrinogeno), che ha lo stesso significato della classica prova della coagulasi, con il vantaggio di una maggiore rapidità di esecuzione (Flandois e Carret, 1981).

Altre sostanze
Fra le altre sostanze che possono essere prodotte dagli stafilococchi vanno ricordate la stafilochinasi (fibrinolisina), che agisce come la streptochinasi, ma molto più lentamente, la ialuronidasi, le nucleasi, la fosfatasi, le lipasi, le proteasi, etc. Queste sostanze sono prodotte in maggior quantità da *S. aureus*, ma possono essere prodotte anche da *S. epidermidis*.

Tipizzazione
È stata tentata una tipizzazione su base sierologica fondata sui numerosi antigeni dello stafilococco (Oeding, 1969), ma maggior interesse pratico sotto il profilo epidemiologico riveste la tipizzazione fagica, che è stata standardizzata con l'utilizzazione di numerosi fagi-test,

Digitized by Google

riuniti in 4 gruppi (Blair e Williams, 1961). Pertanto, sulla base della loro sensibilità ai fagi, gli stafilococchi vengono suddivisi in 4 gruppi (più un gruppo misto). Il tipo fagico non è un carattere costante e permanente, essendo possibile il passaggio da un lisotipo all'altro, in seguito alla perdita, all'acquisizione e allo scambio di un profago. Numerose ricerche sono state dedicate allo studio di eventuali correlazioni fra tipo fagico e altre proprietà degli stafilococchi, ma l'unica correlazione dimostrata è quella fra possibilità di tipizzazione fagica e produzione di coagulasi; solo i ceppi coagulasipositivi possono essere tipizzati, mentre tale caratteristica non è posseduta dai ceppi coagulasinegativi. È stato inoltre accertato che ceppi di provenienza ospedaliera e ceppi antibioticoresistenti appartengono prevalentemente ai gruppi fagici I e III; in particolare è elevata la frequenza del tipo 80/81. Sembra inoltre esistere un'associazione tra produzione di enterotossina e sensibilità ai fagi dei gruppi III e IV, fra produzione di tossine esfoliative e appartenenza al gruppo III, nonché fra sindrome dello shock tossico e ceppi di gruppo I. In complesso, la tipizzazione fagica costituisce un metodo sensibile e riproducibile assai utile per ricerche epidemiologiche.

Patogenicità

In passato era considerato patogeno solo lo stafilococco coagulasipositivo, ma recentemente è andata sempre più prendendo consistenza la responsabilità di alcuni stafilococchi coagulasinegativi (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*) nella genesi di alcune infezioni, fra le quali soprattutto le endocarditi batteriche subacute, le infezioni di protesi valvolari cardiache, vascolari o articolari, le infezioni di *shunts* arterovenosi e neurochirurgici, le infezioni urinarie. È pertanto da respingere l'espressione: stafilococco coagulasipositivo = stafilococco patogeno. Ciò naturalmente non contraddice il fatto che *S. aureus* sia più virulento e più patogeno delle altre specie, in accordo, del resto, con la produzione dei numerosi enzimi e tossine sopraelencati, che non vengono elaborati (o comunque lo sono in grado molto minore) dai ceppi appartenenti alle altre specie.

L'animale più recettivo è il coniglio: 0,1-0,5 ml di una brodocoltura di 24 h di un ceppo virulento, inoculati e.v., determinano una sepsi che uccide l'animale in 24 h. Dosi inferiori o ceppi meno virulenti provocano ascessi viscerali che portano a morte l'animale in 1-6 settimane.

Chemio- e antibioticoresistenza

Gli stafilococchi possono divenire resistenti ai sulfamidici sia *in vitro* che *in vivo*; i ceppi sulfamidoresistenti sintetizzano ac. paraminobenzoico, che ha azione antagonista nei confronti dell'attività dei sulfamidici.

Dopo l'introduzione della penicillina, Abrahams e coll. (1946) descrissero l'acquisizione della resistenza *in vitro* da parte di un ceppo di stafilococco. Successivamente sono stati isolati, sempre più numerosi, ceppi penicillinoresistenti da malati e da portatori sani, sì che l'importanza della penicillina come antibiotico antistafilococcico è andata progressivamente diminuendo. Il fenomeno si è ripetuto, in varia misura, per altri antibiotici, così che, in linea di massima, per un dato antibiotico la percentuale dei ceppi resistenti è tanto più elevata quanto più remota è la data della sua introduzione in terapia, in rapporto con l'estensione del suo impiego. Il problema dell'antibioticoresistenza dello stafilococco è andato pertanto assumendo un'importanza sempre maggiore, soprattutto in ambiente ospedaliero, dove il largo uso degli antibiotici ha creato una vera selezione di ceppi resistenti, sia fra i pazienti ricoverati, sia nel personale di assistenza.

La penicillinoresistenza dello stafilococco può essere di tipo cromosomico o extracromosomico. Di gran lunga più importante, sotto il profilo clinico, è la resistenza extracromosomica, responsabile della progressiva diffusione dei ceppi naturalmente resistenti alla penicillina, produttori di penicillinasi (betalattamasi), un enzima extra- e intracellulare (Kirby, 1944) capace di inattivare l'antibiotico mediante idrolisi dell'anello betalattamico e trasformazione in ac. penicilloico.

Lo stafilococco può produrre diversi tipi di betalattamasi a p.m. di circa 17.000, differenziabili sulla base di criteri sierologici (reazione con antisiero specifico) ed enzimatici (spettro di attività, velocità di idrolisi, affinità per vari substrati). In particolare le penicillinasi A e C sono prodotte da stafilococchi altamente penicillinoresistenti, mentre la varietà B è elaborata da stipiti moderatamente resistenti, appartenenti quasi sempre al II gruppo fagico (Richmond, 1965).

Le penicillinasi prodotte dagli stafilococchi attaccano l'anello betalattamico della penicillina G e dell'ampicillina, ma non esplicano azione, o la esplicano in grado molto minore, sulle cosiddette penicilline tipo M (meticillina, isossazolilpenicilline, nafcillina) e sulle cefalosporine.

La capacità di produrre l'enzima da parte del microrganismo può essere perduta o acquisita. Barber e coll. dimostrarono che colture vecchie di stafilococchi, mantenute in determinate condizioni, perdevano la capacità di produrre la penicillinasi; lo stesso effetto si può ottenere esponendo il microrganismo a temperature elevate (45 °C) ovvero coltivandolo in presenza di acriflavina (Hashimoto e coll., 1964). La sintesi della penicillinasi è inducibile; infatti essa viene sintetizzata in scarsa quantità in assenza di induttori, ma la sua produzione è fortemente esaltata da alcuni induttori, fra i quali la penicillina stessa e soprattutto la meticillina. La capacità di produrre l'enzima è regolata da diversi plasmidi e può essere trasferita da uno stafilococco all'altro, mediante transduzione fagomediata (Richmond, 1965), isolatamente e, talora, congiuntamente con la resistenza ad altri antibiotici.

Attualmente il 70-90% dei ceppi di stafilococchi isolati da malati o portatori è produttore di penicillinasi.

Minore importanza clinica riveste la penicillinoresistenza di tipo cromosomico, che si induce *in vitro* eseguendo ripetute subcolture di un ceppo di stafilococco in terreno contenente concentrazioni crescenti di penicillina (Abrahams e coll., 1946); i ceppi divenuti resistenti non producono betalattamasi e sono profondamente alterati in molte loro proprietà; crescono lentamente sui comuni terreni, presentano spesso atipie morfologiche, sono scarsamente patogeni.

Nel 1961 la Barber osservò la comparsa in Gran Bretagna di ceppi di stafilococco con resistenza cromosomica nei confronti della meticillina, antibiotico capace di resistere all'azione di tutte le betalattamasi stafilococciche. Negli anni successivi questi ceppi si sono irregolarmente, ma progressivamente, diffusi in Francia (Chabbert e coll., 1967), in altri paesi europei e più recentemente anche negli U.S.A. (Sabath, 1977).

Questa resistenza si osserva sia fra gli stafilococchi coagulasipositivi, sia fra quelli coagulasinegativi. Gli stafilococchi meticillinoresistenti sono sempre resistenti a tutte le penicilline e alle cefalosporine e spesso anche a numerosi altri antibiotici (aminoglicosidi, tetracicline, etc.).

La resistenza alla meticillina presenta caratteristiche del tutto peculiari, nel senso che si mette in evidenza solo mediante parti-

colari artifici (coltura a 30 °C, terreno contenente il 5% di NaCl, *inoculum* molto elevato), mentre non è apprezzabile con il classico antibiogramma a 37 °C. Infatti solo 1 su 10^5 cellule batteriche meticillinoresistenti può formare colonie su agar normale a 37 °C, mentre virtualmente il 100% forma colonie a 30 °C in presenza del 5% di NaCl. Per questi caratteri si parla di «resistenza eterogenea» (Chabbert, 1965).

La meticillinoresistenza dello stafilococco aureo si associa alla produzione di penicillinasi e di enterotossina di tipo B. Attualmente sembra che sia meticillinoresistente circa il 20-30% di tutti i ceppi di *S. aureus*.

Per gli stafilococchi coagulasinegativi non sempre la meticillinoresistenza ha carattere eterogeneo e ovviamente non si accompagna alla produzione di enterotossina B. Il fenomeno è comunque ancora più diffuso che non nello stafilococco aureo, sì che attualmente nell'ambito di *S. epidermidis* i ceppi meticillinoresistenti sarebbero dell'ordine del 40-70%.

Un altro importante fenomeno è quello della «meticillinotolleranza», descritto da Sabath nel 1977. Gli stafilococchi cosiddetti «tolleranti» sono ceppi per i quali le concentrazioni minime inibenti (MIC) di meticillina sono basse, mentre le concentrazioni minime battericide (MBC) sono molto elevate, spesso 100 volte superiori alle MIC. Questi stafilococchi presentano un deficit del sistema enzimatico autolitico o sono capaci di inibirlo o mancano dell'enzima indispensabile alla lisi batterica operata dalle penicilline del gruppo M (meticillina, nafcillina, isossazolilpenicilline). Gli stafilococchi meticillinotolleranti sono abitualmente sensibili ad altri antibiotici (rifampicina, aminoglicosidi). Discussa è la loro importanza in patologia umana, ma è comprovata la possibilità di infezioni in corso di terapia antibiotica.

Per quanto concerne la resistenza agli altri antibiotici, il meccanismo più importante è sempre quello della resistenza di tipo extracromosomico legata alla produzione di enzimi sotto controllo plasmidico. In particolare, la resistenza al cloramfenicolo dipende dalla produzione di un'acetilasi, capace di inattivare l'antibiotico; essa è transducibile fagicamente, ma non congiuntamente alla produzione di penicillinasi, per cui il determinante genetico sarebbe localizzato su un plasmide diverso (Mitsuhashi, 1967).

Non si conoscono enzimi inattivanti le tetracicline, ma anche in questo caso la resistenza è di tipo extracromosomico; incubando a 43-44 °C un ceppo produttore di penicillinasi e resistente alla tetraciclina, entrambe le resistenze vanno perdute, ma indipendentemente l'una dall'altra, donde la conclusione che anche in questo caso siano in gioco plasmidi diversi.

Per i macrolidi, i lincosamidi e la rifampicina si possono osservare entrambi i tipi di resistenza (cromosomica ed extracromosomica). La resistenza cromosomica interessa tutti i macrolidi e i prodotti apparentati; quella extracromosomica è governata da particolari plasmidi, uno dei quali (Novick e Richmond, 1965) porta contemporaneamente l'informazione per la produzione di penicillinasi di tipo A e per la resistenza all'eritromicina; altri plasmidi sono invece responsabili della resistenza alla sola eritromicina.

Anche nei confronti degli aminoglicosidi esistono una resistenza cromosomica e una resistenza extracromosomica. La prima si traduce con diversi tipi di mutanti. La resistenza extracromosomica è dovuta a inattivazione enzimatica sotto il controllo plasmidico. La resistenza alla gentamicina e alla tobramicina, comparsa nel 1975, si è recentemente diffusa abbastanza largamente.

Per quanto riguarda la vancomicina, la resistenza è rara e lenta a svilupparsi; non esiste resistenza crociata con altri antibiotici.

Tutte le resistenze extracromosomiche possono essere transdotte da un ceppo di stafilococco all'altro dai batteriofagi, sia isolatamente che congiuntamente. Il fenomeno avviene con grande facilità *in vitro*, ma è possibile anche *in vivo*. Viene così a trovare spiegazione il carattere epidemico delle stafilococcie ospedaliere multiresistenti; infatti la transduzione della resistenza fagomediata e la selezione operata dagli antibiotici rappresentano i due fattori essenziali per la larga diffusione dei ceppi multiresistenti.

Bibliografia

Abrahams E. P., Callow D., Gulliver K., *Nature*, 1946, **158**, 818.
Baird-Parker A. C., *J. Gen. Microbiol.*, 1963, **30**, 409.
Barber M., *J. Clin. Pathol.*, 1961, **14**, 385.
Blair J. E., Williams R. E. D., *Bull. Med. Health Organ.*, 1961, **24**, 771.
Chabbert Y. A. *et al.*, *Rev. Fr. Etude Clin. Biol.*, 1965, **10**, 495.
Elias P. M., Fritsch P., Epstein E. H., *Arch. Dermatol.*, 1977, **113**, 207.
Flandois J. P., Carret G., *Zentralbl. Bakteriol. Hyg. (A)*, 1981, A **251**, 171.
Hashimoto H., Kono K., Mitsuhashi L., *J. Bacteriol.*, 1964, **88**, 261.
Kirby W. M. M., *Science*, 1944, **99**, 452.
Kloos W. E., Schleifer K. H., *J. Clin. Microbiol.*, 1975, **1**, 82.
Lacey R. W., *Bacteriol. Rev.*, 1977, **39**, 1.
Mitsuhashi S., *Jpn. J. Microbiol.*, 1967, **11**, 49.
Novick R. P., Richmond M. H., *J. Bacteriol.*, 1965, **90**, 467.
Oeding P., *Bacteriol. Rev.*, 1960, **24**, 374.
Richmond M. H., *Biochem. J.*, 1965, **94**, 584.
Rogolsky M., *Microbiol. Rev.*, 1979, **43**, 320.
Sabath L. D., *J. Antimicrob. Chemother.*, 1977, **3**, (Suppl. C), 47.
Schlievert P. M. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1981, **143**, 509.
Tager M., Drumond M. C., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, **128**, 92.
Varaldo P. E. *et al.*, *J. Clin. Microbiol.*, 1980, **12**, 63.

FRANCO SORICE

STARNUTO

F. *éternuement*; *éternûment*. - I. *sneezing*. - T. *Niesen*. - S. *estornudo*.

Lo starnuto viene comunemente compreso in un gruppo di risposte respiratorie riflesse adatte alla difesa delle vie respiratorie nei confronti di sostanze irritanti o di corpi estranei, e pertanto questi riflessi vengono indicati come «riflessi respiratori di protezione». I più caratteristici sono lo s. e la tosse, ambedue caratterizzati da un'inspirazione profonda e da un'espirazione talmente violenta da fare assumere all'aria una notevole velocità.

Il riflesso dello s. insorge, pertanto, per stimoli di natura chimica o meccanica che agiscono sui recettori della mucosa nasale innervati dal nervo trigemino e, probabilmente per stimoli di natura chimica, anche sui recettori olfattivi.

L'irritazione della mucosa nasale non è necessariamente esclusiva nel provocare lo s.; questo riflesso può, infatti, insorgere per stimolazione delle narici, della cute del naso, delle congiuntive e anche per esposizione dell'occhio a una luce viva (brillante). Quest'ultima risposta è molto più facile a verificarsi, e più violenta, allorché l'occhio è infiammato (D. F. Proctor).

Le vie afferenti del riflesso dello s. possono pertanto essere molteplici; la più comune è rappresentata dai rami del nervo trigemino e, nei casi nei quali il riflesso origina dall'eccitazione dei recettori olfattivi o retinici, dai nervi olfattivi e ottici.

La via efferente interessa non solo i motoneuroni spi-

Digitized by Google

nali per i muscoli inspiratori ed espiratori, ma anche il nervo facciale per la muscolatura mimica e per le fibre parasimpatiche secretrici e vasomotorie. Lo s. si accompagna infatti a movimenti rapidi dei muscoli del naso e della faccia, a battito delle palpebre, a lacrimazione, a flusso acquoso nasale e a ingorgo dei vasi sanguigni nasali.

L'atto dello s. può venire suddiviso in 3 differenti fasi o tempi: *a*) un primo tempo caratterizzato da un'inspirazione profonda che porta, come risultato, al temporaneo immagazzinamento di un discreto volume di aria, condizione essenziale alla finalità del riflesso. Si tratta di un fenomeno attivo che si attua mediante la simultanea e coordinata contrazione di vari muscoli, tra i quali i cricoaritenoidei, il diaframma e gli intercostali esterni; *b*) un secondo tempo, di messa in tensione, durante il quale l'aria viene compressa nelle vie respiratorie al disotto della glottide, che rimane chiusa; *c*) un terzo tempo, o fase espulsiva, durante il quale la glottide si apre improvvisamente e, sotto l'azione dei muscoli espiratori, l'aria viene espulsa dal naso e dalla bocca. L'espirazione, sebbene sia ordinariamente un processo passivo, viene rinforzata, nello s., dalla contrazione coordinata di vari gruppi di muscoli: tra questi gli intercostali interni e i muscoli addominali. In questo momento l'aria intrapolmonare viene compressa dalla discesa delle costole per contrazione dei muscoli intercostali interni e da un movimento verso l'alto dei visceri addominali in conseguenza della contrazione dei muscoli addominali.

C. I. Lambertsen fa osservare che è più difficile controllare questa contrazione violenta dei muscoli espiratori, una volta che abbia avuto luogo l'inspirazione profonda, che quando l'inspirazione viene mantenuta volontariamente superficiale. Forse si tratta di un'interazione tra il riflesso di Hering-Breuer e l'innervazione reciproca dei neuroni respiratori.

Bibliografia

Lambertsen C. I., in *Fisiologia medica di V. B. Mountcastle*, II, 1985, 3 ed., Piccin, Padova, p. 2124.

Proctor D. F., *Physiology of the Upper Airway*, in *Handbook of Physiology*, Sect. 3, *Respiration*, vol. 1, 1964, American Physiological Society, Washington, p. 319.

ALDO GIACHETTI

STASSANIZZAZIONE: v. LATTE (VIII, 38).

STATISTICA METODOLOGICA

F. *méthodologie statistique*. - I. *statistical methods*. - T. *statistische Methodologie*. - S. *métodos estadísticos*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Analisi per coorti	STATISTICA SANITARIA
Biometria	BIOMETRIA (III, 2370); STATISTICA METODOLOGICA
Calcolo delle probabilità	STATISTICA METODOLOGICA
Campionamento	CAMPIONAMENTO (III, 574); SAGGIO TERAPEUTICO (XIII, 1697); STATISTICA METODOLOGICA
Correlazione	STATISTICA METODOLOGICA
Covarianza	STATISTICA METODOLOGICA
Deviazione standard	CAMPIONAMENTO (III, 574); STATISTICA METODOLOGICA
Disegni e sperimentazioni sequenziali	SAGGIO TERAPEUTICO (XIII, 1704); DISEGNO SPERIMENTALE (V, 295)
Disegno a blocchi randomizzati	DISEGNO SPERIMENTALE (V, 291); SAGGIO TERAPEUTICO (XIII, 1700)
Disegno sperimentale	DISEGNO SPERIMENTALE (V, 287); SAGGIO TERAPEUTICO (XIII, 1700)
Dosaggio biologico	SAGGI BIOLOGICI, *dosaggio biologico* (XIII, 1681)
Dosaggio terapeutico	SAGGIO TERAPEUTICO (XIII, 1694); FARMACOLOGIA CLINICA (VI, 844)
Errore standard	CAMPIONAMENTO (III, 574); STATISTICA METODOLOGICA
Limiti fiduciali	CAMPIONAMENTO (III, 574); STATISTICA METODOLOGICA
Gradi di libertà	STATISTICA METODOLOGICA
Media aritmetica	STATISTICA METODOLOGICA
Mediana	STATISTICA METODOLOGICA
Media ponderata	STATISTICA METODOLOGICA
Moda	STATISTICA METODOLOGICA
Placebo	PLACEBO (XI, 2237)
Probit	SAGGI BIOLOGICI (XIII, 1689)
Randomizzazione	CAMPIONAMENTO (III, 574); SAGGIO TERAPEUTICO (XIII, 1697)
Regressione	DISEGNO SPERIMENTALE (V, 296); STATISTICA METODOLOGICA
Statistica sanitaria	STATISTICA SANITARIA; DEMOGRAFIA (IV, 2086)
Studi longitudinali	STATISTICA SANITARIA
Studi prospettivi	STATISTICA SANITARIA
Studi retrospettivi	STATISTICA SANITARIA
Studi trasversali	STATISTICA SANITARIA
Tecnica della cecità	SAGGIO TERAPEUTICO (XIII, 1699); FARMACOLOGIA CLINICA (VI, 841)
Test di McNemar	STATISTICA METODOLOGICA
Test di significatività	STATISTICA METODOLOGICA
Test F	STATISTICA METODOLOGICA
Test t di Student	STATISTICA METODOLOGICA
Test χ^2	STATISTICA METODOLOGICA
Varianza	DISEGNO SPERIMENTALE (V, 294); STATISTICA METODOLOGICA

SOMMARIO

Digitized by Google

Definizione

Per statistica metodologica si intende l'insieme dei metodi, fondati sul calcolo delle probabilità, che consentono, da un lato, la corretta programmazione di un esperimento (v. DISEGNO SPERIMENTALE) o di una osservazione pianificata e, dall'altro, l'elaborazione dei dati così raccolti.

Tale elaborazione potrà limitarsi alla descrizione sintetica del materiale raccolto oppure spingersi al confronto fra un'ipotesi e i risultati (sperimentali od osservazionali che siano) ovvero potrà cercare di estrarre da essi delle indicazioni estrapolabili all'insieme più vasto di cui i casi raccolti si ritengono rappresentativi (v. CAMPIONAMENTO).

Storia

Il termine *statistica* deriva dall'importanza che è stata attribuita già in passato alla raccolta di dati per il governo dello Stato.

Due sono i grandi filoni ai quali si può storicamente ricondurre la statistica moderna. Il primo è quello della statistica come branca della scienza politica, ovvero quale analisi quantitativa (censimenti, tavole di mortalità, etc.) finalizzata a problemi di tassazione, di assicurazione, etc.: in questo ambito sono collocabili i lavori di John Graunt (1620-1674) e William Petty (1623-1687). Il secondo filone è quello del calcolo delle probabilità, originato dalla teoria dei giochi, al quale sono riconducibili le opere di Blaise Pascal (1623-1662) e Pierre di Fermat (1601-1665), fino ad arrivare a Jacques Bernoulli (1654-1705), cui va il merito della fondazione della moderna teoria del calcolo delle probabilità.

Un contributo notevole è stato portato da Karl F. Gauss (1777-1855), che proveniva dall'astronomia e al quale si deve, fra l'altro, anche la distribuzione degli errori accidentali che prende il suo nome, nonché l'interpolazione col metodo dei minimi quadrati.

Adolph Quetelet (1796-1874), astronomo e matematico, ha portato avanti per primo l'applicazione dei metodi statistici alla biologia, alla medicina e alle scienze sociali.

Gli studi di Francis Galton (1822-1911), concentrati sull'analisi della variabilità biologica e sulla regressione e correlazione delle misure biologiche (in particolare fra genitori e figli), furono poi ripresi e sviluppati da Karl Pearson (1857-1936). Si arriva così al lavoro fondamentale di Ronald A. Fisher (1890-1962), per il quale basterà ricordare il contributo portato con l'impostazione e l'analisi del disegno sperimentale.

Nell'ultimo periodo, oltre ai test non parametrici e all'analisi sequenziale, notevole sviluppo hanno avuto i filoni dell'analisi statistica multivariata e della regressione multipla a cui è riconducibile la teoria dei «modelli» statistici. Va sottolineato come proprio dalle applicazioni in campo medico ed epidemiologico siano venuti di recente i contributi più interessanti e originali all'avanzamento della stessa metodologia di analisi statistica.

La biometria

Al di là dell'etimo (gr. *bios* 'vita' e *mètron* 'misura'), possiamo definire la biometria (v.) come la disciplina connessa con le applicazioni dei metodi statistici per la soluzione di problemi biologici. Certe volte come suoi sinonimi vengono usati «statistica biologica» o, più semplicemente, «biostatistica».

Se esaminassimo un certo numero di articoli pubblicati negli ultimi anni nel settore della ricerca biologica e medica e li classificassimo a seconda che: *a*) non espongano risultati numerici, *b*) presentino semplici tabelle di dati, *c*) contengano elaborazioni statistiche vere e proprie, ci accorgeremmo come questi ultimi, specie a livello internazionale, stiano prendendo sempre più il sopravvento sugli altri. Questo sviluppo positivo è riconducibile a una comprensione sempre maggiore del fatto che le interrelazioni delle variabili causali che determinano le risposte biologiche sottintendono leggi che sempre meno si ricollegano alla tradizione strettamente meccanicistica e ai concetti deterministici del secolo scorso.

In biologia, molti fenomeni danno luogo a risposte qualitative, ma soprattutto quantitative, che presentano una loro variabilità «casuale» o «d'errore» (sperimentale od osservazionale), riassumendo in tale termine l'incapacità teorica di un controllo assoluto di *tutti* i fattori che concorrono a determinare ciascuna delle singole risposte.

Compito della metodologia statistica sarà allora quello di fornire gli strumenti per enucleare il nocciolo informativo di tali risposte (separando la componente di «segnale» da quella di «rumore di fondo») e ponendo così le basi per conclusioni più giuste e per decisioni più corrette in eventuali confronti.

Partendo dai risultati di una sperimentazione o di un'osservazione pianificata operata su un «campione» di soggetti, casualmente estratto da un insieme più ampio mediante opportune tecniche di *randomizzazione* (v. CAMPIONAMENTO), il problema sarà quello di risalire dai rilievi e dalle osservazioni fatte su tale sottoinsieme di casi a considerazioni più generali, che possano essere riferite (estrapolate) all'intera «popolazione» da cui quel gruppo proviene e di cui è rappresentativo.

Si intravede, quindi, come l'applicazione della statistica in campo biologico si inserisca nel filone della metodologia della ricerca, permettendo una più corretta, oltre che più obiettiva, interpretazione dei fenomeni biologici osservati ed esprimendo un diverso grado di credibilità o non credibilità («limite di confidenza») con riferimento a certi risultati ottenuti o a certe differenze riscontrate: tutto ciò potrà avvenire in termini di «probabilità» e non più sulla base di impressioni soggettive e di vaghe e generiche affermazioni dettate dall'«esperienza».

Questo non vuol dire disconoscere una base conoscitiva a *priori* da parte del ricercatore quale frutto di una continua opera di ricezione, di elaborazione e di sintesi delle evoluzioni sul fronte della conoscenza. Questo bagaglio scientifico, più o meno corretto e aggiornato e quindi più o meno valido e credibile, costituisce anzi la premessa all'esperimento vero e proprio e/o all'osservazione pianificata (indagine epidemiologica), i cui risultati potranno confermare, oppure smentire, le ipotesi di partenza. Si determina così una nuova e più o meno diversa «probabilità *a posteriori*» su cui verranno fondate le conclusioni statistiche circa l'ipotesi scientifica di partenza.

Possiamo quindi dire che, sebbene la statistica sia nata per servire certe esigenze della ricerca scientifica, lo sviluppo della sua metodologia è stato tale da arrivare a influenzare la «filosofia» stessa delle scienze alle quali è stata applicata.

Basti pensare come l'intero campo della genetica quantitativa risulti sostanzialmente legato con l'analisi statistica della varianza e come la psicometria sia strettamente connessa con l'analisi dei fattori. Più di recente, l'applicazione dei metodi statistici in campo epidemiologico ha portato a notevoli sviluppi sul tema dei modelli statistici (in particolare per la regressione multipla log e logit-lineare).

Il ciclo dell'analisi statistica

Come punto di partenza per tutto il discorso che andremo facendo, prenderemo quella «traccia sottesa a qualsiasi corso di metodologia statistica per qualsiasi tipo di ricerca pura o applicata», così magistralmente presentata da G. A. Maccacaro (fig. 1).

Passeremo, quindi, dall'universo (popolazione della fig. 1), come insieme infinito o finito, ma comunque non conoscibile in modo esaustivo, di elementi che corrispondono a una specifica definizione di appartenenza, a un campione, quale sottoinsieme di numerosità limitata, ri-

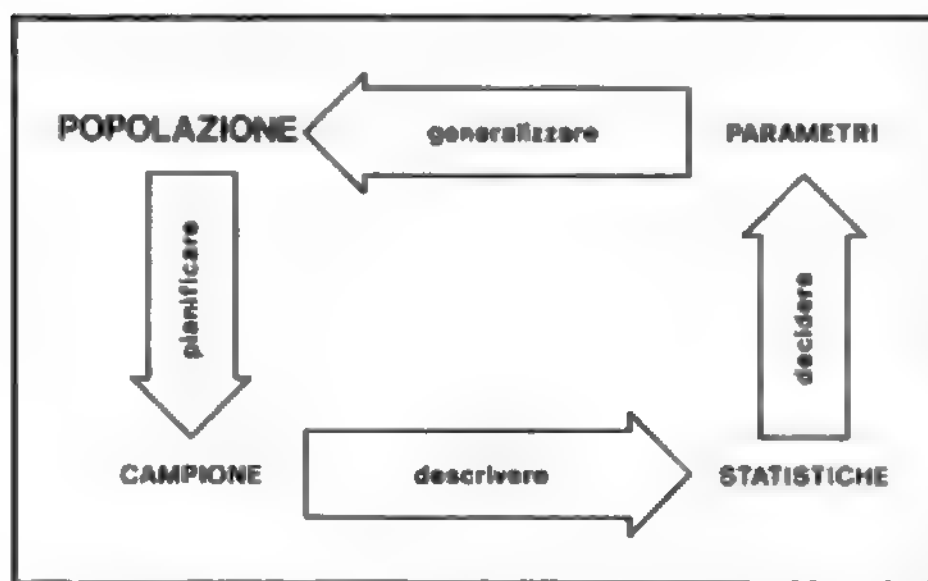



Fig. 1. Ciclo dell'analisi statistica.

sultante da una procedura di pianificazione dell'indagine, tale da garantire certe caratteristiche di validità e rappresentatività essenziali per poter procedere oltre. Su ciascuno dei soggetti, o più in generale delle unità campionarie, saranno allora effettuati tutti quei rilievi di carattere quantitativo e/o qualitativo previsti dal programma di osservazione. Tali rilievi andranno poi sintetizzati ed espressi mediante misure di posizione, di dispersione, di relazione, etc. È questa la parte di statistica «descrittiva» che dai dati semplici e disaggregati porta alla costruzione degli indici.

Da questi indici (denominati *statistiche* se riferiti a dati campionari) si cercherà poi di generalizzare il discorso secondo i due filoni dell'inferenza statistica, che sono quelli del test di significatività (ove si disponga di un'ipotesi *a priori* rispetto all'osservazione campionaria, con la quale confrontare i risultati emersi) ovvero (non disponendo di nessuna ipotesi, ma essendo proprio il campione il primo passo sulla strada della conoscenza) dell'utilizzazione delle «statistiche» campionarie per dire (inferire, appunto) qualcosa sugli omologhi «parametri» della popolazione mediante la costruzione di opportuni intervalli di confidenza.

Dalla misura ottenuta sul campione si passa, cioè, a una stima per l'universo basata su un intervallo di valori entro cui, con una certa probabilità di sbagliare, si può affermare che cadrà il valore vero della popolazione. L'ampiezza di tale intervallo e il livello di confidenza (espresso come probabilità di sbagliare nel fare tali affermazioni) sono evidentemente collegati alla dimensione campionaria.

Più in generale, il tratto ascendente del ciclo, in cui sulla base di risultati campionari si prendono decisioni riferite all'intera popolazione, è simmetricamente contrapposto e condizionato dal tratto discendente, rappresentato dalla selezione del campione: le regole e le modalità con le quali tale selezione avviene si tradurranno, infatti, in indicazioni e vincoli per la fase inferenziale del ciclo.

Il momento della generalizzazione ritorna a essere occasione di scelte e di valutazioni, non più puramente e semplicemente tecniche, che si collegano ad analoghe scelte e valutazioni di campo che si sono operate al momento di partenza dell'intero ciclo: quale popolazione considerare, quali variabili osservare, sono i punti nodali della programmazione dell'indagine e dell'osservazione pianificata che implicano decisioni che avranno poi il supporto delle soluzioni tecniche più adeguate.

Riassumendo, ciascuna analisi statistica vedrà, seppure a gradi diversi di importanza e di specificazione, le seguenti fasi (tab. I) che ripercorrono il ciclo precedentemente illustrato.

1) Pianificazione dell'indagine, che risponde sostanzialmente alla domanda su quanti e quali elementi va effettuata l'indagine, perché essa possa poi rispondere ai requisiti richiesti da chi l'ha impostata.

2) Raccolta ed elaborazione dei dati, in cui occorre sapere quali sono le variabili, qualitative e quantitative, da raccogliere e/o da misurare per passare poi alla loro sintesi e, più in generale, alla loro analisi.

3) Valutazione dei risultati, intendendo con ciò le procedure di verifica delle ipotesi (se ci sono) ovvero di determinazione delle stime fiduciali dei parametri della popolazione.

4) Generalizzazione delle conclusioni, ovvero quale validità attribuire alle conclusioni emerse come risposta alle domande che stavano alla base dell'attivazione del ciclo conoscitivo e quale base per l'innesco di un piano di intervento sulla realtà oggetto di indagine.

TAB. I. FASI OPERATIVE E RELATIVE PROBLEMATICHE DELL'ANALISI STATISTICA

Fasi operative	Problematiche
1) Pianificazione dell'indagine	Su quanti e quali elementi farla?
2) Raccolta ed elaborazione dei dati	Quali dati raccogliere e come? Come sintetizzarli e analizzarli?
3) Valutazione dei risultati	Come verificare le ipotesi? Come arrivare a stime fiduciali?
4) Generalizzazione delle conclusioni	Che validità attribuire alle conclusioni tratte?

Cenni di calcolo delle probabilità

Parlando di «probabilità» si può fare riferimento a un concetto intuitivo, quale misura della certezza (o dell'incertezza) circa il verificarsi di un evento futuro basata sull'esperienza passata o per analogia con situazioni simili.

È questa una definizione di probabilità su basi «soggettive», a cui si contrappone una definizione di tipo «oggettivo» (fondata su basi statistiche), che sarà quella alla quale faremo riferimento. La probabilità viene vista allora come la *frequenza relativa* con cui un certo evento si verifica in una lunga serie di prove, ripetute tutte nelle stesse condizioni. Vengono così introdotti i concetti di: *a*) prova (quale esperimento od osservazione pianificata); *b*) evento (quale particolare risultato della prova, fra tutti i possibili risultati); *c*) *frequenza assoluta* dell'evento E che viene preso in esame, quale numero r di volte in cui l'evento E si è verificato (sulle n prove fatte in totale); *d*) *frequenza relativa* dell'evento E quale rapporto di r su n (con $r \leq n$).

La definizione statistica di probabilità dell'evento E è data dal limite a cui tende la frequenza relativa di E in una serie casuale di prove (ripetute tutte nelle stesse condizioni) quando il numero di queste tende all'infinito:

$$\Pr(E) = \lim_{n \to \infty} \left(\frac{r}{n}\right)$$

da cui discende che il valore numerico della probabilità risulta sempre compreso fra 0 (probabilità dell'evento impossibile) e 1 (probabilità dell'evento certo), ovvero:

$$0 \leq \Pr(E) \leq 1$$

qualunque sia E.

Digitized by Google

Dato un certo evento E si indica con $\bar{E}$ (non E) l'insieme di tutti gli altri possibili risultati escluso E, da cui discende:

$$\Pr(E) + \Pr(\bar{E}) = 1$$

A fini pratici si farà spesso ricorso a una definizione più operativa di probabilità, quale rapporto fra eventi favorevoli ed eventi possibili quando questi siano tutti equipossibili.

Essendo 6 le facce di un dado, se ci si chiede quale sia la possibilità che esca un numero pari (cioè il 2 o il 4 o il 6) si farà semplicemente il rapporto fra il numero di eventi favorevoli (in questo caso 3) e il numero di eventi possibili (in questo caso 6), ottenendo subito

$$\frac{3}{6} = \frac{1}{2}$$

Quali operazioni sulle probabilità prenderemo adesso in esame l'addizione e la moltiplicazione.

La probabilità *totale*, quale somma di probabilità, corrisponde alla probabilità che si verifichi l'uno o l'altro di due eventi E e F (mutualmente esclusivi, tali, cioè, che il verificarsi dell'uno escluda il verificarsi dell'altro) ed è data dalla somma delle probabilità corrispondenti a ciascuno dei due eventi:

$$\Pr(E \cup F) = \Pr(E) + \Pr(F)$$

(il simbolo $\cup$ indica «unione»).

La probabilità *composta*, quale prodotto di probabilità, corrisponde alla probabilità che si verifichino contemporaneamente l'uno e l'altro di due eventi ed è data dal prodotto della probabilità dell'uno per la probabilità condizionale (o condizionata) dell'altro.

$$\Pr(E \cap F) = \Pr(E) \cdot \Pr(F/E) = \Pr(F) \cdot \Pr(E/F)$$

(il simbolo $\cap$ indica «intersezione»).

Per *probabilità condizionale* $\Pr(F/E)$ si indica la probabilità che F ha di verificarsi dando per scontato che l'evento E si sia già verificato [$\Pr(F/E)$ si legge come probabilità di F dato E]; analogamente per $\Pr(E/F)$.

Supponiamo di indicare come evento E la sopravvivenza a un anno dalla diagnosi [ad es., essa sia dell'80% e cioè $\Pr(E) = 0{,}80$], e come evento F la sopravvivenza per un secondo anno dalla diagnosi iniziale per coloro che hanno superato il primo anno; essa potrebbe essere anche del 90% e cioè $\Pr(F/E) = 0{,}90$, e risultare superiore a $\Pr(E)$ in quanto riferita a coloro che hanno *già* superato il primo anno. Se ci si chiedesse quale sia, invece, la probabilità per un nuovo soggetto diagnosticato di superare i due anni, essa risulterà dal prodotto fra la probabilità di superare il primo anno, $\Pr(E) = 0{,}80$, per la probabilità di superare il secondo anno, avendo già superato il primo, $\Pr(F/E) = 0{,}90$, ovvero:

$$\Pr(E \cap F) = \Pr(E) \cdot \Pr(F/E) = 0{,}80 \times 0{,}90 = 0{,}72$$

ovviamente inferiore alla semplice probabilità del superamento del solo primo anno.

Si parlerà di eventi *indipendenti* fra loro quando il verificarsi o meno dell'uno non modifica la probabilità di verificarsi dell'altro, e cioè:

$$\Pr(F/E) = \Pr(F) \text{ e anche } \Pr(E/F) = \Pr(E).$$

Ne consegue che la probabilità dell'evento composto dato dal verificarsi di due eventi indipendenti fra loro è data dal semplice prodotto della probabilità dell'uno per la probabilità dell'altro:

$$\Pr(E \cap F) = \Pr(E) \cdot \Pr(F)$$

Ritornando alla probabilità totale vista in precedenza, nel caso in cui i due eventi *non* siano mutualmente esclusivi non si avrà la semplice addizione di probabilità, bensì:

$$\Pr(E \cup F) = \Pr(E) + \Pr(F) - \Pr(E \cap F)$$

cioè verrà sottratta l'area di «sovrapposizione» fra i due eventi che altrimenti sarebbe contata due volte.

La $\Pr(E \cap F)$, a sua volta, sarà $= \Pr(E) \cdot \Pr(F)$ nel caso in cui E e F risultino indipendenti, ovvero $= \Pr(E) \cdot \Pr(F/E)$, se essi non sono indipendenti fra di loro.

Dalla popolazione al campione. Un'esemplificazione con la distribuzione binomiale

Quanto prima accennato di calcolo delle probabilità fornisce già gli strumenti sufficienti per procedere (in un caso molto particolare) all'operazione (corrispondente al tratto «discendente» dello schema della fig. 1) di estrazione dei campioni da una popolazione iniziale data.

La popolazione in questione si suppone costituita da un numero infinito di soggetti suddivisi in maniera dicotomica sulla base di una loro caratteristica qualitativa: evento «favorevole» / evento «sfavorevole»; positivo / negativo; maschio / femmina; bianco / nero, etc. L'unico *parametro* che caratterizza tale popolazione «binomiale» è dato dalla probabilità π di assumere una delle due modalità del carattere in questione (naturalmente $[1 - \pi]$ rappresenterà la probabilità di assumere l'altra modalità).

Supponendo di estrarre da tale popolazione dei campioni di numerosità n ci si chiede:

1) che «tipo» di campioni potranno venir fuori (intendendo ciò con riferimento alla loro possibile composizione in termini di soggetti con l'una o l'altra caratteristica qualitativa);

2) con che probabilità ciascuno di tali possibili campioni potrà verificarsi.

Assimilando l'estrazione del campione al ripetersi di n estrazioni (prove), ciascuna con probabilità pari a π di verificarsi dell'evento E (ad es., nascita di maschio), la probabilità che in queste n prove l'evento «favorevole» si verifichi r volte sarà data da:

$$\Pr(r; n) = \binom{n}{r} \pi^r (1 - \pi)^{(n-r)}$$

dove $\binom{n}{r}$ (che si legge n su r ed è detto coefficiente «binomiale», da cui deriva il nome della distribuzione, in quanto riconducibile allo sviluppo del binomio $[a + b]^n$, in cui a sia uguale a π e b sia uguale a $[1 - \pi]$) indica il numero dei modi possibili in cui, cambiando l'ordine della successione, possono verificarsi gli r eventi favorevoli (e gli $[n - r]$ sfavorevoli) nell'ambito delle n prove svolte.

Esempio

Ponendo $\pi = 0{,}51$ la probabilità di nascita di un maschio e $[1 - \pi] = 0{,}49$ la probabilità di nascita di una femmina si avrà, per $n = 4$ nascite:

♂ r	♀ $(n-r)$	$\binom{n}{r}$	π^r	$(1-\pi)^{(n-r)}$		$\binom{n}{r} \pi^r (1-\pi)^{(n-r)}$
0	4	1	$0{,}51^0$	$0{,}49^4$	=	0,0576
1	3	4	$0{,}51^1$	$0{,}49^3$	=	0,2400
2	2	6	$0{,}51^2$	$0{,}49^2$	=	0,3747
3	1	4	$0{,}51^3$	$0{,}49^1$	=	0,2600
4	0	1	$0{,}51^4$	$0{,}49^0$	=	0,0677
						1,0000

Digitized by Google

1) $\binom{n}{r} = \frac{n!}{r!\,(n-r)!}$ indicando con il simbolo $n!$ (n fattoriale) il prodotto di tutti i termini decrescenti a partire da n;

2) π^r rappresenta la probabilità dell'evento composto costituito da r nascite maschili (indipendenti l'una dall'altra) ciascuna con probabilità π e quindi:

$$\underbrace{\pi \cdot \pi \cdot \pi \ldots \pi}_{r \text{ volte}} = \pi^r$$

3) $[1 - \pi]^{(n-r)}$ analogamente per l'evento composto rappresentato dalle $(n - r)$ nascite femminili.

Come si vede, la variabile r (detta variabile casuale binomiale), che rappresenta nel nostro esempio il numero di maschi su n nascite, può assumere tutti i valori da 0 a n, ciascuno con una precisa probabilità: il più probabile è il campione con 2 maschi e 2 femmine; il meno probabile quello composto da tutte femmine. La somma di tali probabilità è pari a 1, perché quelli sono tutti i campioni possibili e quindi l'uno o l'altro di essi dovrà verificarsi.

Il coefficiente binomiale $_nC_r = \binom{n}{r}$ lo si può ricavare, più semplicemente, dal cosiddetto triangolo di Tartaglia:

n = 0	1
n = 1	1 1
n = 2	1 2 1
n = 3	1 3 3 1
n = 4	1 4 6 4 1
n = 5	1 5 10 10 5 1

in cui ciascun valore può essere ricavato come somma dei due valori che stanno sopra di lui (salvo i valori estremi che sono sempre uguali a 1 perché esiste un solo modo in cui si può avere una successione di eventi tutti dello stesso tipo, siano essi tutti favorevoli o tutti sfavorevoli).

Avendo visto, sulla base della teoria del calcolo delle probabilità, come, data una popolazione, si possono individuare i possibili campioni estraibili da essa, ciascuno con una probabilità definita, sarà successivamente possibile ribaltare il discorso e, utilizzando tali strumenti concettuali, rispondere alla domanda, molto più concreta, se, avendo come risultato di un esperimento o di un'osservazione pianificata uno specifico campione, si possa considerare detto campione proveniente (e con quale probabilità) da una popolazione ipotizzata oppure sia più verosimile che esso provenga da un'altra popolazione (alternativa).

Variabili da rilevare e loro caratteristiche

L'esposizione partirà adesso da quella che è la fase di raccolta ed elaborazione dei dati, mentre riprenderemo poi la problematica legata agli aspetti di valutazione dei risultati e a quelli di inferenza statistica.

La prima cosa da chiarire riguarda il tipo di variabile (o di variabili) da rilevare (tab. II), distinguendo quelle quantitative (per le quali esiste una scala di misura: età, altezza, peso, temperatura, pressione, etc.) da quelle qualitative. Queste ultime potranno, a loro volta, essere distinte in ordinali (punteggi, indici di gravità, etc.) e nominali (morte o sopravvivenza, presenza/assenza, +/−, maschio/femmina, etc.).

Per quanto riguarda le caratteristiche delle rilevazioni quantitative e la loro riproducibilità (fig. 2), si farà riferimento all'accuratezza, espressa dalla vicinanza del valore medio rispetto al valore vero, in assenza quindi di distorsioni sistematiche, e alla precisione, espressa dalla ridotta variabilità delle risposte: ciò non vuole però dire che valori precisi siano anche accurati, e viceversa, come appare dal grafico per risposte bivariate.

Il livello di qualità di una rilevazione farà invece riferimento sia alle singole «misurazioni», sia al complesso dell'intera indagine.

Circa il primo aspetto vanno sottolineate:

a) la definizione dettagliata e di tipo operativo della condizione da rilevare;

b) la definizione del metodo di rilevazione concreta delle variabili (anche di quelle «al contorno»);

c) il controllo dell'accuratezza e della precisione (riproducibilità entro e tra osservatori).

Circa il secondo aspetto va posta l'attenzione su:

a) la definizione operativa dei criteri di selezione e di individuazione sul campo dei soggetti da includere nella rilevazione;

b) la verifica dell'omogeneità della rilevazione nei diversi sottogruppi (ad es., casi e non casi, ovvero esposti e non esposti) e controllo dei *non-responders;*

c) il riscontro di qualità delle fasi di registrazione, codifica dei dati, perforazione ed elaborazione.

Distribuzione di frequenza

Le variabili quantitative possono essere di tipo continuo o di tipo discontinuo. Sono riconducibili al primo gruppo le misure (altezza, peso, pressione, etc.), mentre al secondo si rifanno i conteggi (globuli rossi e/o bianchi, numero di denti cariati, etc.).

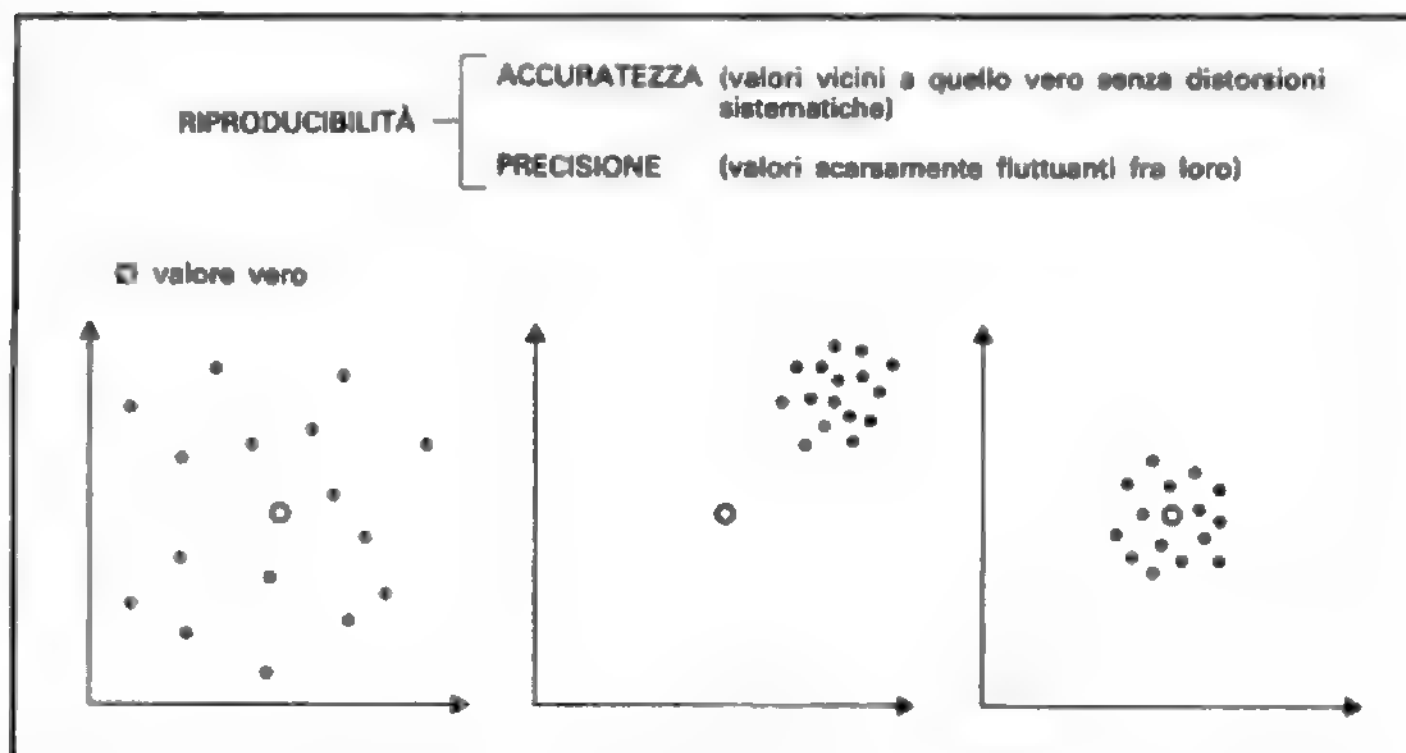
TAB. II. CARATTERISTICHE DELLE VARIABILI DA RILEVARE

Tipo di variabile	Scala/definizione	Esempi
Qualitativa	**Nominale**: numeri o altri simboli usati per identificare i gruppi a cui oggetti/situazioni differenti appartengono.	Variabili dicotomiche: maschio/femmina, morte si/no, etc. Variabili policotomiche: schizofrenico / paranoide / maniaco-depressivo / psiconevrotico, etc.
	Ordinale: scala nominale in cui un oggetto/situazione in una categoria è in relazione di >/< con oggetti/situazioni di altre categorie della stessa scala.	Indice di severità, votazioni, stato socioeconomico, gradi dell'esercito, etc.
Quantitativa	**Intervallare**: scala ordinale in cui le distanze tra 2 numeri qualsiasi sono di dimensione nota. Punto 0 e unità di misura arbitrari.	Temperatura, etc.
	Razionale: scala intervallare in cui il punto 0 è reale e 2 punti qualsiasi della scala sono in rapporto indipendente dalla unità di misura.	Altezza, peso, pressione, età, etc.

Digitized by Google

Fig. 2. Caratteristiche delle rilevazioni di variabili quantitative.

RIPRODUCIBILITÀ — ACCURATEZZA (valori vicini a quello vero senza distorsioni sistematiche)
PRECISIONE (valori scarsamente fluttuanti fra loro)

○ valore vero

Quando su ciascuno degli individui appartenenti a un determinato gruppo viene rilevata una certa variabile, tale insieme di dati costituisce una serie statistica.

Se, ad es., sui campioni di sangue di $n = 300$ soggetti «normali» viene rilevato l'ac. urico sierico (espresso in mg per 100 ml), risulterebbe piuttosto ingombrante riportare in dettaglio tutte le 300 risposte, per cui può essere utile raggruppare i dati costituenti tale serie in una distribuzione di frequenze del tipo A o B:

A) Livelli di ac. urico		Frequenza
3,0 – 3,4	(3,2)	2
3,5 – 3,9	(3,7)	10
4,0 – 4,4	(4,2)	27
4,5 – 4,9	(4,7)	40
5,0 – 5,4	(5,2)	56
5,5 – 5,9	(5,7)	60
6,0 – 6,4	(6,2)	51
6,5 – 6,9	(6,7)	23
7,0 – 7,4	(7,2)	18
7,5 – 7,9	(7,7)	9
8,0 – 8,4	(8,2)	4
		300

( ) = valore centrale della classe

A) $\bar{x}_A = 5,6$
$s_A = 1,0$

B) Livelli di ac. urico		Frequenza
3,0 – 3,9	(3,5)	12
4,0 – 4,9	(4,5)	67
5,0 – 5,9	(5,5)	116
6,0 – 6,9	(6,5)	74
7,0 – 7,9	(7,5)	27
8,0 – 8,9	(8,5)	4
		300

B) $\bar{x}_B = 5,6$
$s_B = 1,0$

I problemi principali legati alle distribuzioni di frequenza sono rappresentati: *a*) dal numero delle classi; *b*) dalla scelta dei limiti (inferiore e superiore) di ciascuna classe.

È evidente che un numero troppo elevato di classi contrasta con l'esigenza di sintesi che sta alla base dell'operazione stessa, mentre un numero eccessivamente ridotto comporta una perdita troppo elevata di informazione rispetto ai singoli risultati originali. Circa gli intervalli di classe, è preferibile che questi siano di ampiezza costante con estremi mutualmente esclusivi ed evitando, se possibile, di avere intervalli aperti agli estremi della distribuzione (per i problemi legati poi al calcolo delle misure di posizione e di dispersione).

Rappresentazioni grafiche. – Una distribuzione di frequenza può essere rappresentata graficamente (v. anche: GRAFICI METODI) come: *a*) grafico di frequenza; *b*) istogramma (fig. 3).

Nel primo caso la linea spezzata unisce i valori centrali di classe con un'ordinata proporzionale alla frequenza, mentre nell'istogramma la frequenza della classe è proporzionale all'area della rispettiva canna d'organo: in questo caso c'è coincidenza fra le due rappresentazioni, ma solo perché la base, cioè l'ampiezza di classe, risulta costante.

Misure di posizione o di intensità tipica

La più comune delle misure di posizione è rappresentata dalla *media aritmetica.*

Data una serie di osservazioni quantitative $(x_1, x_2, \ldots x_n)$, la media aritmetica $\bar{x}$ si calcola sommando i valori delle singole osservazioni, e dividendo poi per il loro numero, ovvero:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \ldots + x_n}{n} = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n}$$

Nel caso in cui i dati siano raggruppati in k classi, si procede attribuendo a ogni osservazione di una certa classe j il valore centrale $\bar{x}_j$ della classe stessa e calcolando

$$\bar{x} = \frac{\overbrace{\bar{x}_1 + \bar{x}_1 + \ldots + \bar{x}_1}^{f_1 \text{ volte}} + \overbrace{\bar{x}_2 + \bar{x}_2 + \ldots + \bar{x}_2}^{f_2 \text{ volte}}}{n} + \frac{\overbrace{\bar{x}_j + \bar{x}_j + \ldots + \bar{x}_j}^{f_j \text{ volte}} + \overbrace{\bar{x}_k + \bar{x}_k + \ldots + \bar{x}_n}^{f_k \text{ volte}}}{n}$$

Digitized by Google

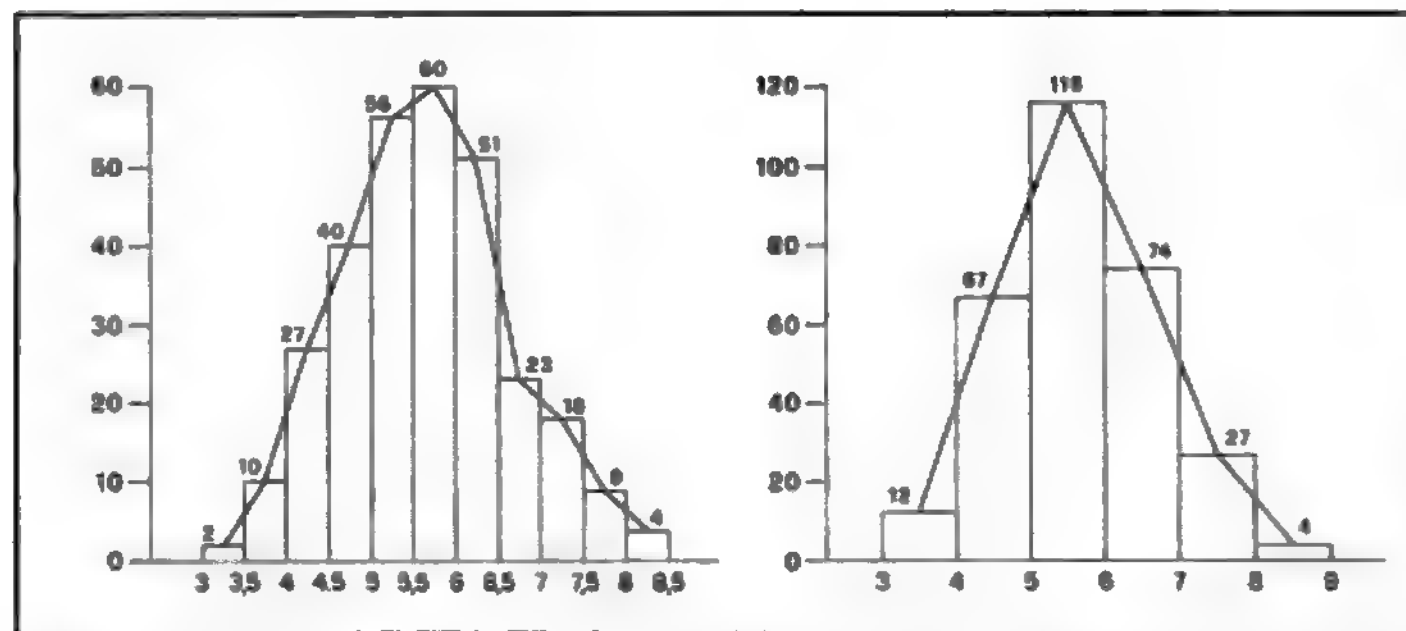



Fig. 3. Rappresentazione delle distribuzioni di frequenza mediante grafici di frequenza e istogrammi.

oppure nella forma di *media ponderata*, con pesi rappresentati dalle frequenze f_j e cioè:

$$\bar{x} = \frac{\bar{x}_1 \cdot f_1 + \bar{x}_2 \cdot f_2 + \ldots + \bar{x}_j \cdot f_j + \ldots + \bar{x}_k \cdot f_k}{n}$$

$$\text{con } n = f_1 + f_2 + \ldots + f_k$$

Un altro possibile indice di posizione è la *mediana*, che corrisponde al valore centrale della distribuzione ottenuta dopo aver disposto in ordine crescente (o decrescente) le n osservazioni della serie: esso corrisponderà quindi al valore che è minore del 50% delle osservazioni e maggiore dell'altro 50% (nel caso di un numero pari di osservazioni si fa la media delle due osservazioni centrali). Questa misura, detta anche *cinquantesimo percentile*, ha il vantaggio di non essere troppo influenzata da eventuali valori elevati di poche osservazioni che si pongono agli estremi della distribuzione.

La *moda* corrisponde, invece, in una serie abbastanza consistente di osservazioni, al valore più *frequente* del carattere in esame: in una distribuzione di frequenza la classe modale sarà quella con f_j maggiore. Nel caso in cui, accanto alla classe modale principale (distribuzione unimodale), sussistano delle classi modali secondarie, si parla di distribuzioni bi- o plurimodali.

Misure di dispersione

Poiché a uno stesso valore numerico di $\bar{x}$ possono corrispondere situazioni di differente *dispersione* intorno alla media, è necessario affiancare alla misura di posizione una misura di tale variabilità. Questa misura farà riferimento agli scarti di ciascuna osservazione x_i dalla media $\bar{x}$ e cioè a $(x_i - \bar{x})$; operando una semplice somma di questi n scarti, positivi o negativi a seconda che l'osservazione x_i sia superiore o inferiore al valore medio, essa risulta però sempre uguale a 0 proprio per una proprietà della media aritmetica. Si utilizza perciò il quadrato di tali scarti, cioè $(x_i - \bar{x})^2$, calcolando la varianza V(x), indicata anche come s^2 se calcolata su un campione di n osservazioni:

$$V(x) = s^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}$$

quale somma di tutti gli n scarti quadratici divisa per il numero delle osservazioni meno 1. Il numeratore di tale rapporto prende anche il nome di *devianza*, mentre il denominatore $(n - 1)$ viene indicato come il numero dei *gradi di libertà*, poiché degli n scarti fra le osservazioni e la media aritmetica $(n - 1)$ sono liberi di variare mentre 1 è vincolato dalla proprietà di cui sopra, per cui, data la media e conosciuti gli altri $(n - 1)$, esso è implicito in quanto dovrà assumere proprio il valore che annulla la sommatoria $\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x}) = 0$. Il denominatore $(n - 1)$ è anche legato al fatto che la varianza s^2, così calcolata sulle n osservazioni, rappresenta una *stima* conveniente e appropriata dal punto di vista statistico (stima *non distorta*) della varianza della *popolazione* da cui le n osservazioni (campione) sono state estratte.

Nel calcolo della devianza [numeratore di V(x)] si può procedere nel seguente modo:

$$\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2 = \sum_{i=1}^{n} x_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^{n} x_i\right)^2}{n}$$

ovvero calcolando la somma dei quadrati delle osservazioni originali e sottraendo il quadrato della somma di tutte le osservazioni diviso per il loro numero (questo termine è detto anche *termine di correzione*). Questo metodo di calcolo opera sulle osservazioni originali evitando il calcolo degli scarti dalla media $(x_i - \bar{x})$ e ciò comporta un notevole risparmio di tempo, riducendo la complessità delle operazioni.

Volendo passare a una misura di variabilità che sia espressa sulla stessa scala del carattere osservato si può procedere alla radice quadrata della varianza, e cioè al calcolo della *deviazione standard* (indicata con s).

$$s = \sqrt{Var(x)} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}}$$

Il valore numerico di s sarà uguale a 0 nel caso in cui tutte le osservazioni coincidano con la media e diventerà tanto più grande quanto più, allontanandosi da tale situazione limite, aumenterà la variabilità. Volendo esprimere tale variabilità non più in senso assoluto ma in modo relativo rispetto alla media delle osservazioni, si può calcolare il *coefficiente di variazione* [C.V.], nel seguente modo:

$$C.V. = \frac{s}{\bar{x}} \times 100$$

La distribuzione normale o di Gauss

Abbiamo finora fatto riferimento a un numero (n) limitato di osservazioni, osservando come la distribuzione di frequenze che si ottiene appena n cresce tenda ad assumere una forma sempre più «regolare» con l'aumentare

Digitized by Google

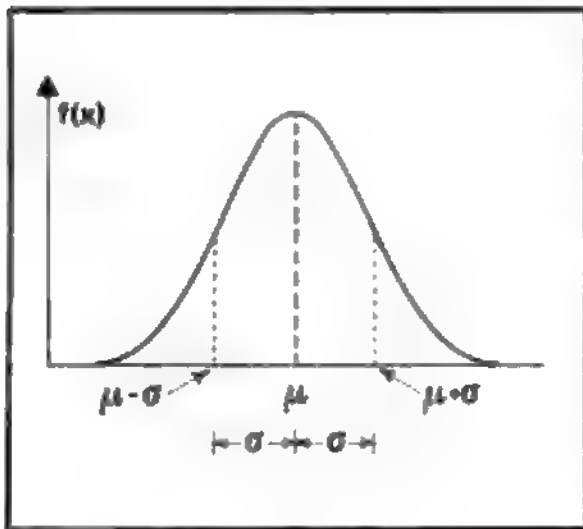



Fig. 4. Funzione di densità di probabilità di una distribuzione «normale» o di «Gauss» (cfr. testo).

del numero delle classi dell'istogramma a cui corrispondono intervalli di classe sempre più piccoli.

Riportando in ordinata non più il numero di soggetti per classe (e cioè la *frequenza assoluta*) ma la loro *frequenza relativa* (cioè la loro frazione sul totale n delle osservazioni), parleremo di *densità di frequenza relativa* quale prodotto dell'ordinata (*frequenza relativa*) per l'intervallo di classe. Pensando di aumentare n (fino all'infinito), il numero delle classi diventerà sempre maggiore fino a che ciascuna di esse viene a corrispondere a uno degli infiniti punti dell'asse x delle risposte: siamo arrivati così a una distribuzione *continua* e non più *discreta*. La *densità di frequenza relativa* per $n \to \infty$ diventa la *densità di probabilità* a cui, per l'intero intervallo di definizione

Fig. 5. Tre distribuzioni «normali» con differente valore di μ (a parità di valore di σ).

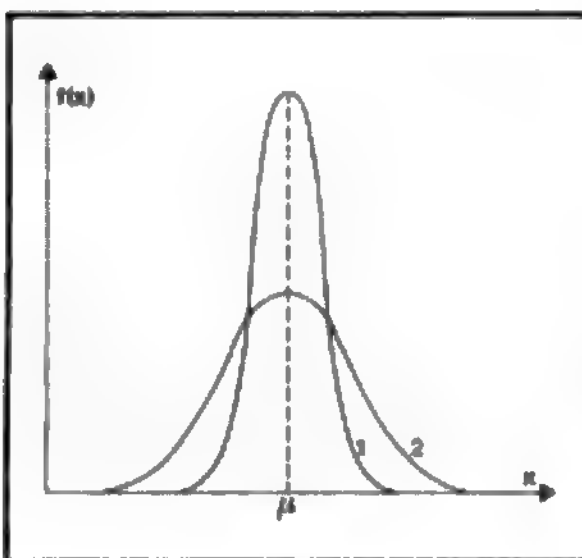
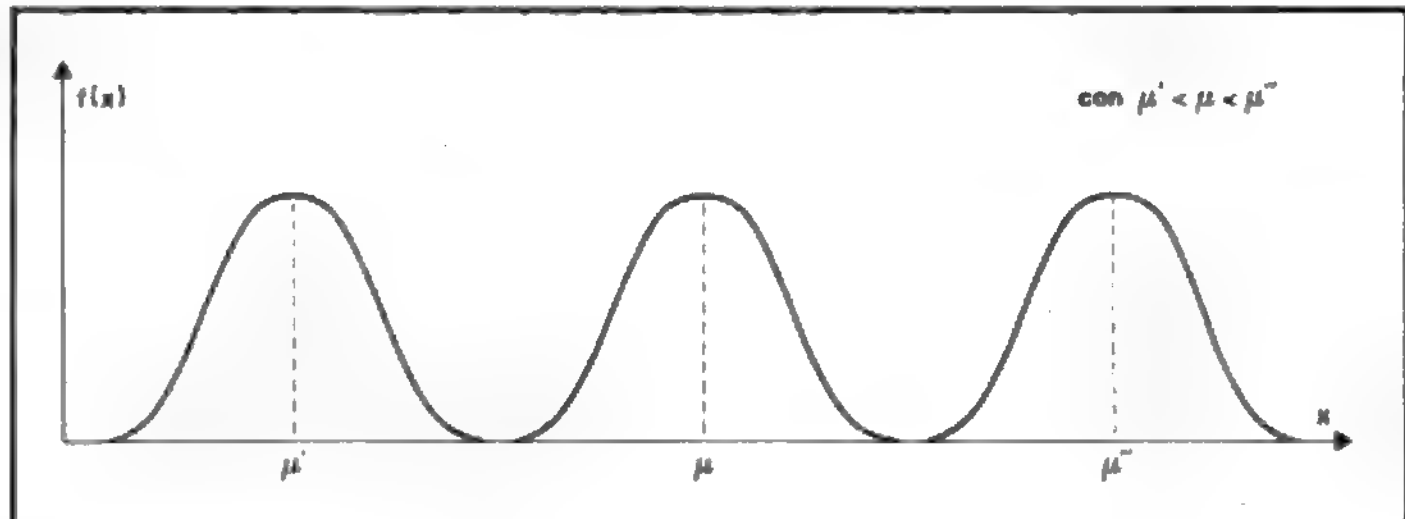



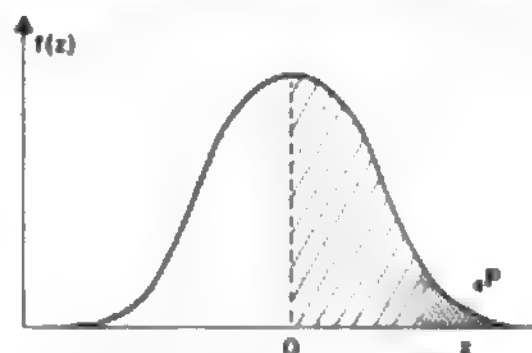
Fig. 6. Due distribuzioni «normali» con uguale media μ: la distribuzione 2 ha deviazione standard doppia rispetto alla distribuzione 1.

della variabile, corrisponde una *funzione di densità di probabilità*. Per la distribuzione «normale», o «di Gauss», tale funzione è espressa dall'equazione:

$$f(x) = \frac{1}{\sigma \cdot \sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{1}{2}\frac{(x-\mu)^2}{\sigma^2}}$$

in cui μ rappresenta la media della popolazione e σ la sua deviazione standard (mentre π è il classico valore 3,14) ed **e** rappresenta la base dei logaritmi neperiani (**e** = 2,718).

Il grafico di questa funzione è riportato in fig. 4, in cui l'ascissa x indica il valore della variabile e f(x) è l'ordinata corrispondente alla densità di probabilità.

TAB. III. INTEGRALE DI PROBABILITÀ DELLA VARIABILE CASUALE NORMALE STANDARDIZZATA Z

z	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
0	0,5000	0,4602	0,4207	0,3821	0,3446	0,3085	0,2743	0,2420	0,2119	0,1841
1	0,1587	0,1357	0,1151	0,0968	0,0808	0,0668	0,0548	0,0446	0,0359	0,0287
2	0,0228	0,0179	0,0139	0,0107	0,0082	0,0062	0,0047	0,0035	0,0026	0,0019

Digitized by Google

Una particolare distribuzione normale viene individuata da una specifica coppia di parametri μ e σ: al variare di μ si ha una traslazione della curva (fig. 5), mentre al cambiare di σ si ha un maggiore o minore addensamento intorno alla media (fig. 6).

Volendo calcolare la *probabilità* che, estraendo a caso un individuo dalla popolazione, questo abbia valori compresi nell'intervallo fra x_1 e x_2, essa sarà data dall'integrale definito della funzione f(x) ovvero:

$$F(x) = \int_{x_1}^{x_2} f(x)\,dx$$

Per una particolare distribuzione «normale» (detta *normale standardizzata*) avente media $\mu = 0$ e deviazione standard $\sigma = 1$ esistono già tabulati i valori dell'integrale di probabilità per differenti intervalli. Tutti i testi di statistica riportano in appendice delle tavole (più dettagliate) analoghe alla tab. III.

Come si vede illustrato dal grafico nel corpo della tab. III, sono riportate le probabilità di avere valori della variabile che superano il valore di $+z$ prescelto (data la simmetria della distribuzione ciò è valido per valori sia positivi sia negativi). Le unità di z si leggono lungo la 1ª colonna a sinistra, mentre i decimali da affiancare all'unità si leggono lungo la 1ª riga in alto.

Volendo calcolare, ad es., la probabilità di avere valori di z compresi nell'intervallo tra $-1,7$ e $+1,7$, dalla tabella ricaviamo il valore 0,0446, corrispondente sia alla probabilità di avere valori superiori a $+1,7$ che alla probabilità di avere valori inferiori a $-1,7$, per cui basterà fare $1 - 0,0446 - 0,0446 = 0,9108$ per avere la risposta cercata. Si può osservare allora come il 95% dei casi cadano nell'intervallo ± 2 (per l'esattezza $\pm 1,96$) e il 99% nell'intervallo $\pm 2,5$ (per l'esattezza $\pm 2,58$).

Volendo utilizzare la tabella della distribuzione z per altre variabili casuali normali x con valori di μ diversi da 0 e con valori di σ diversi da 1, si procederà a una trasformazione di variabile del tipo:

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma}$$

Supponiamo, ad es., che sia stato rilevato il livello sierico dell'ac. urico di un numero N molto grande di soggetti di sesso maschile diagnosticati come «sani» e di aver trovato che tali risultati tendono (per $N \rightarrow \infty$) a distribuirsi in modo gaussiano con i seguenti parametri:

$\mu_0 = 5,6$ mg/100 ml

$\sigma_0 = 1,0$ mg/100 ml.

Alla domanda «qual è la probabilità che un soggetto preso a caso da questa popolazione superi il valore x = 7,6 mg/100 ml» verrà data una risposta (fig. 7) calcolando l'area tratteggiata (corrispondente a tale probabilità) dopo esserci riportati alla distribuzione z con la trasformazione:

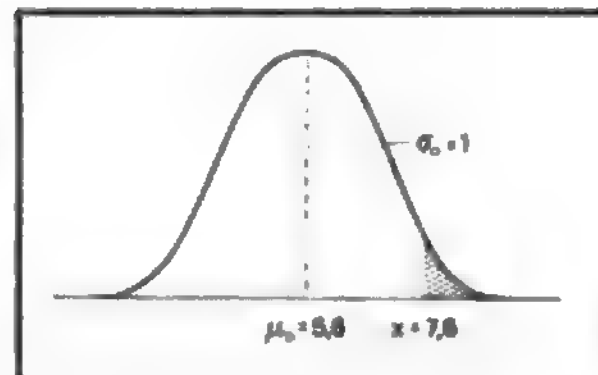
$$z = \frac{x - \mu_0}{\sigma_0} = \frac{7,6 - 5,6}{1} = +2$$

La probabilità di avere valori di z superiori a $+2$, che la tabella ci dice corrispondere solo al 2,28% dei casi, risponde proprio a quanto richiesto. In maniera analoga si può cercare la probabilità di avere soggetti con valori di ac. urico sierico compresi fra 4,6 e 6,6 mg/100 ml trasformandoli nei valori di

$$z' = \frac{4,6 - 5,6}{1} = -1$$

e

$$z'' = \frac{6,6 - 5,6}{1} = +1$$

Fig. 7. Distribuzione «normale» dei valori dei livelli sierici dell'ac. urico (cfr. testo).

e utilizzando la tabella per avere la risposta:

$$P = 1 - 0,1587 - 0,1587 = 0,6826$$

L'importanza della distribuzione «normale» è dovuta al fatto che molte variabili quantitative in campo biologico sono distribuite in forma gaussiana e altre di tipo «non normale» possono essere convertite alla normalità mediante semplici trasformazioni di variabile. In particolare, una distribuzione caratterizzata da una coda più lunga sulla destra (asimmetria positiva) può essere trasformata in una distribuzione gaussiana usando i logaritmi dei valori anziché i valori originali.

Test di significatività

Supponiamo, adesso, di prendere in considerazione un soggetto che risulta avere un valore di ac. urico sierico x = 7,6 mg/100 ml. Nel caso in cui si sia *a priori* certi dell'appartenenza di quel soggetto alla popolazione dei sani, il problema potrà essere quello di calcolare la probabilità di avere per caso un soggetto con un discostamento dalla media $\mu = 5,6$ come quello di 7,6, ovvero anche maggiore, sia in senso positivo che negativo (cioè di avere per caso valori maggiori di 7,6 e valori minori di 3,6). Tale probabilità corrisponde, secondo quanto già visto in precedenza, a:

$$\Pr\{x \geq 7,6 \text{ oppure } x \leq 3,6\} = \Pr\left\{z \geq \frac{7,6 - 5,6}{1}\right\} +$$

$$+ \Pr\left\{z \leq \frac{3,6 - 5,6}{1}\right\} = 0,0228 + 0,0228 = 0,0456$$

La conclusione è quindi che solo 4,56 volte su 100 si potrebbero avere valori come quello o più estremi di quello, mentre la stragrande maggioranza dei soggetti (oltre il 95%) ha valori più vicini alla media.

Supponiamo, adesso, di non avere alcuna certezza *a priori* circa l'appartenenza di quel soggetto (con x = 7,6) alla popolazione dei soggetti sani ma di *porci proprio il problema* se esso sia da giudicare nella norma oppure sia da ritenere patologico. Questa situazione è concettualmente ben diversa dalla precedente, quando il quesito riguardava semplicemente il calcolo di una probabilità, mentre adesso c'è da esprimere un giudizio (test statistico) circa la possibile provenienza del soggetto dalla popolazione dei «sani» ovvero da quella dei «patologici». Si procederà quindi nel modo seguente.

1) Si assume come vero (*salvo poi verificarlo*) che il valore x in questione provenga da una popolazione con media $\mu_x = \mu_0$: si pone, cioè, come ipotesi nulla, H_0, l'appartenenza del soggetto alla popolazione dei sani.

2) Si verifica, adesso, la plausibilità o meno di tale ipotesi riutilizzando gli strumenti probabilistici visti in precedenza, che ci dicono con quale probabilità in quella popolazione si possano avere valori come quello o ancora più sbilanciati di quello rispetto alla media.

Digitized by Google

3) Si traggono le conclusioni sulla base di soglie standard di riferimento, per cui se la probabilità P di cui al punto precedente è minore del 5% ($P < 0,05$) si parla di differenza *statisticamente significativa* e se $P < 0,01$ si parla di differenza *altamente significativa*. La soglia del 5% corrisponde al classico valore $z = 1,96$, per cui si dichiara un risultato significativo se

$$z = \frac{|x - \mu|}{\sigma} > 1,96$$

Per il nostro soggetto con ac. urico pari a $x = 7,6$, alla domanda se considerarlo normale o patologico risponderemo che un valore come quello, o più sbilanciato di quello rispetto alla media $\mu_0 = 5,6$, ha una probabilità di appartenere alla popolazione dei sani pari a $P = 0,0456$ e siccome tale probabilità è inferiore alla soglia del 5% si respinge l'ipotesi nulla.

Nel caso che il quesito si ponga per un soggetto con valore di ac. urico $x = 7,0$, la probabilità corrispondente sarebbe:

$$\Pr\left\{z \geq \frac{|7,0 - 5,6|}{1}\right\} = \Pr\{z \geq |1,4|\} =$$
$$= 0,0808 + 0,0808 = 0,1616$$

per cui, essendoci più del 16% di valori che per solo effetto del caso si discostano come quello o più di quello dalla $\mu_0 = 5,6$, *non si respinge* l'ipotesi nulla della sua appartenenza alla popolazione dei sani.

Con il test di significatività si valuta, quindi, quanto sia plausibile l'appartenenza di un certo risultato alla distribuzione definita dall'ipotesi nulla: in termini di probabilità, se questa è superiore al 5% non si respinge l'ipotesi nulla, mentre se è inferiore si respinge l'ipotesi nulla e quindi ci si indirizza verso l'ipotesi alternativa H_1. In altre parole, il test serve per discriminare tra:

$$H_0 : \mu_x = \mu_0$$

e

$$H_1 : \mu_x \neq \mu_0$$

(senza specificazione se μ_x sia $> \mu_0$ oppure se μ_x sia $< \mu_0$).

Nel caso in cui, data la natura del problema, ci si orienti verso una ipotesi alternativa, e cioè $H_1 : \mu_x > \mu_0$, dovremo considerare nel calcolo di P solo la coda di destra della distribuzione (test unilaterale) e viceversa per $H_1 : \mu_x < \mu_0$. Rispetto al test bilaterale, quello a una coda risulta *più potente*, cioè porta più facilmente a risultati *significativi*, e ciò comporta la necessità *a priori* di una sua giustificazione rigorosa rispetto alla scelta più conservativa del test a due code.

Volendo riassumere potremmo così schematizzare:

		Situazione reale H_0 vera H_1 falsa	*Situazione reale* H_0 falsa H_1 vera
Decisione basata sul test statistico	H_0 non respinta	Decisione giusta	Decisione sbagliata (errore di 2° tipo con probabilità β)
	H_0 respinta	Decisione sbagliata (errore di 1° tipo con probabilità α)	Decisione giusta

Si contrappongono quindi due tipi di errore:

a) errore del tipo «falso positivo» è quello di respingere l'ipotesi nulla quando questa non era invece da respingere perché il risultato, seppure poco probabile, era dovuto al caso ed era quindi valida H_0; la probabilità di questo errore di 1° tipo è indicata con il simbolo α ed è delimitata dalla soglia posta (del 5% per risultati significativi, dell'1% per risultati altamente significativi);

b) errore di tipo «falso negativo» è quello di non respingere l'ipotesi nulla quando questa era invece da respingere perché il risultato apparteneva ad H_1; la probabilità di questo errore di 2° tipo è indicata con β ed è legata alla μ_x dell'ipotesi alternativa H_1; con $(1 - \beta)$ si indica la potenza del test, cioè la sua capacità di propendere verso l'ipotesi alternativa quando, in effetti, l'ipotesi nulla era da respingere.

Inferenza sulla media campionaria

Se da una popolazione «normale» con media μ e deviazione standard σ si procede all'estrazione casuale di un campione di numerosità n, si può calcolare la media $\bar{x}$; procedendo in maniera analoga un numero infinito di volte si arriverebbe ad una nuova popolazione tutta costituita da medie campionarie $\bar{x}_i$, per $i = 1 \rightarrow \infty$. La distribuzione di tali medie risulta essere: 1) di tipo normale; 2) con media $\mu_{\bar{x}} = \mu_x$ e deviazione standard $\sigma_{\bar{x}} = \sigma/\sqrt{n}$ (che prende nome di *errore standard* [ES] della media campionaria).

Ad es., per $n = 4$ la distribuzione delle medie campionarie è stata riportata nel grafico di fig. 6 insieme a quella dei valori originali per mostrare la riduzione di variabilità dovuta alla presenza, al denominatore, del valore $\sqrt{4}$: è evidente come l'aumentare della dimensione n del campione riduce la variabilità dovuta alle oscillazioni di campionamento.

Nel caso in cui la distribuzione dei valori x originari *non* sia di tipo normale, la distribuzione di campionamento delle medie campionarie *tende* a distribuirsi «normalmente» all'aumentare di n: è questo il teorema del limite centrale da cui discende l'importanza (già indicata in precedenza) della distribuzione normale.

Supponiamo ora di voler studiare se i diabetici (oppure i lavoratori esposti a un certo fattore di rischio) hanno un livello di ac. urico sierico diverso dai soggetti sani. Per far ciò occorrerà procedere alla selezione di un sottoinsieme di soggetti con diabete mellito quale campione rappresentativo della popolazione dei diabetici, ottenendo i seguenti (ipotetici) risultati, espressi come mg di ac. urico per 100 ml:

6,1	6,4	6,2	5,6	5,4	$n = 25$	$\sum_{i=1}^{n} x_i = 152,5$
6,2	5,8	6,3	5,5	6,5	$\bar{x} = 6,1$	
6,3	6,1	6,3	6,6	6,4		
5,9	5,6	5,9	6,6	6,0		
6,0	6,6	5,8	6,2	6,2		

Come si vede facilmente, tutti i singoli valori cadono nell'intervallo $\mu \pm \sigma = 5,6 \pm 1,0$, quindi per nessuno di essi, preso singolarmente, si potrebbe parlare di rifiuto dell'ipotesi nulla di appartenenza alla popolazione dei soggetti normali. Ma in questo caso il giudizio va dato sull'intero campione e quindi questo (anzi la sua media) va confrontato con la distribuzione assunta dalla popolazione di medie campionarie:

$$\text{per l'ipotesi nulla } H_0 : \mu_{\bar{x}} = \mu_0 = 5,6$$

e per $n = 25$ avremo:

$$ES_{(\bar{x})} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \frac{1,0}{\sqrt{25}} = 0,2$$

Digitized by Google

Il nostro valore $\bar{x} = 6{,}1$ si posiziona quindi a una distanza dalla media $\mu_{\bar{x}} = 5{,}6$, che è superiore a 2 volte $ES_{(\bar{x})}$.

$$\left(\text{Infatti } z = \frac{\bar{x} - \mu_{\bar{x}}}{\sigma_{\bar{x}}} = \frac{\bar{x} - \mu_{\bar{x}}}{\sigma/\sqrt{n}} = \frac{6{,}1 - 5{,}6}{0{,}2} = 2{,}5\right)$$

e perciò, trattandosi di un risultato significativo, si respingerebbe l'ipotesi nulla, affermando che i diabetici hanno un livello di ac. urico alterato rispetto alla popolazione normale.

Nella tavola di distribuzione di z al valore 2,5 corrisponde la probabilità di 0,0062, per cui si può dire che sussiste poco più dell'1% di probabilità ($0{,}0062 \times 2 = 0{,}0124$) che per solo effetto del caso si possa estrarre un campione come quello o più estremo di quello essendo vera H_0; tutto ciò in termini di test bilaterale, avendo cioè, come ipotesi alternativa, $H_1 : \mu_{\bar{x}} \neq \mu_0$, mentre nel caso si decida di adottare un test a una coda, perché interessati soltanto al possibile aumento della variabile, con $H_1 : \mu_{\bar{x}} > \mu_0$ si avrebbe $P = 0{,}0062$ e quindi la differenza sarebbe stata valutata come *altamente significativa*.

Intervallo fiduciale

La conoscenza di una media campionaria $\bar{x}$ e del suo errore standard $ES_{(\bar{x})}$, tenendo conto del fatto che la distribuzione di queste medie è, oppure tende a essere, normale, ci permette di definire l'intervallo di valori entro cui collocare, con un prefissato margine di errore, la vera media $\mu_{\bar{x}}$ della popolazione da cui il campione risulta estratto. Poiché, con riferimento alla distribuzione normale, si può dire che il 95% delle medie campionarie $\bar{x}$ (intese quali stime di $\mu_{\bar{x}}$) cade nell'intervallo $\mu_{\bar{x}} \pm 1{,}96\ ES_{(\bar{x})}$, ciò corrisponde all'affermazione che la media $\bar{x}$ di un campione estratto a caso, nel 95% dei casi, al massimo dista $1{,}96\ ES_{(\bar{x})}$ dalla $\mu_{\bar{x}}$. Rovesciando il discorso si potrà affermare, con 95 probabilità su 100 di dire una cosa esatta, che la vera media $\mu_{\bar{x}}$ della popolazione cade nell'intervallo $\bar{x} \pm 1{,}96\ ES_{(\bar{x})}$: tale intervallo fornisce i *limiti di confidenza* della media campionaria. Il grado di fiducia dipende dal multiplo dell'$ES_{(\bar{x})}$ utilizzato e dalla corrispondente probabilità che gli compete (se invece del coefficiente 1,96 si fosse usato 2,58 si sarebbe arrivati a un intervallo più ampio ma con una probabilità di errore dell'1% invece che del 5%).

Ritornando all'esempio dei diabetici, l'intervallo fiduciale della media del campione di $n = 25$ soggetti con $\bar{x} = 6{,}1$ al livello $\alpha = 0{,}05$, sarà dato da:

$$\bar{x} \pm 1{,}96\ \sigma/\sqrt{n} = 6{,}1 \pm 1{,}96 \times 1{,}0/\sqrt{25} =$$

$$= 6{,}1 \pm 0{,}392 \begin{matrix} \nearrow 5{,}708 \\ \searrow 6{,}492 \end{matrix}$$

per cui, con sole 5 probabilità su 100 di sbagliare, si potrà posizionare entro quei limiti la media delle risposte di ac. urico sierico della popolazione dei diabetici.

Nel caso in cui la variabile non sia quantitativa (come nel caso dell'ac. urico sierico) ma qualitativa, ad es. presenza o assenza di una reazione allergica, nel campione non si calcolerà più $\bar{x}$ bensì p, proporzione di soggetti positivi sul totale n del campione.

Facendo riferimento alla distribuzione teorica di riferimento, che in questo caso è la *binomiale*, si sa che la *proporzione* p, stima campionaria di π, che è la probabilità di essere positivo per un qualunque soggetto estratto a caso dalla popolazione, ha come suo errore standard

$$ES_{(p)} = \sqrt{\frac{\pi\,(1 - \pi)}{n}}$$

per cui si potranno calcolare i limiti di confidenza di una proporzione in modo *approssimativo* (sostituendo π con p nella formula dell'ES) nel seguente modo:

$$p \pm z_\alpha \cdot \sqrt{\frac{p(1 - p)}{n}}$$

(ponendo $z_\alpha = 1{,}96$, si avrà l'intervallo di confidenza al livello $\alpha = 0{,}05$).

Ad es., se su 30 soggetti, 12 hanno mostrato la reazione allergica si avrà $p = 12/30 = 0{,}40$, cioè una proporzione del 40%, da cui si potrà risalire a un intervallo fiduciale:

$$0{,}40 \pm 1{,}96 \cdot \sqrt{0{,}40 \times 0{,}60/30} = 0{,}40 \pm 1{,}96 \times 0{,}089 =$$

$$= 0{,}40 \pm 0{,}175 \begin{matrix} \nearrow 0{,}225 \\ \searrow 0{,}575 \end{matrix}$$

Se la stessa proporzione $p = 0{,}40$ fosse stata riscontrata in un campione di 300 soggetti l'intervallo di confidenza sarebbe stato:

$$0{,}40 \pm 1{,}96\ \sqrt{0{,}40 \times 0{,}60/300} = 0{,}40 \pm 1{,}96 \times 0{,}0028 =$$

$$= 0{,}40 \pm 0{,}055 \begin{matrix} \nearrow 0{,}345 \\ \searrow 0{,}455 \end{matrix}$$

Come si vede, il secondo intervallo fiduciale ha dei limiti molto più vicini fra loro in forza del fatto che la stima campionaria è stata ricavata da un campione più numeroso (a parità di livello $\alpha = 0{,}05$ della probabilità di errore).

Distribuzione t di Student

Nei problemi affrontati in precedenza si dava sempre per scontata la conoscenza di σ, cioè della misura della variabilità; mentre sulla media μ_0 si faceva un'ipotesi (che poteva essere respinta o meno, sulla base del test), il valore di σ si supponeva noto. Nel caso in cui ciò non sia vero, l'unica soluzione è quella di *stimare* σ sulla base delle *n* osservazioni campionarie. È, cioè, possibile ottenere una stima *s* che sarà tanto più affidabile quanto più sarà grande la dimensione n del campione. Volendo adesso procedere a un test (analogo al precedente *z*, solo che adesso ci sarà la stima campionaria *s* al posto di σ) di confronto fra la media $\bar{x}$ del campione e una certa ipotesi nulla $H_0 : \mu_{\bar{x}} = \mu_0$, avremo:

$$t = \frac{\bar{x} - \mu_0}{s/\sqrt{n}}$$

Tale distribuzione non sarà più di tipo «normale», ma risulterà un po' più dispersa intorno alla media, in conseguenza dell'incertezza associata alla stima di σ. Tale distribuzione prende il nome di *t di Student* (dallo pseudonimo di W. Gosset) e sarà legata alla dimensione campionaria su cui si basa la stima *s*, nel senso che all'aumentare di *n* si avvicinerà sempre di più alla normale (fino quasi a coincidere per $n > 40$; fig. 8).

La differenza dalla normale sarà invece notevole per valori di *n* ridotti (si parla infatti di distribuzione per piccoli campioni). L'intervallo entro cui sono racchiusi il 95% dei valori di t non è più dato, come per z, da $\pm$ 1,96: data la famiglia di distribuzioni t avremo valori superiori in funzione del parametro associato a ciascuna distribuzione rappresentato dai gradi di libertà $(n - 1)$ legati alla stima campionaria s (tab. IV).

Nell'esempio precedente del campione di $n = 25$ soggetti diabetici, se il valore medio $\bar{x} = 6{,}1$ fosse stato da confrontare con l'ipotesi nulla di appartenenza alla popolazione dei soggetti sani con $H_0 : \mu_{\bar{x}} = \mu_0 = 5{,}6$, senza dare per noto σ e questo si fosse dovuto stimare dai dati campionari stessi, quale

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Digitized by Google

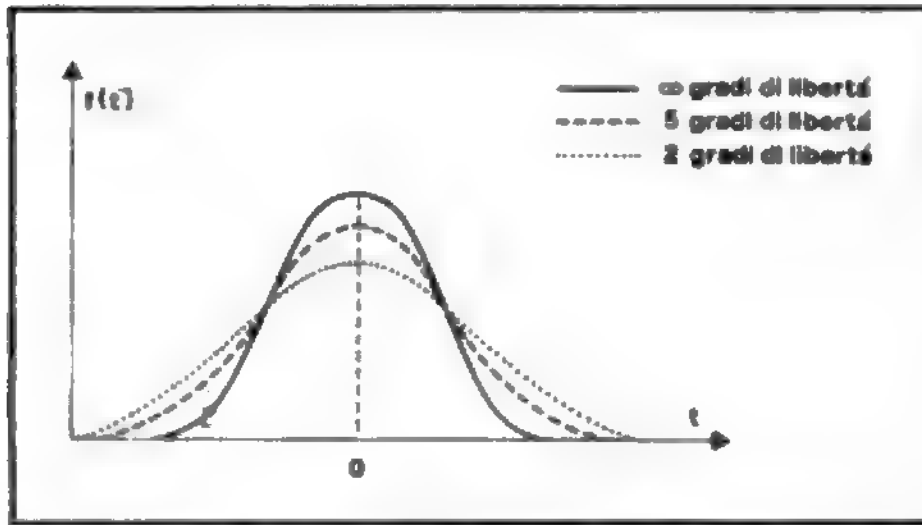



Fig. 8. Funzioni di densità di probabilità per la distribuzione t con 2, 5, ∞ gradi di libertà; quest'ultima coincide con la distribuzione z normale standardizzata.

$$\text{il valore } t = \frac{\bar{x} - \mu_0}{s/\sqrt{n}}$$

a cui si sarebbe arrivati si sarebbe dovuto confrontare non più con il valore tabulato di $z = 1{,}96$ (per $\alpha = 0{,}05$), ma con il valore tabulato di $t = 2{,}064$ (sempre per $\alpha = 0{,}05$) per $v = 25 - 1 = 24$ gradi di libertà, e solo se tale soglia (più elevata della precedente) fosse stata superata si sarebbe potuto parlare di risultato statisticamente significativo.

Confronto di due medie (per campioni indipendenti)

Spesso ci si trova nella situazione in cui interessa confrontare due serie di misure e tale confronto viene operato basandosi sulle medie aritmetiche di due campioni, $\bar{x}_A$ e $\bar{x}_B$.

Anche qui si imposta il problema in modo concettualmente analogo al precedente, e cioè viene fissata un'ipotesi nulla H_0 (in questo caso di *non differenza* fra le medie $\mu_A = \mu_B$ delle popolazioni da cui sono stati estratti i due campioni) e si valuta poi la probabilità di ottenere, per semplice effetto del caso, uno scostamento da questa ipotesi uguale o maggiore rispetto a quello osservato.

Per far ciò si considera la differenza $(\bar{x}_A - \bar{x}_B)$, ottenuta sperimentalmente, come una nuova variabile casuale che, se fosse vera l'ipotesi nulla, avrebbe come suo *valore atteso* $\mu_0 = 0$ e come sua misura di variabilità l'errore standard ES $(\bar{x}_A - \bar{x}_B)$, calcolato in base alle rispettive deviazioni standard s_A e s_B nei due campioni; ci si riconduce, quindi, alla distribuzione t (se fossero noti i valori veri σ_A e σ_B il riferimento sarebbe invece anche in questo caso alla distribuzione normale standardizzata z). Si indicano con:

$\bar{x}_A$ = la media del primo campione (A)
$\bar{x}_B$ = la media del secondo campione (B)

$$s_A^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_A} (x_{i_A} - \bar{x}_A)^2}{n_A - 1}$$

varianza stimata nel campione A (di dimensioni n_A)

$$s_B^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_B} (x_{i_B} - \bar{x}_B)^2}{n_B - 1}$$

varianza stimata nel campione B (di dimensioni n_B), da cui

$$\mathrm{Var}(\bar{x}_A) = s_A^2/n_A \text{ e } \mathrm{Var}(\bar{x}_B) = s_B^2/n_B$$

Essendo i due campioni indipendenti l'uno dall'altro, la varianza dello scarto $(\bar{x}_A - \bar{x}_B)$ è data dalla somma delle varianze:

$$\mathrm{Var}(\bar{x}_A) + \mathrm{Var}(\bar{x}_B) \text{ e quindi } \mathrm{ES}(\bar{x}_A - \bar{x}_B) =$$

$$= \sqrt{\frac{s_A^2}{n_A} + \frac{s_B^2}{n_B}} = \sqrt{s^2\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}\right)} = s\sqrt{\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}\right)}$$

con s^2 stimato congiuntamente sulla base della variabilità di ciascuno dei due campioni, ovvero:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_A} (x_{i_A} - \bar{x}_A)^2 + \sum_{i=1}^{n_B} (x_{i_B} - \bar{x}_B)^2}{n_A + n_B - 2}$$

e quindi avremo

$$t = \frac{(\bar{x}_A - \bar{x}_B) - (\mu_A - \mu_B)}{\mathrm{ES}\,(\bar{x}_A - \bar{x}_B)} =$$

$$= \frac{(\bar{x}_A - \bar{x}_B)}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_A} (x_{i_A} - \bar{x}_A)^2 + \sum_{i=1}^{n_B} (x_{i_B} - \bar{x}_B)^2}{n_A + n_B - 2}\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}\right)}}$$

Il valore di t avrà un numero di gradi di libertà pari a: $(n_A - 1) + (n_B - 1)$ cioè $(n_A + n_B - 2)$, dato il modo in cui si è giunti alla stima s^2 della varianza vera σ^2 che era incognita.

Supponiamo quindi di dover confrontare due diversi metodi A e B di determinazione dell'uricemia nell'uomo: avendo a disposizione 8 campioni, essi vengono numerati da 1 a 8 e attribuiti casualmente a uno dei due «trattamenti» che verranno poi eseguiti dallo stesso operatore con i seguenti risultati:

Metodo A		*Metodo B*	
x_{1A}	5,8	x_{1B}	5,6
x_{2A}	6,1	x_{2B}	5,8
x_{3A}	5,9	x_{3B}	5,9
x_{4A}	6,2	x_{4B}	5,9
$\bar{x}_A$ =	6,0	$\bar{x}_B$ =	5,8

$$s_A = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_A} (x_{i_A} - \bar{x}_A)^2}{(n_A - 1)}} = 0{,}1825$$

$$s_B = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_B} (x_{i_B} - \bar{x}_B)^2}{(n_B - 1)}} = 0{,}1414$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_A} (x_{i_A} - \bar{x}_A)^2 + \sum_{i=1}^{n_B} (x_{i_B} - \bar{x}_B)^2}{(n_A + n_B - 2)}} = \sqrt{\frac{0{,}1 + 0{,}06}{6}} = 0{,}1633$$

TAB. IV. DISTRIBUZIONE DI t

Gradi di libertà	1	2	3	4	6	8	10	15	20	25	30	∞
P = 5%	12,71	4,30	3,18	2,78	2,45	2,31	2,23	2,13	2,09	2,06	2,04	1,96
P = 1%	63,66	9,93	5,84	4,60	3,71	3,35	3,17	2,95	2,84	2,79	2,75	2,58

Digitized by Google

$$t = \frac{(\bar{x}_A - \bar{x}_B)}{s\sqrt{\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}}} =$$

$$= \frac{(6,0 - 5,8)}{0,1633 \cdot \sqrt{0,50}} = \frac{0,2}{0,1155} = 1,732 \text{ con 6 gradi di libertà.}$$

Tale valore confrontato con quello tabulato per $\alpha = 0,05$ (e pari a 2,45) risulta inferiore e quindi non significativo.

Prima di procedere all'esecuzione del test come visto in precedenza occorrerebbe verificare mediante il test F (che vedremo in seguito) se davvero le due varianze stimate dal campione A e dal campione B risultano *omogenee* fra di loro. In caso contrario *non* sarebbe più lecito procedere a una stima congiunta di s^2 e quindi la formula approssimata da usare sarebbe la seguente:

$$z = \frac{(\bar{x}_A - \bar{x}_B)}{\sqrt{\frac{s_A^2}{n_A} + \frac{s_B^2}{n_B}}}$$

valida per dimensioni campionarie n_A ed n_B sufficientemente grandi (> 30). In caso contrario occorre fare riferimento ad altre soluzioni (ad es. test di Welch oppure di Beherens) riportate in letteratura.

ipotesi nulla $H_0 : \delta = 0$ (cioè con un valore atteso della differenza pari a 0 nella popolazione di riferimento) e avremo:

$$t = \frac{\bar{d} - 0}{ES(\bar{d})} = \frac{0,2}{0,0707} = 2.83 \text{ (con } n_d - 1) = 3 \text{ gradi di libertà.}$$

Il valore trovato con questo procedimento non risulta neanche esso significativo (infatti non supera il valore di 3,18 dato dalla tavola per $\alpha = 0,05$ con 3 gradi di libertà), ma si è aumentata l'efficienza del test avvicinandosi alla soglia di significatività statistica.

Confronto di proporzioni

Nel caso in cui per ciascun «soggetto» del campione (che può essere rappresentato da *n* individui ma anche, ad es., da *n* piastre di laboratorio) non si rilevi una risposta quantitativa, ma qualitativa (del tipo positivo-negativo visto in precedenza per la reazione allergica), non si potrà calcolarne la media campionaria bensì la proporzione, rappresentata dal rapporto fra il numero di positivi e il totale delle prove fatte.

Dovendo confrontare i risultati dei due campioni (uno di soggetti trattati e uno di soggetti di controllo), possiamo così schematizzare il problema:

	Trattati	*Controlli*	*Totale*
Probabilità di successo (positività) a livello di popolazione	π_T	π_C	π
Dimensione del campione	$n_T = 50$	$n_C = 50$	$n_T + n_C = 100$
Numero di positivi	$x_T = 30$	$x_C = 20$	$x_T + x_C = 50$
Proporzione di positivi	$P_T = \frac{x_T}{n_T} = \frac{30}{50}$	$P_C = \frac{x_C}{n_C} = \frac{20}{50}$	$P = \frac{x_T + x_C}{n_T + n_C} = \frac{50}{100}$

Confronto di campioni non indipendenti (dati appaiati)

Nell'esempio precedente non sarebbe stato molto produttivo procedere al confronto fra i metodi A e B utilizzando soggetti diversi nei due campioni, in quanto la variabilità tra individui si sarebbe venuta a introdurre come elemento di disturbo nel confronto tra i metodi (aumentando il valore della varianza di riferimento, anche una differenza tra le medie dei trattamenti piuttosto elevata non verrebbe giudicata significativa e quindi il giudizio risulterebbe poco efficiente).

Sarebbe stato, quindi, più logico procedere alla determinazione dell'ac. urico sierico di ciascun soggetto *sia* con il metodo A *sia* con il metodo B.

Utilizzando per questo nuovo disegno sperimentale (riferito adesso solo a 4 soggetti!) gli stessi dati precedenti avremmo:

	Metodo A	*Metodo B*	*Differenza*
Soggetto 1	5,8	5,6	$d_1 = 0,2$
Soggetto 2	6,1	5,8	$d_2 = 0,3$
Soggetto 3	5,9	5,9	$d_3 = 0,0$
Soggetto 4	6,2	5,9	$d_4 = 0,3$
			$\bar{d} = 0,2$

$$s_d = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_d} (d_i - \bar{d})^2}{n_d - 1}} = 0,1414$$

$$ES_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n_d}} = \frac{0,1414}{\sqrt{4}} = 0,0707$$

Trattando la nuova variabile d (differenza fra i valori di ciascuna coppia) come già visto in precedenza a proposito di un singolo campione, confrontiamo la media campionaria $\bar{d}$ con la

Ponendo come ipotesi nulla $H_0 : \pi_T = \pi_C = \pi$, si può procedere al test, per campioni abbastanza numerosi, utilizzando la distribuzione normale standardizzata in questo modo:

$$z = \frac{(P_T - P_C) - (\pi_T - \pi_C)}{ES\,(P_T - P_C)}$$

$$\text{con } ES\,(P_T - P_C) = \sqrt{\pi(1 - \pi)\left[\frac{1}{n_T} + \frac{1}{n_C}\right]}$$

e usando come stima di π la proporzione comune P avremo:

$$z = \frac{(P_T - P_C)}{\sqrt{P(1 - P)\left[\frac{1}{n_T} + \frac{1}{n_C}\right]}} =$$

$$= \frac{\left(\frac{30}{50} - \frac{20}{50}\right)}{\sqrt{\frac{50}{100} \times \frac{50}{100}\left[\frac{1}{50} + \frac{1}{50}\right]}} =$$

$$= \frac{0,2}{\sqrt{0,25\left[\frac{1}{50} + \frac{1}{50}\right]}} = 2$$

per cui la differenza può ritenersi significativa al livello di $\alpha = 0,05$.

Nel caso in cui i due campioni, secondo quanto visto in precedenza, non fossero indipendenti, ma esistesse un criterio di appaiamento, si potrebbero formare coppie di

Digitized by Google

risposte al trattamento e al controllo (ad es., lo stesso prelievo sia sottoposto ad ambedue le prove) con possibili risultati del tipo:

Trattamento	*Controllo*	
+	+	(risultato positivo sia al trattamento che al controllo)
+	−	(risultato positivo al trattamento ma non al controllo)
−	+	(risultato negativo al trattamento ma positivo al controllo)
−	−	(risultato negativo sia al trattamento che al controllo)

I dati dell'esempio precedente potrebbero essere il risultato del seguente esperimento appaiato, nella sua *configurazione più estrema*:

a)	+	+	20
b)	+	−	10
c)	−	+	0
d)	−	−	20
		n =	50

Il *test*, detto di *McNemar*, viene effettuato prendendo in considerazione le coppie discordanti (b + c) e ponendo come ipotesi nulla che 1/2 delle coppie discordanti siano del tipo + − (e l'altra metà siano del tipo − +), da cui:

$$z = \frac{b - 1/2\,(b + c)}{\frac{1}{2}\cdot\sqrt{(b + c)}} = \frac{10 - 1/2\cdot 10}{\frac{1}{2}\cdot\sqrt{10}} = \frac{5}{1{,}581} = 3{,}162$$

tale risultato sarebbe altamente significativo e quindi molto più improbabile da attribuire al caso rispetto all'analisi precedente.

Test del χ^2

I risultati dell'esempio per campioni *indipendenti* potrebbero essere riportati in una tabella di frequenze (tabella di contingenza) del seguente tipo:

	Trattati	*Controlli*	*Totale*
Successi	30	20	50
Insuccessi	20	30	50
	50	50	100

Per ciascuna delle frequenze osservate (O_i) all'interno delle 4 celle della tabella potrebbe essere operato un confronto con il valore atteso corrispondente (E_i) che si sarebbe ottenuto supponendo completamente verificata l'ipotesi nulla. Secondo tale ipotesi, la probabilità di successo sia per i trattati che per i controlli dovrebbe essere la stessa (π, che è però incognita!) e stimata da p, proporzione comune dei successi nell'insieme dei due gruppi (nel nostro caso p = 50/100).

Applicando tale proporzione alla numerosità complessiva del gruppo dei trattati si ottiene il numero atteso di successi in tale gruppo (cioè $n_T \times p = 50 \times 50/100 = 25$) e analogamente si procederà per l'altro gruppo e per avere poi il numero atteso di insuccessi, con i seguenti risultati in *termini di valori attesi*:

	Trattati	*Controlli*	*Totale*
Successi	25	25	50
Insuccessi	25	25	50
	50	50	100

Come regola empirica gli attesi di ciascuna cella si ottengono moltiplicando il totale della rispettiva riga per il totale della rispettiva colonna e dividendo per il totale generale N della tabella.

Il confronto fra frequenze osservate O_i e frequenze attese E_i avviene utilizzando il test χ^2 nel seguente modo:

$$\chi^2_v = \sum_{\substack{i \\ \text{tutte} \\ \text{le celle}}} \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

O_i = frequenza osservata nella cella i
E_i = frequenza attesa nella cella i

nel nostro caso:

$$\chi^2_{v=1} = \frac{(30 - 25)^2}{25} + \frac{(20 - 25)^2}{25} + \frac{(20 - 25)^2}{25} + \frac{(30 - 25)^2}{25} = 4$$

La statistica χ^2 è legata a un parametro (v = gradi di libertà) che tiene conto del numero dei termini della sommatoria diminuiti del numero dei vincoli imposti, che sono dati dal fatto che le frequenze attese hanno gli stessi totali di riga e di colonna delle frequenze osservate, imponendo così un vincolo per ogni riga e un vincolo per ogni colonna [da cui la regola per cui v = (r − 1) (c − 1) con r numero delle righe e c numero delle colonne].

Per una tabella 2 × 2 quale quella precedente si ha v = 1 : infatti, dati i valori marginali, basta conoscere un solo valore interno alla tabella perché gli altri siano ottenibili di conseguenza.

Entrando nella tabella del χ^2 (tab. V) con v = 1 grado di libertà, si vede come il nostro valore superi il valore soglia, per cui il risultato è statisticamente significativo e l'ipotesi nulla viene respinta.

La formulazione $\frac{(O - E)^2}{E}$

si può ricondurre al quadrato del già visto scarto standardizzato

$$z^2 = \frac{(x - \mu)^2}{\sigma^2}$$

in cui per x = O si abbia $\mu = \sigma^2 = E$: esiste appunto una importante distribuzione, quella di Poisson, in cui il valore atteso μ è uguale alla varianza della distribuzione stessa.

TAB. V. DISTRIBUZIONE DI χ^2

Gradi di libertà	1	2	3	4	6	8	10	15	20	30
P = 5%	3,84	5,99	7,82	9,49	12,59	15,51	18,31	25,00	31,41	43,77
P = 1%	6,64	9,21	11,34	13,28	16,81	20,09	23,21	30,58	37,57	50,89

Digitized by Google

Nel caso dei dati appaiati (campioni non indipendenti), ai valori osservati b e c corrisponderanno i valori attesi 1/2(b + c), per cui il test sarà:

$$\chi^2_{\nu-1} = \frac{[b - \frac{1}{2}(b + c)]^2}{\frac{1}{2}(b + c)} + \frac{[c - \frac{1}{2}(b + c)]^2}{\frac{1}{2}(b + c)} =$$

$$= \frac{[10 - 5]^2}{5} + \frac{[0 - 5]^2}{5} = 10$$

valore altamente significativo ed equivalente al quadrato di z ottenuto in precedenza.

L'analisi della varianza

Nel caso in cui i campioni da confrontare siano più di 2, non sarebbe corretto utilizzare i test statistici visti in precedenza «spezzettando» l'esperimento in tanti possibili confronti a coppie.

Ciò perché, dati K campioni, si possono fare $\frac{K!}{2!\ (K-2)!}$ possibili accoppiamenti (per K = 5 si avrebbero

$$\frac{5!}{2!\ (5-2)!}$$

= 10 confronti a coppie): se per ciascun confronto poniamo una probabilità $\alpha = 0,05$ di dichiarare un risultato significativo quando questo sia invece dovuto al caso, aumentando il numero di test l'errore di prima specie si eleva a livelli insostenibili.

Nel caso di K = 5, operando i confronti a coppie con $\alpha = 0,05$ si arriverebbe a una probabilità di circa il 30% di dichiarare significativo *almeno* un risultato mentre questo era dovuto semplicemente al caso.

Occorre quindi procedere in altro modo impostando e analizzando l'esperimento in modo corretto (v. DISEGNO SPERIMENTALE).

Nel caso in cui i metodi di confronto per la determinazione dell'ac. urico sierico fossero 3, invece che 2, i possibili risultati (per K = 3 trattamenti, con n = 4 soggetti ciascuno) potrebbero essere così formalizzati:

Metodo A		*Metodo B*		*Metodo C*	
y_{11}	5,8	y_{21}	5,6	y_{31}	6,0
y_{12}	6,1	y_{22}	5,8	y_{32}	6,1
y_{13}	5,9	y_{23}	5,9	y_{33}	6,2
y_{14}	6,2	y_{24}	5,9	y_{34}	6,5
$\bar{y}_1$	6,0	$\bar{y}_2$	5,8	$\bar{y}_3$	6,2

$\bar{y}_{..} = 6,0$

Assumendo che le popolazioni di riferimento, da cui sono stati estratti i campioni, siano di tipo «normale» e con varianza σ^2 omogenea, si pone l'ipotesi nulla: $H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$, cioè si ipotizza l'uguaglianza delle loro medie.

Procedendo alla misura della variabilità entro i gruppi (s^2_w = varianza entro [*within*] trattamenti) e alla misura della variabilità fra le medie di gruppo (s^2_b = varianza tra [*between*] trattamenti), se H_0 è vera esse saranno stime non distorte e indipendenti di σ^2 con (N − K) e (K − 1) gradi di libertà rispettivamente.

Se invece H_0 non è vera, mentre resta valido che il valore atteso (*expected*) di s^2_w sia σ^2, cioè $E(s^2_w) = \sigma^2$, la variazione tra gruppi risulta essere una stima distorta di σ^2 in quanto

$$E(s^2_b) = \sigma^2 + \frac{\sum_{i=1}^{K} n_i (\mu_i - \bar{\mu})^2}{(K-1)}$$

(con $\bar{\mu}$ = media ponderata delle μ_i).

Il test F, che ci permette di giudicare se H_0 sia da respingere o meno, si imposta ponendo a rapporto le due varianze (mettendo al denominatore sempre quella entro gruppi o di errore) e confrontando il valore di F trovato con quello riportato su apposite tavole (tab. VI).

Il ricorso alla tabella si propone quando il rapporto sia superiore a 1, poiché solo in tal caso sorge il dubbio se la varianza tra gruppi sia una stima distorta di σ^2 e quindi l'ipotesi nulla sia da respingere.

Nell'esempio precedente si arriva al valore

$$F = \frac{s^2_b}{s^2_w} = \frac{0,160}{0,033} = 4,848^*$$

con (K − 1) = 2 gradi di libertà al numeratore e (N − K) = (12 − 3) = 9 gradi di libertà al denominatore, che risulta superiore ai valori tabulati per $\alpha = 0,05$ (per 9 gradi di libertà il valore è intermedio fra quelli riportati per 8 e 10 gradi di libertà). Il test è quindi significativo ed è perciò da respingere l'ipotesi nulla.

Come già visto in precedenza per 2 soli trattamenti, si può anche qui pensare a un esperimento in cui le 12 risposte non siano ricavate da 12 soggetti diversi bensì da solo 4 soggetti, ciascuno con 3 repliche, su cui sono stati sperimentati i 3 metodi in questione: si passa quindi a un disegno a blocchi randomizzati completi quale estensione del test t per campioni non indipendenti (dati appaiati in presenza di 2 soli trattamenti).

In questo modello, che viene indicato come *mixed*, mentre la componente di variabilità tra trattamenti (fattore *fixed*) rimane immutata, la variabilità entro trattamenti viene scissa nelle due componenti dell'errore e della variabilità tra blocchi (o tra individui o fattore *random*), per cui si arriva in questo esempio a un test F ancor più significativo, che permette di respingere l'ipotesi nulla di uguaglianza fra i 3 trattamenti con una probabilità di errore più bassa ($P < 0,01$; v. anche: DISEGNO SPERIMENTALE).

Un problema che si apre al momento in cui viene respinta l'ipotesi nulla di differenza fra i trattamenti è quello di verificare fra quali esattamente (essendo questi più di due) esiste la discrepanza significativa: questo argomento, detto dei «confronti multipli», è stato affrontato da diversi AA. con test statistici differenti (Student - Newmann - Keuls, Duncan, Scheffé) per i quali rimandiamo ai trattati di statistica riportati in *bibl*.

La correlazione

Quando per ciascuno dei soggetti di un campione sono state rilevate 2 o più risposte quantitative, si può verificare che tipo di legame (misura di associazione) esiste tra tali variabili.

I dati potrebbero essere i seguenti in cui, per ogni soggetto del campione di 25 diabetici, è riportato accanto al valore dell'ac. urico anche quello del glicoso (sempre in mg per 100 ml).

Ac. urico y	*Glicoso* x	*Ac. urico* y	*Glicoso* x
6,1	150	6,3	210
6,2	170	5,9	140
6,3	200	5,8	120
5,9	160	5,6	130
6,0	180	5,5	150
6,4	190	6,6	250
5,8	130	6,6	220
6,1	150	6,2	210
5,6	140	5,4	170
6,6	240	6,5	190
6,2	210	6,4	220
6,3	200	6,0	180
		6,2	190

Digitized by Google

TAB. VI. DISTRIBUZIONE DI F

(Valore in carattere normale, P = 5%; valore in corsivo, P = 1%. Nella prima riga in alto i gradi di libertà della varianza maggiore e nella prima colonna a sinistra i gradi di libertà della varianza minore)*

	1	2	3	4	6	8	10	14	20	30	50	∞
1	161 *4052*	200 *4999*	216 *5403*	225 *5625*	234 *5859*	239 *5981*	242 *6056*	245 *6142*	248 *6208*	250 *6258*	252 *6302*	254 *6366*
2	18,51 *98,49*	19,00 *99,00*	19,16 *99,17*	19,25 *99,25*	19,33 *99,33*	19,37 *99,36*	19,39 *99,40*	19,42 *99,43*	19,44 *99,45*	19,46 *99,47*	19,47 *99,48*	19,50 *99,50*
3	10,13 *34,12*	9,55 *30,82*	9,28 *29,46*	9,12 *28,71*	8,94 *27,91*	8,84 *27,49*	8,78 *27,23*	8,71 *26,92*	8,66 *26,69*	8,62 *26,50*	8,58 *26,35*	8,53 *26,12*
4	7,71 *21,20*	6,94 *18,00*	6,59 *16,69*	6,39 *15,98*	6,16 *15,21*	6,04 *14,80*	5,96 *14,54*	5,87 *14,27*	5,80 *14,02*	5,74 *13,83*	5,70 *13,69*	5,63 *13,46*
6	5,99 *13,74*	5,14 *10,92*	4,76 *9,78*	4,53 *9,15*	4,28 *8,47*	4,15 *8,10*	4,06 *7,87*	3,96 *7,60*	3,87 *7,39*	3,81 *7,23*	3,75 *7,09*	3,67 *6,88*
8	5,32 *11,26*	4,46 *8,65*	4,07 *7,59*	3,84 *7,01*	3,58 *6,37*	3,44 *6,03*	3,34 *5,82*	3,23 *5,56*	3,15 *5,36*	3,08 *5,20*	3,03 *5,06*	2,93 *4,86*
10	4,96 *10,04*	4,10 *7,56*	3,71 *6,55*	3,48 *5,99*	3,22 *5,39*	3,07 *5,06*	2,97 *4,85*	2,86 *4,60*	2,77 *4,41*	2,70 *4,25*	2,64 *4,12*	2,54 *3,91*
14	4,60 *8,86*	3,74 *6,51*	3,34 *5,56*	3,11 *5,03*	2,85 *4,46*	2,70 *4,14*	2,60 *3,94*	2,48 *3,70*	2,39 *3,51*	2,31 *3,34*	2,24 *3,21*	2,13 *3,00*
20	4,35 *8,10*	3,49 *5,85*	3,10 *4,94*	2,87 *4,43*	2,60 *3,87*	2,45 *3,56*	2,35 *3,37*	2,23 *3,13*	2,12 *2,94*	2,04 *2,77*	1,96 *2,63*	1,84 *2,42*
30	4,17 *7,56*	3,32 *5,39*	2,92 *4,51*	2,69 *4,02*	2,42 *3,47*	2,27 *3,17*	2,16 *2,98*	2,04 *2,74*	1,93 *2,55*	1,84 *2,38*	1,76 *2,24*	1,62 *2,01*
50	4,03 *7,17*	3,18 *5,06*	2,79 *4,20*	2,56 *3,72*	2,29 *3,18*	2,13 *2,88*	2,02 *2,70*	1,90 *2,46*	1,78 *2,26*	1,69 *2,10*	1,60 *1,94*	1,44 *1,68*
∞	3,84 *6,64*	2,99 *4,60*	2,60 *3,78*	2,37 *3,32*	2,09 *2,80*	1,94 *2,51*	1,83 *2,32*	1,69 *2,07*	1,57 *1,87*	1,46 *1,69*	1,35 *1,52*	1,00 *1,00*

* *Nota*: Questa tabella costituisce un estratto dalla tabella pubblicata da G. W. Snedecor in *Statistical Methods*. Si ringraziano l'A. e l'Editore per aver consentito la riproduzione parziale della tabella.

$n = 25$

$\sum_{i=1}^{n} y_i = 152{,}5 \qquad \bar{y} = 6{,}1 \qquad \sum_{i=1}^{n} y_i^2 = 933{,}13 \qquad s_y = 0{,}3464$

$\sum_{i=1}^{n} x_i = 4500 \qquad \bar{x} = 180 \qquad \sum_{i=1}^{n} x_i^2 = 840600 \qquad s_x = 35{,}707$

$$\sum_{i=1}^{n} (x_i \cdot y_i) = 27689; \frac{\left(\sum_{i=1}^{n} x_i\right) \cdot \left(\sum_{i=1}^{n} y_i\right)}{25} = \frac{686250}{25} = 27450$$

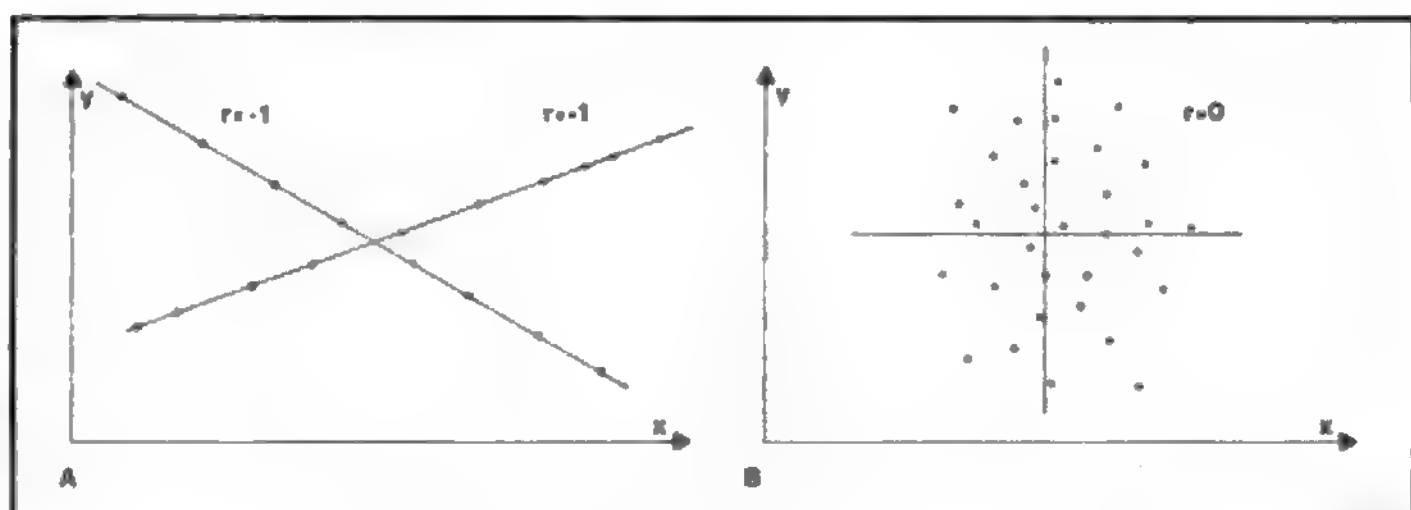
Si parla di correlazione positiva fra le due variabili quando all'aumentare dell'una l'altra tende a sua volta, in media, ad aumentare e, viceversa, se l'una diminuisce anche l'altra, in media, tende a diminuire; si parla invece di correlazione negativa quando l'andamento è contrastante, per cui all'aumento dell'una si contrappone la diminuzione dell'altra e viceversa.

Per la misura della correlazione lineare si fa ricorso a un coefficiente di correlazione r che può assumere valori compresi fra + 1 e − 1: r = + 1 se vi è correlazione lineare positiva perfetta, r = −1 in presenza di correlazione lineare negativa perfetta, r = 0 in assenza di correlazione lineare e valori intermedi in tutti gli altri casi (fig. 9).

Il coefficiente r è definito come il rapporto fra la covarianza $(x_i\ y_i)$ e la media geometrica delle due varianze, ovvero:

$$r = \frac{\text{covarianza } (x_i\ y_i)}{\sqrt{\text{varianza } (x_i) \times \text{varianza } (y_i)}}$$

Fig. 9. *A*) Correlazione lineare. *B*) Assenza di correlazione. Sono indicate anche le due rette di regressione.

Digitized by Google

TAB. VII. VALORI DEL COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE PER DUE LIVELLI DI SIGNIFICATIVITÀ

Numero di coppie di dati	3	4	5	8	10	15	20	50	100
P = 5%	0,997	0,950	0,878	0,707	0,632	0,514	0,444	0,279	0,199
P = 1%		0,990	0,958	0,834	0,765	0,641	0,561	0,361	0,259

in cui la covarianza rappresenta la somma dei prodotti degli scarti delle due variabili dalle rispettive medie divisa per i gradi di libertà (n − 1), ovvero:

$$\text{covarianza } (x_i\, y_i) = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})\ (y_i - \bar{y})}{(n-1)}$$

Come per le varianze la formula di calcolo più appropriata del numeratore, detto *codevianza*, sarà data da:

$$\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})\ (y_i - \bar{y}) = \sum_{i=1}^{n} (x_i \cdot y_i) - \frac{\left(\sum_{i=1}^{n} x_i\right)\left(\sum_{i=1}^{n} y_i\right)}{n}$$

Nell'esempio precedente avremo quindi, elidendo (n − 1):

$$r = \frac{(27689 - 27450)}{\sqrt{(933{,}13 - 930{,}25)\ (840600 - 810000)}} =$$

$$= \frac{239}{\sqrt{2{,}88 \times 30600}} = \frac{239}{296{,}8636} = 0{,}805$$

Può accadere che il coefficiente r venga prossimo a 0 pur essendovi un preciso legame di dipendenza non lineare (fig. 10) fra le due variabili: ciò può verificarsi in quanto esso misura la correlazione *lineare*, e cioè la tendenza dei dati (se riportati su un grafico bidimensionale in cui ciascun punto ha coordinate corrispondenti ai valori delle due variabili x ed y del rispettivo soggetto) a disporsi secondo una *retta*.

Si può procedere al calcolo di un test di significatività sul valore di r (con ipotesi nulla $H_0 : \rho = 0$ cioè assenza di correlazione lineare) nel modo seguente:

$$t = r \times \sqrt{\frac{(n-2)}{1 - r^2}} = 0{,}805 \times \sqrt{\frac{(25-2)}{1 - 0{,}805^2}} = 6{,}507^{***}$$

con il valore t che confrontato con quello tabulato per la distribuzione t di Student con (n − 2) = 23 gradi di libertà risulta altamente significativo (cioè con una probabilità di essere dovuto al caso, essendo vera H_0, inferiore allo 0,001).

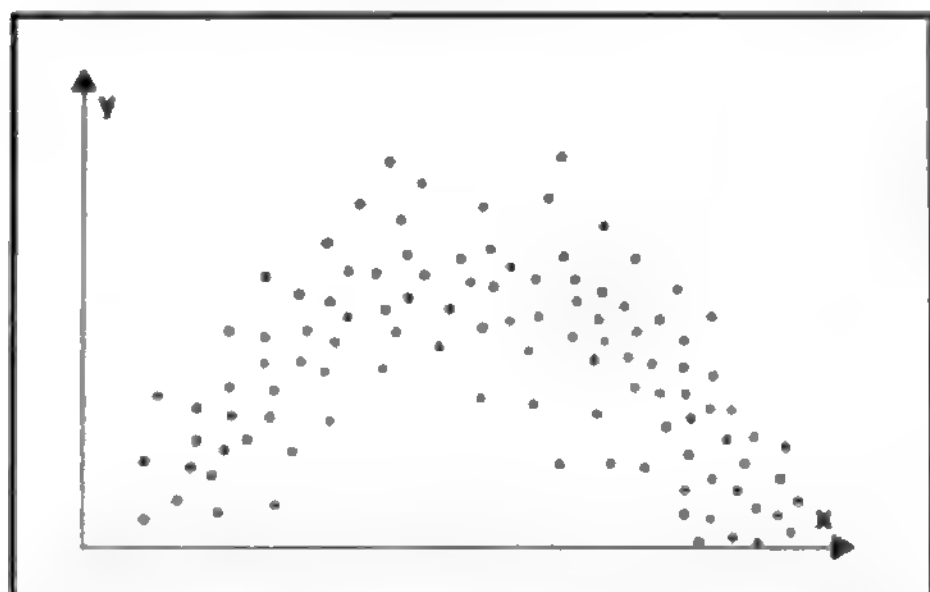



Fig. 10. Esempio di dipendenza non lineare (curvilinea) fra le variabili x e y in cui il coefficiente di correlazione lineare sarebbe uguale a zero.

Può essere comunque utilizzata anche la tab. VII che riporta i valori di r (in valore assoluto e cioè indipendentemente dal segno) che sono significativamente diversi da 0 ai livelli di probabilità dello 0,05 e dello 0,01.

Si può osservare come occorrano valori di r molto elevati quando ci si basi su un piccolo numero di osservazioni (coppie di valori x e y), mentre se queste aumentano risultano significativi anche dei valori di r piuttosto ridotti.

La regressione

Nel caso in cui si sia verificata una correlazione lineare significativa, vuol dire che esiste un'associazione tra le variabili in esame, ma ciò non implica un rapporto di causa-effetto dell'una rispetto all'altra. Un'associazione può infatti essere anche del tipo *indiretto*, quando le due variabili hanno in comune fattori che le influenzano entrambe e che sono alla base del legame apparente che le unisce, oppure del tipo *spurio*, quando le variabili sono legate fra loro funzionalmente per il modo stesso in cui sono state create (ad es., lunghezza del cranio e indice cefalico, oppure percentuali di composizione di uno stesso totale).

Se, invece, il problema è proprio quello di prevedere il valore assoluto di una variabile y (detta variabile dipendente) in funzione del valore assunto dall'altra variabile x (detta variabile indipendente), allora occorre procedere all'analisi della regressione lineare semplice.

Data una serie n di coppie di valori x e y, è possibile interpolare una retta fra i punti del grafico che li rappresentano imponendo la condizione cosiddetta dei «minimi quadrati»

$$\sum_{i=1}^{n} (y_i - \hat{y}_i)^2 = \text{minimo}$$

con $\hat{y}_i$ = valore teorico calcolato sulla retta in corrispondenza a x_i.

Si ricerca cioè, fra le tante possibili, la retta

$$\hat{y}_i = a + b_{y/x}\ x_i$$

tale che sia minima la somma dei quadrati degli scarti fra ciascuna osservazione vera y_i e il suo valore teorico $\hat{y}_i$ calcolato sulla retta.

I coefficienti a e b di tale retta sono dati da:

$$a = \bar{y} - b_{y/x}\bar{x}$$

$$b_{y/x} = \frac{\text{covarianza } (x_i\, y_i)}{\text{varianza } (x_i)} = \frac{\text{codevianza } (x_i\, y_i)}{\text{devianza } (x_i)} =$$

$$= \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i\, y_i) - \left(\sum_{i=1}^{n} x_i\right) \cdot \left(\sum_{i=1}^{n} y_i\right)/n}{\sum_{i=1}^{n} x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^{n} x_i\right)^2/n}$$

in cui a rappresenta l'intercetta e $b_{y/x}$ rappresenta il coefficiente di regressione della variabile y data la variabile x

Digitized by Google

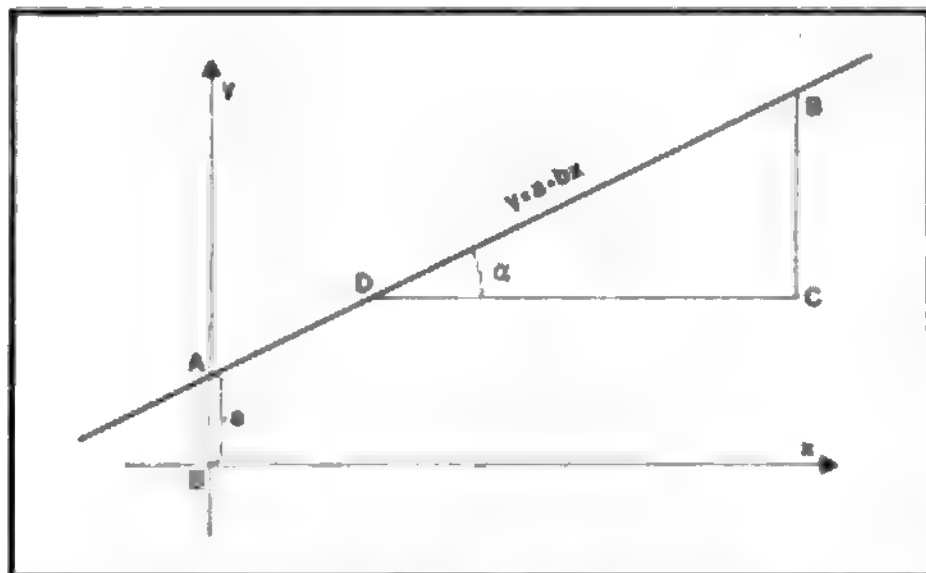



Fig. 11. Equazione della retta: a è la distanza fra l'origine O e il punto A in cui la retta taglia l'asse delle y; b (coefficiente angolare o di regressione) è la tangente dell'angolo α: si può calcolare dal rapporto fra i segmenti B-C e C-D.

ed equivale all'incremento della y corrispondente a un incremento unitario della x (fig. 11).

Nell'esempio precedente, ponendo l'ac. urico come variabile dipendente rispetto alla variabile indipendente x rappresentata dal glicoso avremo:

$$b = \frac{27\,689 - (152{,}5 \times 4\,500)/25}{840\,600 - (4500)^2/25} = \frac{239}{30\,600} = 0{,}0078$$

per cui si può dire che all'aumentare di 1 mg per 100 ml di glicoso si ha un aumento di 0,0078 mg per 100 ml di ac. urico e l'equazione della retta sarà $y_i = 4{,}69 + 0{,}0078x_i$.

Mentre nella correlazione non vi è una variabile indipendente e una dipendente prefissata, per cui possiamo considerare indifferentemente l'una in funzione dell'altra, nella regressione va indicata quale delle due variabili è da ritenere in posizione dominante rispetto all'altra: per cui il coefficiente di regressione $b_{y/x}$ specifica appunto che la variabile dipendente y è da intendersi in funzione della x intesa come variabile indipendente.

Esiste sempre la possibilità di calcolare anche una seconda equazione di regressione, con coefficiente $b_{x/y}$, che potrebbe però avere solo un significato formale.

Le due equazioni possono essere scritte nella forma:

$$\hat{y}_i = \bar{y} + b_{y/x}(x_i - \bar{x})$$
$$\hat{x}_i = \bar{x} + b_{x/y}(y_i - \bar{y})$$

Fra i due coefficienti di regressione e il coefficiente di correlazione esiste la relazione:

$$b_{y/x} \cdot b_{x/y} = r^2$$

r^2 prende anche il nome di coefficiente di determinazione e ha un suo preciso significato dal punto di vista di scomposizione della variabilità della y in 2 quote: una quota di variabilità dovuta alla regressione lineare (o da essa spiegata) e una quota di variabilità (residua) intorno alla regressione. Ovvero in termini di devianze:

$$\sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2 = r^2 \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2 + (1 - r^2) \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2$$

Devianza totale = Devianza dovuta alla regressione lineare + Devianza residua (o intorno alla regressione)

È evidente come nel caso in cui $r^2 = 1$ tutta la variabilità della y sarebbe spiegata dalla regressione lineare (infatti in tal caso tutti i punti starebbero sulla retta), mentre per $r^2 = 0$ tutta la devianza delle y rimarrebbe non spiegata dalla regressione stessa. Nel nostro esempio avremmo:

Fonti di variabilità	*Devianze*	*Gradi di libertà*	*Varianze*	*F*
Dovuta alla regressione	1,866	1	1,866	42,334***
Intorno alla regressione	1,014	23	0,044	
Totale	2,880	24		

Il valore della F risulta altamente significativo e permette quindi di respingere l'ipotesi nulla di non esistenza della regressione con una probabilità di errore $P < 0{,}001$.

Il valore di F con 1 grado di libertà al numeratore e $(n - 2) = 23$ gradi di libertà al denominatore corrisponde, a parte possibili arrotondamenti, al quadrato del valore di t con $(n - 2) = 23$ gradi di libertà trovato in precedenza.

Analisi della covarianza

Abbiamo visto come nel disegno dell'esperimento si sia cercato di ridurre la variabilità sperimentale separando da essa ogni altra componente spuria e aumentando così l'efficienza del disegno: tipico esempio è quello del disegno a blocchi randomizzati in cui, rispetto al disegno a 1 criterio di classificazione, riunendo il materiale sperimentale in blocchi omogenei si procede al confronto dei trattamenti all'interno di ciascun blocco, eliminando così l'influenza della variabilità tra blocchi.

Un'altra situazione in cui si riduce una notevole sorgente di variazione si ha quando per ogni unità sperimentale viene misurata, oltre alla variabile risposta, anche una variabile concomitante (covariata) che si ritiene possa giustificare una parte della variabilità riscontrata nelle risposte della variabile sperimentale.

Classico esempio di applicazione dell'analisi della covarianza è quello dello studio degli effetti di diversi trattamenti (ad es., anabolizzanti nella dieta) sulle variazioni del peso corporeo (variabile y) in relazione al peso iniziale (covariata x). È evidente che se i pesi iniziali fossero stati uguali per tutti gli individui nei diversi trattamenti non ci sarebbero stati problemi, in quanto il confronto sarebbe avvenuto senza distorsioni; ebbene, con l'analisi della covarianza ci si riporta proprio a un confronto fra le medie di trattamento *come se* tutti i soggetti avessero avuto lo stesso valore della variabile concomitante (peso iniziale).

Le medie di trattamento verranno opportunamente *aggiustate* per neutralizzare l'effetto della covariata, a condizione, però, che i trattamenti stessi non esercitino alcun effetto sulla covariata: è, questa, una condizione da verificare prima di procedere oltre in questo tipo di analisi del disegno sperimentale.

Riportato in forma grafica il problema si pone come rappresentato nella fig. 12 (nel caso di 2 trattamenti). Come si vede, i valori di x influenzano le risposte y e poiché i due gruppi differiscono nei loro valori medi $\bar{x}_1$ e $\bar{x}_2$ ne consegue che, almeno in parte, la differenza fra le risposte medie $\bar{y}_1$ ed $\bar{y}_2$ può essere imputata alla discrepanza fra le x; l'obiettivo è proprio quello di rimuovere questa componente spuria del confronto.

Dal grafico emerge che il legame tra le variabili x e y, in ambedue i gruppi, è di tipo lineare con uguale coefficiente di regressione b, per cui esiste parallelismo fra le due rette. Poiché all'aumentare di x aumenta la risposta y, il gruppo 1, che ha valori maggiori della covariata rispetto al gruppo 2, almeno in parte dovrà a ciò il maggior valore $\bar{y}_1$ delle sue risposte rispetto al valore $\bar{y}_2$ dell'altro gruppo. La distanza fra $\bar{y}_1$ e $\bar{y}_2$ è allora scomponibile in 2 quote: una prima parte di reale distanza *d* fra i due gruppi e una seconda parte $b(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$, che è funzione della distanza fra i gruppi in termini di covariata.

Digitized by Google

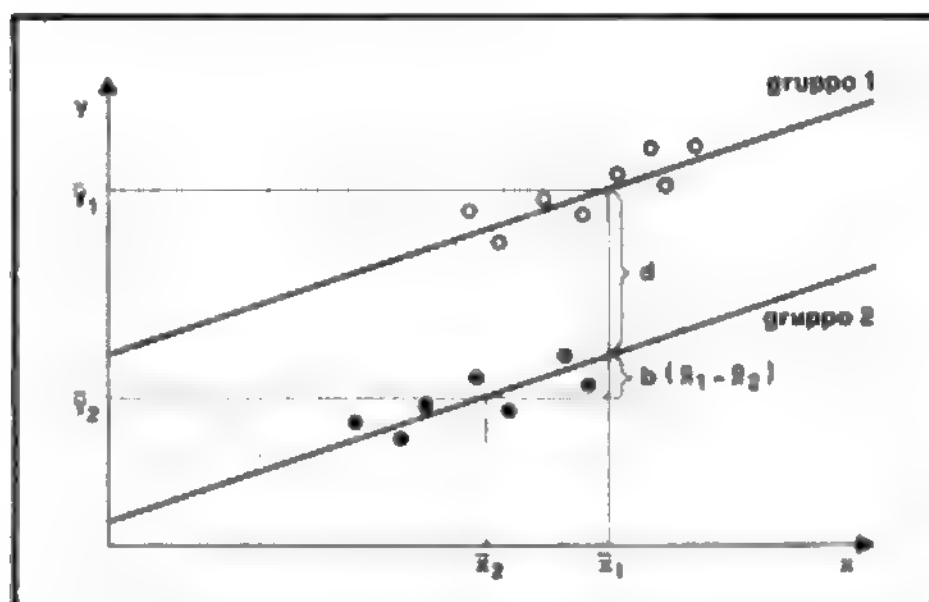



Fig. 12. Rappresentazione grafica (schematica) dell'analisi della covarianza (con due gruppi e una sola covariata).

Nel caso in cui la variabile risposta y sia influenzata da due o più variabili indipendenti x_i, si dovrà procedere all'analisi della covarianza multipla per eliminarne l'influenza ed eseguire un confronto corretto sugli effetti del trattamento sperimentale.

Ritorniamo, a titolo di esempio, al disegno sperimentale a 1 criterio di classificazione in cui supponevamo di confrontare 3 metodi per la determinazione dell'ac. urico, e per far ciò venivano utilizzati 12 soggetti diversi attribuendone a caso 4 a ciascun trattamento.

Si supponga, adesso, di aver rilevato per ciascuno dei soggetti, oltre al valore dell'ac. urico sierico, anche l'età, con i seguenti risultati:

Metodo 1				Metodo 2				Metodo 3			
y_{11}	5,8	x_{11}	41	y_{21}	5,6	x_{21}	38	y_{31}	6,0	x_{31}	47
y_{12}	6,1	x_{12}	47	y_{22}	5,8	x_{22}	39	y_{32}	6,1	x_{32}	48
y_{13}	5,9	x_{13}	40	y_{23}	5,9	x_{23}	40	y_{33}	6,2	x_{33}	52
y_{14}	6,2	x_{14}	44	y_{24}	5,9	x_{24}	43	y_{34}	6,5	x_{34}	53
$\bar{y}_1$	6,0	$\bar{x}_1$	43	$\bar{y}_2$	5,8	$\bar{x}_2$	40	$\bar{y}_3$	6,2	$\bar{x}_3$	50
$\sum_{i=1}^{n} y_{1i} = 24$				$\sum_{i=1}^{n} y_{2i} = 23,2$				$\sum_{i=1}^{n} y_{3i} = 24,8$			
$\sum_{i=1}^{n} x_{1i} = 172$				$\sum_{i=1}^{n} x_{2i} = 160$				$\sum_{i=1}^{n} x_{3i} = 200$			

Si tratterà ora di procedere alla scomposizione nelle 2 quote, entro trattamenti e tra trattamenti, della devianza delle y, della devianza delle x e della codevianza.

La devianza totale delle y [$Dev(y_i) = 0,62$] deve essere scomposta nelle 2 quote: devianza dovuta alla regressione lineare e devianza intorno alla regressione lineare (o residua). La devianza dovuta alla regressione è data da:

$$\frac{\text{codev. } (x_i\, y_i)^2}{\text{dev. } (x_i)} = \frac{11,7^2}{280,667} = 0,48773$$

e per differenza rispetto alla devianza totale avremo:

$$0,62 - 0,48773 = 0,13227$$

che è la devianza residua.

Procedendo in maniera analoga per la devianza entro gruppi, arriveremo anche qui alla scomposizione della devianza totale nelle 2 quote, dopo di che, sottraendo dalla devianza residua (totale) la devianza residua (entro gruppi), si avrà la devianza residua (tra gruppi) ovvero:

$$0,13227 - 0,10443 = 0,02784$$

(non si può calcolare la devianza residua [tra gruppi] in modo analogo a quanto fatto per la devianza totale e la devianza entro gruppi perché ciò porta a conclusioni errate).

Dopo aver diviso per i rispettivi gradi di libertà la devianza residua (tra gruppi) e la devianza residua (entro gruppi), ottenendo così le varianze corrispondenti, se ne farà il rapporto:

$$F_{2,8} = \frac{\text{varianza residua (tra gruppi)}}{\text{varianza residua (entro gruppi)}} = \frac{0,01392}{0,01305} = 1,07$$

che, confrontato con i valori tabulati con 2 e 8 gradi di libertà, risulta chiaramente non significativo.

La conclusione è quindi che, una volta depurate le risposte dall'influenza esercitata dall'età dei soggetti, non sussiste più alcuna differenza fra i metodi di determinazione dell'ac. urico; quanto appariva prima sarebbe stato quindi tutto imputabile alle diverse età dei soggetti che erano stati inclusi nello studio in maniera non bilanciata.

La regressione multipla

Nella precedente esposizione sulla regressione (col. 1108) è stato illustrato il caso della relazione lineare tra il valore medio di una variabile (dipendente) e il valore di un'altra variabile (indipendente). È facile intuire la possibile estensione di tale metodo a situazioni in cui il valore medio della variabile dipendente sia determinato in funzione di due o più variabili indipendenti: tale tecnica prende il nome di regressione multipla.

I dati da analizzare saranno rappresentati, per ciascuno degli n soggetti che costituiscono il nostro campione di osservazioni, dal valore y della variabile indipendente e da una serie di valori $x_1, x_2, \ldots x_p$ di p variabili indipendenti. Il modello di regressione lineare a cui faremo riferimento sarà dato da:

$$y = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \ldots + \beta_p x_p + \varepsilon$$

dove ε rappresenta la componente di variabilità di errore distribuita normalmente con media $\mu = 0$ e varianza pari

Analisi della covarianza per K gruppi:

	Devianze e codevianze (non aggiustate) Dev. (y_i)	Codev. $(x_i y_i)$	Dev. (x_i)	Gradi di libertà	b	Devianza di regressione	Gradi di libertà	Devianza residua	Gradi di libertà	Varianza residua	F
Tra gruppi	0,32	8	210,667	$(K-1) = 2$		—		0,02784	2	0,01392	
Entro gruppi	0,30	3,7	70	$(n-K) = 9$	$\frac{3,7}{70} = 0,05286$	0,19557	1	0,10443	8	0,01305	$\frac{0,01392}{0,01305} = 1,07$
Totale	0,62	11,7	280,667	$(n-1) = 11$	$\frac{11,7}{280,667} = 0,04168$	0,48773	1	0,13227			

Digitized by Google

a σ^2; α è l'intercetta, mentre β_i sono i coefficienti di regressione parziale. Con significato analogo a quanto visto in precedenza per la regressione lineare semplice, il coefficiente β_i rappresenta l'incremento (o decremento) del valore medio di y all'aumentare di un'unità di x_i, rimanendo costanti tutte le altre x.

Le stime, ottenibili in base ai dati del campione, di α e dei β_i porteranno all'equazione:

$$Y = a + b_1x_1 + b_2x_2 \ldots + b_px_p$$

stimata in base alla condizione dei minimi quadrati. Tutto ciò, in *termini matriciali*, può essere espresso nel seguente modo:

$$\underline{Y} = \underline{X}\,\underline{\beta} + \underline{\varepsilon}$$

in cui:

$\underline{Y}$ è il vettore N × 1 delle variabili dipendenti
$\underline{X}$ è la matrice N × p delle variabili indipendenti
$\underline{\beta}$ è il vettore p × 1 dei parametri
$\underline{\varepsilon}$ è il vettore N × 1 di casualità.

Se ne ricava, quindi, il sistema di equazioni «normali»

$$\underline{X}^T\underline{X}\underline{b} = \underline{X}^T\underline{Y}$$

con p equazioni in p incognite, per cui si avrà, di solito, un'unica soluzione:

$$\underline{b} = (\underline{X}^T\underline{X})^{-1}\,\underline{X}^T\underline{Y}$$

con $\underline{X}^T$ matrice trasposta di $\underline{X}$ e $(\underline{X}^T\underline{X})^{-1}$ matrice inversa delle varianze e covarianze delle x_i.

I modelli statistici

Dal filone della regressione multipla discendono i modelli statistici di analisi che, in generale, hanno come oggetto le relazioni esistenti tra misure multiple effettuate su campioni di soggetti od oggetti, sperimentali od osservazionali.

Risposta, *risultato* o *variabile dipendente* vengono usati come sinonimi per misure intese quali variabili casuali, mentre *variabili indipendenti*, *esplicatorie* o *predittive* sono termini usati quali sinonimi per osservazioni intese come misurazioni non casuali.

Una variabile qualitativa di tipo esplicativo può rappresentare un fattore e le sue categorie i livelli del fattore secondo quanto visto nell'analisi della varianza, mentre una variabile quantitativa esplicativa viene indicata come covariata, con riferimento all'analisi della covarianza.

In generale, i vari modelli si differenzieranno a seconda delle scale di misura in cui sono espresse le variabili di risposta e le variabili esplicative; prendendo in considerazione i modelli con una sola variabile risposta, il quadro riassuntivo risulta il seguente:

La regressione lineare multipla, o modello lineare generalizzato, copre tutti i metodi di analisi che riguardano una variabile risposta continua con variabili esplicative multiple di vario tipo.

Il modello di regressione logistica permette di analizzare la relazione esistente fra una variabile risposta di tipo binario e diverse variabili esplicative che possono essere continue o categoriche.

Il modello log-lineare è utilizzato per investigare il legame esistente fra più variabili categoriche: in questo caso la distinzione fra variabili risposta e variabili esplicative è meno netta e il metodo è quindi valido anche per risposte multiple (nel caso, invece, di risposte quantitative si deve passare all'analisi multivariata).

Con riferimento ai metodi classici di analisi, il modello di regressione multipla comprenderà, quindi, i vari disegni sperimentali riconducibili sia all'analisi della varianza che a quella della covarianza, mentre l'analisi di tabelle di contingenza (frequenze) sarà affrontata mediante i modelli log-lineari, riservando il modello logistico al caso di risposte del tipo proporzioni.

Nello sviluppo di ciascun modello sono prevedibili i seguenti passi:

1) specificazione delle equazioni plausibili e delle distribuzioni di probabilità per la descrizione delle principali caratteristiche della variabile risposta;
2) stima dei parametri usati nel modello;
3) test delle ipotesi, per valutare la bontà dell'adattamento del modello ai dati campionari.

Per ulteriori approfondimenti si rimanda ai testi specifici sull'argomento (cfr. *bibl.*).

L'analisi multivariata: la funzione discriminante lineare e l'analisi dei fattori

Nella regressione multipla, per ciascun soggetto esistono più rilievi contemporanei per diverse variabili, di cui, però, una soltanto è considerata come variabile casuale: la variabile dipendente o risposta. Per questo la regressione, anche se multipla, può essere considerata una tecnica di analisi statistica univariata essendo le multivariate riferite al trattamento contemporaneo della variabilità di più variabili casuali rilevate sullo stesso soggetto.

A ciascuno dei metodi di analisi già visti per situazioni univariate si affiancano i corrispondenti metodi multivariati per i quali rimandiamo a testi specifici sull'argomento, limitandoci qui alla presentazione di due particolari tecniche multivariate di particolare rilievo in campo medico: la funzione discriminante lineare e l'analisi dei fattori.

Tipico campo di applicazione della discriminante è quello della diagnosi differenziale, in cui, per ciascuno dei soggetti da classificare, è stata raccolta una serie di

Variabili esplicative di tipo	Variabile risposta			
	Binaria	Nominale con più di 2 categorie	Continua	
Binario	Modello di regressione logistica	Modelli log-lineari	Modello di regressione multipla	Analisi della varianza
Nominale con più di 2 categorie				
Continuo				
Misto				Analisi della covarianza

Digitized by Google

rilievi quantitativi (o criteri x_i) e, sulla base di questi, avviene, in modo ottimale, l'assegnazione a un gruppo diagnostico piuttosto che a un altro. Per poter procedere al calcolo della funzione discriminante occorre però conoscere, per un gruppo iniziale di n soggetti, non solo il valore delle p variabili x_1, x_2, ... x_p, ma anche l'esatta appartenenza di ciascun soggetto a uno dei K gruppi possibili e tale classificazione originaria in gruppi deve essere stata eseguita indipendentemente dalle variabili x_i.

Può sembrare inutile voler creare dei criteri di classificazione incerti quando se ne abbia a disposizione di più validi e sicuri, ma tale contraddizione è solo apparente, in quanto la classificazione esatta sarà disponibile solo in casi eccezionali e a «prezzi» (dal punto di vista economico o altro) molto elevati, mentre, una volta costruita la funzione, si potrà operare la discriminazione anche per altri soggetti (di cui non sia nota la classificazione) in maniera molto facile ed economica basandosi solo sulle variabili x_i rilevate per ciascuno di loro.

In campo medico la diagnosi esatta può essere, certe volte, basata su metodologie molto difficili da eseguire (e in certi casi solo *a posteriori*), per cui è opportuno poter porre una diagnosi basandosi su informazioni più economiche o meno invasive per il paziente, salvo conoscerne e/o verificarne la validità.

Assumendo che per ciascuno dei K gruppi (per K = 2, indicati come A e B) le variabili x_i (per i = 1, 2 ... p) seguano una distribuzione «normale» multivariata (quale estensione della distribuzione normale di Gauss vista in situazione univariata) con medie diverse ma con varianze e covarianze comuni, Fisher ha fornito una soluzione al problema in base a una combinazione lineare dei criteri x_i, la quale consente di ottenere una nuova grandezza L: gli individui saranno assegnati a un gruppo piuttosto che all'altro, con una minima probabilità di errore, a seconda che il valore di L ottenuto per ciascuno di loro superi o meno una certa soglia.

In simboli avremo:

$$L = \lambda_1 x_1 + \lambda_2 x_2 \dots + \lambda_p x_p$$

quale funzione discriminante lineare con i λ_i determinati in modo da massimizzare la capacità di separazione del criterio L. Ciò avverrà per dei coefficienti λ_i tali da massimizzare il rapporto:

$$\Delta^2 = \frac{(\bar{L}_A - \bar{L}_B)^2}{\text{varianza di L entro gruppi}}$$

fra le varianze di L tra gruppi ed entro gruppi (ottenuta, quest'ultima, quale stima combinata, come nel caso del test t per 2 campioni indipendenti). Si arriva quindi al sistema:

$$\lambda_1 s^2(x_1 x_1) + \lambda_2 s^2(x_1 x_2) + \dots + \lambda_p s^2(x_1 x_p) = d_1$$
$$\lambda_1 s^2(x_2 x_1) + \lambda_2 s^2(x_2 x_2) + \dots + \lambda_p s^2(x_2 x_p) = d_2$$
$$\dots\dots\dots$$
$$\lambda_1 s^2(x_p x_1) + \lambda_2 s^2(x_p x_2) + \dots + \lambda_p s^2(x_p x_p) = d_p$$

in cui $s^2(x_i x_j) = s^2(x_j x_i)$ sono le stime *pooled* nei due gruppi delle codevianze e $s^2(x_i x_i)$ le stime delle devianze, mentre d_i è la differenza fra i valori medi assunti nei due gruppi dalla variabile i-esima.

Il sistema è analogo a quelli visti per la regressione multipla e viene risolto in base ai metodi già visti in quella sede, che ci permetteranno così di determinare i coefficienti λ_i. Per assegnare un nuovo soggetto a uno dei 2 gruppi (A o B) si costruirà la funzione lineare applicando i λ_i ai valori x_i che lo caratterizzano e arrivando così a uno specifico valore di L.

Il valore di L sarà confrontato con il valore soglia L_0 (ottenuto quale semisomma fra L_A e L_B) con la seguente regola di assegnazione: se $L_A > L_B$, si assegna il soggetto in questione al gruppo A se il suo L è > di L_0 e al gruppo B se L< di L_0; e viceversa nel caso in cui $L_A < L_B$.

Tale procedura si può evidentemente applicare anche ai soggetti dei 2 gruppi originali (in base ai quali è stata costruita la funzione di discriminazione stessa) e verificare quanti di essi verrebbero classificati in modo corretto e quanti in modo errato.

Va osservato, però, che ciò porta sistematicamente a una valutazione troppo favorevole, in quanto la funzione, creata su quegli stessi soggetti, opera in modo ottimale su quei dati mentre potrebbe rivelare delle prestazioni meno buone se applicata successivamente su altri campioni da classificare.

Partendo da un gruppo di n individui, per ciascuno dei quali siano state rilevate p variabili x_1 x_2 ... x_p, può essere interessante chiedersi se è possibile sintetizzare tale informazione riconducendola a un numero più piccolo di nuove variabili y dette *componenti principali*. Esse verranno definite come combinazione lineare delle variabili originali, essendo

$$y_1 = a_{11} x_1 + a_{12} x_2 + \dots + a_{1p} x_p \left(\text{con } \sum_{i=1}^{p} a_i^2 = 1\right)$$

la prima componente tale che spieghi la più alta quota della variabilità originale delle x_i. Si potrà quindi scegliere una seconda componente principale

$$y_2 = a_{21} x_1 + a_{22} x_2 + \dots + a_{2p} x_p$$

che sia *non correlata* con y_1 e che spieghi la maggior parte possibile della variabilità residua delle x_i non spiegata da y_1. E così via per le altre componenti principali, che potranno essere, al massimo, p come le x_i originali, anche se, ovviamente, l'interesse e l'importanza sarà concentrata solo sulle prime.

Nel caso in cui per ogni soggetto vi fossero solo 3 variabili (p = 3), i punti rappresentativi del campione sarebbero visualizzabili nello spazio come una nuvola di punti di forma elissoidale: la prima componente principale corrisponde alla distanza di ciascun punto soggetto presa lungo l'asse principale dell'elissoide, mentre la seconda rappresenterebbe la distanza lungo il secondo asse (preso perpendicolarmente al primo) e la terza farebbe riferimento all'ultimo, in ordine di grandezza, degli assi (preso perpendicolarmente agli altri due).

Dal sistema rappresentato dalle coordinate originali si passerebbe così a un nuovo sistema di riferimento, tanto più utile quanto più le prime nuove coordinate «spiegano» della variabilità complessiva: nel seguito potrebbero essere utilizzate solo tali componenti principali invece dell'insieme di tutte le p variabili x_i di partenza, con notevoli vantaggi in termini di sintesi e di facilità nell'analisi successiva.

Una modificazione del metodo delle componenti principali detta «analisi dei fattori» è stata largamente usata in campo psicologico. Partendo da un insieme di variabili x_i osservate per ciascun soggetto (ad es., i risultati di test specifici), si suppone che questi siano influenzati da dei «fattori» f_j ipotizzati secondo un modello predefinito.

Partendo dalla prima variabile x_1 avremo:

$$x_1 = b_{11} f_1 + b_{12} f_2 + b_{13} f_3 + \dots s_1 + \varepsilon_1$$

(e analogamente per le altre x_i), in cui i vettori contengono i valori, per ciascuno degli n soggetti del campione, dei fattori f_1, f_2, ... f_j e della componente s_1 specifica del primo fattore, supposti non correlati (mentre ε_1 è la componente d'errore).

I coefficienti b_{ij}, che indicano di quanto ciascun test è influenzato da ciascun fattore, non sono però ricavabili con il metodo della regressione multipla (in quanto anche f_j sono incognite) e occorre fare riferimento a metodi specifici di analisi dei fattori che permettono di determinare quanti sono i «fattori principali» del modello e i coefficienti b_{ij} quale «carico» di ciascun fattore.

Digitized by Google

Bibliografia

INTRODUZIONE ALLA STATISTICA MEDICA E ALLA BIOMETRIA

Armitage P., *Statistica medica: metodi statistici per la ricerca in medicina*, 1975, Feltrinelli, Milano.
Colton T., *Statistica in medicina*, 1979, Piccin, Padova.
Hill A. B., *Principles of Medical Statistics*, 1971, 9 ed., Oxford Univ. Press, New York.
Mainland D., *Elementary Medical Statistics*, 1963, Saunders, Philadelphia.
Salvi F., Chiandotto B., *Biometria: principi e metodi*, 1978, Piccin, Padova.

METODOLOGIA STATISTICA GENERALE E DISEGNO SPERIMENTALE

Cochran W. G., Cox G. M., *Experimental Designs*, 1957, 2 ed., Wiley, New York.
Cox D. R., *Planning of Experiments*, 1958, Wiley, New York.
Draper M. R., Smith H., *Applied Regression Analysis*, 1981, 2 ed., Wiley, New York.
Finney D. J., *Statistical Methods in Biological Assay*, 1973, 2 ed., Hafner, New York.
Fisher R. A., *The Design of Experiments*, 1966, 8 ed., Hafner, New York.
Sheffé H., *The Analysis of Variance*, 1959, Wiley, New York.
Snedecor G. W., Cochran W. G., *Statistical Methods*, 1967, 6 ed., Iowa State Univ. Press, Ames.

METODI STATISTICI IN CAMPO EPIDEMIOLOGICO

Alderson M. R., *Introduzione all'epidemiologia*, 1978, Coop. Epidemiologia e Prevenzione, Milano.
Breslow N. E., Day N. E., *Statistical Methods in Cancer Research*, 1980, IARC, n. 32, Lyon.
MacMahon B., Pugh B., *Epidemiologic Methods*, 1970, Little, Brown, Boston.
Miettinen O., *Principles of Epidemiologic Research*, 1978, Harvard School of Public Health, Boston.

MODELLI STATISTICI

Andersen E. B., *Discrete Statistical Models with Social Science Applications*, 1980, North Holland, Amsterdam.
Bishop Y. M., Fienberg S. E., Holland P. W., *Discrete Multivariate Analysis*, 1975, MIT Press, Cambridge.
Cox D. R., *Analysis of Binary Data*, 1970, Methuen, London.
Fienberg S. E., *The Analysis of Cross-classified Categorical Data*, 1977, MIT Press, Cambridge.
Fleiss J. L., *Statistical Methods for Rates and Proportions*, 1973, Wiley, New York.
McCullagh P., Nelder J. A., *Generalized Linear Models*, 1983, Chapman & Hall, London.

MARCO MARCHI

STATISTICA SANITARIA

F. *statistique sanitaire*. - I. *health statistics*. - T. *Gesundheit Statistik*. - S. *estadística sanitaria*.

SOMMARIO

Fondamento logico della statistica in campo sanitario

Nelle «scienze della vita», le valutazioni quantitative delle osservazioni sono state trascurate fino a non molto tempo fa; la conoscenza e l'utilizzazione delle tecniche matematiche e statistiche, tranne, ovviamente, rare e lodevoli eccezioni, erano considerate inutili in tali ricerche. Oggi, invece, l'uso di metodi quantitativi si è enormemente diffuso sia nella ricerca scientifica che nella pratica e, nel descrivere fatti che riguardano la collettività, non si può più prescindere dall'approccio statistico. La svolta determinante ha avuto origine all'inizio di questo secolo particolarmente in Gran Bretagna, con i lavori di K. Pearson e di R. A. Fisher, e si è rapidamente sviluppata estendendosi alle applicazioni in agronomia, biologia, psicologia, scienze sociali, medicina. Caratteristica comune a tutti questi settori è la variabilità: i fenomeni che vi si osservano non sono descrivibili con una sola misura o con un solo numero. La variabilità, infatti, non è l'eccezione, bensì la regola, e da ciò sorge la necessità di misurarla e di descriverla in termini statistici. In campo sanitario, la variabilità può essere dovuta a molti fattori, e tra questi sono preminenti i fattori genetici e/o ambientali; essa non si riduce in alcun modo all'errore sperimentale, che, pur intervenendo sempre, influisce solo in parte sulla fluttuazione generale dei fenomeni. Pertanto, in un settore in cui tutto è singolarità, i problemi da affrontare debbono essere formulati in modo collettivo, cioè a livello non del singolo individuo ma del gruppo. Per quanto riguarda il campo delle scienze di interesse sanitario, l'approccio statistico è essenziale sia negli studi clinici che nell'epidemiologia, scienza che studia la distribuzione delle malattie nelle popolazioni e i loro determinanti. Due sono i grossi settori dell'epidemiologia: l'epidemiologia descrittiva, che studia la diffusione e la distribuzione delle malattie a seconda del tipo di persona, del luogo e del tempo; l'epidemiologia analitica, che studia i determinanti delle malattie. A sua volta, la statistica sanitaria, strumento necessario per descrivere e interpretare quanto viene osservato, si suddivide in *statistica descrittiva* e *statistica analitica*.

Statistica descrittiva

I primi dati cui si perviene esaminando una popolazione sono le frequenze assolute, cioè il numero di unità o di eventi osservati o rilevati. Molte statistiche vengono presentate in questa forma che ha sicuramente una grande utilità ma spesso non permette di effettuare dei raffronti significativi. Si ricorre allora ai rapporti statistici, quozienti tra due quantità numeriche associate a dei fatti concreti. Almeno una di queste quantità deve essere un dato statistico. Ad es., il rapporto più importante in epidemiologia è il rapporto malati/popolazione dove la popolazione al denominatore deve essere costituita da un gruppo demograficamente definito e i malati al numeratore devono essere quelli contenuti a un certo istante nella popolazione stessa o da essa prodotti in un certo tempo. Chi si occupa solo della popolazione fa della demografia, chi vede solo i malati fa della clinica, solo chi conosce entrambi, ed è in grado di misurarli numericamente, ricava dei rapporti statistici utili in epidemiologia e nella sanità pubblica.

Rapporti e tassi

I rapporti più importanti possono essere classificati in 4 categorie.

1. *Rapporti di composizione*. – Si ottengono mettendo in relazione le misure parziali di un fenomeno con la sua misura complessiva. Tali rapporti prendono anche il nome di *parte di tutto* (ad es., la tab. I riporta la composizione percentuale delle cause di morte).

2. *Rapporti di frequenza*. – Si ottengono mettendo in relazione il numero di casi rilevati in un determinato campo di osservazione con un altro numero che sta a indicare l'estensione del campo di osservazione. Possono essere rapporti di frequenza per unità di tempo, per unità di spazio, per elemento (ad es., numero di degenti per posto letto) (tab. II).

Digitized by Google

TAB. I. DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DELLE CAUSE DI MORTE ANNO 1981
(da ISTAT, Le regioni in cifre, 1983)

Regioni	Malattie								Totale
	Infettive e parassitarie	Tumori	Disturbi psichici e malattie del sistema nervoso e organi di senso	Sistema circolatorio	Apparato respiratorio	Apparato digerente	Altre e mal definite	Accidenti e altre cause violente	
Piemonte	0,7	23,0	1,4	47,9	7,0	5,9	8,4	5,7	100,0
Valle d'Aosta	1,0	21,6	0,5	43,9	9,0	7,6	7,7	8,7	100,0
Lombardia	0,7	27,6	1,4	44,7	6,7	6,2	7,6	5,1	100,0
Trentino-Alto Adige	0,8	23,1	1,7	46,3	6,7	6,5	7,5	7,4	100,0
Bolzano-Bozen	*0,6*	*22,4*	*1,9*	*46,0*	*7,0*	*6,4*	*7,4*	*8,3*	*100,0*
Trento	*1,0*	*23,7*	*1,6*	*46,5*	*6,4*	*6,6*	*7,6*	*6,6*	*100,0*
Veneto	0,6	24,9	1,6	45,7	6,3	6,8	7,1	7,0	100,0
Friuli-Venezia Giulia	0,6	26,2	1,5	44,6	6,8	7,4	6,8	6,1	100,0
Liguria	0,7	24,2	1,5	48,6	6,3	5,8	8,4	4,5	100,0
Emilia-Romagna	0,5	27,2	1,5	47,1	6,0	4,9	6,9	5,9	100,0
Toscana	0,9	25,4	1,5	46,8	7,3	4,6	8,2	5,3	100,0
Umbria	0,7	23,2	1,4	46,5	7,6	6,0	9,3	5,3	100,0
Marche	0,6	23,9	1,6	46,0	8,3	5,0	9,4	5,2	100,0
Lazio	0,6	24,4	1,5	44,5	7,1	6,0	10,7	5,2	100,0
Abruzzi	0,5	19,2	1,5	49,2	7,6	6,9	10,5	4,6	100,0
Molise	0,2	16,6	1,5	52,7	8,1	6,2	10,1	4,6	100,0
Campania	0,6	17,4	1,1	49,6	9,1	7,4	11,1	3,7	100,0
Puglia	0,8	18,8	1,2	47,6	9,5	5,9	11,4	4,8	100,0
Basilicata	0,4	15,5	1,3	54,8	8,7	5,6	9,7	4,0	100,0
Calabria	0,6	15,1	1,3	52,7	7,8	5,7	12,3	4,5	100,0
Sicilia	0,5	16,5	1,2	50,2	8,3	4,7	14,4	4,2	100,0
Sardegna	0,9	18,9	1,5	45,5	8,3	5,9	12,5	6,5	100,0
ITALIA	**0,6**	**23,0**	**1,4**	**47,2**	**7,4**	**5,9**	**9,3**	**5,2**	**100,0**
Nord-Centro	**0,6**	**25,4**	**1,5**	**46,1**	**6,8**	**5,9**	**8,1**	**5,6**	**100,0**
Mezzogiorno	**0,6**	**17,4**	**1,2**	**40,6**	**8,6**	**6,1**	**12,1**	**4,4**	**100,0**

TAB. II. ISTITUTI, POSTI-LETTO, DEGENTI E GIORNATE DI DEGENZA (a)
(da ISTAT, Le regioni in cifre, 1983)

Anni	Situazione a fine anno			Degenti (b)		Giornate di degenza				
	Istituti	Posti-letto		N. (*migliaia*)	Per posto-letto	Totale		Media giornaliera		Media per degente
		N.	Per istituto			N. (*migliaia*)	Per posto-letto	N.	% posti-letto	
1978	1.864	562.329	302	10.064	*17,9*	146.140	260	400.384	*71,2*	15
1979	1.832	554.595	303	10.178	*18,3*	141.661	255	388.112	*70,0*	14
1980	1.837	542.260	296	10.241	*18,9*	138.306	255	377.887	*69,7*	14
				ISTITUTI GENERALI						
1978	1.367	411.186	301	9.020	*21,9*	104.445	254	286.150	*89,6*	12
1979	1.354	413.507	305	9.192	*22,2*	103.729	251	284.189	*66,7*	11
1980	1.354	405.137	300	9.222	*22,8*	101.619	251	277.647	*68,6*	11
				ISTITUTI SPECIALIZZATI						
1978	301	64.032	213	854	*13,3*	15.918	249	43.611	*68,1*	19
1979	287	60.606	211	823	*13,6*	14.874	245	40.750	*67,2*	18
1980	291	60.519	206	869	*14,4*	15.175	251	41.462	*68,6*	18
				ISTITUTI PSICHIATRICI						
1978	196	87.111	444	190	*2,2*	25.778	296	70.624	*81,1*	135
1979	191	80.480	421	157	*2,0*	23.058	287	63.173	*78,5*	147
1980	192	76.604	399	151	*2,0*	21.512	281	58.777	*76,8*	143

(*a*) La somma dei dati parziali arrotondati può non coincidere col totale. — (*b*) Presenti al 1° gennaio più gli entrati nell'anno.

Digitized by Google

TAB. III. TASSI DI NATIMORTALITÀ E MORTALITÀ INFANTILE PER 1000 NATI IN ITALIA NEL 1980
(da Consiglio Sanitario Nazionale: Relazione sullo stato sanitario del paese, 1980)

Regioni	Nati		Tassi				
			Mortalità neonatale		Mortalità		
	Vivi	Tasso morti	Precoce	Tardiva	Perinatale	Post-neonatale	Infantile
Piemonte	39.141	8,1	9,2	1,4	17,2	1,9	12,5
Valle d'Aosta	913	6,5	7,7	—	14,1	2,2	9,9
Lombardia	86.361	7,0	8,4	1,6	15,4	2,4	12,4
Trentino-Alto Adige	9.840	6,0	6,6	0,5	12,5	1,8	8,9
Veneto	43.419	6,7	7,8	1,4	14,5	2,7	11,9
Friuli-Venezia Giulia	10.366	6,0	6,2	0,8	12,2	2,1	9,1
Liguria	12.283	8,1	9,1	2,4	17,1	3,6	15,1
Emilia-Romagna	30.675	6,0	9,1	1,7	15,0	1,9	12,7
Toscana	30.665	8,1	8,6	1,4	16,6	1,5	11,5
Umbria	7.848	3,3	7,9	1,1	11,2	1,7	10,7
Marche	14.405	5,7	8,6	1,2	14,3	2,5	12,3
Lazio	57.283	7,1	8,2	1,7	15,3	2,9	12,8
Abruzzo	13.522	6,8	9,2	1,3	16,0	2,0	12,5
Molise	3.452	9,2	7,2	0,9	16,4	1,7	9,8
Campania	91.199	9,9	10,0	2,3	19,9	4,5	16,8
Puglia	59.688	8,5	11,5	1,7	19,9	3,8	17,0
Basilicata	7.973	8,9	7,1	1,5	16,0	4,3	12,9
Calabria	29.646	9,7	10,6	2,8	20,2	3,8	17,2
Sicilia	72.952	8,7	11,1	3,0	19,7	4,1	18,2
Sardegna	22.370	9,6	9,3	1,7	18,8	3,6	14,6
Italia Settentrionale	232.998	7,0	8,4	1,5	15,3	2,3	12,2
Italia Centrale	127.175	7,0	8,4	1,5	15,3	2,3	12,2
Italia Meridionale	283.828	9,3	10,5	2,4	19,7	4,1	17,0
ITALIA	644.001	8,0	9,3	1,9	17,3	3,1	14,3

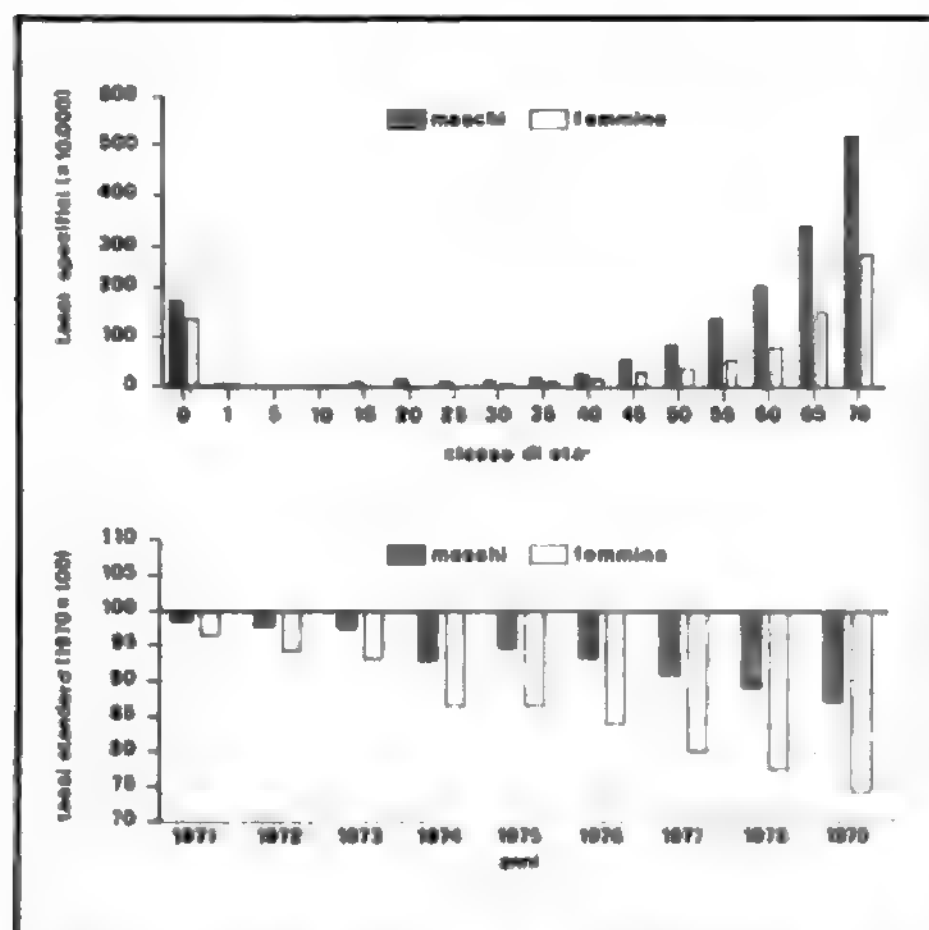



Fig. 1. Mortalità generale in Italia. *In alto*: tassi specifici per età nel 1979. *In basso*: variazioni dei tassi standardizzati relative al 1970 per età inferiori ai 75 anni. (*Da R. Capocaccia et al., modificata e ridisegnata*).

3. *Rapporti di derivazione*. – Si ottengono mettendo in relazione un fenomeno (al numeratore) legato da un nesso di causalità con un altro (al denominatore). Molti fenomeni, infatti, si manifestano grazie all'esistenza di altri fenomeni che possono definirsi *primari*, in quanto sono condizione essenziale perché i secondi si verifichino. L'esempio più immediato è costituito dal processo di nascita e morte.

I rapporti di derivazione possono essere di *derivazione generica*, nei quali chi contribuisce al numeratore fa parte anche del denominatore e contribuisce anche a esso (ad es., natimortalità e mortalità infantile) (tab. III) e rapporti di *derivazione specifica*, nei quali il denominatore non contiene chi non concorre al fenomeno indicato al numeratore. Un esempio di tale tipo di rapporto è rappresentato dal tasso di fecondità, che è il rapporto tra il numero di nati vivi da donne di una data età verificatosi in un certo periodo e il numero medio di donne della stessa età nello stesso periodo (v. DEMOGRAFIA; NATALITÀ).

4. *Rapporti indice*. – Si ottengono istituendo un rapporto fra ciascun termine di una serie e un altro valore tratto dalla serie stessa. Tale valore prende il nome di base della serie. I rapporti indice hanno lo scopo di rendere più facile ed evidente la rilevazione delle modificazioni subite dall'intensità o dalla frequenza di un fenomeno (ad es., mortalità per anno) (fig. 1).

I rapporti o tassi di uso più frequente in campo sanitario sono riportati di seguito, classificandoli anche a se-

Digitized by Google

conda del particolare fenomeno da descrivere. Tutti i tassi vengono generalmente riferiti a una potenza di 10 (per 100 persone, per 1000, per 10.000, etc.) scelta opportunamente in funzione dell'intensità del fenomeno.

Tassi di morbosità

Tasso di incidenza. – Rapporto tra il numero di persone che manifestano una nuova malattia in un certo periodo di tempo e il numero medio di persone a rischio durante quel periodo di tempo. Il termine «nuova malattia» deve essere opportunamente definito in modo valido e riproducibile e permettere di identificare lo sviluppo o la prima occorrenza della condizione da studiare. Si eliminano quindi coloro che già sono in condizione morbosa.

Tasso di prevalenza. – Per *prevalenza puntuale* si intende il rapporto tra il numero di persone con una determinata malattia o anomalia in uno specifico momento e il numero di persone a rischio in quel momento. Per *prevalenza intervallare* si intende il rapporto tra il numero di persone nelle quali viene rilevata una determinata malattia o anomalia in un certo periodo di tempo e il numero medio di persone a rischio in quel periodo di tempo. La prevalenza, quindi, costituisce una fotografia della situazione in un dato momento, a differenza dell'incidenza che fornisce una visione dinamica della produzione di nuovi casi. Le due quantità non sono legate in modo semplice tra loro in quanto la relazione dipende dalla durata della malattia; soltanto nel caso di durata rigidamente costante la prevalenza è data dal prodotto tra incidenza e durata.

I rapporti precedenti si riferiscono a persone, e una persona può comparire una sola volta al numeratore e, naturalmente, al denominatore. A volte è necessario conoscere anche la frequenza di certi episodi, ad es. di attacchi di infarto del miocardio o di assenze dal lavoro per malattia o di ammissione in ospedale, etc. In queste circostanze il numeratore è uguale al numero di episodi che si verificano durante un certo periodo di tempo; una persona può contribuire più di una volta al numeratore mentre il denominatore è ancora il numero di persone a rischio in quel periodo. In questi casi particolari il rapporto potrebbe anche essere superiore a 1.

Tassi di mortalità

Tasso grezzo di mortalità. – Rapporto tra il numero totale di morti in una zona limitata geograficamente in un dato periodo di tempo e la popolazione media in quel periodo di tempo.

Tasso grezzo di mortalità per causa. – Analogo al precedente, ma riferito a una particolare causa di morte.

Tasso specifico di mortalità (per età e/o per sesso). – Rapporto tra il numero di morti di una data classe di età e/o di un certo sesso in un dato periodo di tempo e la popolazione media della stessa classe di età e/o sesso. Anch'esso può essere calcolato per una particolare causa di morte.

Tasso di letalità. – Rapporto tra il numero di morti per una specifica malattia in un certo periodo di tempo e il numero delle persone affette dalla stessa malattia nello stesso periodo di tempo.

Tasso di mortalità infantile. – Rapporto tra il numero di morti entro il 1° anno di vita in un dato periodo e il numero di nati vivi nello stesso periodo.

Tasso di natimortalità. – Rapporto tra il numero di nati morti in un dato periodo di tempo e la totalità dei parti, cioè la somma tra nati vivi e nati morti.

Tasso di mortalità perinatale. – Rapporto tra la somma dei nati morti e i morti nella 1ª settimana di vita in un dato periodo di tempo e il numero dei parti.

Tasso di mortalità neonatale. – Rapporto tra il numero di morti nei primi 28 giorni di vita in un dato periodo di tempo e il numero di nati vivi.

Tasso di mortalità postneonatale. – Rapporto tra il numero di morti che si verificano tra il 29° giorno e la fine del 1° anno di vita in un dato periodo di tempo e il numero di nati vivi nello stesso periodo.

Malattie nella comunità

Tasso di nuove pratiche di malattia. – Rapporto tra il numero di pratiche di malattia aperte durante un certo periodo di tempo e il numero medio di persone a rischio nello stesso periodo.

Durata media per pratica di malattia. – Rapporto tra la somma delle durate di tutte le pratiche di malattia in un certo periodo di tempo e il numero di pratiche chiuse.

Tasso di dimissioni ospedaliere. – Rapporto tra il numero di dimissioni ospedaliere in un dato periodo di tempo e la popolazione media residente nel bacino di utenza dell'ospedale o degli ospedali nello stesso periodo di tempo.

Naturalmente, oltre a quelli citati, vi sono molti altri tassi (tasso di abortività, tasso di malformazioni congenite, tasso di invalidità, etc.) che non possono essere tutti descritti.

I tassi sono statistiche, e come tali sono affetti sempre dall'errore statistico (v. STATISTICA METODOLOGICA). A questo errore, dovuto alla fluttuazione degli eventi casuali, si sommano e vanno tenuti sempre presenti altri errori dovuti agli strumenti e metodi di misura utilizzati, siano essi strumentazione analitica o criteri diagnostici o questionari. Di ciascuno di questi strumenti vanno valutate l'affidabilità e la validità, la precisione e l'accuratezza, la sensibilità e la specificità.

Statistiche correnti

L'OMS incoraggia ogni nazione ad attivare s. s., sistematiche e complete, relative ai principali eventi di carattere sanitario cui è soggetta la popolazione costituita dall'insieme dei cittadini e incoraggia inoltre le statistiche relative all'organizzazione igienicosanitaria. Tali statistiche fanno parte delle s. s. correnti e hanno rilevanza non soltanto nel settore sanitario ed epidemiologico, ma anche in quello demografico, economico, legale, sociale, assistenziale, etc. Inoltre, statistiche omogenee per criteri e metodi di raccolta e analisi sono le uniche utili per confronti internazionali.

Riferendosi particolarmente alla situazione italiana, le principali statistiche correnti, le tecniche per il trattamento dei dati, il loro uso, i principali vantaggi e svantaggi, sono i seguenti.

Statistiche di mortalità

I dati di mortalità si desumono dal certificato di morte compilato da un medico che constata il decesso e sulla base delle informazioni date all'ufficiale di stato civile da parte di chi fa la denuncia di decesso. Il medico compila un modulo sul quale riporta la causa (distinguendola in iniziale, intermedia e terminale) che ha provocato la morte; riporta, inoltre, altre significative condizioni morbose che, pur avendo contribuito alla morte, non erano collegate alla malattia o alle condizioni che ne sono state la causa diretta. Una copia del modulo rimane presso il comune di morte, che provvede inoltre a notificarla al comune di residenza; l'altra copia viene inviata all'Istituto centrale di statistica dove i dati vengono controllati e codificati. La causa primaria del decesso viene codificata secondo una «classificazione internazionale delle malattie

Digitized by Google

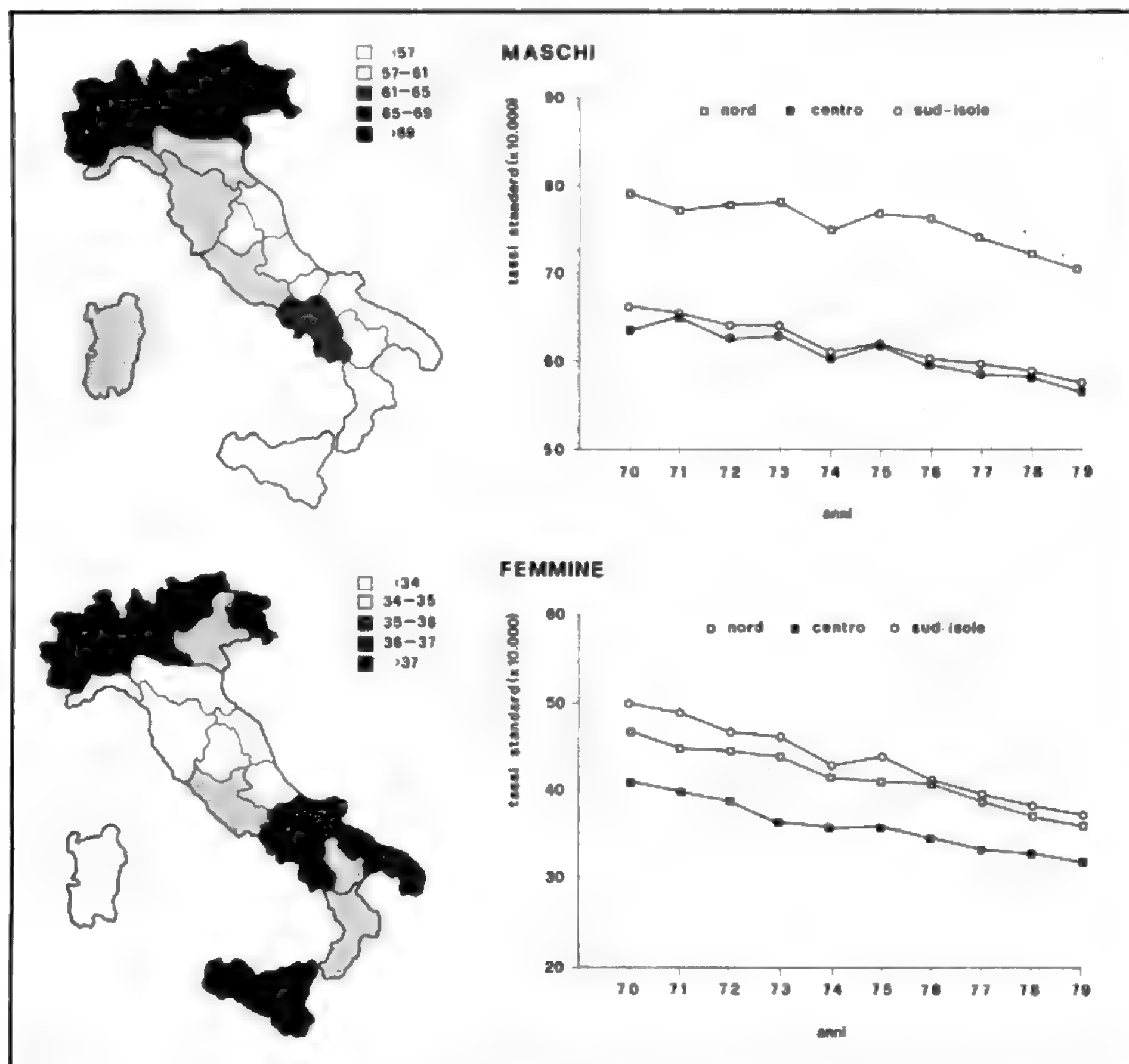



Fig. 2. Mortalità generale in Italia per età inferiori ai 75 anni. *A sinistra*: tassi standardizzati, per 10.000, per regione, nel 1979. *A destra*: andamento temporale per ripartizioni geografiche.

e delle cause di morte» messa a punto e approvata dall'OMS. La versione più recente è la IX Revisione che, in Italia, è stata adottata a partire dal 1979, anno in cui è stata applicata anche l'VIII Revisione per motivi di comparazione.

L'archivio centrale viene usato per preparare i tabulati dai quali vengono ricavate le tabelle stampate negli annuari. La base di dati può essere analizzata anche aggregando i dati per diverse categorie di persone, per differenti zone in uno specifico periodo di tempo, per lo stesso luogo in diversi periodi di tempo; queste sono le 3 tradizionali modalità di analisi secondo le quali i dati vengono comunemente studiati (figg. 1 e 2).

I vantaggi principali delle statistiche correnti sono: costano relativamente poco tenendo conto dei vari usi, coprono tutto il territorio nazionale, sono sistematiche, permettono confronti nazionali e internazionali. Gli svantaggi più evidenti sono i seguenti. Tra l'evento e la pubblicazione dei dati si ha la seguente serie di operazioni: decesso - diagnosi - certificazione - centralizzazione - codificazione - inserimento in un archivio - elaborazione - interpretazione. Di conseguenza, i dati diventano disponibili con alcuni anni di ritardo; ciascuna fase costituisce una possibile fonte di errori. Inoltre le statistiche di mortalità non sono ugualmente utili per tutti i problemi sanitari e molti sistemi di raccolta sono poco flessibili.

Standardizzazione

In precedenza sono stati introdotti i tassi grezzi e i tassi specifici. Il confronto dei livelli di mortalità tra due gruppi con diverse percentuali di anziani può essere fatto utilizzando i tassi specifici per età prescindendo così dalle diverse strutture di età. Questo sistema, però, costringe a esaminare un gran numero di dati e ciò crea problemi sia nella preparazione e presentazione del ma-

Digitized by Google

teriale, sia nell'interpretazione. Si ricorre allora alla standardizzazione, tecnica che permette di calcolare un indice di mortalità corretto secondo la distribuzione di età del gruppo particolare considerato. Il metodo consiste nel calcolare il numero di morti che ci si attenderebbe in ciascuna delle classi di età di una popolazione applicando a essa i tassi specifici di una seconda popolazione. La standardizzazione può essere diretta o indiretta. Nel primo caso, alla popolazione A, detta popolazione di riferimento, della quale si conosce la struttura per età, si applicano i tassi specifici della popolazione B, popolazione in studio: si calcolano il numero di morti per ciascuna classe di età e quindi il numero totale. Se la stessa operazione viene fatta a partire da una seconda popolazione C in studio, i tassi standardizzati di B e C potranno essere confrontati in quanto resi indipendenti dalle strutture d'età delle rispettive popolazioni. Nel secondo caso sono noti i tassi specifici della popolazione A di riferimento: si applicano questi tassi alla popolazione B della quale si conosce la struttura per età e si calcola il numero di morti (per classe e totale) attese nella popolazione B. Si può quindi confrontare il numero totale di morti attese con il numero di morti osservate. Il rapporto tra questi due numeri è chiamato *Rapporto standardizzato di mortalità (RSM)* pari al numero di morti osservate/numero di morti attese.

Il metodo della standardizzazione può essere applicato anche ad altre variabili confondenti che hanno influsso sulla mortalità o ad altre misure di carattere sanitario. Può essere utile e necessaria la standardizzazione per classe sociale, per mansione, per sesso o per qualsiasi altra caratteristica individuale o ambientale. In generale, quindi, si usa la standardizzazione per eliminare l'influsso di variabili di disturbo nell'analisi dei dati raccolti.

I tassi standardizzati hanno il vantaggio di sintetizzare l'informazione e di permettere dei confronti dopo aver rimosso le differenze di composizione dei gruppi; hanno lo svantaggio di essere tassi fittizi il cui valore assoluto dipende dalla popolazione di riferimento; possono inoltre mascherare andamenti diversi in sottogruppi di eguale età.

Analisi per coorti

Quando si hanno tassi specifici per età di eventi avvenuti in un certo anno solare, in effetti si osservano dati che si riferiscono a generazioni diverse nate e vissute in periodi di notevoli cambiamenti storici ed esposte, durante la vita, a fattori sociali e ambientali molto diversi. Da qui la necessità e l'utilità di studiare separatamente le diverse generazioni, cioè le diverse coorti di popolazione (una coorte è una fascia di popolazione nata nello stesso o negli stessi anni). Non si tratta di un metodo statistico particolare ma semplicemente di riordinare il materiale in funzione dell'anno di nascita dei soggetti osservati. Invece di presentare una singola curva di tassi specifici relativi a persone morte in un particolare periodo di tempo, vengono tracciate curve di mortalità separate per le differenti coorti di popolazione (fig. 3).

Fig. 3. Mortalità per cancro polmonare in Italia in funzione dell'anno di nascita dei soggetti osservati (1951-1971). (*Da R. Saracci, 1987, modificata e ridisegnata*).

Altre statistiche sanitarie correnti

Naturalmente le statistiche di mortalità non sono né le sole disponibili né le sole utili nell'ambito delle s. s. Sono altrettanto utili i dati di morbosità, sia per la descrizione dello stato di salute di una popolazione, sia per la determinazione di azioni di medicina preventiva e la programmazione dei servizi sanitari. Purtroppo è molto più difficile disporre di tali dati su scala nazionale e in modo sistematico. Anche quando le denunce sono obbligatorie e recepite in una legge dello stato, esse risultano spesso inattendibili e incomplete, come, ad es., in Italia, nel caso delle denunce per malattie infettive. Un altro caso in cui le informazioni vengono centralizzate, ma risultano poco attendibili e scarsamente utilizzate, è costituito dai dati di dimissione ospedaliera. Comunque, dati relativi ai ricoveri ospedalieri e anche statistiche sugli ospedali sono prodotti sia dall'ISTAT («Annuario di Statistica Sanitaria»), sia localmente presso ciascun ospedale. Ancora l'ISTAT cura statistiche relative all'accettazione negli istituti neuropsichiatrici, relative alle nascite, alle morti nel 1° anno di vita e altre statistiche utili. Inoltre giungono all'ISTAT, tramite le Regioni e le USL, le schede di interruzione volontaria della gravidanza.

A causa dell'incompletezza e della scarsa attendibilità di queste statistiche, una strada che recentemente si è iniziato a seguire è quella dei sistemi autonomi per la raccolta di informazioni in settori specifici della sanità e quella delle indagini campionarie; per ciascuna di esse si riporta un esempio.

Un sistema autonomo è costituito dai Registri di malattie che possono distinguersi in *operativi* e *informativi*. Nel primo caso si hanno delle liste di individui che hanno in comune una caratteristica prestabilita o che richiedono una particolare attenzione sanitaria: soggetti portatori di handicap, soggetti sottoposti a sorveglianza in quanto esposti a qualche rischio particolare, soggetti in terapia di mantenimento, etc. Le informazioni che ad essi si riferi-

Digitized by Google

scono vengono inserite nel registro e aggiornate in occasione di incontri o visite.

Nel secondo caso un'intera popolazione viene controllata provvedendo a registrare tutti i nuovi casi di insorgenza della malattia in esame, creando quindi delle liste i cui componenti vengono seguiti nel tempo. Le ricadute di questo tipo di registri per causa sono: la stima nel territorio dell'incidenza di quella malattia, la letalità della malattia stessa, e quindi la costruzione di tavole di sopravvivenza, la prevalenza nel caso di malattie ad alta sopravvivenza. Questi registri sono quindi utili per la programmazione dei servizi e, se corredati anche da informazioni sulle caratteristiche individuali e sulla storia dei soggetti inseriti, per lo studio etiologico della malattia.

Si può facilmente dimostrare che non sempre è necessario disporre di statistiche complete, cioè che si riferiscono alla totalità della popolazione. Spesso è sufficiente esaminare un campione (v. CAMPIONAMENTO) di quella popolazione le cui dimensioni dipendono dalla precisione con cui si vogliono fare delle stime. Un esempio di questo modo di operare è costituito dall'«Indagine campionaria sullo stato di salute della popolazione e sul ricorso ai servizi sanitari» eseguita dall'ISTAT nel 1980 e ripetuta nel 1983.

Statistica nelle indagini sanitarie *ad hoc*

Quanto visto sinora descrive le fonti di dati sanitari (o di dati utili per finalità sanitarie) correnti e le tecniche e i metodi per ricavare indici utili per descrivere la situazione, fare dei confronti tra persone, luoghi e tempi diversi, definire delle ipotesi etiologiche. Si esaminano ora i tipi di studio specifici che vengono eseguiti per integrare le informazioni che si ricavano dai dati di mortalità e morbosità e per verificare le ipotesi che da essi emergono. Quale che sia lo studio specifico è bene che esso venga accuratamente progettato prima del suo inizio. I passi principali da prevedere sono i seguenti.

Pianificazione. – Definizione degli obiettivi; scelta del tipo di studio; scelta della popolazione per lo studio; campionamento; selezione delle variabili da misurare; selezione degli strumenti di misura (tra i quali i questionari); pianificazione del record di informazioni; pianificazione dell'analisi; pianificazione di tempo, spazio, personale, strumenti e materiali; inserimento della pianificazione in un protocollo scritto.

Organizzazione. – Arruolamento della popolazione; arruolamento e addestramento degli operatori; standardizzazione e prova delle tecniche; organizzazione delle operazioni sul campo.

Esecuzione. – Supervisione degli operatori; assicurazione della collaborazione della popolazione.

Valutazione e ricadute. – Analisi dei dati parziali durante lo studio e loro ricadute; analisi dei dati finali e stesura del rapporto finale.

I passi elencati sono parzialmente arbitrari e non necessariamente sequenziali. Essi costituiscono una lista a cui è bene che l'investigatore faccia attenzione. Spesso, infatti, non si può realizzare uno studio perfetto; ma l'importante è che l'investigatore sia conscio delle imperfezioni e tenga conto delle loro conseguenze nell'interpretare i risultati. Negli studi più complessi l'esecuzione dello studio viene preceduta da un'indagine pilota per la verifica sul campo della fattibilità dello studio stesso.

Gli studi possono seguire due tipi di approccio: quello *trasversale* e quello *longitudinale*. A sua volta, l'approccio longitudinale può essere di natura diversa: in funzione del tempo, può essere retrospettivo o prospettivo o retroprospettivo; a seconda del tipo di interazione con la popolazione, può essere osservazionale o sperimentale; a seconda dei gruppi implicati, può essere di tipo caso-controllo e di tipo con gruppi a trattamento e gruppi a controllo.

Studi trasversali

In uno studio trasversale si esamina una popolazione a un certo istante di tempo, si fa quindi una fotografia della situazione in quel momento. Nella sua forma più semplice uno studio trasversale fornisce dati di base descrittivi. Spesso lo studio trasversale viene eseguito per la progettazione di ulteriori studi specifici o costituisce il primo passo delle indagini longitudinali. In generale i dati rac-

TAB. IV. VALORI MEDI DI COLESTEROLO E TRIGLICERIDI SIERICI, PRESSIONE SISTOLICA E DIASTOLICA, PREVALENZA DI FUMATORI, CONSUMO GIORNALIERO MEDIO DI SIGARETTE TRA I FUMATORI E NELLA POPOLAZIONE TOTALE IN QUATTRO GRUPPI DI ETÀ DI 10 ANNI. (DATI UNIFICATI DI NOVE CAMPIONI DI POPOLAZIONI IN ITALIA)

(da The Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council)

Fattore	Sesso	Gruppi di età, in anni			
		20-29	30-39	40-49	50-59
Colesterolo sierico (mg/dl)	M	188,65	213,10	222,69	225,87
	F	181,12	195,86	211,60	237,11
Trigliceridi sierici (mg/dl)	M	110,14	138,22	149,00	137,82
	F	82,35	89,93	106,03	121,11
Pressione sistolica (mmHg)	M	125,82	128,30	134,35	144,03
	F	117,93	123,77	136,57	149,39
Pressione diastolica (mmHg)	M	79,14	84,27	87,48	89,46
	F	75,56	80,55	86,50	91,18
Prevalenza di fumatori (%)	M	56	57	54	51
	F	42	29	16	14
Sigarette al giorno tra i fumatori (n)	M	17,71	18,41	19,43	18,73
	F	10,61	11,46	10,78	10,24
Sigarette al giorno in tutta la popolazione (n)	M	9,83	10,48	10,48	9,70
	F	4,47	3,32	1,77	1,41

Digitized by Google

colti non hanno una grande importanza per la verifica di ipotesi, ma spesso hanno una funzione rilevante a complemento dei dati correnti. Tali studi permettono di misurare la prevalenza di una qualche condizione, che può essere una determinata malattia, ma anche un particolare stato o l'appartenenza a una certa classe di una variabile di interesse sanitario (ad es., prevalenza di fumatori, di ipertesi, etc., come riportato in tab. IV).

Vale la pena di ricordare che la prevalenza, specie quella relativa alla frequenza di malattie, è uno strumento assai infido in quanto dipende dall'incidenza, dalla letalità e dalla durata della malattia. Gli studi trasversali permettono anche di studiare la distribuzione di certe variabili nella popolazione esaminata. Ciò caratterizza la popolazione, ma non serve a correlare in termini causali la malattia con le variabili stesse in quanto esse sono misurate a malattia già comparsa. Concludendo: gli studi trasversali sono i più semplici degli studi *ad hoc* e hanno finalità di tipo descrittivo; essi consentono di acquisire informazioni su di un ampio spettro di problemi non risolubili con i dati correnti o di approfondire un problema. Possono essere sicuramente utili per scopi di pianificazione sanitaria e di distribuzione e allocazione di risorse. Hanno il vantaggio di essere di breve durata, di basso costo e di semplice organizzazione.

Studi longitudinali

Gli studi che, a differenza di quelli trasversali, implicano il fattore tempo sono quelli longitudinali. Il loro obiettivo è di rispondere a quesiti di epidemiologia analitica sull'associazione tra fattori di rischio (esposizione a fattori esterni o caratteristiche individuali) e l'insorgenza della malattia. Le indagini più importanti si propongono di contribuire a dimostrare il ruolo etiologico di un fattore nel favorire l'insorgenza di una certa malattia.

Da soli, però, non possono costituire una prova definitiva in quanto un'associazione può definirsi di tipo causa-effetto solo se soddisfa l'insieme dei seguenti criteri:

forza dell'associazione: il rischio relativo deve essere sufficientemente elevato;

relazione dose-effetto: a una dose o esposizione maggiore deve corrispondere un effetto maggiore;

relazione temporale: l'esposizione al fattore deve precedere l'evento;

più studi devono confermare le stesse osservazioni;

il fattore causale deve possedere un ruolo predittivo, i suoi livelli devono poter predire l'incidenza della malattia anche in popolazioni diverse da quelle studiate;

studi sperimentali (anche su animali) devono portare alle stesse conclusioni;

ci deve essere un provato meccanismo patogenetico.

Nella tab. V sono riportati schematicamente i differenti tipi di studi longitudinali comunemente usati in epidemiologia. Lo studio retroprospettivo o storicoprospettivo, salvo uno spostamento nel tempo, può ricondursi a quello prospettivo; ci si può quindi limitare a considerare gli studi retrospettivi di tipo caso-controllo e quelli prospettivi; i vantaggi e gli svantaggi di questi due tipi di studi sono riassunti nella tab. VI.

Studi retrospettivi

Negli studi retrospettivi i soggetti che hanno una malattia (*casi*) vengono confrontati con soggetti che non hanno quella malattia (*controlli*). Lo scopo è di determinare se i due gruppi differiscono nella proporzione di persone che nel passato sono state esposte a uno specifico fattore di rischio o a più di uno. Questo tipo di studio viene anche chiamato *metodo caso-controllo* per indicare il modo con cui i gruppi vengono scelti. Va fatta con molta attenzione la selezione del gruppo di controllo; è fondamentale che i controlli assomiglino quanto più possibile ai casi per tutte le possibili variabili confondenti. Perciò se, ad es., i casi provengono da un'area geografica definita, sarà bene che anche i controlli siano selezionati tra la popolazione di quell'area. È chiaro, inoltre, che vi sono molti fattori (età, sesso, etc.) che possono confondere la relazione tra

TAB. V. DIFFERENTI TIPI DI STUDIO COMUNEMENTE USATI IN EPIDEMIOLOGIA
(da Mausner e Bahn, 1974)

Passato		Presente		Futuro
Verifica di passata esposizione al fattore di rischio	← STUDIO RETROSPETTIVO	Selezione di «casi» e «controlli»		
		Selezione della coorte, classificazione in funzione alla esposizione al fattore di rischio	STUDIO PROSPETTIVO →	Controlli ripetuti per determinare se i soggetti sviluppano la malattia
In base alla informazione esistente, classificazione dei soggetti in funzione della passata esposizione al fattore di rischio	← STUDIO STORICO PROSPETTIVO →	Identificazione della coorte definita nel passato Individuazione dei soggetti che hanno sviluppato la malattia		

Digitized by Google

TAB VI. TAVOLA SINOTTICA DEI VANTAGGI E DEGLI SVANTAGGI DI DUE STUDI DI USO CORRENTE IN EPIDEMIOLOGIA

(da Mausner e Bahn, 1974)

	Vantaggi	Svantaggi
Studio retrospettivo	Relativamente poco costoso Relativamente piccolo numero di soggetti Risultato in tempo relativamente breve	Informazione incompleta Vizi nel richiamo Problemi nella selezione del gruppo di controllo e nell'accoppiamento delle variabili di disturbo Consente il calcolo solo del rischio relativo
Studio prospettivo	Assenza di vizio nella identificazione del fattore di rischio Consente il calcolo dei tassi di incidenza e anche del rischio relativo Come prodotto collaterale può fornire informazioni sull'associazione con altre malattie compresenti	Possibile vizio nell'accertamento della diagnosi Richiede un gran numero di soggetti Lungo periodo di *follow-up* Variazioni nel tempo dei criteri diagnostici Perdita di interesse da parte dei soggetti Estremamente costoso

il fattore da studiare e il risultato. Quindi, in uno studio retrospettivo, si applica la tecnica dell'accoppiamento tra gruppi (*matching*) o su base individuale (*accoppiamento persona-persona*). L'accoppiamento è il processo di selezione dei controlli, tale che essi siano simili ai casi per le caratteristiche specifiche. Le più comuni variabili per l'accoppiamento sono l'età, il sesso, la razza, lo stato socioeconomico, lo stato civile, etc.

Analisi dei risultati

Gli studi analitici hanno lo scopo di determinare se esiste un'associazione tra un fattore e la malattia e, se la relazione sussiste, la forza dell'associazione. Negli studi *caso-controllo* non si può ottenere una stima dell'incidenza nei due gruppi di esposti e non esposti in quanto in tali studi i due gruppi non rappresentano le popolazioni e non sono quindi determinabili dei denominatori opportuni. Nonostante ciò, anche se le due incidenze non possono essere determinate, spesso è ricavabile il loro rapporto. Si definisce *rischio relativo* (R. R.) il rapporto tra due incidenze: R. R_t = incidenza tra gli esposti/incidenza tra i non esposti.

Il rischio relativo può essere stimato da uno studio caso-controllo se sono soddisfatte le seguenti condizioni:
i controlli sono rappresentativi della intera popolazione;
i casi sono rappresentativi di tutti i casi;
la frequenza della malattia nella popolazione è piccola.
Rifacciamoci alla tabella di contingenza 2×2.

	Malati	Non malati	Totali
Esposti	a	b	a+b
Non esposti	c	d	c+d
Totali	a+c	b+d	N

Poiché negli studi caso-controllo non si parte dall'esposizione al fattore ma dai casi e dai non casi, scelti in proporzioni arbitrarie e non rappresentative delle vere proporzioni nella popolazione, il rapporto $a/(a+b)$ non può essere considerato una stima dell'incidenza tra gli esposti e $c/(c+d)$ non può essere l'incidenza tra i non esposti. Sempre riferendosi alla tabella 2×2, siano indicate con le lettere maiuscole le vere frequenze nella popolazione reale: il R. R. sarebbe allora R. R. = $(A/(A+B)/(C/(C+D)$.

Se è soddisfatta la condizione che la proporzione di malati nella popolazione è piccola, allora $A \ll B$ e $C \ll D$ e R. R. è pari a circa $(A/B)/(C/D) = (A/C) \times (D/B)$, pari, cioè, al rapporto tra i casi esposti al fattore e i casi non esposti moltiplicato per il rapporto tra i non casi non esposti al fattore e i non casi esposti al fattore. Questi rapporti possono essere stimati anche da uno studio caso-controllo, e una stima del R. R. è data dal rapporto crociato $(a \times d)/(c \times b)$, cioè dal prodotto dei termini di una diagonale diviso per il prodotto dei termini dell'altra diagonale.

Strumenti statistici necessari negli studi caso-controllo sono l'analisi delle tabelle di contingenza (v. STATISTICA METODOLOGICA), per verificare l'associazione, e la stima del rischio relativo per esprimere la forza dell'associazione. Qualora si sospetti la presenza di variabili confondenti (variabili, cioè, che essendo associate sia con il fattore che con la malattia possono dar luogo ad associazioni spurie o mascherare l'associazione) è utile impiegare la tecnica della stratificazione rispetto a esse e della stima di un rischio relativo complessivo come proposto da Mantel e Haenszel.

Studi prospettivi

Gli studi prospettivi possono distinguersi in *osservazionali* e *sperimentali*; nel primo caso ci si limita a osservare il gruppo o i gruppi di popolazione in studio: nel secondo caso si interviene attivamente su parte dei gruppi in studio con azioni farmacologiche o chirurgiche o di educazione sanitaria, etc.

Studi prospettivi osservazionali

Lo scopo degli studi prospettivi osservazionali è, nella maggior parte dei casi, quello di esaminare l'influenza di uno specifico fattore etiologico sull'incidenza o sulla mortalità di una particolare malattia. Nel pianificare tale studio uno dei punti più importanti è la definizione della popolazione che sarà seguita nel corso del tempo. Vi sono vari modi; gruppi professionali dei quali esiste la lista dei componenti, liste elettorali, liste di assistiti da singoli medici, gruppi lavorativi particolari, etc. Dopo aver individuato una popolazione appropriata allo studio, è necessario studiare il modo più idoneo per raccogliere le informazioni fondamentali. Esse devono essere rilevate in modo tale da fornire una valida e corretta classificazione dell'esposizione dei soggetti all'agente o agli agenti etiologici. Il principale vantaggio degli studi prospettivi è quello di lavorare su soggetti «sani» ai quali viene chiesto di partecipare allo studio: in questo modo le informazioni, compresa la quantificazione dell'esposizione ai potenziali fattori, sono fornite direttamente da loro. Inoltre,

Digitized by Google

errori nella classificazione dell'esposizione ai fattori in studio sono molto meno probabili quando i dati vengono raccolti da individui che non sono necessariamente informati delle relazioni causa-effetto ipotizzate nello studio. È evidente che l'esame di una popolazione di «sani» comporta che la mortalità dei rispondenti sarà in qualche modo più bassa nei primi anni di studio, poiché vengono esclusi dallo studio quei soggetti che erano ammalati all'inizio dell'indagine. Dopo aver raccolto i dati iniziali, ci si deve organizzare per eseguire il *follow-up* della popolazione e il monitoraggio degli eventi. Due sono i modi più comuni per tale monitoraggio; il primo prevede di ricontattare tutti i soggetti a scadenze regolari. Questo metodo è particolarmente utile quando si vuole misurare contemporaneamente l'insorgenza di una certa malattia, ma anche le variazioni delle caratteristiche individuali o delle abitudini di vita. La seconda modalità, da utilizzare quando la patologia in studio è piuttosto grave e manifesta (tumori, ricoveri ospedalieri, decesso), prevede di ricorrere alle statistiche correnti di morbosità o di mortalità o di utilizzare la tecnica dei registri di particolari malattie. Gli studi prospettivi osservazionali permettono di verificare l'ipotesi che gli esposti a un fattore di rischio abbiano un rischio più alto dei non esposti a contrarre una certa malattia; come già si è detto, bisogna tener presente che anche se ciò è verificato, non costituisce la dimostrazione che il fattore è causa di quella malattia; certo è che uno studio ben progettato permette di quantificare il grado di associazione fra fattore etiologico ed effetti.

Il dato epidemiologico fondamentale fornito dalle indagini longitudinali è costituito dall'incidenza.

Tecniche statistiche

La caratteristica individuale, supposto fattore etiologico della malattia, può essere suddivisa in due o più classi. I soggetti vengono quindi classificati, in base al valore individuale del fattore al momento dell'ingresso nello studio, in ciascuna delle classi definite. Per ciascuna classe può essere calcolato il numero totale dei soggetti e il numero di essi che contraggono la malattia e quindi l'incidenza. Nel caso di suddivisione dicotomica ci si riconduce ancora una volta alla tabellina 2×2 (v. sopra). In questo caso, però, il rischio relativo può essere calcolato esattamente in quanto si ricava dal rapporto delle incidenze degli esposti e dei non esposti.

Poiché il rischio relativo non tiene conto del numero effettivo di casi, una misura più informativa dell'associazione per l'operatore di sanità pubblica è rappresentata dal *rischio attribuibile*, definito come differenza e non come rapporto di incidenze.

Rischio attribuibile negli esposti = (Incidenza tra gli esposti)-(Incidenza tra i non esposti).

Esso rappresenta il numero di casi in più che si incontrano negli esposti rispetto ai non esposti.

Rischio attribuibile nella popolazione = (Incidenza nella popolazione)-(Incidenza tra i non esposti).

Esso rappresenta il numero di casi in più che si ha nella popolazione tutta, esposti e non esposti, rispetto ai non esposti.

Sinora sono stati considerati fattori etiologici che presentavano due sole modalità, presenza o assenza, o che venivano dicotomizzati in due livelli. Chiaramente la dicotomizzazione di variabili, che per loro natura sono quantitative e continue, è una semplificazione arbitraria e spesso non accettabile. La metodologia statistica offre gli strumenti per esaminare correttamente le associazioni tra malattia e variabili continue: essi sono la *teoria della regressione* e quella della *correlazione* (v. STATISTICA METODOLOGICA). Inoltre va esteso anche il concetto di fattore etiologico in quanto, specialmente per le malattie croniche, i fattori associati con la patologia sono molteplici e il loro effetto è sinergico. Il rischio di un soggetto con alti livelli di due o più fattori di rischio è maggiore della somma dei rischi attribuibili singolarmente a ciascun fattore; i modelli semplicemente additivi non sono quindi sufficienti a spiegare i dati e a fornire predizioni.

I modelli multivariati più utilizzati per studiare e stimare l'associazione tra fattori e incidenza di una certa malattia sono i seguenti.

La *funzione logistica multipla*, che permette di stimare la probabilità che un individuo, caratterizzato dai livelli dei suoi fattori, incorra in un certo evento in un periodo fissato di tempo.

Il *modello di Cox*, che permette di stimare, in funzione dei livelli iniziali dei fattori, la probabilità di sopravvivenza di un soggetto dopo un intervallo di tempo variabile.

Studi prospettivi sperimentali

Già si è detto che gli studi osservazionali permettono di valutare l'associazione tra un fattore, supposto fattore etiologico, e la comparsa di una malattia, ma che essi non possono assegnare definitivamente al fattore il ruolo di agente causale. Lo studio più completo per rispondere a questo quesito è lo studio sperimentale in cui due gruppi di persone, del tutto simili tra loro, vengono seguiti nel tempo; a uno di essi, gruppo a trattamento, viene offerta una particolare prestazione sanitaria (terapia, educazione sanitaria, consigli dietetici, etc.); all'altro gruppo, gruppo di controllo, non viene offerta una particolare prestazione sanitaria al di fuori di quelle normalmente disponibili, oppure esso viene sottoposto a un trattamento alternativo. Anche gli studi clinici sperimentali (v. SAGGIO TERAPEUTICO) seguono lo stesso schema e i due o più gruppi, in questo caso costituiti da malati, vengono sottoposti a trattamenti, chirurgici o terapeutici, diversi tra loro. Tutti i soggetti vengono poi seguiti e, dopo un appropriato periodo di tempo, vengono raccolti i dati per valutare il risultato del trattamento confrontando tra loro le due incidenze. I punti fondamentali in uno studio sperimentale sono sempre: acquisizione dei dati di base, assegnazione dei soggetti a due o più gruppi confrontabili tra di loro, trattamento di uno dei due gruppi, raccolta accurata di dati riguardanti l'effetto del trattamento e accurata rilevazione degli eventi in ambedue i gruppi. In uno studio sperimentale è assolutamente necessario disporre di un gruppo di controllo in quanto esso definisce la linea di base alla quale riferire le misure ottenute nel gruppo a trattamento; il gruppo di controllo deve quindi permettere di misurare l'evoluzione naturale della popolazione generale. Gli studi sperimentali pongono spesso dei problemi etici; vanno allora considerati di particolare interesse gli esperimenti naturali in cui due gruppi, inizialmente del tutto omogenei, vengono a trovarsi in condizioni diverse, e quindi esposti a fattori diversi indipendentemente dalla volontà del ricercatore. Il caso più classico è dato dalle emigrazioni e dalle immigrazioni: è utile, ed è stato fatto, il confronto tra popolazioni originarie di un paese e che continuano a vivere in esso con popolazioni dello stesso paese trasferitesi in un altro. Di converso si ricavano dati interessanti anche confrontando popolazioni di un paese con popolazioni immigrate in esso.

Bibliografia

Abramson J. H., *Survey Methods in Community Medicine*, 1979, Churchill Livingstone, Edinburgh.
Armitage P., *Statistica medica*, 1975, Feltrinelli, Milano.
Capocaccia R., Farchi G. *et al.*, *La mortalità in Italia nel periodo 1970-79*, 1984/10, Rapp. ISTISAN, Roma.
Colton T., *Statistica in medicina*, 1979, Piccin, Padova.
Consiglio Sanitario Nazionale, *Relazione sullo stato sanitario del paese*, 1980, Roma.
Fisher R. A., *Statistical Methods for Research Workers*, 1928, Oliver & Boyd, Edinburgh.
Gruppo di ricerca ATS-RF2, *I fattori di rischio dell'arteriosclerosi in Italia*, in *G. Ital. Cardiol.*, 1980, **10**, Suppl. 3.
Hill A. B., *Principles of Medical Statistics*, 1966, Lancet, London.
ISTAT, *Le regioni in cifre*, 1983, Roma.

Klainbaum D. G., Kupper L. L., Morgenstern H., *Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods*, 1982, Van Nostrand Reinhold, New York.
Mausner J. S., Bahn A. K., *Epidemiology. An Introductory Text*, 1974, Saunders, Philadelphia.
Saracci R., *Epidemiology of Lung Cancer in Italy*, in *Air Pollution and Cancer in Man*, 1977, I.A.R.C., Lyon.

GINO FARCHI

STATMOCINETICI AGENTI

[*statmocinesi*: comp. modern. del gr. *stathmòn* 'fermata' e di *-cinesi*, qui 'induzione']. - I. *stathmokinetics*.

Il termine *statmocinetici* è un derivato di *statmocinesi*, che in citologia indica l'arresto in mitosi provocato da agenti esterni. In pratica, con tale termine si indicano i farmaci in grado di inibire il processo mitotico attraverso un blocco della divisione cellulare in metafase. Appartengono a questo gruppo una serie di sostanze di origine vegetale, che comprende gli alcaloidi della *Vinca*, quali la vincristina e vinblastina (V. VINBLASTINA E VINCRISTINA), la colchicina (V. COLCHICO E COLCHICINA) e la podofillotossina (V. PODOFILLOTOSSINA, DERIVATI DELLA). Il meccanismo d'azione che accomuna gli s. consiste nella loro capacità di legarsi selettivamente alla tubulina, una proteina chiave dei microtubuli cellulari. La lisi dei microtubuli, causata da tale legame, impedisce la formazione del fuso mitotico e quindi una corretta migrazione del materiale cromosomico con conseguente interruzione della replicazione cellulare e morte della cellula in duplicazione. Poiché i microtubuli svolgono un ruolo indispensabile in altre funzioni cellulari (quali la fagocitosi, il trasporto assonale e le secrezioni), anche queste possono essere coinvolte nell'azione degli s. Così, la colchicina inibisce la liberazione di fattori infiammatori dai granulociti in risposta alla presenza di urati, e sia la colchicina che la vincristina e la vinblastina inibiscono, tra l'altro, la liberazione di istamina dai mastociti e la secrezione di insulina dalle beta-cellule pancreatiche.

Sebbene inteso a descrivere appropriatamente il meccanismo d'azione del gruppo di composti con esso indicato, il termine *s.* è raro e la più comune locuzione *veleni del fuso mitotico* rende conto di tale meccanismo in maniera più diretta. Un'ulteriore denominazione degli s. è quella di *farmaci fase-M-specifici* (dove M 'metafase'), che prende in considerazione la loro selettività di azione sulle cellule che si trovano in tale fase del ciclo cellulare.

V. anche: ANTIBLASTICI FARMACI (II, 210); ANTIMITOTICI (II, 345).

RED.

STATURA

I. *stature*. - F. *taille*. - T. *Grösse; Statur*. - S. *estatura; talla*.

La statura o altezza rappresenta la distanza che separa la superficie di appoggio dei piedi dal vertice del capo nell'uomo in posizione eretta e con la testa orientata secondo un piano orizzontale nel quale giacciono i 3 punti antropometrici: trachion di destra e di sinistra e orbitale inferiore di sinistra (V. ANTROPOMETRIA).

È noto che esiste anche una *s. da seduto*, che corrisponde all'altezza del busto (essendo busto, cosce, gambe e piedi disposti secondo angoli retti), e una *s. orizzontale* o lunghezza, che si misura in posizione supina, secondo le stesse norme di quella in stazione eretta, ed è superiore a questa di qualche cm a causa principalmente della distensione delle curve del rachide e, in caso di giacitura protratta, anche per l'espansione dei dischi intervertebrali.

La s. rappresenta una delle misure corporee fondamentali della specie umana e mostra una tipica distribuzione gaussiana (fig. 1). Essa varia grandemente, sia in relazione alla razza e al patrimonio genetico del singolo individuo, sia in relazione a fattori esterni. In considerazione delle enormi differenze razziali e della diversa numerosità dei vari gruppi etnici, è estremamente difficile, e anche poco significativo sul piano biologico, stimare la s. media della specie umana: secondo alcune valutazioni, essa sarebbe pari a 164,5 cm. Appare invece più opportuno classificare le diverse razze umane secondo la loro s. media: così Biasutti ha proposto lo schema seguente:

stature nanoidi: fino a 152,9 cm;
stature basse: da 153 a 162,9 cm;
stature medie: da 163 a 172,9 cm;
stature alte: da 173 a 177,9 cm;
stature altissime: superiori a 178 cm.

La stima della s. media di una popolazione rappresenta un problema difficile sia per le difficoltà di campionamento, sia per i mutamenti sociali, sia perché la s. media cambia nel tempo. Il confronto fra le s. misurate nei secoli precedenti e quelle attuali ha mostrato che l'altezza della specie umana va aumentando nel tempo (figg. 1 e 2). L'entità di tale incremento andrebbe da un minimo di 5 a un massimo di 15 cm nell'ultimo secolo e comporterebbe un aumento staturale di 2-3 cm a ogni generazione.

Sulle cause di tale fenomeno le opinioni sono discordi: mentre alcuni attribuiscono una grande importanza alla quantità e/o alla qualità dell'alimentazione, altri considerano fondamentale il ruolo del tipo di vita o quello delle condizioni climatiche o anche quello della diminuita prevalenza di alcune malattie infettive e/o parassitarie.

Considerazioni analoghe sono state fatte per spiegare le differenze staturali esistenti fra i vari gruppi etnici; in realtà, per quanto le differenze alimentari o il tipo dell'attività lavorativa possano aver svolto un certo ruolo nel favorire, nel corso dei millenni, le diversità di altezza riscontrabili fra le diverse popolazioni, appare evidente che l'importanza maggiore nel determinare tale fenomeno è rivestita dai fattori genetici.

Per quanto il ruolo dell'eredità sulla s. definitiva sia fuori di dubbio, le conoscenze su questo argomento sono ben poco sviluppate. Secondo l'opinione prevalente, l'eredità della s. è di tipo poligenico: essa, quindi, sarebbe controllata da molti geni diversi, ognuno dei quali sarebbe dotato soltanto di un modesto effetto. Peraltro, a tutt'oggi non conosciamo il numero degli alleli che intervengono nel determinare l'altezza dell'individuo, né le modalità con cui essi operano. Sul piano descrittivo, numerose ricerche hanno dimostrato come l'altezza definitiva dei figli sia strettamente dipendente da quella dei genitori e come ciascun genitore contribuisca nella stessa misura a determinare la s. di ciascun figlio (fig. 3). La s. adulta di un soggetto non è strettamente dipendente dalla sua lunghezza alla nascita, ma è invece ben correlabile con la s. che egli raggiunge già all'età di 3 anni; da questi principi sono state elaborate alcune equazioni che, partendo dalla s. dei genitori, dalla s., dall'età cronologica e dall'età ossea di un soggetto, permettono di predirne, anche se con una certa imprecisione, la s. definitiva.

Lungo l'arco della vita, la s. va incontro a cospicue modificazioni (V. AUXOLOGIA). Dalla nascita, la lunghezza corporea aumenta progressivamente fino all'età immediatamente precedente lo sviluppo puberale, quando va incontro a un'accelerazione della durata di 2-3 anni (scatto puberale); successivamente, la velocità della crescita diminuisce bruscamente e progressivamente. Per quanto di solito si ritenga che la s. definitiva venga raggiunta per i

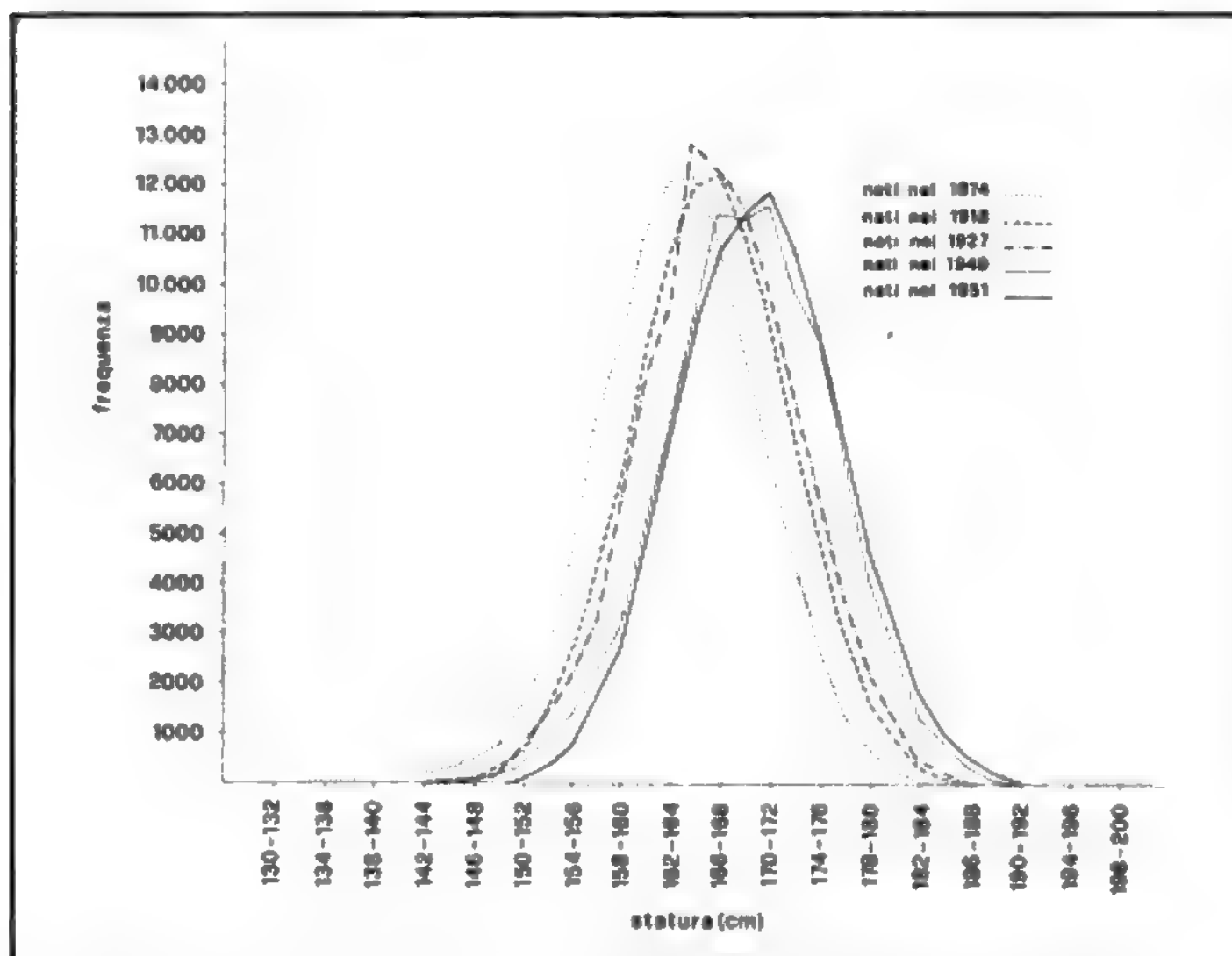



Fig. 1. Distribuzione italiana delle s. dei coscritti di leva misurati. (*Da Vascotto e coll., 1972, modificata e ridisegnata*).

maschi al 18° e per le femmine al 17° anno di vita, è certo che la crescita corporea lineare continua, per apposizione ossea sui corpi vertebrali, fino al 30° anno di età circa, e si considera che tra il 18° e il 25° anno l'organismo si accresca ancora di 3-5 mm. Dal 30° al 45°-50° anno la s. rimane immodificata, mentre, a partire da questa età, essa si riduce progressivamente per l'involuzione senile dei dischi intervertebrali e per l'accentuarsi dell'incurvamento della colonna vertebrale. Per ragioni pratiche, tuttavia, è utile stabilire un'età in cui l'accrescimento staturale termina; si è quindi convenuto che l'età finale della crescita corrisponde a quell'età dopo la quale la s. non aumenta più del 2%. Nel Nord America e nell'Europa Nord Occidentale tale età corrisponde attualmente a 17,5 anni per il maschio e a 15,5 anni per la femmina.

La s. presenta un evidente dimorfismo sessuale: dai primi mesi fino a circa il 10° anno di vita la s. maschile supera quella femminile di 1-2 cm, ma verso i 10,5 anni le femmine iniziano lo scatto puberale e raggiungono quindi un'altezza superiore a quella dell'altro sesso. Nel maschio lo scatto puberale si presenta con 2 anni di ritardo rispetto alle femmine, ma è di entità maggiore, cosicché egli raggiunge verso il 14° anno un'altezza superiore a quella delle femmine. Successivamente la s. maschile si mantiene costantemente superiore a quella femminile.

Nelle razze di altezza intermedia la s. definitiva dell'uomo è superiore a quella della donna di circa 10-12 cm; nelle razze più alte la differenza fra i due sessi tende a essere più accentuata, mentre in quelle basse essa si riduce sensibilmente.

A causa del gran numero di fattori — genetici e ambientali — che influenzano la crescita corporea lineare e del loro mutare nel tempo, ogni valutazione della s. media di una popolazione è esposta a gravi limitazioni. A ciò si deve aggiungere che spesso le registrazioni sono effettuate su campioni molto selezionati e quindi poco rappresentativi della popolazione generale.

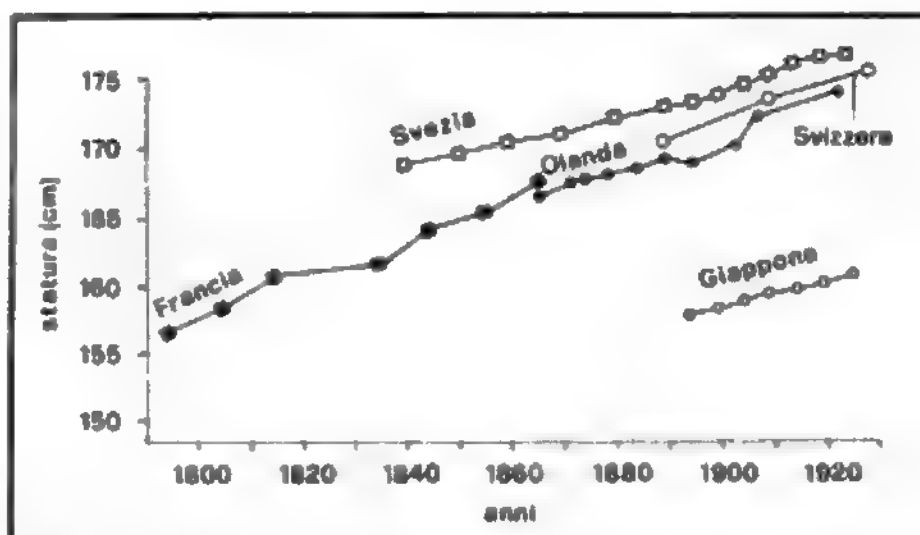



Fig. 2. Variazioni nel tempo della s. dei coscritti in alcune nazioni. In Europa si è verificato un aumento di circa 8 cm a secolo. (*Da Omodeo, 1977, modificata e ridisegnata*).

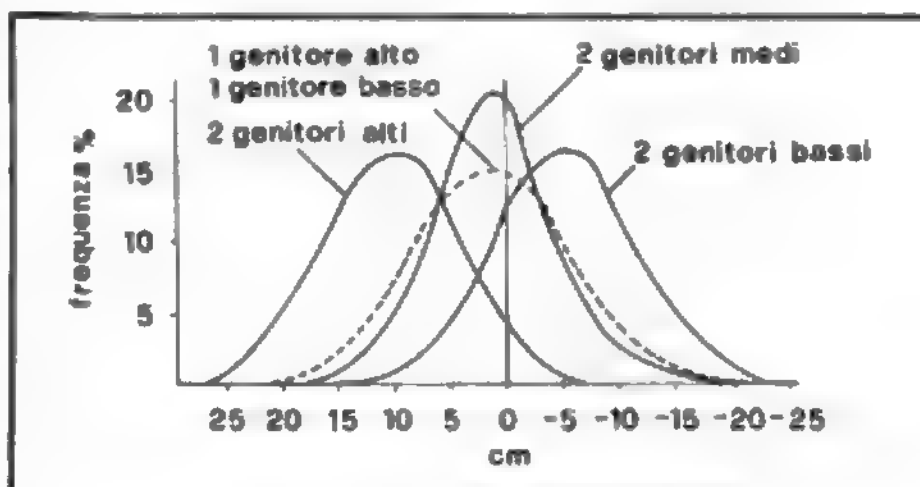



Fig. 3. Distribuzione dei valori della s. dei figli in funzione della s. dei genitori. Il grafico, anche se compilato in modo puramente orientativo, lascia trasparire un'influenza del patrimonio ereditario sulla s. (*Da Omodeo, 1977, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

In Italia la s. media è stata diversamente valutata dai vari studiosi. A. De Giovanni ha ritenuto che la s. del «tipo ideale» fosse di 172 cm per l'uomo e di 160 cm per la donna, mentre G. Viola ha osservato negli emiliani un valore staturale medio di 168 e di 156 cm, rispettivamente. Nei soldati di leva di 20 anni, provenienti dalle varie regioni italiane, R. Livi ha riscontrato una s. media di 164,5 cm, mentre Vascotto *et al.*, nel 1970, hanno osservato, in un campione analogo, un'altezza media di 170,14 cm. Inoltre, più recentemente, un'indagine compiuta su un campione multiregionale ha mostrato una s. media di 173,9 ± 6,5 cm per gli uomini e di 159,7 ± 6,0 cm per le donne di 19 anni (dati gentilmente forniti dal Prof. G. F. De Stefano).

Negli U.S.A. le misure effettuate dal National Center for Health Statistics hanno mostrato che al 18° anno di età la s. media è pari a circa 177 cm nei maschi e a circa 164 cm nelle femmine.

Fra i fattori che controllano il raggiungimento della s. definitiva, la funzionalità delle ghiandole endocrine riveste un'importanza particolare. Sono infatti ben note le alterazioni staturali che accompagnano i disturbi della secrezione del GH, degli ormoni tiroidei, di quelli surrenalici e di quelli sessuali. Per una trattazione adeguata di tali argomenti si rimanda alle rispettive voci.

Per le variazioni patologiche per eccesso della s., v. ACROMEGALIA (I, 374); GIGANTISMO (VII, 198); *ipogonadismi*, in IPERGONADISMO E IPOGONADISMO (VIII, 44); MARFAN, SINDROME DI (IX, 431).

Per le variazioni patologiche per difetto della s., v. *ipopituitarismi anteriori*, in IPERPITUITARISMO E IPOPITUITARISMO (VIII, 135); NANISMO (IX, 2343); NANISMI RENALI (IX, 2335).

Per la diagnostica di laboratorio, v. ACROMEGALIA (I, 381); IPOFISI (VIII, 384); SOMATOTROPO ORMONE.

Bibliografia

Boldrini M., *Biometria ed Antropometria*, 1934, Giuffrè, Milano.
Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, 1977, SEU, Roma.
Castaldi L., *Accrescimento corporeo e costituzioni dell'uomo*, 1928, Niccolai, Firenze.
Corrain C., *Il divenire biologico dell'uomo*, 1981, Edagricole, Calderini, Bologna.
De Giovanni A., *Morfologia del corpo umano*, 1981, Hoepli, Milano.
Livi R., *Antropometria militare*, 1896-1905, Tipografia Voghera, Roma.
Mezzogiorno V., *Morfotipologia umana*, 1981, Piccin, Padova.
Omodeo P., *Biologia*, 1977, UTET, Torino.
Tanner J. M., *Auxologia. Dal feto all'uomo*, 1981, UTET, Torino.
Vascotto G., Corrain C., Pesarin F., *Considerazioni sulla diversità staturale. Dati desunti da rilevamenti su militari italiani*, 1972, Borghero, Padova.
Viola G., *Trattato di Semeiotica*, 1933, Vallardi, Milano.

GIOVANNI FEDERSPIL

STEARICO ACIDO E STEARATI

Sin.: stearina; *acidum stearicum*; *stearicum*. - F. *acide stéarique et stéarates*. - I. *stearic acid and stearates*. - T. *Stearinsäure und Stearate*. - S. *ácido esteárico y estearatos*.

L'ac. stearico, $CH_3(CH_2)_{16}COOH$, il cui nome sistematico è ac. ottodecanoico, è un acido monocarbossilico alcanoico a catena lineare. Alcune sue caratteristiche chimicofisiche sono: p. m. 284,48; p. f. 69,6 °C; p. e. 376,1 °C; *d* 0,847 (69,3 °C).

L'ac. stearico del commercio non è costituito da ac. stearico puro, ma contiene anche ac. palmitico, $CH_3(CH_2)_{12}COOH$, e altri acidi grassi solidi.

Si ottiene dal grasso animale solido (sego) per ebollizione con soda, separando la glicerina e decomponendo il sapone risultante con ac. solforico o ac. cloridrico. L'ac. stearico è poi separato dall'ac. oleico per spremitura a freddo. Si prepara anche per idrogenazione dell'oleina. Si può purificare per trattamento con alcol.

È una massa solida bianca o appena gialliccia, compatta, insapore con debole odore di sego, con frattura granulosa, cristallina, oppure è una polvere bianca untuosa al tatto.

Gli stearati più usati sono lo stearato di sodio, lo stearato di zinco e lo stearato di glicole. Si preparano anche altri stearati, quali lo stearato di alluminio, lo stearato di butile, lo stearato di calcio, lo stearato di magnesio, lo stearato di potassio.

Lo stearato di sodio commerciale è una miscela in diverse proporzioni di stearato di sodio, $CH_3(CH_2)_{16}COONa$, e di palmitato di sodio, $CH_3(CH_2)_{12}COONa$. Si presenta in forma di polvere bianca o di scaglie sottili, untuose al tatto, solubili in acqua bollente, poco solubili in alcol freddo, molto in alcol bollente.

Lo stearato di zinco del commercio è composto di stearato di zinco, $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Zn$, e di quantità variabili di palmitato di zinco. È una polvere bianca, voluminosa, leggera, untuosa al tatto, insapore, di lieve odore particolare, insolubile nei comuni solventi (acqua, alcol, etere); è solubile in benzolo. Ha attività astringente e lievemente antisettica ed è adoperato soprattutto nelle affezioni della mucosa oculare, orofaringea e uretrale. Entra nella composizione di alcuni colliri, associato ad anestetici locali. Gli effetti secondari sono costituiti da una lieve irritazione locale.

Lo stearato di glicole è l'etere stearico del glicole etilenico. L'ac. stearico e gli stearati hanno azione emolliente e protettiva.

L'ac. stearico si usa in luogo della cera bianca nella confezione di pomate e di cerati. Si usa anche per la preparazione del balsamo di Opodeldoch, ma si adopera specialmente per la preparazione degli stearati.

Gli stearati si usano specialmente come agenti solidificanti per molti prodotti, quali pomate per uso medicinale e creme per uso cosmetico (stearato di sodio e di zinco), oppure come lubrificanti nella preparazione delle compresse (stearato di calcio e di magnesio), come agenti disperdenti o emulsionanti o come eccipienti per pomate (stearato di glicole), etc.

RENZO BENIGNI*

STEATORREA

F. *stéatorrhée*. - I. *steatorrhea*. - T. *Stearrhoe; Steatorrhoe*. - S. *esteatorrea*.

Si definisce *steatorrea* un'alterazione dell'assimilazione (maldigestione o malassorbimento) lipidica di diversa etiologia, caratterizzata da una escrezione fecale di grassi superiore ai 7 *g/die* con un'assunzione giornaliera di 80-100 g di grassi.

La presenza di un'elevata quantità di grassi nelle feci costituisce uno dei principali segni laboratoristici di malassimilazione e pertanto indica la necessità di eseguire ulteriori indagini biochimiche o strumentali per individuarne la causa.

Le cause e le indagini utilizzate per la diagnosi di mal-

Digitized by Google

assimilazione, sono state già riportate nella voce MALASSORBIMENTO, SINDROME DA (v.) cui si rimanda il lettore.

La presenza di s. è generalmente indicata da un incremento del volume fecale, da una modificazione delle caratteristiche macroscopiche delle feci, che appaiono chiare acoliche, lucenti, con apparenza oleosa, maleodoranti, con un tipico odore di grasso rancido. La presenza dei lipidi indigeriti ne riduce il peso e ne aumenta la vischiosità, per cui un segno clinico che viene precocemente osservato dal paziente è la tendenza delle feci a galleggiare e la loro adesività alla superficie del water dopo la defecazione.

Va comunque tenuto presente che l'aspetto macroscopico delle feci può essere ancora normale anche in casi di deficit significativi dell'assorbimento lipidico, e per tale motivo in caso di sospetto clinico sono indispensabili metodiche di analisi più accurate. Le principali conseguenze cliniche e biochimiche derivanti da una mancata o insufficiente assimilazione dei lipidi sono state riportate nelle voci MALASSORBIMENTO, SINDROME DA (IX, 112); INTESTINO TENUE E CRASSO (VII, 2182).

L'esame microscopico delle feci consente di individuare rapidamente la presenza di grassi non assorbiti, dopo la colorazione con Sudan III o IV. Con questa metodica i grassi non assorbiti appaiono sotto forma di gocce di colorito arancione, il loro numero varia in relazione all'entità della s., ma non è possibile individuare una relazione costante.

La ricerca risulta generalmente positiva in caso di s. grossolana, ma i risultati possono essere falsamente negativi anche con s. considerate clinicamente significative (eliminazione di 10-20 *g/die* di grassi). Per tale motivo, esami quantitativi sono in ogni caso indicati per valutare l'entità del deficit (v. anche: FECI [VI, 996]).

La più comune valutazione quantitativa dei grassi fecali è quella di determinare l'*output* giornaliero in grammi in rapporto al peso delle feci eliminate. La corretta esecuzione della tecnica prevede un'assunzione giornaliera di 80-100 g di grassi/*die* per 5 giorni consecutivi con raccolta delle feci negli ultimi 3 giorni del test. Il metodo standard per la determinazione dei grassi fecali è quello proposto da Van de Kamer (per una descrizione dettagliata v. FECI [VI, 1013]).

Una limitazione importante del test è data dal fatto che, siccome tutti i difetti dell'assorbimento provocano la comparsa di s., la sua positività indica la presenza del deficit, ma non consente di stabilirne la causa.

Ulteriori tecniche di studio della s. sono rappresentate dalla valutazione dell'assorbimento di vitamine liposolubili, e precisamente delle Vit. A e K; e dai test con acidi grassi marcati con traccianti radioattivi.

In particolare, il test di gran lunga più utilizzato è il *dosaggio plasmatico dei precursori della Vit. A*, e cioè dei β-caroteni nel plasma. I β-caroteni costituiscono i precursori dietetici della Vit. A, la cui conversione in Vit. A avviene a livello epatico. L'organismo possiede consistenti riserve epatiche di Vit. A, per cui un suo difetto clinico o biochimico compare assai tardivamente ed è raramente evidente nelle comuni forme di malassimilazione. Il dosaggio dei β-caroteni nel plasma a digiuno è invece assai più indicativo circa l'esistenza di un eventuale difetto dell'assimilazione dei grassi.

In molti casi di malassimilazione la carotenemia è ridotta mentre i livelli sierici di Vit. A sono ancora normali. Il dosaggio del β-carotene può essere un utile test di *screening* nella valutazione di una s.: una riduzione della carotenemia al disotto dei valori di normalità (80-200 μg/ml) indica l'esistenza di un difetto dell'assimilazione dei lipidi, ma non è in grado di discriminare tra cause luminali e parietali. Risultati falsamente positivi si osservano in casi di grave compromissione generale, febbri elevate persistenti, scarsa ingestione di vegetali, epatopatie croniche. Il test risulta generalmente positivo in caso di perdite lipidiche > di 9-10 *g/die*, per cui la carotenemia può essere normale in caso di s. di lieve entità. Riduzioni della carotenemia sono possibili anche in caso di

Valutazione clinica: anamnesi ed esame obiettivo,
esami ematochimici e biochimici,
esame macro- e microscopico feci,
carotenemia

Dosaggio grassi nelle feci
e test respiratori

Normali

Patologici

Test specifici di malassorbimento
(pazienti in età pediatrica)

Test con xiloso

Studio radiologico
del tenue

Malattia del
digiuno

Normale

Patologico

Test di funzionalità
pancreatica:
Secretina + CCK
PABA-test
o test del pancreolaurile
Ecografia
T.A.C.
Colangiopancreatografia
retrograda endoscopica

Biopsia
del digiuno

Malattia
ileale

Normale

Test con ^{75}Se emocolitaurina
(^{75}SeHCAT)
Test di assorbimento Vit. B_{12}

Fig. 1. *Flowchart* per la diagnosi di malassorbimento. L'uso dell'emocolitaurina marcata con selenio-75 (^{75}SeHCAT) è stato proposto recentemente quale test di scelta per lo studio del malassorbimento selettivo degli acidi biliari. L'uso del ^{75}SeHCAT si è mostrato assai accurato nella diagnosi delle patologie ileali. Il test con ^{75}SeHCAT sostituisce il test con colilglicina marcata con ^{14}C, rispetto al quale appare più semplice ed attendibile. Il composto marcato segue il destino degli acidi biliari endogeni ed è sottoposto a ricircolo enteroepatico; la riduzione della radioattività corporea è proporzionale alla perdita fecale di acidi biliari. Il test viene eseguito somministrando 10 μCi di ^{75}SeHCAT in compresse *per os*, e la radioattività addominale viene determinata con gammacamera, a distanza di 1,5-3 h e 1, 3, 5 e 7 giorni. La percentuale di ritenzione si riduce progressivamente ed è di circa il 10% a 7 giorni. Valori inferiori alla norma si riscontrano in caso di perdita (malassorbimento) degli acidi biliari. CCK) Colecistochinina. PABA) Ac. paraminobenzoico.

Digitized by Google

di insufficienza pancreatica, ma valori di carotenemia inferiori a 25 ng% sono quasi sempre suggestivi di severi deficit parietali.

Dei *test con acidi grassi marcati*, quello con trioleina marcata ^{14}C è di gran lunga il più utilizzato. Come tutti i test respiratori viene effettuato recuperando il ^{14}C nell'aria espirata.

La radioattività recuperata è proporzionale alla quantità di acido grasso assorbita ed è correlata strettamente con la quantità di grassi fecali. L'accuratezza diagnostica del test è assai elevata (sensibilità del 100% e specificità del 96%) in pazienti con peso corporeo normale o ridotto, mentre un numero consistente di falsi positivi si ha nei pazienti obesi (25% dei casi). Per ulteriori dettagli v. INTESTINO TENUE E CRASSO, *test respiratori* (*breath tests*) (VII, 2213). Diversamente dal test con trioleina, altri test introdotti più recentemente con tripalmitina o ac. triottanoico sembrano avere minore accuratezza diagnostica.

Nel caso dell'ac. triottanoico, una possibile spiegazione della sua aspecificità è data dal fatto che esso contiene acidi grassi a catena media, che sono meglio assorbiti degli acidi grassi a lunga catena.

Il test con ac. triottanoico marcato con l'isotopo ^{13}C, non radioattivo, può essere eventualmente utile in bambini e in donne durante la gravidanza.

La necessità di disporre di uno strumento per spettrofotometria di massa ne limita comunque l'applicazione. Anche i test respiratori con acidi grassi marcati forniscono indicazioni sull'esistenza e sull'entità del deficit dell'assimilazione dei grassi, ma non permettono di stabilire né la causa né il livello a cui esso si verifica.

Altri test utilizzati per lo studio dell'assimilazione lipidica sono: gli studi di perfusione intestinale con acidi grassi, il test agli spinaci (o carico di ossalati), i test con lipidi marcati con ^{3}H o ^{75}Se e studio della radioattività fecale, o con *markers* non assorbibili quali il polietilenglicole. Questi test hanno comunque perso di importanza e non sono impiegati nella routine diagnostica (v. INTESTINO TENUE E CRASSO).

L'individuazione della causa di una s. richiede, comunque, l'esecuzione di numerosi test mirati a valutare la fase endoluminale (biliare e pancreatica) e intestinale (enterocitica e postenterocitica) (v. INTESTINO TENUE E CRASSO; PANCREAS; MALASSORBIMENTO SINDROME DA).

Nella fig. 1 è fornito un *flowchart* con la sequenza di esami biochimici e strumentali necessari per stabilire la causa di un deficit del metabolismo lipidico.

Bibliografia

Borgstrom B., in *Bockus Gastroenterology*, 1985, Saunders, Philadelphia, p. 1510.
Chadwick V. S., in Bouchier I. A. D. ed., *Textbook of Gastroenterology*, 1984, Baillière & Tindall, London, p. 428.
Di Magno E. P., Go V.L.W., Summerskill V.H.J., *N. Engl. J. Med.*, 1973, **288**, 813.
Gaskin K. J. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1982, **69**, 368.
Ghosh S. K. *et al.*, *J. Clin. Pathol.*, 1977, **30**, 749.
Gray C. M., in Sleisenger M. H., Fordtran J. S. eds., *Gastrointestinal Disease*, 1983, Saunders, Philadelphia, p. 228.
Greensberg M. S., Isselbaker K. J., in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1984, McGraw-Hill, New York, p. 1740.
Hardison W. G. M., *Gastroenterology*, 1986, **91**, 242.
Newcomberg A. D. *et al.*, *Gastroenterology*, 1979, **76**, 6.
Patton J. S., in Johnson L. R. *et al.*, *Physiology of Gastrointestinal Tract*, vol. 2, 1981, Raven, New York, p. 1123.
Patton J. S., Carey M. C., *Science*, 1979, **204**, 145.
Schoeller D. A. *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.*, 1981, **9k**, 439.
Sciaretta G. *et al.*, *Gastroenterology*, 1986, **91**, 1.
Smithson K. W., Miller O. B. *et al.*, *Science*, 1981, **214**, 1241.
Van de Kamer J. H. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1949, **177**, 347.
Westergaard H., Dietsky J. M., *J. Clin. Invest.*, 1976, **58**, 97.

ANTONIO MORELLI E STEFANO FIORUCCI

STEELE-RICHARDSON-OLSZEWSKI, SINDROME DI

Si tratta di una sindrome a etiologia ignota, che esordisce, di norma, nel 7° decennio di vita, caratterizzata, sul piano clinico, da paralisi di sguardo verso il basso, disartria, disfagia, riso e pianti spastici e rigidità della muscolatura cervicale. Il disturbo del tono, uno dei primi sintomi a comparire insieme alla paralisi di sguardo, tende progressivamente a estendersi alla muscolatura assiale e degli arti, facendo assumere al paziente una postura rigida in estensione che, insieme alla paralisi di sguardo verso il basso, causa frequenti cadute. In una prima fase restano conservati i movimenti oculari riflessi, almeno quelli oculocefalici: mantenendo lo sguardo del paziente fisso su di un punto e flettendo e iperestendendo il capo, i globi oculari presentano un'escursione completa sul piano verticale. Nel corso di qualche anno la sintomatologia peggiora sino all'*exitus*: si arriva, come accennato, a una pressoché totale rigidità in estensione del tronco e degli arti, con anartria, disfagia e totale perdita di controllo dei movimenti oculari.

Sul piano anatomopatologico prevalgono grave degenerazione e scomparsa di cellule dei nuclei grigi centrali, senza alcun reperto indicativo d'infiammazione.

La diagnosi non presenta di norma alcuna difficoltà considerati l'esordio non ictale della malattia (che fa escludere una genesi vascolare dei sintomi) e la presenza del disturbo dello sguardo, che consente una differenziazione dalle sindromi parkinsoniane (v. PARKINSONISMI, XI, 1142).

STEFANO CAGLIANO

STEINERT, MALATTIA DI: v. MIOTONIA ATROFICA (IX, 1779).

STEIN-LEVENTHAL, SINDROME DI

Viene con tale nome indicato un quadro clinico caratterizzato da anovulatorietà, mancata formazione del corpo luteo, disordini mestruali che giungono sino alla amenorrea, obesità, irsutismo e aumento bilaterale di volume delle ovaie con presenza di numerose cisti (policistosi ovarica).

Una delle teorie prospettate per spiegare la patogenesi della sindrome ipotizza che l'associazione di elevati livelli di androgeni di origine surrenalica e obesità dia luogo a un'aumentata produzione di estrogeni di origine extraovarica; ciò condurrebbe a un *feedback* positivo aciclico sulla secrezione di LH (ormone luteinizzante) e a un *feedback* negativo sulla secrezione di FSH (ormone follicolostimolante) in modo tale che il rapporto LH/FSH nel plasma sia costantemente superiore a 2.

Gli elevati livelli di LH condurrebbero a iperplasia dello stroma ovarico e delle cellule tecali con conseguente aumentata produzione di androgeni; questi rappresenterebbero il substrato per l'aromatizzazione periferica, instaurando in tal modo un circolo vizioso autoamplificantesi. Pertanto nella sindrome di Stein-Leventhal la mancata ovulazione non sarebbe conseguenza di una anormalità intrinseca dell'ovaio, ma il risultato di una deficienza di FSH e di un eccesso di LH.

Per una più esauriente trattazione della sindrome si rimanda alla voce OVAIO (XI, 439).

RED.

STELLANTCHASMUS GENERE

Appartiene alla famiglia *Heterophyidae* (*Trematoda*, *Digenea*) e presenta i seguenti caratteri: piccole dimensioni;

corpo piriforme, con cuticola rivestita da scaglie; disco genitale quasi mediano; prefaringe ed esofago distinti, branche intestinali raggiungenti l'estremità posteriore; testicoli affiancati nella parte posteriore del corpo; ovario davanti al testicolo destro; vitellogeni dietro l'ovario; circonvoluzioni uterine comprese tra il disco genitale e i testicoli. Parassita di mammiferi.

Interessa il medico per la specie *S. falcatus*, repertata in rarissimi casi nell'uomo (Giappone, Filippine, Hawaii). L'infezione viene contratta a seguito di ingestione di pesce crudo.

RED.

STENONE, DOTTO DI: v. SALIVARI GHIANDOLE (XIII, 1728).

STENOSI

F. *sténose*. - I. *stenosis*. - T. *Stenose*. - S. *estenosis*.

Col termine *stenosi* si designa il restringimento di un orificio, di un condotto, di un canale naturale lungo il suo decorso, di un organo cavo o di un vaso, tale da rendere difficile, ma non di arrestare, il passaggio del contenuto.

Nella s. occorre distinguere alcuni caratteri generali fondamentali: l'*entità* o *gravità*, cioè il grado di riduzione del calibro; l'*estensione*, cioè la lunghezza del tratto interessato dal restringimento; la *durata*, in quanto esistono s. saltuarie, intermittenti, di breve o lunga durata, persistenti, permanenti; la *progressività* più o meno rapida, che può anche esitare in occlusione.

Al riguardo della patogenesi, le s. possono essere classificate in *funzionali* e *organiche*.

Stenosi funzionali. – Sono dovute a contrattura tonica (spasmi) più o meno durevole, ma sempre transitoria, degli sfinteri o delle pareti muscolari degli organi cavi, per un tratto limitato o anche per tutta la lunghezza degli organi stessi. Tale contrattura può essere provocata da varie cause: stimoli dolorifici, perfrigerazioni, ustioni o altri fattori fisici, stimoli irritativi locali (ulcere, erosioni, ptosi), infiammazioni acute o croniche delle mucose o degli organi vicini, processi generali infettivi o tossici, avvelenamenti, farmaci, stimoli neuroendocrini, nevrosi spastiche a carattere segmentario, etc.

Vi sono anche s. funzionali non da contrattura, ma da rigidità delle pareti in esito a processi patologici che hanno prodotto alterazioni delle strutture muscolari, anche senza che vi sia necessariamente un'evidente riduzione del calibro del lume interessato.

Stenosi organiche. – Da alterazioni anatomiche persistenti, possono essere di natura *congenita*, malformativa (ad es. fimosi, s. piloriche, ureterali, uretrali, degli osti cardiaci, dei vasi arteriosi, venosi, linfatici, etc.) o *acquisita*: conseguenti a traumi, ferite, processi flogistici, ustioni (s. cicatriziali), a lesioni parassitarie, a processi iperplastici o neoplastici. Nelle s. organiche occorre considerare che può coesistere anche una componente funzionale, spastica, che ne accentua il quadro.

Le s. organiche, sotto il profilo patogenetico vanno distinte in *intrinseche* ed *estrinseche*. Le s. *intrinseche* comprendono i restringimenti del lume dovuti a un'alterazione stabile primitiva della parete stessa dell'organo cavo. Si tratta di lesioni *distruttive* (traumatismi, infiammazioni, necrosi o degenerazione, ulcere) del normale tessuto dell'organo, che viene sostituito da connettivo cicatriziale, oppure di lesioni *produttive*, iperplastiche o neoplastiche, delle pareti stesse. Anche corpi estranei o concrezioni (litiasi) possono determinare s. intrinseche.

Le s. *estrinseche* sono secondarie a processi evolventi all'esterno delle pareti proprie dell'organo stesso. Si tratta, per lo più, di aderenze, briglie, stiramenti, torsioni, inginocchiamenti, tumori o processi iperplastici che agiscono dall'esterno con meccanismo di compressione. Quando la compressione si mantiene a lungo si possono avere alterazioni degenerative secondarie con atrofia e sclerosi delle pareti dell'organo compresso, o anche, nelle forme neoplastiche, infiltrazione secondaria progressiva.

Sotto il rilievo anatomopatologico, le s. possono essere *uniche* o *multiple*, estese a tutto il canale naturale (s. *tubulari*) o circoscritte a un tratto più o meno limitato, o anche sotto forma di valvola o di diaframma (s. *anulari*, s. *valvolari*, s. *diaframmatiche*).

Importante è il riscontro di alterazioni nei tratti a monte della s.: nelle s. organiche le zone a monte si presentano dilatate, ectasiche, con ipertrofia della tunica muscolare parietale dell'organo cavo. Tale ipertrofia è proporzionale alla lentezza con la quale la s. si è prodotta ed è determinata dall'ipercinesi del tratto a monte che tende a vincere l'ostacolo, mantenendo il compenso funzionale con accentuazione della velocità di flusso nel tratto stenotico. In una fase successiva l'ipertrofia muscolare a monte è seguita da ipotonia ed esaurimento muscolare, dilatazione secondaria e assottigliamento delle pareti dell'organo; si possono verificare modificazioni degenerative delle cellule di rivestimento per il ristagno del contenuto, ed eventuali processi infiammatori favoriti dalla stasi endocavitaria.

Dal lato clinico le manifestazioni possono del tutto mancare nella fase iniziale (s. muta), poi si manifesta una sintomatologia dolorosa espulsiva, del tipo colica, nella fase di ipercinesia compensatoria. In una fase successiva, quando l'ipercinesi a monte non è più capace di mantenere un sufficiente flusso nel tratto stenotico, si verificano i segni della s. scompensata, con manifestazioni derivanti dall'alterata funzione dell'organo stenotico: riduzione della progressione del contenuto, dei secreti o degli escreti, ristagno e accumulo di essi nel tratto a monte dell'ostacolo, con dilatazione di tale tratto, dolorabilità accessionale o continua, stasi funzionale con disturbi secondari.

Così, ad es., nella s. intestinale compaiono disturbi della defecazione con evacuazioni stentate o rallentate e sindromi subocclusive. Si possono osservare: rigurgito alimentare nelle s. cardiali ed esofagee, vomito e gastrectasia nelle s. piloriche, vomito contenente bile nelle s. duodenali sottopapillari, coliche epatiche e segni di colestasi nelle s. biliari.

Le s. dell'apparato respiratorio provocano dispnea: più l'ostacolo è alto (s. laringee o tracheali) più gravi sono i disturbi dispnoici; si hanno enfisema, ristagno dei secreti bronchiali, bronchiettasie, sovraccarico con ipertrofia e dilatazione del cuore destro.

Le s. del sistema cardiocircolatorio comprendono: le s. degli orifici cardiovalvolari con segni di scompenso progressivo, le s. arteriose (con segni di ipertensione e dilatazione a monte, ipotensione e riduzione di flusso a valle con comparsa di disturbi trofici e di circolo collaterale arterioso di compenso) e le s. venose (con edemi da stasi, circolo collaterale venoso, flebectasie e varici a monte dell'ostacolo).

A carico del sistema urinario le s. dei calici o degli ureteri provocano i segni dell'idronefrosi parziale o totale. Le s. uretrali provocano idronefrosi, cistiti, pollachiuria, stranguria e alterazioni varie della minzione e dell'urodinamica.

Le s. tubariche, le s. del canale cervicale e le s. vaginali possono provocare, rispettivamente, idrosalpinge, idrometra o ematometra ed ematocolpo, con la sintomatologia e le complicanze relative a tali processi.

Per quanto riguarda il sistema nervoso, vi sono sindromi stenotiche congenite malformative (ad es., atresia dei forami, s. dell'acquedotto, etc.) o acquisite (postraumatiche, postinfiammatorie, da neoplasie) che interessano il sistema circolatorio liquorale e determinano idrocefalo occlusivo con manifestazioni cliniche di variabile entità e progressività.

Sotto il profilo diagnostico è importante stabilire se una s. sia organica o funzionale: le s. organiche sono in genere persistenti, le s. funzionali si manifestano saltuariamente. Agli accertamenti radiologici, contrastografici ed ecografici queste ultime si manifestano con mutamenti improvvisi e variabili del calibro dell'organo: in esse in genere manca l'ectasia a monte.

Per la diagnosi di alcune s. sono utili anche gli esami endoscopici: rino-, bronco-, esofago-, gastro-, duodeno-, cisto-, retto-, coloscopie e gli esami radiologici contrastografici con l'immissione nel canale di sostanze radiopache che permettono la visualizzazione del lume, o anche con mezzo di contrasto endovenoso o endoarterioso.

La terapia, nelle s. funzionali è basata sull'impiego di farmaci ad azione antispastica; nelle s. organiche intrinseche può essere sufficiente la dilatazione graduale con sonde di calibro crescente, lo sbrigliamento o l'escissione o la rimozione endoscopica dell'ostacolo (polipi, calcoli, corpi estranei). In molti casi, e in particolare nelle s. estrinseche, soltanto l'intervento chirurgico può essere risolutivo.

Bibliografia

Greenberger N. J., *Gastrointestinal Disorders. A Pathophysiologic Approach*, 1986, 3 ed., Year Book, Chicago.
Gruttadauria G., *Elementi di fisiopatologia chirurgica*, 1985, USES, Firenze.
Marcozzi G., *Patologia e clinica chirurgica*, 1980, Minerva Medica, Torino.
Michelazzi L., Novelli A., *Patologia generale e fisiopatologia*, 1986, SEU, Roma.
Teodori U., *Trattato di patologia medica*, 1980, SEU, Roma.
Welch K. J., *Pediatric Surgery*, 1986, 4 ed., Year Book, Chicago.

ALFONSO ALFIERI

STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO

F. *sténose hypertrophique du pylore.* - I. *hypertrophic pyloric stenosis.* - T. *hypertrophische Pylorusstenose.* - S. *estenosis hipertrófica pilórica.*

SOMMARIO

STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO DEL LATTANTE

Definizione e generalità

La *stenosi ipertrofica del piloro* è un'anomalia della muscolatura pilorica che determina, nel lattante, un impedimento allo svuotamento gastrico. Questa malattia è caratterizzata dal vomito «a getto» e dalla presenza di una tumefazione del piloro a forma di oliva.

La s. i. del p. del lattante è nota dal 1646, anno in cui un medico tedesco, Hildanus, parlando del «vomito spastico» del lattante ne ha descritto i sintomi e i segni clinici. Nel 1717, Blair e successivamente, nel 1788, Beardsley hanno pubblicato i primi reperti autoptici di questa anomalia. Nell'800 la malattia è rimasta quasi del tutto sconosciuta fino al 1887, quando il famoso pediatra danese Hirschsprung, in un congresso di pediatri, ne delineò gli aspetti clinici e anatomopatologici. I primi interventi chirurgici di correzione della s. i. del p. risalgono ai primi del '900. L'intervento di piloromiotomia, proposto da Fredet nel 1907 e perfezionato da Ramstedt, ha costituito uno dei maggiori progressi della chirurgia pediatrica.

Incidenza

La s. i. del p. costituisce la causa chirurgica più frequente di vomito del lattante. La sua incidenza varia nelle diverse regioni geografiche, probabilmente per ragioni etniche. In Europa e negli U.S.A. questa malattia presenta un'incidenza variabile da 1 a 3/1000 nati vivi; in Africa e in India è rara, quasi del tutto sconosciuta in Cina. I maschi sono più frequentemente colpiti delle femmine; oltre la metà dei bambini affetti sono primogeniti.

Etiologia

La causa delle s. i. del p. rimane a tutt'oggi sconosciuta. Essa non è una anomalia congenita in quanto sia i sintomi che le alterazioni anatomopatologiche del piloro non sono quasi mai presenti alla nascita.

Alcuni AA. hanno descritto alterazioni morfologiche dell'innervazione intrinseca del piloro e anomalie delle cellule gangliari (immaturità, anomalie di distribuzione, degenerazione). Questi dati sono però stati confutati da altri studi eseguiti con il microscopio elettronico.

I fattori predisponenti per la malattia sono il sesso maschile; la primogenitura; fattori razziali e una storia familiare positiva.

La patogenesi della malattia è probabilmente da ricondurre all'ipertrofia della muscolatura pilorica. Essa si determinerebbe, dopo la nascita, in conseguenza della lentezza dello sfintere pilorico ad aprirsi, oppure in conseguenza di un restringimento del canale pilorico per edema della mucosa. I coaguli del latte, passando attraverso questo canale pilorico ristretto, produrrebbero un effetto irritante con conseguente aumento dell'edema e occlusione completa.

Anatomia patologica

La muscolatura del piloro appare ispessita ed edematosa: si nota soprattutto un aumento di spessore delle fibre muscolari circolari senza che queste siano aumentate di numero. Il canale pilorico risulta allungato e ristretto. Il piloro è costituito da una tumefazione della forma di un'oliva, di consistenza dura. Questa tumefazione si estende in basso verso il duodeno, dove protrude come la *portio* nella vagina; verso il corpo gastrico, invece, il limite della tumefazione è meno preciso. La muscolatura pilorica si continua, infatti, con le fibre muscolari del corpo gastrico, che risultano anch'esse ipertrofiche. Lo stomaco appare dilatato e

Digitized by Google

con pareti ispessite; la mucosa gastrica è spesso edematosa e più raramente presenta delle ulcerazioni.

Non si notano, in genere, anomalie associate, ad eccezione dell'ernia iatale e dell'ernia inguinale.

Decorso clinico

La sintomatologia della s. i del p. compare in genere tra la 2ª e la 6ª settimana di vita; è molto raro che compaia dopo il 4° mese.

Il *vomito* costituisce il sintomo più importante: inizialmente saltuario, con il passare dei giorni l'ostruzione pilorica diviene sempre più serrata e il vomito si verifica dopo ogni pasto. È quasi sempre un vomito «a getto», mai commisto a bile ed è in genere costituito da muco e da latte appena digerito. Nel 20% circa dei casi il materiale vomitato può contenere sangue fresco o digerito, in conseguenza di una gastrite sovrapposta. Se l'alimentazione con latte viene sospesa, l'edema della mucosa pilorica può diminuire e il bambino diviene nuovamente capace di assumere, senza vomitare, acqua e zucchero. Questo è solo un miglioramento apparente perché non appena viene somministrato di nuovo del latte, il vomito ricompare. La maggior parte dei bambini, prima che la diagnosi venga formulata, è sottoposta a ripetuti tentativi infruttuosi di far cessare il vomito cambiando il tipo e la concentrazione del latte.

Con il ripetersi degli episodi di vomito, l'accrescimento ponderostaturale si arresta e può comparire anche una *perdita di peso*. Il grasso sottocutaneo può essere quasi del tutto assente e in 1/3 circa dei casi si può avere una *disidratazione* messa in evidenza dall'aridità della cute e delle mucose, dagli occhi alonati e infossati e dalla depressione della fontanella.

La *costipazione*, conseguenza dell'inadeguata assunzione di cibo, è un'altro sintomo molto frequente. Le feci, emesse solo occasionalmente, possono assumere l'aspetto di pallottoline verdastre, le cosiddette «feci da fame».

L'*ittero* è presente in circa il 2% dei casi. Quasi sempre è a bilirubina indiretta ed è stato messo in relazione con un deficit della glicuroniltransferasi epatica che si instaura in conseguenza del digiuno. Non è necessario alcun trattamento per l'ittero che si risolve spontaneamente 5-6 giorni dopo l'intervento chirurgico.

L'*ispezione* e la *palpazione dell'addome* rappresentano l'elemento cardine per una diagnosi precoce della malattia. L'addome del bambino deve essere completamente scoperto e osservato con una luce tangenziale: si possono così osservare, dopo il pasto, le onde peristaltiche del corpo gastrico, dirette da sinistra verso destra; in genere esse cessano con un episodio di vomito. L'esaminatore, seduto alla sinistra del bambino, palpando l'addome con la mano sinistra, potrà apprezzare la tumefazione pilorica a «forma di oliva». Quest'ultima si apprezza, in genere, subito sotto il margine esterno del muscolo retto di destra, al di sopra dell'ombelico. Per facilitare la palpazione dell'«oliva pilorica» è opportuno somministrare al bambino, durante l'esame clinico, del tè zuccherato o del latte per far rilasciare la muscolatura addominale.

L'*esame radiologico del digerente* è indicato esclusivamente nei casi in cui la tumefazione pilorica non è palpabile. Con questo esame si può notare uno stomaco disteso che non si svuota facilmente. Il canale pilorico è ristretto e allungato e presenta spesso un'immagine a binario (fig. 1).

Anche l'*ecografia addominale* è stata utilizzata recentemente per visualizzare a scopo diagnostico la tumefazione pilorica.

Alcuni esami di laboratorio sono particolarmente utili nei bambini disidratati. In questi casi, infatti, è presente

Fig. 1. Radiogramma dopo pasto opaco in un lattante con s. i. del p. Notevole allungamento e restringimento del canale pilorico con aspetto a binario. Impronta arciforme sul bulbo duodenale da protrusione del «tumore pilorico» nel lume duodenale.

un'alcalosi ipocloremica dovuta alla perdita di elettroliti con il vomito.

Terapia medica

È noto da lungo tempo che alcuni bambini con s. i. del p. migliorano con la somministrazione di antispastici come la metilatropina nitrato o la scopolamina metilnitrato somministrati per un periodo variabile dai 3 ai 6 mesi. In vari casi è stato notato che la tumefazione pilorica progressivamente scompare con il migliorare dei sintomi.

I motivi che inducono oggi a sconsigliare il trattamento medico sono: l'alta percentuale di insuccessi; la lunghezza del trattamento; gli effetti secondari dei farmaci usati, che possono causare anche occlusione intestinale; l'alta incidenza di ulcera peptica negli anni successivi. Il trattamento chirurgico rimane pertanto la terapia di scelta.

Terapia chirurgica

Trattamento preoperatorio

Le condizioni generali dei bambini affetti da s. i. del p., all'ingresso in un reparto di chirurgia pediatrica, sono oggi in genere soddisfacenti. L'intervento chirurgico può essere eseguito, senza urgenza, dopo alcune ore. È consigliabile introdurre un tubicino nasogatrico n. 8F, aspirare con questo il contenuto gastrico ed eseguire delle irrigazioni con soluzione salina tiepida per rimuovere i coaguli

Digitized by Google

del latte, gli acidi grassi e l'eventuale sangue digerito. Questa manovra può aiutare a ridurre la gastrite e l'edema della mucosa dello stomaco.

Nei bambini che presentano disidratazione è opportuno procrastinare l'intervento di 48 o 72 h per correggere lo squilibrio idroelettrolitico. A questo scopo si somministrano e.v. soluzione glicosata con sodio cloruro e potassio cloruro fino a riportare l'elettrolitiemia a valori normali. Una correzione completa dell'alcalosi è raramente possibile e non è di estrema importanza, dal momento che essa si corregge spontaneamente dopo l'intervento con la rialimentazione del bambino.

Intervento chirurgico

Nel passato questo intervento chirurgico era gravato da un'alta incidenza di deiscenza della sutura chirurgica della parete addominale ed eviscerazione intestinale. Oggi, grazie alle moderne tecniche di anestesia, alla preparazione preoperatoria di questi piccoli pazienti e alla meticolosa chiusura della laparotomia, questa complicanza è divenuta rarissima. L'intervento di *piloromiotomia* per s. i. del p. è pertanto, attualmente, facile e sicuro. Le incisioni addominali che possono essere eseguite sono diverse: un'incisione sopraombelicale paramediana destra con divaricamento all'esterno delle fibre del muscolo retto; un'incisione trasversale sopraombelicale destra con sezione delle fibre muscolari; un'incisione obliqua sottocostale destra. Aperto il peritoneo, si esteriorizza la grande curvatura dello stomaco e la tumefazione pilorica, che viene tenuta dall'operatore tra l'indice e il pollice della mano sinistra. Si esegue quindi la piloromiotomia secondo Fredet-Ramstedt. Sulla superficie anterosuperiore del piloro, relativamente avascolare, si esegue un'incisione che interessa la sierosa e la muscolare. Essa viene prolungata prossimalmente per circa 1 cm verso l'antro gastrico; distalmente deve terminare a livello della giunzione tra piloro e duodeno, demarcata in genere da una linea biancastra e dalla vena pilorica. Si divaricano quindi le fibre muscolari avvalendosi della pinza di Benson fino a scoprire la sottomucosa. L'anestesista inietta, quindi, aria nello stomaco attraverso il tubo nasogastrico e il chirurgo si accerta che non si siano create perforazioni della mucosa e che l'aria passi dallo stomaco nel duodeno con facilità. L'eventuale perforazione della mucosa può essere riparata con una sutura in seta 5-0 e apponendo omento sulla mucosa. Si ripone quindi il piloro nella cavità addominale e si richiude la parete addominale secondo i diversi piani.

La mattina successiva all'intervento si può iniziare la rialimentazione del bambino con piccole quantità di acqua e zucchero (10-15 ml) ogni 3 h per 3 pasti. Se il bambino non vomita si somministra del latte aumentandone progressivamente la quantità.

Vomiti occasionali possono insorgere nell'immediato decorso postoperatorio, ma cessano in pochi giorni. In rarissimi casi, se è stata eseguita una piloromiotomia incompleta, può rendersi necessario un reintervento.

Dopo 3-4 giorni dall'intervento chirurgico il bambino può essere dimesso dall'ospedale in maniera tale da ridurre al minimo il rischio di infezioni crociate ospedaliere.

Bibliografia

Cook R. C. M., Rickham P. P., *Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis*, in Rickham P. P., Lister J., Irving I. M., *Neonatal Surgery*, 1978, Butterworths, London, p. 338.
Dodge J. A., *Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis*, in Anderson C. M., Burke V., *Paediatric Gastroenterology*, 1975, Blackwell, Oxford, p. 109.
Raffensperger J. G., *Pyloric Stenosis*, in *Swenson's Pediatric Surgery*, 1980, Appleton-Century-Crofts, New York, p. 181.
Sieber W. K., *Infantile Hypertrophic Stenosis*, in Holder T., Aschraft K. W., *Pediatric Surgery*, 1980, Saunders, Philadelphia, p. 314.

FRANCESCO COZZI E AGOSTINO PIERRO

STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO DELL'ADULTO

Definizione

La *s. i. del p. dell'adulto* (ipertrofia muscolare del piloro dell'adulto per gli AA. di lingua inglese) rappresenta un «curioso» (Berk) quadro morboso, che trova la sua autonomia nosografica nella presenza di un ispessimento della parete del canale pilorico, tale da determinare un ostacolo, più o meno completo, al vuotamento gastrico. In questa definizione, centrata sulla componente anatomica, non si tiene in considerazione la componente disfunzionale, che può preesistere e spesso accompagnare l'alterazione anatomica del canale pilorico. Non va infatti dimenticato che per molti anni questo quadro morboso è andato sotto l'accezione nosografica di «pilorospasmo», termine oggi obsoleto nella trattatistica, sia per l'incerta esistenza di un vero sfintere pilorico, sia per i dubbi che disordini motori di questo settore siano tanto marcati e persistenti da portare a un'alterazione strutturale.

Generalità anatomofunzionali

Da un punto di vista anatomico, il piloro è caratterizzato sia dal limite, netto ma non del tutto regolare, tra mucosa pilorica e mucosa duodenale, sia da un tratto di maggior spessore dello strato muscolare circolare; un tale ispessimento appare nettamente demarcato rispetto alle contigue strutture muscolari duodenali e non rispetto a quelle antrali, con le quali si continua, senza un limite definito.

In contrasto con un'evidente struttura «sfinteriale», il piloro ha un comportamento funzionale complesso e non inquadrabile come vero sfintere, a differenza del cardias, che ha una precisa funzione sfinteriale pur senza alcun adeguato substrato anatomico. Il piloro, in effetti, partecipa attivamente alla «sistole» antrale nel lavoro di mescolamento e trituramento della componente solida del contenuto gastrico, mentre in fase «diastolica» consente un libero efflusso della componente liquida presente nello stomaco. Meno certa è la partecipazione pilorica alla dinamica duodenale; in occasione delle sistoli bulbari, la mucosa pilorica creerebbe una sorta di «tappo mucoso» (Williams) capace di frenare i riflussi duodenogastrici. Nella regolazione dell'attività del piloro, o più correttamente del complesso funzionale che include l'antro gastrico e il bulbo duodenale (organo pilorico di Quigley), influisce certamente il vago, almeno a livello del settore antrale, mentre influenza minore hanno gli effettori adrenergici e dopaminergici; un ruolo importante svolgono indubbiamente gli ormoni digestivi, sia la gastrina con il suo antagonista somatostatina, sia la motilina e gli ormoni duodenopancreatici, con un'azione prevalentemente antrale i primi e quasi esclusivamente duodenale gli altri. Da quanto esposto, se esiste una premessa disfunzionale dell'ipertrofia muscolare del piloro, essa è complessa e tuttora mal definita: potrebbe derivare o da un maggiore impegno nel lavoro di mescolamento e trituramento del contenuto gastrico o da un difetto di coordinamento dinamico tra le componenti antrali e bulbari dell'organo pilorico (v. anche: STOMACO).

Etiopatogenesi

La s. i. del p. dell'adulto non ha ancora un'etiopatogenesi certa. Sono state prospettate varie ipotesi: *a*) una persistenza nell'adulto di una forma neonatale, a sua volta indotta forse da un ipergastrinismo materno; i dati portati a sostegno di tale ipotesi sono: le analogie strutturali con la forma neonatale, la familiarità del quadro morbo-

so e il non raro riscontro nei consanguinei di alterazioni piloriche più o meno evidenti, la non rara associazione con altre alterazioni disgenetiche, quali angiodisplasie o ipertrofie muscolari cardiali, il frequente rilievo anamnestico di una lontana insorgenza della sintomatologia, l'osservazione di una sopravvivenza dell'ipertrofia muscolare pilorica infantile dopo intervento chirurgico; *b*) una conseguenza strutturale di un ipertono o di un'acalasia, derivanti da una situazione innervativa di particolare intensità e persistenza, di matrice psicogena, neurormonale o riflessa per una patologia a distanza, addominale o extraddominale. L'effettiva realtà di disordini motori siffatti, tali da indurre un'ipertrofia marcata del canale pilorico, suscita molte perplessità: al riguardo, sono interessanti le forme di s. i. del p. dell'adulto coesistenti con un'ulcera gastrica, con un'ernia iatale o con una neoplasia cardioesofagea; in queste forme la sequenza patogenetica è di incerta interpretazione per il ruolo primitivo o secondario della s. i. del p. dell'adulto rispetto alle altre lesioni dislocate a monte; una sequenza disfunzionale → anatomica non può essere esclusa con certezza; *c*) un collegamento etiopatogenetico con una patologia organica locale. Sono ben note le forme di s. i. del p. dell'adulto concomitanti con una malattia peptica a localizzazione piloroduodenale, con neoplasie della zona pilorica e anche con affezioni infiammatorie croniche dell'antro gastrico: in queste situazioni, l'ipertrofia muscolare del canale pilorico consegue certamente a un difetto di pervietà del canale pilorico o a condizioni irritative flogistiche degli strati superficiali della parete pilorica.

Da quanto esposto deriva una distinzione della s. i. del p. dell'adulto in 3 forme: *a*) *primitiva* (semplice o idiopatica), a sua volta distinguibile in un tipo completo o diffuso e in uno incompleto o focale a seconda del tipo di impegno della muscolatura circolare pilorica (v. sotto); *b*) *secondaria* a patologia organica locale o da questa complicata; *c*) *concomitante* a una patologia organica a distanza, rispetto alla quale resta indefinita la condizione primitiva o secondaria.

Per ciò che riguarda la *frequenza*, i casi riportati nella letteratura sono relativamente pochi; Berk ne riferisce 300. In realtà, un quadro radiologico indicativo di una possibile s. i. del p. dell'adulto è stato trovato con frequenze variabili dallo 0,04 all'1% di tutte le indagini riguardanti il tratto digestivo superiore. Un riscontro autoptico di s. i. del p. dell'adulto è stato segnalato nello 0,02-3% delle varie casistiche. Complessivamente, la s. i. del p. dell'adulto rappresenterebbe l'1-2% di tutte le stenosi del piloro. La reale incidenza del quadro è però difficilmente valutabile, per una serie di motivi: una conoscenza non diffusa di tale affezione, un'ancora incerta definizione dei criteri diagnostici discriminativi, una non valutabile diligenza nella descrizione di tali alterazioni strutturali, un'effettiva difficoltà interpretativa in caso di patologia associata e infine, una probabile variabilità di incidenza geografica.

Anatomia patologica

Le alterazioni caratteristiche sono date fondamentalmente da un incremento, di 4-10 volte, dello spessore dello strato muscolare della parete pilorica, che pertanto, rispetto ai 3-6 mm normali, raggiunge e oltrepassa i 15 mm. Una tale ipertrofia riguarda quasi esclusivamente lo strato muscolare circolare e solo limitatamente quello longitudinale. Ne risulta la formazione di un manicotto duro della parete del canale pilorico, che, di conseguenza, si presenta più lungo che di norma (dagli abituali 1-2 cm a 2-4 cm e oltre). La zona ipertrofica, per quanto assuma un aspetto fusato, mantiene un netto margine di demarcazione verso il duodeno. Tale ipertrofia, anziché estesa a tutta la parete, può essere incompleta, focale, e in tal caso interessa quasi sempre la parete superiore, nella zona del *torus* pilorico.

Alterazioni, collaterali ma pressoché costanti, sono date da un ispessimento della sottomucosa e da segni di sofferenza sia del rivestimento epiteliale della mucosa che delle cellule gangliari dei plessi di Meissner e Auerbach. Le alterazioni della sottomucosa consistono in edema e aumento della cellularità, per afflusso di elementi linfocitoidi e mastocitari. Nelle cellule gangliari sono state descritte picnosi e vacuolizzazione. Le alterazioni del rivestimento epiteliale della mucosa sono state descritte dalla Liebermann Meffert nella forma di s. i. del p. dell'adulto concomitante a un'ulcera gastrica. Indubbiamente, le alterazioni descritte negli strati superficiali della parete trovano una più facile spiegazione nella forma secondaria di s. i. del p. dell'adulto, mentre in quella primitiva, esse potrebbero derivare o da disordini irrorativi (documentati dalla frequente coesistenza di ectasie vascolari della sottomucosa) o anche da una reazione collagena proveniente dallo strato muscolare (Bateson).

Quadro clinico

Nei casi riferiti dalla letteratura, si rilevano sia una moderata prevalenza maschile, sia una relativa prevalenza nell'età media, tra i 30 e i 60 anni, ma con possibile evidenza in età più giovanile o, meno spesso, oltre i 60 anni.

Si è sottolineata la frequenza di situazioni psicoemotive con instabilità umorale; un'indiretta conferma del ruolo psichico viene dal rilievo di Boerema di una frequenza nettamente maggiore di s. i. del p. dell'adulto negli anni dell'ultimo conflitto mondiale.

Da un punto di vista subiettivo, si deve sottolineare la non rara mancanza di qualsiasi sintomatologia, con un reperto radiologico del tutto incidentale. In circa 1/4 dei casi, secondo North e Johnson, è rintracciabile sin dall'infanzia una ricorrenza di episodi di dolore epigastrico e di vomito, a conferma di una reale continuità morbosa con la forma infantile. Nella maggioranza dei casi, però, l'evidenza subbiettiva si ha solo nell'età adulta, emergente sia come un quadro doloroso, relativamente recente, con ritmo e periodicità suggestivi di una malattia peptica ulcerativa, sia come un quadro sfumato di tipo dispeptico, con un andamento fasico, datante da anni, con una più frequente presenza di dolori e di vomito rispetto alle comuni sindromi dispeptiche. Alla base della sintomatologia deve porsi il ritardato vuotamento gastrico con stasi, motivo, però non obbligato, di sensazioni tensive e anche dolorose. La presenza del dolore deve essere attribuita, più che a un'accentuata attività contrattile antropilorica, allo stiramento forzato della parete pilorica, che ha sicuramente una sua particolare sensibilità viscerale (fa testo l'esperienza endoscopica, che consente di documentare con frequenza un dolore viscerale profondo nell'attraversamento del canale pilorico). Il vomito, componente sintomatica abbastanza caratteristica, ha un sicuro significato liberatorio e sembra verificarsi in tempi più precoci rispetto alle più comuni forme di stenosi organica. La nausea non è sintomo di riscontro frequente e sembra doversi attribuire a una partecipazione tonica delle zone digestive contigue al piloro, così come la disappetenza, che esprime una ridotta *compliance* gastrica, legata a una reazione tonica diffusa dello stomaco o alla stasi nelle fasi più avanzate.

Da un punto di vista obbiettivo, tutti gli AA. sottolineano la scarsa evidenza dei rilievi clinici; scarso e tardivo è in effetti il guazzamento gastrico; del tutto infrequente è la percezione palpatoria di una massa fusata in zona pilorica, a differenza del suo frequente riscontro nella forma infantile. La dolorabilità palpatoria locale è di riscontro non raro, ma rimane di scarsa significatività clinica.

Sempre evidenti, specie nei casi di maggiore gravità o durata, il calo ponderale, lo scadimento nutrizionale, un certo grado di deplezione idrica e il depauperamento muscolare.

Diagnosi strumentale

L'*analisi del contenuto gastrico* ha un valore diagnostico limitato. Non vi è dubbio che il rilievo di un abbondante contenuto, con un'elevata quota di acidità tamponata e con residui alimentari, orienti verso una stenosi pilorica serrata, senza però fornire elementi validi per il riconoscimento della natura della stenosi. Il valore diagnostico dei dati acidimetrici è assai limitato e spesso fuorviante. La ricerca citologica del sedimento, spesso trascurata, resta di scarsa affidabilità.

L'*indagine endoscopica* permette con facilità di documentare la s. i. del p. dell'adulto, fornendo un'immagine assai suggestiva del piloro (aspetto di *portio* uterina, con passaggio ristretto e poco distensibile), anche se spesso l'infrequenza del quadro finisce per ostacolare una sua corretta interpretazione. L'indagine endoscopica permette inoltre, nelle forme secondarie o concomitanti di s. i. del p. dell'adulto, di rilevare la coesistenza di lesioni organiche locali (ulcera pilorica, cicatrici postulcerative, antriti croniche, neoplasie piloriche, etc.) o a distanza (ulcera gastrica, ernia iatale, neoplasie cardiali o paracardiali). Il contributo diagnostico funzionale dell'endoscopia è invece modesto, anche in considerazione dell'influenza della premedicazione e dell'invasività dell'indagine.

L'*indagine radiologica* resta tuttora il mezzo diagnostico di più facile e precoce accertamento dei casi di s. i. del p. dell'adulto. Gli elementi iconografici più significativi sono ben noti: l'allungamento e l'aspetto ristretto del canale pilorico regolarmente tubulare o con un'indicativa estroflessione simmetrica centrale (aspetto a losanga); la sporgenza regolarmente tondeggiante dei margini della stenosi (aspetto a doppia parentesi); la possibile evidenza di pliche longitudinali confluenti nel canale (fig. 2). Il valore diagnostico dell'indagine radiologica si riduce sensibilmente nelle forme incomplete o in presenza di irregolarità del profilo pilorico, che rende spesso difficili lo studio e il riconoscimento delle forme secondarie.

Diagnosi differenziale

In presenza di una sintomatologia evocativa o di semplice orientamento, il rilievo radiologico assume un valore indicativo ma non sicuramente discriminante, e quindi deve essere seguito dall'indagine endoscopica e, eventualmente, da altri sussidi diagnostici complementari. Un aspetto simile a quello della s. i. del p. dell'adulto può essere dato dal prolasso pilorico, dalle flogosi antrali, per lo più erosive o con manifestazioni metaplasiche confluenti, o anche da processi neoplastici infiltrativi. Abitualmente, un'indagine completa, clinica, radiologica ed endoscopica, riesce a risolvere il problema diagnostico, senza ricorrere di necessità a un intervento chirurgico, che dovrebbe restare pertanto soltanto il mezzo curativo nei casi di effettiva indispensabilità.

Complicanze e prognosi

L'evoluzione più frequente del quadro di s. i. del p. dell'adulto è rappresentata da una riduzione graduale della pervietà e quindi da una stasi sempre più evidente, dapprima compensata e poi, talvolta, esitante in uno scompenso con gastrettasia.

Complicanze, meno frequenti ma sicuramente importanti, sia per il nesso patogenetico che per i risvolti clinici, sono la formazione di lesioni ulcerative gastriche della regione angolare o del corpo gastrico, le manifestazioni erosive antrali e la patologia da reflusso, ernia iatale inclusa.

Fig. 2. Caratteristico restringimento tubulare del canale pilorico con aspetto «a fungo» della base del bulbo duodenale in un caso di s. i. del p. dell'adulto. (*Da Bockus, 1974*).

La prognosi della s. i. del p. dell'adulto è indubbiamente non univoca e spesso imprevedibile; accanto ai casi che restano asintomatici per anni o che si manifestano con una sintomatologia dispeptica relativamente trattabile medicalmente, stabile o fasica ma assai poco ingravescente, si hanno invece casi con quadri clinici seri, a evolutività rapida, con indicazione chirurgica perentoria.

Nelle forme di s. i. del p. dell'adulto secondarie o concomitanti ad altra patologia organica digestiva, la prognosi risentirà, ovviamente e in modo determinante, della gravità della malattia associata.

Terapia medica

Le possibilità di un trattamento farmacologico e di una serie di provvidenze igieniche sono piuttosto scarse, da considerare esclusivamente nei casi iniziali, con una componente funzionale ancora influente. Accanto a questo giustificato scetticismo sul ruolo della terapia medica, esistono anche incertezze sulla scelta dei farmaci. A prima vista sembra giustificata la preferenza per i farmaci ad azione vagolitica o anche miolitica, usati, d'altronde, per molti anni. Di fronte alla loro quasi completa inefficacia, negli ultimi due decenni si sono preferiti i farmaci «procinetici», antidopaminergici, quali la metoclopramide, la bromopride, il domperidone, tutti inclusi nella stessa famiglia farmacologica; a essi si chiede la difesa di un'efficace cinesi gastrica e, in via ipotetica, una modulazione del sincronismo motorio dell'organo pilorico, nel concetto di Quigley; i risultati descritti sono stati per lo più modesti e transitori. La frequente base psicoemotiva ha consigliato l'inserimento di psicofarmaci idonei a moderare sia uno stato ansioso che un sottofondo depressivo o ipocondriaco. Un possibile, ma non dimostrato, ruolo patogenetico degli ormoni gastrointestinali potrebbe infine giustificare l'impiego della somatostatina o di ormoni duodenali.

Terapia chirurgica

Nei casi in cui la forma morbosa evolve rapidamente, creando condizioni di stasi gastrica, e nei casi che comunque arrivano alla diagnosi in fasi avanzate, un ricorso alla chirurgia diviene indispensabile e indifferibile.

Nonostante l'apporto chiarificatore dell'endoscopia, in molti casi di s. i. del p. dell'adulto resta il dubbio di un'errata diagnosi e di un mancato riconoscimento di un

Digitized by Google

tumore pilorico. L'intervento chirurgico rappresenta pertanto, ancor oggi, il mezzo per superare i dubbi, purché esso sia sempre esplorativo, con una larga gastrotomia, e integrato da prelievi istologici. Proprio per questi motivi, la preferenza dei chirurghi è decisamente a favore di interventi resettivi, più o meno ampi, dalla pilorectomia alla resezione gastroduodenale tradizionale; interventi, questi, che consentono uno studio anatomopatologico più sicuro, oltre ad assicurare la rimozione della zona lesa. La chirurgia resettiva è poi indispensabile in tutti i casi di s. i. del p. dell'adulto secondaria o associata. Un minore favore hanno oggi, invece, gli interventi di semplice miotomia pilorica tipo Ramstedt, di piloroplastica e quelli derivativi di gastrodigiunostomia. Questi interventi lasciano in posto la lesione, dando, pertanto, anche risultati funzionali non sempre completi e duraturi, e non danno assolute garanzie nei riguardi di un tumore pilorico non riconosciuto.

Alla stregua degli interventi palliativi vanno citati i più recenti tentativi di dilatazione pilorica con palloni idrostatici, introdotti nel corso di un'endoscopia. I risultati riportati nell'ambito della s. i. del p. dell'adulto sono sinora limitatissimi e deludenti.

Bibliografia

Balthazar E. J., *Am. J. Gastroenterol.*, 1983, **78**, 449.
Bateson E. M. *et al.*, *Br. J. Radiol.*, 1969, **42**, 1.
Berk J. E., *Pyloric Muscle Hypertrophy in Adults*, in Bockus H. L., ed., *Gastroenterology*, I, 1974, 3 ed., Saunders, Philadelphia.
Berk J. E., *Pyloric Muscle Hypertrophy in Adults*, in Bockus H. L., *Gastroenterology*, 1985, Saunders, Philadelphia.
Blackstone M. O., *Endoscopic Interpretation*, 1984, Raven, New York.
Boerema I., *Ann. Surg.*, 1948, **127**, 413.
Dodge J. A., *Clin. Gastroenterol.*, 1973, **2**, 523.
Eyre Brook I. A. *et al.*, *Dig. Dis. Sci.*, 1983, **28**, 1106.
Fisher R. S., Cohen S., *Gastroenterology*, 1973, **64**, 67.
Gerard Rogers B. H., *Gastrointest. Endosc.*, 1985, **31**, 343.
Heading R. C., *Gastric Motility and Emptying*, in Sircus W., Adam A. N., *Scientific Foundations of Gastro-Enterology*, 1980, Heineman, London.
Hinder R. A., *Gastroenterology*, 1983, **84**, 281.
Keynes W. M., *Gut*, 1965, **6**, 240.
Liebermann Meffert D., Allgöwer M., *Pathologisch-anatomische Besonderheiten der Pylorusregion*, in Heinkel K., Gugler R., *Der duodeno-gastrischer Reflux und seine klinische Bedeutung*, 1978, Acron, Berlin.
Lonckes H. S., Quigley J. P., *Am. J. Physiol.*, 1960, **199**, 301.
Malagelada J. R., *Gastric Emptying Disorders*, in Van Marke Y. M. F., Van Moer E. M. J., Pelckmans P. A. R., *Stomach Diseases*, 1981, Excerpta Medica, Amsterdam.
North J. P., Johnson I. H., *Ann. Surg.*, 1950, **131**, 316.
Papasova M. *et al.*, *Participation of Pylor Sphincter in the Coordination of Gastro-Duodenal Activity*, in Wienbeck M., *Motility of the Digestive Tract*, 1982, Raven, New York.
Schurkes J. A. J. *et al.*, *Improved Gastro-Duodenal Coordination by the Peripheral Dopamine Antagonists*, in Wienbeck M., *Motility of the Digestive Tract*, 1982, Raven, New York.

GIORGIO NAVA

STEREOAGNOSIA

Sin.: agnosia tattile. - F. *stéréoagnosie*; *astéréognosie*. - I. *stereoagnosy*; *astereognosy*. - T. *Astereognosie*. - S. *estereoagnosia*.

Per *stereoagnosia*, o *agnosia tattile* s'intende l'incapacità di riconoscere con la sola palpazione un oggetto, in assenza di disturbi delle sensibilità superficiali e profonde.

Wernicke (1895) fu il primo a compiere un'analisi approfondita di questo disturbo e ne distinse una forma da deficit dell'*identificazione primaria* e una da deficit dell'*identificazione secondaria*. Con il primo termine Wernicke indicava la situazione in cui il paziente perde le memorie tattili lasciate dagli oggetti nel corso di precedenti esperienze nell'area parietale ascendente, in corrispondenza del suo terzo medio. Questi pazienti, quindi, pur non avendo che modesti disturbi delle sensibilità elementari, non sono in grado di descrivere le caratteristiche di forma, di ruvidezza, di durezza, di peso, etc., degli oggetti.

Nell'agnosia da disturbo dell'identificazione secondaria, invece, l'oggetto è descritto esattamente nelle sue caratteristiche sensoriali («è lungo, ha una forma rettangolare, è duro, etc.»), ma, ciò nonostante, non viene riconosciuto perché la lesione interrompe le connessioni fra il centro delle immagini tattili, di per sé intatto, e quelli delle immagini visive, uditive, etc.

Questa bipartizione fu ripresa e rielaborata da Delay (1935), il quale, fra i disturbi dell'identificazione primaria, distinse deficit nel riconoscimento della qualità di estensione, o di forma dello stimolo (*morfoagnosia*) e deficit delle qualità di intensità, o di materia (*iloagnosia*), e classificò come disturbi dell'identificazione secondaria i deficit di riconoscimento del significato dello stimolo, allorché la morfo- e la iloagnosia erano intatte (*agnosia* o *asimbolia tattile*).

Il problema che si pone è quello dell'individualità clinica di questi tre tipi di disturbi e la risposta sembra essere diversa per ognuno di essi. È dubbio, anche secondo Delay, che l'iloagnosia possa essere mantenuta distinta rispetto ai disturbi sensitivi corticali: una delle loro caratteristiche, già sottolineata da Head (1920), è infatti la difficoltà di riconoscere variazioni di intensità di uno stimolo, anche quando la soglia è intatta; poiché l'iloagnosia è, per l'appunto, basata sulla valutazione di fini gradazioni di intensità, i due disturbi tendono anche concettualmente a coincidere. Per quanto riguarda la morfoagnosia, invece, una sua autonomia sembra sostenibile.

Una ricerca sperimentale condotta da Semmes (1965) su soggetti con ferite cerebrali di guerra ha dimostrato che il gruppo di pazienti con deficit di sensibilità elementari era, come logico, compromesso rispetto a quello senza deficit sensitivi nella valutazione di ruvidezza, struttura materiale, dimensioni e forma dello stimolo. Quando, però, si confrontarono i pazienti senza deficit sensitivi con i soggetti normali di controllo si riscontrò che non vi era differenza nelle prestazioni ai test di ruvidezza, struttura e dimensioni, ma vi era un peggior rendimento ai test di forma, sia bi- che tridimensionale. Questi risultati, ottenuti con una metodica molto precisa, indicano che, mentre non vi è iloagnosia senza deficit sensitivi, vi sono pazienti, indenni a livello elementare, che soffrono di morfoagnosia. Semmes fu in grado di dimostrare che questi malati avevano un deficit nell'orientamento spaziale, rivelato dagli errori compiuti allorché dovevano orientarsi su di un percorso in base alle informazioni tratte dall'analisi visiva di una mappa.

Anche De Renzi e Scotti (1969) hanno messo in evidenza in pazienti con danno cerebrale unilaterale difficoltà nella ricostruzione della forma di un pezzo di legno, esplorato per via tattile con il dito indice esteso della mano *omolaterale* alla lesione, e quindi con nessuno o modesti deficit elementari. Il fatto che gli errori prevalessero nei pazienti con compromissione dell'emisfero destro sembra confermare la natura essenzialmente spaziale del disturbo. Si può quindi concludere che una morfoagnosia tattile pura, cioè indipendente da disturbi sensitivi, esiste e trova spiegazione in un difetto nel ricostruire l'orientamento spaziale delle forme. Ci troveremmo quindi di fronte a un deficit non appartenente alla sfera tattile, ma dipendente dall'alterazione di una funzione sopramodale, qual è l'analisi dello spazio.

Anche la realtà dell'agnosia, o asimbolia tattile, è molto discussa. Dejerine (1907) negò risolutamente che vi

potesse essere incapacità a riconoscere col tatto un oggetto in assenza di disturbi di sensibilità e, in epoca più recente, Bay (1944) difese strenuamente questa posizione, valorizzando in modo particolare quei deficit sensoriali tipicamente corticali, legati al «variare della funzione» (*Funktionswandel*) posti in evidenza da Stein e Weizsäcker (1926), la cui mancata rilevazione spiegherebbe, a suo avviso, i casi di agnosia descritti in passato come puri.

Una ricerca sistematica e molto rigorosa condotta da Corkin *et al.* (1970) su oltre 60 epilettici, sottoposti ad ablazioni ben localizzate della corteccia cerebrale, sembra confermare la posizione negativa di Déjerine e Bay. In questi pazienti vennero esaminate sia le sensibilità elementari (soglia e localizzazione tattile, discriminazione di due punti, senso di movimento) che la capacità di riconoscere tattilmente oggetti comuni e i risultati furono posti in relazione con la sede dell'ablazione corticale. Solo i pazienti con asportazione del giro postcentrale ebbero un rendimento patologico nel riconoscimento di oggetti, e tutti avevano deficit delle sensibilità elementari. L'agnosia era particolarmente grave nei soggetti cui era stata asportata l'area di proiezione primaria della mano. Per contro, nessun paziente con ablazione del lobo parietale, posteriore al giro postcentrale, o con ablazione frontale o temporale, compì più errori dei soggetti normali di controllo.

Il peso di questi risultati negativi è indubbiamente rilevante; eppure esso non può fare ignorare la realtà di alcune osservazioni isolate, molto suggestive dell'esistenza di un'agnosia tattile pura, o, perlomeno, non riducibile alle conseguenze del deficit sensitivo. I casi di Delay (1935) e di Hécaen e David (1945) possono essere considerati paradigmatici in questo senso. La paziente di Delay era una ragazza di 23 anni che si era sparata un colpo di pistola nella regione parietale destra: il proiettile era finito nella regione parietoccipitale sinistra, donde fu asportato. Esaminata 2 anni dopo presentava una modesta emiparesi sinistra, che comportava una certa lentezza dei fini movimenti delle dita, ognuno dei quali era però possibile. Esami ripetuti rivelarono che le sensibilità elementari erano indenni anche quando erano esaminate in funzione del tempo, secondo la tecnica di Stein e Weizsäcker (1926); indenne pure la discriminazione di intensità e l'apprezzamento delle variazioni per la dimensione rugoso-liscio, duro-molle, pesante-leggero, caldo-freddo (iloagnosia). Vi erano, invece, un modesto innalzamento per la soglia di discriminazione di due punti e piccoli errori di morfognosia per forme di piccole dimensioni. Questi lievi disturbi non erano certo in grado di spiegare il mancato riconoscimento degli oggetti palpati con la mano sinistra, tanto più che, come si può vedere dagli esempi seguenti, la paziente descriveva bene le caratteristiche tattili dello stimolo. Ad es.: (matita) «è duro, liscio, allungato, a una estremità è cilindrico, all'altra è piatto; c'è una punta»; (forbici) «è freddo, è di ferro, c'è un anello, poi un altro anello... sono degli occhiali». Il riconoscimento con la mano destra era immediato.

Le caratteristiche del malato di Hécaen e David (ferita di guerra della regione frontoparietale sinistra) sono simili, se si eccettua che qui i disturbi delle funzioni sensitive più elementari della mano destra riguardavano l'innalzamento della soglia dolorifica e una minor finezza nel distinguere forme progressivamente varianti dall'ovoide alla sfera. Ecco qualche esempio riguardante la mano destra: (pettine) «è lungo, un po' spesso, ruvido con delle punte»; (anello) «oggetto rotondo e cavo». Quando il paziente arriva all'identificazione, è sempre per via deduttiva, ricostruendo il significato complessivo in base alle caratteristiche formali e di materia dello stimolo: (chiave) «è un oggetto lungo, rotondo, un cerchio vuoto, di metallo, (lunga esitazione) una chiave».

Questi casi di agnosia tattile vanno tenuti distinti da quelli di cosiddetta *afasia tattile*: in essi la mancata identificazione verbale dell'oggetto è limitata alla mano *sinistra* ed è dovuta a una lesione callosa che impedisce alle informazioni tattili, pervenute al lobo parietale destro, di raggiungere l'area di Wernicke dell'emisfero sinistro. Il paziente è perciò incapace di denominare l'oggetto perché il suo emisfero «parlante» non ne sa nulla: è però in grado di riconoscerlo con la mano sinistra fra altre alternative e di mostrarne l'uso. Casi di questo genere furono descritti, fra gli altri, da Hoff (1931) e da Geschwind e Kaplan (1962), ma soprattutto da Sperry e coll. nei malati operati di sezione chirurgica del corpo calloso per prevenire la diffusione dell'attacco epilettico. Questa sindrome di afasia tattile deve essere tenuta presente dal clinico per differenziarla da quella di agnosia tattile della mano sinistra. Il criterio fondamentale per la diagnosi va ricercato nei commenti verbali del paziente: in caso di agnosia pura, come s'è visto, essi sono appropriati alle caratteristiche formali e di materia dello stimolo, mentre i pazienti disconnessi, o non dicono nulla, o dicono cose del tutto inappropriate e in contrasto con i gesti che compiono. Il malato di Geschwind e Kaplan, ad es., mentre palpava con la mano sinistra un martello e compiva con esso movimenti adeguati, commentava «lo userei per pettinarmi i capelli».

In conclusione, se non sembra si possa negare la realtà clinica dell'agnosia tattile, assai più difficile è precisarne il substrato anatomico all'interno del lobo parietale, dato che i non molti casi adeguatamente studiati dal punto di vista semeiotico mancano di documentazione autoptica. I classici pensavano alla regione parietale posteriore e Delay indica il giro sopramarginale, ma si è visto come nella casistica di Corkin *et al.* i pazienti con lesioni di queste aree e risparmio della parietale ascendente non fossero compromessi. Bisogna onestamente riconoscere che le nostre conoscenze sono in proposito troppo scarse per poter trarre conclusioni sicure. Un dato anatomoclinico da tener presente è che, oltre ai casi con agnosia di una sola mano e lesione parietale controlaterale, ne sono stati descritti altri i quali presentavano agnosia bilaterale, pur essendo il danno limitato a un solo lobo parietale (Goldstein, 1915).

In questi casi l'emisfero interessato è sempre il sinistro, il quale, quindi, mostrerebbe nei destrimani, anche per l'agnosia, una dominanza analoga a quella ben più documentata per l'aprassia. Resta oscuro il motivo per cui questa agnosia bilaterale sembra essere piuttosto l'eccezione che la regola.

Bibliografia

Bay E., *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1944, **156**, 1-3, 64.
Corkin S., Milner B., Rasmussen T., *Arch. Neurol.*, 1970, **23**, 41.
Déjerine J., *Rev. Neurol.*, 1907, **15**, 781.
Delay J. P. L., *Les astéréognosies*, 1935, Masson, Paris.
De Renzi E., Scotti G., *Cortex*, 1970, **5**, 53.
Geschwind N., Kaplan E., *Neurology*, 1962, **12**, 675.
Goldstein K., *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 1915, **55**, 158.
Hécaen H., David M., *Rev. Neurol.*, 1945, **77**, 113.
Hoff H., *Dtsch. Z. Neurol. Psychiatr.*, 1931, **15**, 89.
Semmes J., *Neuropsychologia*, 1965, **3**, 295.
Wernicke C., *Arb. Psychiatr. Klin. Breslau*, 1895, **35**.

ENNIO DE RENZI

STEREOISOMERIA: v. ISOMERIA (VIII, 555).

STEREOTASSICA CHIRURGIA

F. *chirurgie stereotaxique.* - I. *stereotactic surgery.* - T. *stereotaktische Chirurgie.* - S. *cirugía estereotáxica.*

Il termine *chirurgia stereotassica* indica, in senso lato, una procedura operatoria con la quale è possibile preordinare gli interventi chirurgici mediante un sistema rigido di sostegno esterno al corpo. In pratica, una procedura siffatta è utilizzata solo in neurochirurgia, per due ragioni: in primo luogo perché l'encefalo è contenuto all'interno di una scatola rigida sulla quale può essere fissato il sistema di sostegno, che quindi diventa solidale con il cranio e con il suo contenuto; in secondo luogo, questa tecnica permette l'approccio, con rischio limitato, a strutture e nuclei nervosi profondi altrimenti non aggredibili. Per queste ragioni ci occuperemo in questa sede esclusivamente di neurochirurgia stereotassica [n. s.].

La n. s. si esegue a cranio chiuso, e, in genere, in anestesia locale. Attraverso uno o più fori nella teca cranica vengono inserite delle sonde, che sono i veri strumenti operatori. Il cranio del paziente è sostenuto all'interno di un «casco stereotassico» che permette di calcolare con estrema precisione l'angolo di entrata della sonda all'interno del cranio e di apportare minime variazioni di direzione e profondità. Le sonde e gli altri strumenti (ad es., pinze da biopsia) vengono inseriti fino al «bersaglio», che viene individuato e calcolato con l'aiuto di minicomputer da sala operatoria, della ventricolografia gassosa peroperatoria e, attualmente, anche con tomografia computerizzata peroperatoria, visto che sono stati costruiti dei caschi adattabili a questo apparecchio (fig. 1). Esistono diversi tipi di casco e diverse tecniche di controllo fisiologico di raggiungimento del bersaglio; peraltro, la loro descrizione dettagliata esulerebbe dai fini di questa voce.

Qui, invece, preme definire correttamente le indicazioni e i limiti della n. s. Va ricordato che esiste una chirurgia ablativa e una di stimolazione, che trovano diverse indicazioni, e che i bersagli sono in genere alcuni nuclei del talamo e altre strutture nervose profonde. La variazione che viene apportata tende a modificare il comportamento di circuiti cerebrali complessi, tanto che la n. s. viene anche detta «funzionale».

La psicochirurgia e il morbo di Parkinson sono state le prime applicazioni della n. s. Se la prima fa ormai parte, per lo più, della storia della neurochirurgia, il trattamento chirurgico del morbo di Parkinson sta trovando attualmente nuovi sostenitori.

Nel 1955 venne dimostrato che la distruzione del nucleo ventrolaterale del talamo causava la diminuzione o la scomparsa dei tremori e della rigidità del morbo di Parkinson o dei tremori di altra origine nell'emisoma controlaterale, senza comportare significativi deficit neurologici. Pertanto, fino alla fine degli anni '60, ovvero fino all'introduzione della L-DOPA nella pratica clinica, il trattamento del morbo di Parkinson mediante la distruzione stereotassica del nucleo ventrolaterale del talamo fu decisamente popolare. Negli anni '70, invece, ben pochi interventi vennero eseguiti visti i successi della terapia medica con L-DOPA. Negli anni più recenti il trattamento chirurgico ha trovato nuovi sostenitori per i motivi seguenti: 1) studi neurofisiologici hanno permesso di limitare la coagulazione al solo nucleo ventro-orale posteriore (V.O.P.), che è parte del nucleo ventrolaterale, con una percentuale di successo dell'85%; 2) si è osservato un aumento del numero di pazienti con tremore e rigidità nonostante la prolungata terapia medica; 3) si tende attualmente a usare dosaggi minori di L-DOPA per diminuire l'incidenza tardiva di fenomeni *on-off* e

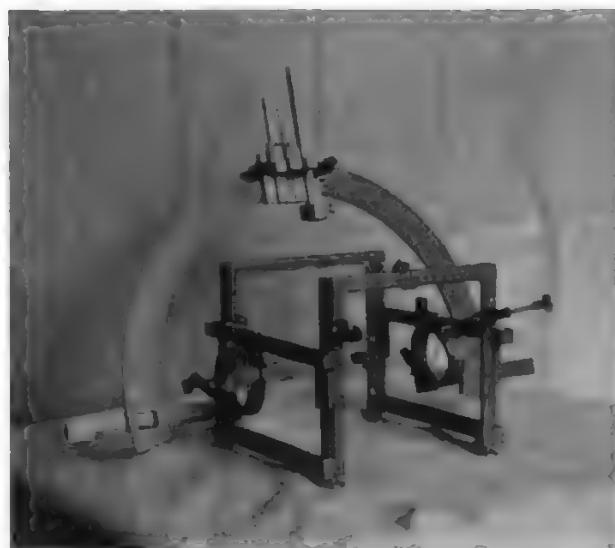



Fig. 1. Casco stereotassico di Leksell con adattatore T.A.C., che può essere fissato sul cranio con appositi chiodi. La guida consente d'introdurre la sonda dentro il parenchima per le opportune manovre stimolatorie, ablative o bioptiche.

quindi un fallimento terapeutico; 4) la n. s. può essere utile nel trattamento delle discinesie iatrogene da L-DOPA; 5) la terapia chirurgica può essere considerata d'elezione quando il sintomo predominante è il tremore; 6) il paziente, di fronte all'ipotesi di una terapia medica cronica e solo palliativa, può preferire l'opzione chirurgica.

Si ricorda che l'intervento per il morbo di Parkinson è unilaterale, dal lato più coinvolto, e che l'ablazione bilaterale del V.O.P. comporta significativi deficit neurologici.

Analogamente a quelli del morbo di Parkinson, altri tipi di tremore sono curabili mediante la coagulazione stereotassica del V.O.P. talamico: tremore essenziale (familiare), della sclerosi multipla, tremori postraumatici. La tecnica è invece inefficace nelle coreoatetosi, tranne in quelle indotte dalla L-DOPA.

Contemporaneamente a quelle ablative sono state introdotte tecniche di stimolazione per il trattamento dei movimenti involontari, specie per le distonie e la spasticità da pregresso accidente cerebrovascolare: in questi casi, però, i risultati clinici sono meno validi e risultano contraddittori.

Una nota a parte merita la n. s. nel dolore cronico. In questa sede si vogliono elencare brevemente le tecniche stereotassiche sull'encefalo, sia ablative che stimolatorie, tralasciando volutamente il dolore da nevralgia trigeminale e la cordotomia percutanea. Le talamotomie e le mesencefalotomie tendono alla distruzione sia dei sistemi sensoriali specifici del dolore sia dei collegamenti frontotalamici (cingulotomie) e quindi della partecipazione affettiva al fenomeno dolore. I migliori risultati si sono ottenuti nei dolori secondari ad avulsione traumatica del plesso brachiale e in quelli da neoplasia della testa e del collo. Attualmente le tecniche di stimolazione hanno via via soppiantato quelle ablative. La stimolazione dei cordoni posteriori del midollo spinale, di alcune zone del talamo e della sostanza grigia periacqueduttale è decisamente efficace nel trattamento del dolore cronico. In particolare quello da deafferentazione è ben controllato dalla stimolazione intermittente dei nuclei sensitivi del

Digitized by Google

talamo, mentre quello somatico lo è dalla stimolazione intermittente della sostanza grigia periacqueduttale. Gli elettrodi stimolatori sono fissati al sottocute del cuoio capelluto e collegati a un apparecchio emittente radiofrequenze. Il paziente, a richiesta e mediante il proprio stimolatore, può mettere in funzione il sistema.

Funzionalmente, la stimolazione profonda nel trattamento del dolore incoercibile si basa sull'osservazione dell'esistenza di un controllo interno e neurofisiologico del trasporto della sensazione algica. La stimolazione eccita i meccanismi di inibizione del dolore, con tutta probabilità mediante il complesso sistema endorfinergico, così come la stimolazione dei cordoni posteriori del midollo inibisce l'entrata della sensazione dolorosa a livello delle corna posteriori (*gate control*).

Si ha un'applicazione più recente, ma non meno importante, della n. s. nel campo dei tumori dell'encefalo: dopo l'introduzione della tomografia computerizzata nella pratica clinica e di caschi stereotassici compatibili, la *biopsia stereotassica* dei tumori profondi è entrata nell'uso corrente. È ovvio che una tecnica del genere risparmia al paziente interventi bioptici a cielo aperto, ben più traumatizzanti. I tumori delle regioni talamiche, ipotalamiche, pineale e mesencefalica sono quelli che più si giovano delle biopsie stereotassiche. Contemporaneamente si stanno mettendo a punto *tecniche stereotassiche di irradiazione endotumorale* per le neoplasie profonde non operabili, tecniche che avranno sicuramente ulteriori sviluppi e che attualmente consistono nell'inseminazione endotumorale di semi di iodio-135 e iridio-192.

L'uso di meccanismi sofisticati di diagnostica per immagini intraoperatoria e l'impiego dei potenziali evocati intraoperatori non potranno che favorire ulteriori sviluppi della n. s.

Bibliografia
Gildenberg P. L., *Functional Neurosurgery*, in Schmideck H. H., Sweet W. H. eds., *Operative Neurosurgical Techniques*, 1982, Grune & Stratton, New York.
Kelly P. J. *et al.*, *Mayo Clin. Proc.*, 1985, **60**, 223.
Lunsford L. D., Maroon J. C., *CT Localization and Biopsy of Intracranial Lesions*, in Schmideck H. H., Sweet W. H. eds., *Operative Neurosurgical Techniques*, 1982, Grune & Stratton, New York.
Siegfried J., Hood T., *Adv. Techn. Standards Neurosurg.*, 1983, **10**, 20.

ALFREDO POMPILI

STEREOTIPIE

F. *stéréotypies.* - I. *stereotypies.* - T. *Stereotypien.* - S. *estereotipias.*

Per *stereotipia* si intende la ripetizione di determinati movimenti: oscillazioni della testa e del tronco, grattamento, chiusura ritmica degli occhi, saluto militare, gesti che ricordano attività professionali, gesti di scongiuro, etc. Accanto alle s. motorie vi sono delle s. della scrittura, come la ripetizione della stessa parola, della stessa frase o di sequenze di numeri; vi sono anche s. musicali, come la ripetizione continua di un certo motivo. Le s. di postura sono quelle che si riferiscono a certi atteggiamenti che il soggetto assume e che mantiene anche molto a lungo, come, per es., stare con le braccia allargate o con le gambe un po' piegate.

Le s. a volte hanno un significato palese, ad es. di scongiuro (che le avvicina ai cerimoniali dei soggetti ossessivi o alle lamentele reiterate dei depressi ansiosi gravi), o simbolico (interpretabile in chiave psicoanalitica); altre volte sembrano qualcosa che esce fuori dalla sequenza coerente dei pensieri e degli atti del soggetto.

Sul piano speculativo, in certi casi potrebbero essere messe in rapporto con il tempo interiore o con una difesa verso l'*overinclusion* (incapacità a mantenere dei confini concettuali).

Le s. generalmente fanno parte del quadro della catatonia (v.), gruppo di sintomi che si riferisce alla schizofrenia, anche se possono essere osservate in casi di insufficienza mentale grave e di demenza. L'inquadramento nella schizofrenia rispecchia l'origine storica del termine (che deriva dal linguaggio tipografico); esso fu infatti usato da Kahlbaum per definire certi aspetti della sindrome motoria della catatonia.

Col mutare della cura e dell'assistenza dei pazienti psichiatrici questi disturbi sono divenuti di più rara osservazione. Nelle forme più gravi erano da collegare alla vita manicomiale.

Degno di interesse è che in certi casi, paradossalmente, l'ordinare al paziente di compiere quei movimenti che egli già esegue spontaneamente li fa cessare, almeno temporaneamente (prescrizione del sintomo). Anche sul piano biologico si osserva l'effetto paradossale di farmaci come i butirrofenoni, notoriamente attivi nella schizofrenia e in grado di far cessare le s., i quali provocano in certi casi un disturbo, l'*acatisia* (per es., alzarsi dalla sedia, muovere alcuni passi o rimanere in piedi e poi risedersi), che può essere avvicinato alle s. (v. ACATISIA).

PIERO DE GIACOMO

STERILITÀ

F. *stérilité.* - I. *infertility; sterility.* - T. *Sterilität; Sterilitas; Unfruchtbarkeit.* - S. *esterilidad.*

SOMMARIO

INTRODUZIONE

Molte coppie cominciano ansiosamente a interrogarsi sulla propria fertilità dopo pochi mesi di rapporti sessuali «liberi» non esitati in un concepimento; molti medici, fedeli a una classica impostazione (OMS, 1975), ritengono che, per poter parlare di sterilità, il periodo di osservazione debba durare almeno 2 anni. A noi sembra che la s. possa essere correttamente definita come la mancanza di concepimento dopo almeno 1 anno di rapporti sessuali «liberi». Studi accurati condotti nel Regno Unito e negli U.S.A. concordano nell'indicare che oltre il 90% delle coppie desiderose di un figlio ottiene la gravidanza entro 1 anno; tale percentuale sale al 96% dopo 2 anni.

La s., almeno nella donna, va nettamente distinta dall'*infertilità*, intesa come incapacità di condurre la gravidanza fino all'epoca di vitalità fetale; nell'uomo, in cui il concetto di aborto è ovviamente estraneo alla patologia della riproduzione, i due termini vengono largamente utilizzati come sinonimi.

Si distingue poi una s. primitiva, quando non si sia mai verificato il concepimento, da una s. secondaria, che fa seguito a uno o più concepimenti avvenuti precedentemente.

Digitized by Google

Secondo che, nell'ambito della coppia, il fattore etiologico della s. risieda prevalentemente o esclusivamente nel maschio o nella femmina o in entrambi, si distingue una s. maschile, una s. femminile e una s. di coppia.

La frequenza, e quindi l'impatto sociale, della s. risulta profondamente diversa da Paese a Paese e, talvolta, nell'ambito di una stessa Nazione. Gli studi demografici abitualmente valutano l'incidenza della s. con 2 diverse metodiche: *a*) la mancanza di prole alla fine della vita riproduttiva; *b*) l'assenza di recenti nascite o gravidanze. Utilizzando la prima metodica, le percentuali per i Paesi in via di sviluppo oscillano tra il 2 e il 3%, mentre per i Paesi industrializzati occidentali la percentuale sale fino all'8%, anche se comprensiva delle s. volontarie.

Nel maschio la *capacità potenziale fecondante* presuppone: *a*) la formazione di spermatozoi «efficienti» a livello della gonade; *b*) la normalità anatomofunzionale delle vie escretrici e delle ghiandole accessorie del tratto genitale; *c*) la capacità di deporre il seme in vagina.

Nella donna, presupposti della fertilità sono: *a*) la disponibilità ciclica a livello ovarico di un ovocita idoneo a essere fecondato; *b*) un «ambiente» ormonale adeguato alle fasi di fecondazione, trasporto e impianto in sede uterina dell'ovocita prima e del prodotto del concepimento poi; *c*) l'integrità anatomofunzionale delle tube e dell'utero; *d*) la capacità di ricevere in vagina il seme fecondante.

Il *sesso cromosomico* dell'embrione è stabilito al momento della fecondazione; la formula XY orienta lo sviluppo dei genitali in senso maschile, quella XX in senso femminile. Per ciò che concerne l'embriologia dell'apparato sessuale si rimanda a quanto detto altrove (v. GENITALE FEMMINILE APPARATO; GENITALE MASCHILE APPARATO).

Al momento della *pubertà*, in entrambi i sessi si verificano quelle modificazioni psicologiche, endocrine e somatiche che determinano: *a*) la comparsa dei caratteri sessuali secondari; *b*) il completamento della crescita scheletrica; *c*) l'acquisizione della capacità procreativa. Nell'uomo la normalità della spermatogenesi così come la secrezione degli androgeni testicolari sono sotto il controllo di un fine meccanismo endocrino che, fondamentalmente, presuppone la normale secrezione del *GnRH* (*Gonadotropin-Releasing Hormone*) a livello dell'area preottica mediale e del nucleo arcuato; il GnRH raggiunge l'ipofisi mediante il sistema portale dell'arteria ipofisaria superiore, modulando la produzione delle gonadotropine. Lo stimolo fisiologico del GnRH determina sia direttamente (FSH: *Follicle-Stimulating Hormone*) che indirettamente (LH: *Luteinizing Hormone* → testosterone) la normale spermatogenesi, l'attività funzionale delle ghiandole accessorie, l'atteggiamento sessuale. GnRH e gonadotropine (FSH, LH) sono ugualmente coinvolti, nella donna, nel controllo della funzione riproduttiva; qui, però, attraverso un complesso sistema di *feedback* coinvolgente anche gli ormoni di origine gonadica, si instaura un quadro incretivo tipicamente ciclico che si sottende alla ben nota ciclicità mestruale.

Una normale *attività sessuale* in entrambi i sessi è influenzata da fattori psicologici, nervosi, endocrini e vascolari. Nell'uomo l'erezione (v.) è determinata dall'accumulo di sangue nei corpi cavernosi e nel corpo spongioso; eccitazioni fisiche e/o psichiche (mediante una modulazione di centri corticali, sottocorticali e bulbari) stimolano i centri parasimpatici vasodilatatori e inibiscono i centri simpatici vasocostrittori. L'eiaculazione (v.), il cui controllo è solo in parte volontario, può essere divisa in una fase di contrazione peristaltica del tratto genitourinario e in una fase di contrazione dei muscoli ischiobulbocavernosi: così possono essere deposti in vagina spermatozoi maturati anatomicamente nel testicolo, funzionalmente nell'epididimo, e diluiti nel *medium* più idoneo fornito dalle secrezioni delle ghiandole accessorie.

STERILITÀ MASCHILE

Etiopatogenesi

Tutti i fattori genetici, anatomici, nervosi, endocrinologici, vascolari, traumatici, infettivi, immunologici, metabolici, radianti, farmacologici e psicologici, che interferiscono negativamente con il normale sviluppo e con l'attività fisiologica del sistema genitale maschile possono determinare una diminuzione della capacità potenziale fecondante, sino alla s.

L'*ermafroditismo vero* è caratterizzato dalla presenza di tessuto ovarico e testicolare (*ovotestis*) nella stessa gonade o in gonadi separate, mentre il cariotipo può essere XX o XY o un mosaicismo. I genitali esterni presentano ampia variabilità e, se l'aspetto è maschile, sono frequenti ipospadia, incompleta fusione labioscrotale e criptorchidismo. Alla pubertà può verificarsi l'ovulazione mentre la spermatogenesi è del tutto improbabile; anche se sono stati descritti casi di fertilità in soggetti ermafroditi, la situazione è normalmente da considerarsi causa di s. (v. anche: ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO).

Quale *disordine del sesso fenotipico*, lo pseudoermafroditismo è caratterizzato da un cariotipo XY e da un testicolo differenziato, mentre i genitali esterni e interni mostrano una incompleta virilizzazione. Le cause principali sono da riferirsi a errori nella sintesi del testosterone o a ipoplasia delle cellule di Leydig, oppure ad alterazioni del metabolismo periferico degli androgeni. Un caso particolare è dato dalla sindrome della femminilizzazione testicolare, dovuta a una resistenza completa degli organi bersaglio agli androgeni, per mutazione di un gene localizzato sul cromosoma X. I genitali esterni sono femminili, ma la vagina è a fondo cieco e non esistono i dotti genitali interni; i testicoli sono nell'addome o nel canale inguinale o nelle grandi labbra. Ovviamente vi è s.

Tipica forma di s. dovuta a *disordini del sesso cromosomico* è la sindrome di Klinefelter (v. KLINEFELTER, SINDROME DI), in cui nel cariotipo si repertano 2 o più cromosomi X o un mosaicismo XY-XXY. Clinicamente sono caratteristici: l'aspetto eunucoide, l'alta statura, la ginecomastia e l'ipotrofia dei testicoli, che sono di consistenza aumentata. Istologicamente si riscontrano scleroialinosi tubulare e iperplasia leydigiana pseudoadenomatosa. È presente quasi sempre azoospermia, e solo in casi di una linea cellulare normale in un mosaicismo, si possono formare spermatozoi; è il cosiddetto, e rarissimo, «Klinefelter fertile». La sindrome del maschio XX è considerata una variante della sindrome di Klinefelter, e si associa ad azoospermia.

Quale esempio tipico dei *disordini del sesso gonadico* (a normale cariotipo XY) vanno segnalate la disgenesia gonadica pura (v. GONADICHE DISGENESIE), nella quale manca ogni segno di attività gonadica durante la vita embrionale; e la sindrome da agenesia testicolare (o sindrome dei testicoli scomparsi) dovuta a un riassorbimento dei testicoli in epoca successiva allo sviluppo genitale. Nella *sindrome a sole cellule del Sertoli*, accanto a un cariotipo normale, si osserva istologicamente l'assenza di elementi della linea spermatogenetica (fig. 1, col. 1173).

In queste forme è sempre presente s.

La fertilità potenziale è negativamente influenzata anche da *malformazioni congenite* dell'apparato genitale, riguardanti il prepuzio, il pene, l'uretra, le vie escretrici e

la discesa dei testicoli. In particolare segnaliamo: la torsione del pene, le recurvazioni dovute ad aplasia della faccia inferiore, e il micropene; l'ipospadia; l'agenesia dei dotti eiaculatori o dei deferenti e l'aplasia delle vescicole seminali. Va segnalata, per la sua importanza e frequenza, la sindrome del testicolo maldisceso. Il termine *criptorchidismo* (v.) indica un'anomala discesa lungo il tragitto fisiologico; con il termine *ectopia testicolare* si intende una posizione anomala, al di fuori del normale percorso. La ritenzione bilaterale produce di solito azoospermia, quella monolaterale dispermia. Istologicamente si osserva una riduzione del diametro tubulare con riduzione degli spermatogoni, e quindi progressiva sclerosi peritubulare sino a una ialinizzazione tubulare, tanto più completa quanto più tardiva sia stata la correzione medica o chirurgica.

Data l'importanza dello stimolo ormonale, un *deficit di gonadotropine* può determinare ipogonadismo con infertilità. Nel panipopituitarismo il deficit delle gonadotropine è associato a quello degli altri ormoni ipofisari e l'ipogonadismo si inserisce nel quadro della malattia che ha determinato la patologia. Il deficit isolato delle gonadotropine è invece dovuto a ridotta o assente produzione di GnRH; nell'80% dei casi si associa ad anosmia o iposmia, venendosi a definire così la sindrome di Kallmann. Sono stati descritti anche deficit di solo FSH o di solo LH: in questo caso si possono riscontrare spermatozoi nell'eiaculato, cosicché si può parlare della "sindrome dell'eunuco fertile". Non è ancora noto, invece, l'effettivo ruolo dell'*iperprolattinemia* che si può talora osservare in alcuni pazienti dispermici; sicuramente il prolattinoma secernente determina deficit della potenza sessuale e infertilità.

Altre *disfunzioni endocrine* possono associarsi con la s. Nell'ipertiroidismo può riscontrarsi dispermia, probabilmente per l'aumentata trasformazione periferica del testosterone in estradiolo; nell'ipotiroidismo, a un deficit della *libido* si accompagna dispermia, probabilmente legata a carenza periferica degli effetti degli ormoni tiroidei, soprattutto per quanto riguarda la risposta del testicolo alle gonadotropine. Nell'iposurrenalismo predomina la grave compromissione della potenza sessuale; nella sindrome di Cushing è di frequente riscontro la compromissione della spermatogenesi, attribuita a inibizione da parte del cortisolo in eccesso sia dell'FSH che dell'LH.

Nei pazienti affetti da *cirrosi epatica* si verifica aumento dell'estradiolo e riduzione della secrezione del testosterone, ed è presente ridotta increzione gonadotropinica. Clinicamente si osserva deficit della capacità sessuale e diminuzione della fertilità.

Nei pazienti con *diabete mellito*, a livello testicolare vi sono lesioni sia dei piccoli vasi arteriosi, con aspetto sclerotico, che della linea spermatogenetica; nei casi più avanzati si può arrivare a una sclerosi tubulare. I danni delle arteriole testicolari sono osservabili anche nell'*ipertensione arteriosa*.

Il *varicocele* (in caso di varicocele monolaterale, anche nel testicolo controlaterale) è in grado di causare varie alterazioni istologiche caratterizzate da ipospermatogenesi, arresto maturativo, ispessimento della parete tubulare, e da cellule di Leydig che presentano contemporaneamente segni d'immaturità, di aumentata attività e di rapido esaurimento. Si associano quadri variabili di dispermia e diminuzione della fertilità.

L'esposizione alle *radiazioni* provoca lesioni a carico delle cellule germinali che, oltre un certo livello, sono irreversibili. Istologicamente si osserva degenerazione e quindi necrosi delle cellule della linea germinativa; nei casi più gravi, nei tubuli sono presenti solo cellule del Sertoli e la parete appare ispessita, potendosi arrivare, con il passare del tempo, alla scleroialinosi tubulare. Le cellule di Leydig sono più refrattarie, e i livelli plasmatici di LH e di testosterone sono nella norma.

Lesioni simili si verificano anche in pazienti trattati a lungo con *farmaci antiblastici*. Ma è necessario ricordare che numerose *sostanze chimiche* possono influire negativamente sulla spermatogenesi. Per l'uso frequente segnaliamo la nitrofurantoina, che ha azione negativa sulla sintesi proteica e sul metabolismo dei glicidi a livello degli spermatogoni e degli spermatociti primari, e la cimetidina, che si lega ai recettori citoplasmatici impedendo il trasferimento al nucleo del complesso recettore-diidrotestosterone.

Anche altre sostanze, quali l'alcol, la nicotina, la marijuana e i barbiturici, attraverso vari meccanismi e con sensibilità diversa da individuo a individuo, possono determinare non solo disturbi della potenza sessuale, ma anche gradi più o meno marcati di dispermia, sino alla s.

Le *infezioni* dell'apparato genitale rappresentano una patologia estremamente frequente, soprattutto nel campo delle malattie trasmesse sessualmente e possono compromettere, anche irreversibilmente, la fertilità. Le balanopostiti sono spesso dovute alla presenza di una fimosi, ma possono a loro volta essere causa di fimosi cicatriziali e provocare una stenosi del meato uretrale esterno con difficoltà di penetrazione vaginale e incompetenza eiaculatoria. Le uretriti sono tipicamente causate da un'infezione gonococcica e, con sempre crescente frequenza, da altri agenti patogeni, quali la clamidia, il micoplasma, il virus erpetico, la *Candida albicans*, il *Trichomonas*; nelle forme croniche, spesso complicate da prostatovescicolite e, molto più raramente, da epididimite e orchite, si verifica dispermia e, qualora si determini stenosi uretrale, si osserva incompetenza eiaculatoria.

La prostatite e la prostatovescicolite sono tra le malattie più comuni del tratto genitale e, secondo alcuni AA., rappresenterebbero, sia nella forma batterica che in quella abatterica, una volta cronicizzatesi, in maniera anche clinicamente silente, la causa più frequente di dispermia. La deferentite può esitare in una stenosi, sia bilateralmente che monolateralmente, e impedire il trasporto all'esterno degli spermatozoi. L'epididimite assume particolare importanza non solo perché un'ostruzione postinfiammatoria blocca il passaggio degli spermatozoi, ma anche perché un epididimo pervio, ma compromesso funzionalmente, impedisce la normale maturazione dello spermatozoo, il quale, se pur eiaculato, non è idoneo a progredire lungo il tratto genitale femminile e a fecondare l'ovulo. L'orchite, infine, può portare a una atrofia completa del parenchima testicolare con deficit sia della funzione androgenica che di quella spermatogenica, sino a un grave ipogonadismo se la patologia è bilaterale. Particolarmente importante per la sua frequenza è l'orchite postparotitica. In fase acuta è presente un edema interstiziale associato a infiltrazione di elementi mononucleati e neutrofili, mentre all'interno dei tubuli si osservano fenomeni degenerativi delle cellule germinali fino alla necrosi; l'atrofia postorchitica è caratterizzata da scleroialinosi tubulare mentre le cellule di Leydig rimangono generalmente indenni.

La *patologia traumatica*, non solo nelle sue forme violente con distruzione acuta del parenchima testicolare, deve sempre essere tenuta presente. In effetti, anche microtraumi prolungati nel tempo durante attività lavorative quali la guida di autoveicoli e in attività sportive quali il ciclismo e il motociclismo, possono determinare infertilità

attraverso lesioni caratterizzate da edema interstiziale con infiltrati infiammatori, ispessimento delle pareti tubulari e alterazione delle cellule della linea spermatogenetica.

Una forma particolare di s. è quella dovuta a *cause immunologiche*. In effetti, la possibilità di una risposta immune verso gli spermatozoi è conosciuta già dalla fine del secolo scorso; ed è oggi chiaramente dimostrata l'insorgenza sperimentale, sia nell'animale che nell'uomo, di un'orchite autoimmune. Durante il periodo di riconoscimento del *self* da parte del sistema immunocompetente, gli antigeni espressi sulla superficie degli spermatozoi non sono presenti; dopo lo sviluppo puberale, un aumentato riassorbimento di antigeni nemaspermici (come si può tipicamente verificare per processi infiammatori o traumatici od ostruttivi delle vie genitali) può innescare il meccanismo di autoimmunità. A parte, quindi, la s. da orchite autoimmune, la sintesi di autoanticorpi antispermatozoi può determinare una riduzione della capacità potenziale fecondante, sino alla s. In effetti, gli spermatozoi ricoperti da autoanticorpi sono limitati nella loro capacità funzionale perché: 1) possono essere agglutinati (anticorpi agglutinanti), immobilizzati (anticorpi immobilizzanti) o alterati nella loro struttura (anticorpi citotossici); 2) difficilmente riescono a superare il muco cervicale per un meccanismo di «blocco» a livello dei filamenti glicoproteici; 3) più facilmente vengono attaccati dalle cellule fagocitarie presenti nel tratto genitale femminile; 4) possono avere una diminuita capacità di penetrare l'ovulo, per un'alterazione della reazione acrosomale.

Infine, rimandando per un'ampia trattazione alla voce IMPOTENZA (VII, 1692), una s. maschile particolare è dovuta all'incapacità di deporre il seme in vagina. A parte l'importantissima patologia specificamente psicologica e i gravi ipogonadismi, un'impotenza organica può riconoscere vari momenti patogenetici. Particolarmente temibili le malattie neurologiche quali: 1) lesioni del lobo temporale o del midollo spinale; 2) lesioni dei nervi erettori susseguenti a prostatectomia o cistectomia; 3) lesioni delle vie sensitive che si verificano nella polinevrite alcolica o nel diabete. Cause vascolari possono determinare una riduzione della pressione arteriosa peniena, e questo non solo per ostruzione del tratto aortoiliaco (sindrome di Leriche) o per furto di sangue dalle pudende verso le arterie muscolari dei glutei e delle cosce, ma anche per incapacità ad adattare l'afflusso arterioso nei corpi cavernosi. Tra i trattamenti farmacologici ricordiamo che: 1) gli antidepressivi triciclici hanno un'azione parasimpaticolitica periferica; 2) la cimetidina, la metoclopramide e la metildopa determinano iperprolattinemia; 3) lo spironolattone e gli alcaloidi dell'oppio hanno azione antiandrogena. Infine l'eiaculazione retrograda è di osservazione relativamente frequente nei pazienti diabetici e nei soggetti sottoposti a interventi chirurgici sul collo vescicale, ed è dovuta a inefficienza dello sfintere vescicale interno, per cui l'eiaculato refluisce in vescica.

Diagnosi

L'approccio diagnostico al paziente infertile si basa sui classici pilastri dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e delle indagini di laboratorio.

L'anamnesi dovrà assolutamente indagare: 1) eventuali patologie familiari, con particolare riguardo per le patologie genetiche e metaboliche; 2) caratteristiche dei genitali alla nascita; 3) sviluppo puberale; 4) tipo di attività sessuale e caratteristiche dell'erezione e della eiaculazione; 5) attività lavorative e pratiche sportive; 6) patologie pregresse o associate, con particolare riferimento a processi traumatici e infiammatori dei genitali; 7) abitudini alimentari e uso di tabacco e alcolici; 8) assunzione di farmaci o di droghe.

L'esame obiettivo deve dapprima riguardare l'intero organismo; quindi si focalizzerà l'attenzione sull'apparato genitale. Si osservano il pene e i caratteri sessuali secondari; si controllano i testicoli, gli epididimi, i deferenti sino all'orifizio inguinale esterno; si ricerca la presenza di varicocele; mediante l'esplorazione rettale si controlla la situazione prostatovescicolare.

Si passa quindi alle indagini di laboratorio. L'esame fondamentale è indubbiamente lo spermiogramma (per completezza, v. SPERMA).

Va qui sottolineato che uno studio accurato dell'eiaculato non deve essere limitato a quelli che restano comunque i dati «principe», e cioè il numero, la motilità e la morfologia degli spermatozoi. Infatti lo studio biochimico del plasma seminale permette di valutare la risposta fisiologica delle ghiandole accessorie del tratto genitale allo stimolo androgenico e la situazione di canalizzazione delle vie escretrici. Lo studio biochimico dello spermatozoo fornisce indicazioni sullo stato di integrità biomolecolare della membrana o su eventuali errori maturativi durante il processo spermatogenetico. Lo studio morfologico e colturale indirizza nella diagnosi di uno stato infiammatorio, anche se clinicamente silente. I test immunologici (eseguiti parallelamente nel siero di sangue e nel plasma seminale) confermano l'eventuale presenza di autoanticorpi antispermatozoo.

Infine è possibile valutare la funzione degli spermatozoi mediante: 1) test di migrazione nemaspermica nel muco cervicale (di donna, di vacca, artificiale); 2) test di penetrazione in uova di criceto (*hamster test*).

Lo studio endocrinologico è imperniato su alcuni dosaggi e test ormai standardizzati. Per quanto riguarda le gonadotropine, alti valori di FSH sono indicativi di un'alterazione della linea spermatogenetica; alti valori di LH sottolineano una carenza primitiva di testosterone da parte delle cellule di Leydig, ma sono riscontrabili anche in presenza di un'alterata spermatogenesi. Un elevato valore di prolattina è particolarmente significativo, perché può far sospettare un adenoma prolattinosecernente.

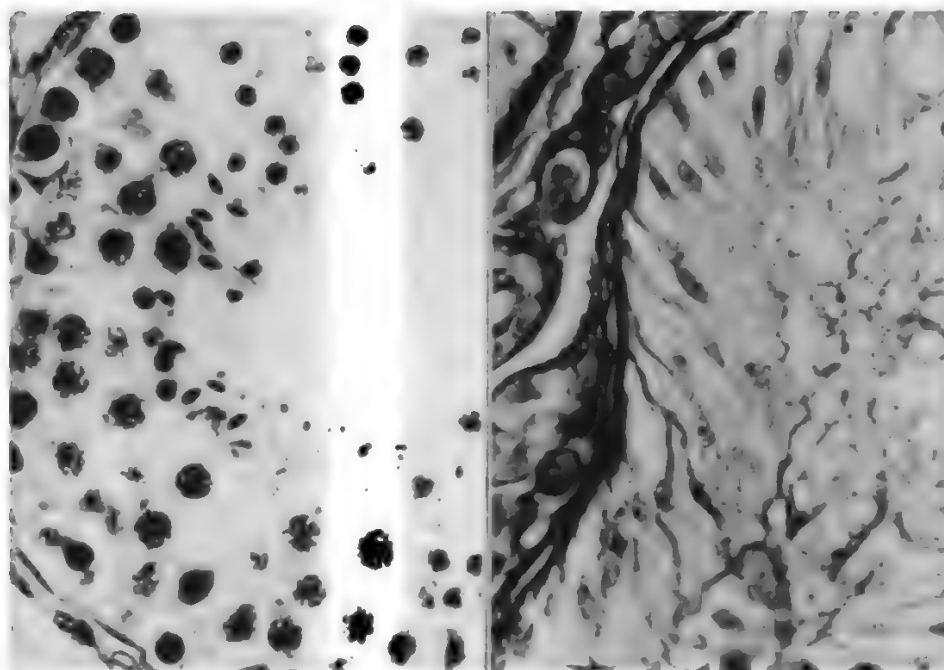
Recentemente sono stati messi a punto metodi specifici per saggiare direttamente l'attività biologica delle gonadotropine. Il test al GnRH valuta la riserva ipofisaria di gonadotropine; il test al clomifene l'integrità dell'asse ipotalamo-ipofisi. Il dosaggio del testosterone fornisce indicazioni sulla componente androgena testicolare, mentre il test di stimolo con hCG (*human Chorionic Gonadotropin*) valuta la funzione delle cellule di Leydig. Infatti il netto aumento del testosterone dopo lo stimolo è presente nei soggetti normali, nei soggetti con pubertà ritardata e nei pazienti ipogonadici ipogonadotropinici. Il test di stimolo con hCG è anche fondamentale per differenziare il criptorchidismo bilaterale (aumento del testosterone) dall'anorchia (mancato aumento). Ovviamente, la patologia associata e l'esame clinico indirizzeranno verso lo studio di altre ghiandole, quali la tiroide e il surrene.

Il completamento diagnostico presuppone ulteriori indagini di tipo non invasivo e invasivo.

La teletermografia scrotale è indicata principalmente per la diagnosi di varicocele (v. TERMOGRAFIA).

La flussimetria Doppler permette di differenziare con precisione l'orchiepididimite acuta (iperafflusso) dalla torsione del funicolo (stasi venosa) e di studiare il reflusso venoso nel varicocele; inoltre è fondamentale per la valutazione della vascolarizzazione del pene.

L'ecotomografia scrotale a immersione fornisce imma-

Fig. 1. *A sinistra*: normale aspetto istologico del testicolo adulto. *A destra*: aspetto istologico in un caso di azoospermia da assenza di cellule della linea spermatogenetica (*Sertoli cells only syndrome*). (*Per gentile concessione del Prof. G. Spera*).

gini di estrema precisione del testicolo e dell'epididimo, ed evidenzia le raccolte liquide intrascrotali.

L'ecografia mediante sonda transrettale è indicata per lo studio della patologia prostatica e vescicolare.

La biopsia testicolare è l'esame cardine nelle azoospermie (fig. 1) e nelle gravi oligozoospermie (ovviamente superflua solo in caso di ipotrofia testicolare con alti valori di FSH), in presenza di teratozoospermia, e nel pregresso criptorchidismo monolaterale con grave oligozoospermia (nel testicolo controlaterale). Solo con questa tecnica, infatti, è possibile avere tutte le informazioni morfofunzionali sulla linea spermatogenetica, sulle cellule di Leydig e sullo spazio intertubuloleydigiano; nonché una prognosi di reversibilità o di irreversibilità, ad es. scleroialinosi tubulare o aplasia germinale.

La deferentovescicolografia evidenzia i deferenti, le ampolle deferenziali, le vescicole seminali e i dotti eiaculatori, dimostrandone le eventuali anormalità o impervietà.

La flebografia delle vene spermatiche visualizza i vasi venosi che drenano i plessi pampiniformi ed è indicata nella valutazione preoperatoria del varicocele (secondo alcuni AA.) o nello studio delle recidive (secondo la maggior parte degli AA.).

Mediante l'uretrocistoscopia con uretrocistografia è possibile dimostrare le stenosi e le malformazioni dell'uretra, nonché esiti di precedenti interventi sulla prostata o sull'uretra in grado di determinare disturbi dell'eiaculazione.

La cavernosografia, infine, valuta lo sviluppo dei corpi cavernosi, eventuali lesioni o incurvamenti, e il drenaggio venoso.

Terapia

Solo una diagnosi accurata delle cause della infertilità maschile permette di porre una precisa prognosi e di instaurare, se possibile, la corretta terapia.

Sono purtroppo s. incurabili quelle dovute a disordini del sesso cromosomico (ad es. la sindrome di Klinefelter), del sesso gonadico (ad es., la disgenesia gonadica pura) e del sesso fenotipico; così come le gravi alterazioni della spermatogenesi con ispessimento acellulare della parete tubulare ed elevati livelli di FSH, l'aplasia germinale, l'atrofia postorchitica e le gravi malformazioni congenite del tratto genitale.

La terapia ormonale deve essere prescritta solo se effettivamente necessaria, e non usata quale stimolo «aspecifico» della spermatogenesi e delle cellule di Leydig. In caso di s. da ipogonadismo ipergonadotropo, la terapia sostitutiva con androgeni è finalizzata solo a una soddisfacente attività sessuale. Nella s. da ipogonadismo ipogonadotropo la terapia per l'induzione e il mantenimento della spermatogenesi, spesso con risultati tanto più soddisfacenti quanto più precoce è stato l'inizio del trattamento, si basa sulla somministrazione di hCG (4000-6000 U.I./settimana) e di hMG (*human Menopausal Gonadotropin*) (200-450 U.I./settimana); recentemente è stato messo a disposizione un composto purificato, l'urofollitropina, a esclusiva azione FSH (150-225 U.I./settimana). Mediante l'uso di microinfusori, ma la tecnica nell'uomo è ancora in fase sperimentale, è possibile ottenere picchi pulsatili di GnRH, rispettando quindi lo stimolo fisiologico sulle gonadotropine. Gli antiprolattinemici (bromocriptina, lisuride, metergolina) sono indicati nei pazienti con iperprolattinemia, mentre non hanno alcuna indicazione nei pazienti infertili con prolattina normale.

Infine, la terapia endocrinologica della patologia primitiva (ipo- o ipertiroidismo; ipo- o ipersurrenalismo) sarà la base del trattamento di un'infertilità conseguente alla malattia della ghiandola interessata.

L'approccio chirurgico è fondamentale, innanzitutto nella correzione delle malformazioni congenite dei genitali esterni e dell'uretra; la varicocelectomia è in grado di migliorare nettamente le caratteristiche seminologiche di un paziente dispermico. Inoltre, le recenti tecniche di microchirurgia rendono ora possibili interventi di ricanalizzazione funzionale, oltre che anatomica, delle vie genitali, mediante vasovasostomia ed epididimovasostomia; nonché di intervenire su alcune forme di impotenza mediante rivascolarizzazione dei corpi cavernosi. Infine, lo

Digitized by Google

sviluppo di protesi peniene tollerabili e prive di lesività ha consentito anche la terapia chirurgica dell'impotenza erettile irreversibile.

Il criptorchidismo deve essere risolto al massimo entro il 4°-5° anno di vita, periodo oltre il quale si instaurano progressivamente lesioni irreversibili. Il trattamento è chirurgico se: 1) si associa un'ernia inguinale; 2) sia già avvenuto lo sviluppo puberale; 3) la terapia medica non abbia dato risultati. La terapia medica si basa sull'uso di hCG o, secondo altri schemi più recenti, di GnRH. Nei pazienti adulti con criptorchidismo alto, qualora non fosse possibile riportare il testicolo nello scroto, data l'elevata possibilità di cancerizzazione, è preferibile l'asportazione del testicolo (chiaramente se l'alterazione è solo monolaterale).

Nelle forme di infertilità da infezioni, anche clinicamente silenti, il trattamento è basato sui chemioterapici e sugli antinfiammatori. Attenzione deve essere dedicata al trattamento degli stati dismetabolici e all'eliminazione dei fattori nocivi quali fumo, alcol, farmaci, etc.

Qualora siano presenti anticorpi antispermatozoo, bisogna sempre prima escludere (o eventualmente trattare preventivamente) tutti i fattori che possono innescare il meccanismo di autoimmunizzazione; soprattutto le flogosi croniche e le ostruzioni anche parziali e monolaterali. Qualora, invece, gli anticorpi abbiano valore patogenetico primitivo, la terapia si basa sull'uso di corticosteroidi: 1) ad alte dosi per breve periodo (ad es., 96 mg/*die* di metilprednisolone per 7 giorni); 2) a basse dosi per periodi prolungati (ad es., 8-16 mg/*die* di metilprednisolone per 4-6 mesi); 3) a basse dosi, ma precedute da un'azoospermia transitoria farmacologicamente indotta con alte dosi di testosterone, al fine di bloccare il riassorbimento antigenico.

Infine, tra i farmaci che vengono usati con maggiori risultati quale «terapia di supporto» della dispermia idiopatica, ricordiamo gli antiestrogeni (tamoxifene), gli androgeni (preferibilmente il mesterolone), l'arginina, la callicreina, la pentossifillina, la fosfatidilcolina, e le vitamine (soprattutto A, C ed E). Purtroppo i risultati sono estremamente variabili e soprattutto manca la possibilità di una valutazione preventiva, anche se teorica, prima del trattamento poiché non sono stati ancora standardizzati i criteri di selezione dei pazienti.

La prevenzione della s. rientra, come concetto di base, in un programma sociale generale di controllo della salute del cittadino, e in un'informazione sanitaria personalizzata. Nel maschio il primo controllo è al momento della nascita. L'osservazione di malformazioni anche lievi è fondamentale per decidere il momento più idoneo per la correzione chirurgica.

L'ipogonadismo ipogonadotropo va diagnosticato e trattato il più precocemente possibile, dato che oltre i 22-25 anni la risposta dell'epitelio germinativo si riduce drasticamente; non vi è invece alcun problema, quanto agli effetti positivi sulla capacità sessuale, inerenti alla terapia sostitutiva con androgeni.

Abbiamo già sottolineato l'importanza di una diagnosi e di una terapia precoci del criptorchidismo; non risolvere in tempo un criptorchidismo bilaterale significa lasciare instaurare una s. incurabile.

L'uso del vaccino antiparotite concorrerà a evitare l'orchite postparotitica. In caso di torsione del funicolo solo la diagnosi e la correzione chirurgica nelle primissime ore (al massimo 6-8!) permetteranno di salvare la gonade; qualora il testicolo si atrofizzi e si formino anticorpi antispermatozoo è utile l'asportazione della gonade atrofica.

Una accurata igiene personale e una più ampia educazione sessuale dovrebbero ridurre le malattie sessualmente trasmesse ed evitare s. secondarie. Così come una diminuzione di «fattori tossici», quali fumo, alcol in eccesso, droghe, farmaci usati spesso a sproposito per autoprescrizione, errori alimentari prolungati, oltre agli indubbi effetti favorevoli su tutto il fisico, eliminerebbe gli effetti negativi sulla spermatogenesi.

STERILITÀ FEMMINILE

Etiopatogenesi

Come già discusso per la s. maschile, numerosi fattori possono variamente interferire con la fertilità della donna.

La *mancanza di ovulazione*, tecnicamente definita «anovulatorietà cronica», è alla base del 10% circa di tutte le s. Anche se comune è l'elemento che determina, in ultima analisi, la s., numerose sono le condizioni patologiche che a esso portano. Si riconoscono, infatti, anovulatorietà croniche dovute a inappropriato funzionamento dei meccanismi di *feedback*, cioè dei segnali ormonali intercorrenti tra organi bersaglio (gonadi) e centri superiori di controllo. Questa situazione si verifica quando vi sia eccesso di produzione di androgeni o di estrogeni per cause funzionali (sindrome dell'ovaio policistico) e neoplastiche (tumori estrogeno/androgeno-secernenti).

Esistono, poi, anovulatorietà croniche legate a problemi endocrini concernenti il surrene (ipercorticosurrenalismi ACTH-dipendenti o indipendenti, morbo di Cushing) o la tiroide (iper- e ipotiroidismo). Ma soprattutto importanti sono le anovulatorietà di origine centrale, cioè quelle dovute a disfunzione del sistema diencefalo-ipotalamo-ipofisi. Rientrano in questo gruppo: *a*) tutte le amenorree psicogene in cui problemi psicosessuali o traumi socioambientali, spesso insorgenti intorno alla pubertà, influenzano negativamente i centri ipotalamici di sintesi e increzione del GnRH; *b*) le anoressie nervose, in cui un grave disordine psiconeuroendocrinologico, attraverso un'insufficiente stimolazione gonadotropinica, induce un blocco della funzione ovulatoria; *c*) le amenorree conseguenti a iperincrezione di prolattina per cause farmacologiche, per lesioni ipotalamoipofisarie (craniofaringiomi, gliomi, granulomi, sezioni chirurgiche o traumatiche del peduncolo ipofisario), per tumori ipofisari prolattinosecernenti (prolattinomi); *d*) gli ipopituitarismi primari (sindrome di Sheehan, sindrome della «sella vuota», sindrome di Kallmann). Vanno anche ricordate le condizioni di anovulatorietà legate a un deficit ovarico, come la menopausa precoce, in cui si assiste all'esaurimento anzitempo del patrimonio follicolare della gonade; come la sindrome dell'ovaio resistente, legata a probabili meccanismi patogenetici di tipo autoimmune; come le disgenesie gonadiche, la sindrome di Turner e le varianti a essa collegate, che sono il risultato di anomalie cromosomiche (45 XO, mosaicismi, anomalie strutturali del secondo cromosoma sessuale). Un tipo del tutto particolare di s. legata all'ovulazione è costituito dalla sindrome della luteinizzazione follicolare. Tale condizione è caratterizzata da un profilo endocrino ciclico del tutto regolare; tuttavia, per motivi non ancora ben chiariti ma probabilmente legati a variazioni del microambiente peritoneale, il follicolo non scoppia e l'ovocita non viene pertanto messo a disposizione di un'eventuale fecondazione.

Per una ampia trattazione della s. legata alla patologia disfunzionale dell'ovaio, v. OVAIO (XI, 496-527).

Al limite tra s. e infertilità è l'insufficienza luteinica, in cui, per abnorme maturazione follicolare, il corpo luteo risulta inadeguato nella sua attività steroidogenetica e

l'uovo, anche se fecondato, non trova nell'endometrio un habitat idoneo all'annidamento e alle successive prime fasi della gravidanza.

Nell'ambito della s. femminile il cosiddetto *fattore tubarico*, cioè la patologia a carico delle salpingi, estesa anche a comprendere le flogosi pelviche e gli esiti aderenziali che ne conseguono, rende conto della maggior parte dei casi, con percentuali oscillanti, secondo le aree geografiche e le popolazioni interessate, tra il 30 e il 40%.

È noto ormai da tempo che non solo la grossolana pervietà delle tube, ma anche l'integrità morfofunzionale dell'epitelio e della sottostante tunica muscolare sono fattori essenziali perché l'insieme dei processi legati alla fase iniziale del fenomeno riproduttivo possa aver luogo. Le condizioni patologiche che possono condurre a una s. di tipo tubarico sono essenzialmente le flogosi e, solo in casi eccezionali, le malformazioni. Per quanto riguarda i processi flogistici, l'interessamento mono- o bilaterale delle sole tube viene oggi considerato del tutto eccezionale; così le salpingiti vengono abitualmente ritenute parte integrante di un processo infiammatorio più o meno esteso all'intera pelvi e che prende pertanto il nome di *malattia infiammatoria pelvica*. Negli ultimi anni sono venute progressivamente cambiando la prevalenza e l'importanza dei diversi microrganismi responsabili delle flogosi genitopelviche. Così il *Mycobacterium tuberculosis*, responsabile in passato di una discreta parte delle salpingiti, è oggi chiamato in causa, almeno nei Paesi industrializzati occidentali, in non più del 5% dei casi. La *Neisseria gonorrhoeae*, forse l'agente etiologico più frequentemente associato in passato alle salpingiti, conserva anche oggi una grande importanza. Nuovi microrganismi trasmessi sessualmente sembrano oggi avere un'importanza predominante: il *Mycoplasma hominis, l'Ureaplasma urealyticum* e, soprattutto, la *Chlamydia trachomatis*. Batteri strettamente anaerobi, dei generi *Bacteroides, Clostridium, Peptococcus* e *Peptostreptococcus*, e anaerobi facoltativi (*Staphylococcus epidermidis*, *Sarcina*, etc.) possono causare salpingiti e infiammazione pelvica diffusa (PID) specialmente quando per pregresse infezioni, parti o aborti, o per interventi diagnosticoterapeutici (raschiamenti, biopsie endometriali, etc.), le salpingi siano particolarmente esposte alla colonizzazione da parte di tali microrganismi (v. anche: PELVIPERITONITI; OVAIO, *ovariti*).

È importante sottolineare che l'uso di dispositivi intrauterini (IUD), soprattutto nelle donne giovani, favorisce l'insorgenza di salpingiti e della malattia infiammatoria pelvica; il rischio stimato è mediamente calcolato intorno al 5% con punte fino al 10% e oltre per nulligravide di età inferiore ai 20 anni. Tutto ciò consiglia di limitare l'impiego degli IUD alle sole donne che abbiano già partorito e non siano più giovanissime. Dal punto di vista anatomopatologico, le salpingiti e la malattia infiammatoria pelvica possono portare a una serie di quadri di vario tipo e gravità, mono- o bilaterali (idrosalpingi per occlusioni distali del padiglione tubarico, stenosi e ostruzioni ampollari, istmiche o interstiziali, flogosi peritoneali con aderenze periannessiali), tutti importanti nella genesi della s. tubarica.

Le *malformazioni uterine* solo eccezionalmente possono essere causa di s.; più frequentemente esse ostacolano il normale andamento della gestazione e causano l'aborto. L'obliterazione totale o parziale della cavità uterina da parte di sinechie (sindrome di Asherman) come conseguenza di infezioni endometriali specifiche o aspecifiche, queste ultime più frequenti dopo parti, aborti o interventi endouterini (raschiamenti) troppo energici, è pure una causa di s.

Ma la parte dell'utero certamente più importante ai fini di un'eventuale s., escluse le tube, è il canale cervicale. L'esatta incidenza della s. causata da abnormi interazioni muco-spermatozoo in fase periovulatoria è difficilmente calcolabile, ma rende probabilmente conto del 10-15% di tutti i casi. Senza considerare i fattori immunologici che saranno trattati in seguito nell'ambito della s. di coppia, le possibili cause responsabili di una s. «cervicale» sono: *a*) i difetti anatomici (stenosi cervicale, varicosità endocervicali); *b*) le anomalie del muco cervicale (qualità o quantità insufficiente); *c*) le cerviciti.

L'*endometriosi* (v.) è da tempo nota come causa di s.; il 30-40% delle pazienti affette da endometriosi è sterile, mentre, tra le donne sterili, dal 6 al 15% risulta affetto da endometriosi. In passato molta importanza veniva attribuita alle gravi complicanze flogistiche peritoneali e agli esiti aderenziali pelvici; negli ultimi anni, partendo dall'osservazione che anche forme molto leggere di endometriosi hanno pesanti risvolti sulla fertilità, molti AA. hanno cercato di spostare l'obiettivo sugli aspetti più intimamente biochimici, ormonali e immunologici della malattia.

Attualmente si ritiene dai più che l'endometriosi agisca con carattere di multifattorialità nel determinismo della s. I meccanismi principali chiamati in causa sono: *a*) aumento del contenuto in prostaglandine del fluido peritoneale, dovuto alla sintesi negli impianti eterotopici, ma anche alla reazione peritoneale causata dagli stessi impianti: come conseguenza si avrebbe, da un lato, un'alterata funzione ovarica, dall'altro un'alterata motilità tubarica; in particolare, la disfunzione ovarica può andare dalla completa anovulatorietà all'insufficienza luteinica o alla sindrome del follicolo luteinizzato, anche se quest'ultima sembra essere una causa piuttosto che una conseguenza dell'endometriosi; *b*) fenomeni di autoimmunità cellulomediata indotti dalla presenza prolungata in peritoneo di elementi endometriali e in grado di interferire col trasporto degli spermatozoi o con l'impianto del prodotto del concepimento.

Diagnosi

L'approccio diagnostico alla s. femminile ha inizio, ovviamente, con un'accurata raccolta dell'*anamnesi*, in particolare orientata ad acquisire informazioni sul menarca, sullo sviluppo dei caratteri sessuali, sulle caratteristiche dei cicli, sulla presenza di una sintomatologia ciclica riferibile all'ovulazione. Molta importanza deve anche essere data a tutte le notizie riguardanti possibili fatti flogistici con localizzazione pelvica, così come importante è il rilievo anamnestico di dismenorrea ribelle, magari associata a dispareunia, che suggerisce l'esistenza di un'endometriosi.

La *diagnosi* dell'anovulatorietà si basa, in linea di principio, sulla mancata evidenziazione dei diversi effetti indotti dal progesterone sui vari organi bersaglio: si tratta quindi, in generale, di una diagnosi indiretta. Negli ultimi anni, tuttavia, nuove acquisizioni tecnologiche (ecografia) hanno consentito di valutare direttamente l'evento ovulatorio e di riconoscerne pertanto la patologia. Il metodo più semplice e più largamente usato per la diagnosi di ovulazione consiste nella *misurazione della temperatura basale*, cioè di quella temperatura corporea interna misurata dopo almeno 6 h di riposo notturno. In condizioni fisiologiche la curva descritta dalla temperatura basale nell'arco di un ciclo mestruale è tipicamente bifasica: a una prima fase normotermica, corrispondente alla fase follicolare del ciclo ovarico, fa seguito una fase iperter-

mica (con un dislivello di circa 5/10 di grado) che ha inizio 48 h dopo il picco dell'LH e che dura per 12-16 giorni, fino alla comparsa della mestruazione successiva. Tale rialzo termico appare conseguenza di un'azione del progesterone sui centri ipotalamici termoregolatori.

L'avvento delle metodiche radioimmunologiche per il dosaggio degli ormoni ha consentito di confermare o escludere l'avvenuta ovulazione mediante la misurazione del progesterone nel siero durante la fase luteinica del ciclo. Uno o più dosaggi, meglio se effettuati sotto il controllo della temperatura basale, ci consentono, per valori mediamente tra i 10 e i 20 ng/ml e comunque al di sopra dei 5 ng/ml, di confermare l'ovulatorietà di un ciclo mestruale. Valori di progesterone sierico al di sotto dei 5 ng/ml, specie se associati a una curva della temperatura basale bifasica, ma con seconda fase breve o ipotermica, sono suggestivi di un'insufficienza funzionale del corpo luteo.

La biopsia dell'endometrio, da effettuarsi 2 o 3 giorni prima della comparsa del flusso mestruale e tendente a evidenziare sull'endometrio stesso gli effetti maturativi indotti dal progesterone (endometrio secretivo), non è da considerare indagine di routine per la diagnostica della ovulazione, ma piuttosto elemento importante di conferma nei casi di insufficienza luteinica. In tali casi, infatti, l'endometrio presenta un ritardo maturativo superiore a 2 giorni rispetto al giorno del ciclo nel quale il prelievo è stato effettuato.

Negli ultimi anni particolare impulso allo studio della dinamica ovarica è venuto dall'impiego degli ultrasuoni (*ecografia*); tale metodica non solo consente di confermare la diagnosi di ovulazione, ma permette anche di individuare, se in mani esperte, una sindrome da luteinizzazione follicolare (mancato scoppio del follicolo). Essa, inoltre, risulta insostituibile nel monitoraggio del ciclo ovarico durante terapie di stimolo tendenti a indurre la ovulazione in pazienti affette da anovulatorietà cronica.

Nella diagnosi etiologica dell'anovulatorietà cronica hanno importanza i dosaggi sierici della prolattina (iperprolattinemie), delle gonadotropine FSH e LH (amenorree ipogonadotrope, amenorree ipergonadotrope, alterato rapporto FSH/LH), degli androgeni di provenienza prevalentemente ovarica (testosterone, androstenedione) e surrenalica (deidroepiandrosterone solfato).

Sempre nella diagnosi etiologica dell'anovulatorietà cronica rientrano alcuni esami complementari come la radiografia del cranio con studio della regione sellare, la T.A.C. con mezzo di contrasto per lo studio dell'ipofisi e la misurazione del campo visivo per l'individuazione di eventuali compressioni provocate sul chiasma ottico da tumori ipofisari a estrinsecazione soprasellare.

Nella diagnosi di una patologia tubarica come fattore etiologico della s. alcuni elementi anamnestici (aborto settico, interruzione volontaria di gravidanza, gravidanza ectopica, uso di dispositivi intrauterini) possono opportunamente orientare il medico. La conferma, tuttavia, non può che essere strumentale.

L'insufflazione uterotubarica con CO_2 (test di Rubin) ha avuto in passato notevole diffusione per la possibilità di esecuzione in ambiente ambulatoriale e per la sua ripetibilità. Essa utilizza un sistema di occlusione cervicale a depressione e una cannula intracervicale attraverso cui l'anidride carbonica viene sospinta nell'utero prima e successivamente nelle tube; su di un nastro scorrevole viene tracciato il grafico della pressione del gas in mmHg al flusso costante. In condizioni normali, il flusso di gas sale a pressioni di circa 100 mmHg (pressione di apertura delle tube) per poi discendere bruscamente a 70-80 mmHg, mantenendosi su tali livelli con caratteristiche oscillazioni peristaltiche. L'auscultazione sui quadranti addominali inferiori consente di apprezzare la turbolenza causata dal passaggio del gas attraverso le fimbrie; infine, alla conclusione del test, quando la paziente assume la posizione eretta, il gas introdotto nella cavità peritoneale si raccoglie al di sotto del diaframma e, per stimolazione del nervo frenico, produce dolore alla spalla (omalgia), generalmente a destra, talora bilateralmente.

Il test di Rubin è oggi scarsamente utilizzato a motivo dei numerosi falsi positivi secondari a spasmo tubarico indotto dal passaggio della CO_2.

Fig. 2. Isterosalpingografia: mancata opacizzazione delle tube.

Nella routine clinica *l'isterosalpingografia* (v.) ha completamente sostituito il test di Rubin nello *screening* della pervietà tubarica. L'esame viene eseguito 3-6 giorni dopo la cessazione del flusso mestruale e comunque sempre in periodo preovulatorio. Previa occlusione cervicale, viene iniettato un mezzo di contrasto iodato idrosolubile o liposolubile che visualizza in successione il canale cervicale, la cavità uterina, le salpingi. L'esame viene eseguito con amplificatore di brillanza e 3-4 radiogrammi sono in genere sufficienti a documentare la situazione (fig. 2). Particolarmente importanti sono i radiogrammi che mostrano la fuoriuscita dalle tube di gocce di mezzo di contrasto miste a fluido peritoneale, così come i radiogrammi scattati a distanza di 2-24 h che documentano l'avvenuto spandimento del contrasto in cavità peritoneale o, in alternativa, l'imprigionamento in sacche aderenziali periannessiali o in idrosalpingi. Si discute tutt'ora se sia preferibile usare un mezzo di contrasto idrosolubile o liposolubile; quest'ultimo in passato è stato infatti ritenuto responsabile di gravi episodi di embolizzazione secondari ad accidentali stravasi intraematici. L'evoluzione tecnologica mette oggi a disposizione del medico mezzi di con-

Digitized by Google

trasto idro- e liposolubili ugualmente sicuri e in grado di fornire immagini radiografiche chiare e dirimenti; tale polemica non ha quindi motivo alcuno di continuare.

Visto il rischio di determinare una diffusione ascendente di microrganismi patogeni o di riattivare processi infiammatori silenti ma non spenti, prima di eseguire una isterosalpingografia ogni cura deve essere posta nell'individuare eventuali infezioni genitali (esame obiettivo ginecologico, VES, conta dei globuli bianchi, striscio batterioscopico, tampone vaginale e cervicale con ricerca di *Chlamydia* e micoplasmi) e nel trattarle specificamente. Oltre che nella diagnostica del fattore tubarico l'isterosalpingografia fornisce un valido aiuto nello studio della cavità uterina, consentendo di evidenziare malformazioni, fibromiomi, polipi, sinechie, tutti elementi in grado di interferire variamente con la fertilità; essa, infine, documenta assai bene l'esistenza di un'eventuale incompetenza cervicoistmica, che, come è noto, è causa di aborti tardivi.

La *laparoscopia* (visualizzazione della cavità addominale attraverso la parete addominale) costituisce la procedura di elezione per la valutazione degli organi pelvici. In alcuni casi la culdoscopia (visualizzazione della cavità pelvica con accesso attraverso il fornice vaginale posteriore) viene eseguita in alternativa alla laparoscopia quando quest'ultima non sia praticabile (obesità di grado elevato, ripetuti pregressi interventi laparotomici).

Le indicazioni all'esecuzione della laparoscopia sono rappresentate da: *a*) storia o reperti clinici suggestivi di endometriosi; *b*) s. *sine causa* di durata superiore a 1 anno; *c*) storia di infezione puerperale, malattia infiammatoria pelvica, gravidanza ectopica, resezione ovarica, interventi sulle tube; *d*) valutazione preoperatoria in vista di microchirurgia tubarica. L'utilizzazione della laparoscopia nella diagnostica della s. non presenta in generale controindicazioni assolute. Previo pneumoperitoneo con CO_2 o con N_2O_2 si penetra in cavità con un trequarti che consente il successivo passaggio del laparoscopio vero e proprio. L'inserimento del «palpatore» a livello dei quadranti addominali inferiori e dell'isterometro di Sims in cavità uterina consente una migliore visualizzazione dei visceri pelvici. L'impiego del laparoscopio «operatore» («a tre vie») rende possibile l'esecuzione di alcune procedure chirurgiche utili al trattamento della s. (viscerolisi, resezione ovarica, folgorazione di impianti endometriosici).

Altra indagine endoscopica utile nell'approccio alla s. è l'*isteroscopia* (visualizzazione della cavità uterina) che consente di evidenziare malformazioni a carico dell'utero, sinechie e neoformazioni intracavitarie.

Il *post-coital test* (prelievo del muco cervicale in periodo preovulatorio dopo rapporto sessuale) fornisce importanti informazioni riguardo la recettività del canale cervicale nei confronti degli spermatozoi e la capacità di questi ultimi di penetrare nel muco cervicale e di sopravviverci. L'esame viene eseguito immediatamente prima dell'ovulazione, quando il muco, in condizioni normali, si presenta acquoso, chiaro, abbondante, filante, privo di cellule e con il caratteristico fenomeno della foglia di felce (*ferning*) all'osservazione microscopica. La paziente viene esaminata dopo 8 h dal rapporto sessuale; il muco aspirato mediante apposite cannule o pipette, è poi disposto su di un vetrino portaoggetto. La corretta valutazione del *post-coital test* richiede che vengano presi in esame una serie di fattori relativi al canale cervicale, al muco e agli spermatozoi. In particolare: della *portio* si valuterà il grado di apertura dell'orifizio uterino esterno; del muco cervicale si prenderanno in considerazione la quantità, le caratteristiche di limpidezza, filabilità e viscosità; all'esame microscopico si prenderà nota del grado di cellularità del muco e dell'eventuale fenomeno del *ferning*. Per quanto riguarda il numero e le caratteristiche di mobilità degli spermatozoi, la maggior parte degli AA. concorda nel ritenere che 15-20 spermatozoi per campo microscopico (400 ×) dotati di buona mobilità progressiva costituiscano la soglia della normalità (v. anche: SPERMA).

Terapia

La terapia della s. femminile deve, quando possibile, essere etiologica, cioè mirare a eliminarne o correggerne il fattore causale.

Per quanto concerne la s. su base anovulatoria esiste oggi una serie di presidi farmacologici in grado di ripristinare la normale ciclicità femminile. Così tutte le forme di anovulatorietà, oligovulatorietà e insufficienza luteinica da iperprolattinemia si giovano del trattamento con farmaci dopaminoagonisti (bromoergocriptina, lisuride). Tra gli antiestrogeni, composti non steroidei dotati di elevata affinità per i recettori per gli estrogeni, ma scarsamente attivi biologicamente in senso estrogenico e in grado, quindi, di stimolare la risposta ipotalamica in termini di increzione di GnRH, va innanzitutto citato il citrato di clomifene, che, a dosi di 50-150 mg/*die* per 5 giorni all'inizio della fase follicolare, risulta particolarmente efficace. Altri antiestrogeni meno usati ma ugualmente utili, sono il ciclofenile, l'epimestrolo, il tamoxifene. L'impiego di gonadotropine ipofisarie (FSH e LH simultaneamente, FSH purificato) in associazione con gonadotropina corionica umana (hCG) risulta particolarmente utile nel trattamento delle forme di anovulatorietà resistenti agli antiestrogeni. L'FSH e l'LH inducono lo sviluppo follicolare, l'hCG, con effetto LH-simile, scatena l'evento ovulatorio. Lo schema posologico deve essere, in questi casi, altamente personalizzato e tenere conto giorno per giorno della risposta ovarica, al fine di evitare la pericolosa sindrome da iperstimolazione dell'ovaio. Questa, nelle forme più lievi, si caratterizza per un aumento di volume delle ovaie, distensione addominale e aumento di peso; nei casi più gravi il quadro clinico è assai critico, con ascite, idrotorace, squilibrio elettrolitico, ipovolemia, ipotensione e oliguria. Le ovaie appaiono enormemente ingrandite con cisti follicolari multiple, edema stromale e numerosi corpi lutei. Alla base della patogenesi della sindrome vi è probabilmente l'iperincrezione di estrogeni, che induce, per il tramite delle prostaglandine, un aumento della permeabilità capillare a livello ovarico. Il trattamento è in generale medico e conservativo, con impiego di cortisonici, inibitori delle prostaglandine e albumina. Solo nei casi estremi l'intervento chirurgico appare necessario per la risoluzione della sindrome. È importante sottolineare che la sindrome da iperstimolazione dell'ovaio compare solo a seguito di somministrazione di hCG; essa, pertanto, può e deve essere prevenuta attraverso un accurato controllo della risposta ovarica alle gonadotropine mediante monitoraggio ecografico e ormonale (17-β-estradiolo).

Negli ultimi anni la disponibilità di GnRH e di sofisticate apparecchiature in grado di somministrare il *Releasing Hormone* per via e. v. con carattere di pulsatilità (micropompe) ha reso possibile il trattamento delle anovulatorietà croniche di origine centrale resistenti agli antiestrogeni con buoni risultati in termini di ripristino dell'ovulazione e di gravidanze. V. OVAIO.

Per quanto concerne il trattamento della s. dovuta a fattore tubarico, esistono oggi due fondamentali orienta-

menti terapeutici, non necessariamente alternativi. Da un lato l'approccio classico al problema: cioè l'impiego della microchirurgia riparativa, dall'altro l'approccio più moderno e, per molti versi più spettacolare, costituito dalla fecondazione *in vitro* con trasferimento dell'embrione (FIVET). La microchirurgia delle salpingi deve essere preceduta da una accurata valutazione del caso, con la scelta del tipo di intervento più idoneo alla soluzione del problema. Si effettueranno così salpingolisi (lisi di aderenze periannessiali ed extrannessiali); salpingoplastiche per la creazione di nuovi osti tubarici (salpingoneostomie) o per la disagglutinazione e dilatazione dell'ostio tubarico originario (fimbrioplastiche); anastomosi tubariche (che, secondo il tratto di salpingi interessato, saranno di tipo istmoistmico, istmoampollare, ampolloampollare); reimpianti uterotubarici. I risultati della microchirurgia dipendono da una serie di fattori tra cui, fondamentali: la valutazione del caso, l'esperienza del chirurgo, l'impiego di strumenti e tecniche microchirurgici, la prevenzione intra- e postoperatoria di aderenze.

La fertilizzazione *in vitro* con trasferimento dell'embrione consente di aggirare l'ostacolo alla fecondazione rappresentato dall'ostruzione tubarica. Una corretta e controllata iperstimolazione ovarica con antiestrogeni e gonadotropine consente di prelevare per via laparoscopica, o, più recentemente, transecografica, più ovociti e di ottenerne la fecondazione in ambiente extracorporeo. Nelle prime fasi di segmentazione il prodotto del concepimento viene quindi trasferito all'interno della cavità uterina per potervisi annidare.

Il trattamento della s. dovuta a fattore cervicale mira a ripristinare le normali caratteristiche del muco attraverso l'eliminazione della componente flogistica (trattamento chemioterapico mirato) e il miglioramento della qualità e della quantità del muco stesso (stimolazione cervicale con estrogeni e con FSH purificato).

Per quanto riguarda il trattamento dell'endometriosi, l'approccio chirurgico, un tempo classico, viene oggi riservato ai soli casi più gravi con esteso interessamento annessiale; la terapia medica con danazolo, uno steroide eterociclico derivato dall'etisterone, si è rivelata, negli ultimi anni, particolarmente utile nel controllo e nella regressione delle lesioni endometriosiche. L'effetto viene ottenuto attraverso molteplici meccanismi d'azione tra cui prevalente è quello dell'inibizione diretta della secrezione di GnRH o di gonadotropine, con conseguenti inibizione della steroidopoiesi ovarica e atrofia dell'endometrio, specie quello eterotopico.

Negli ultimi tempi è stata proposta una metodica originale per la risoluzione di s. *sine causa* o dovuta a fattore maschile; si tratta della cosiddetta GIFT, o fecondazione intratubarica, che consiste nel deporre all'interno della salpinge gameti maschili e femminili (questi ultimi precedentemente prelevati dai follicoli ovarici) creando artificialmente condizioni particolarmente idonee alla fecondazione.

Venendo a parlare della *prevenzione* della s. femminile, va sottolineato come questa sia praticamente attuabile solo nei confronti delle forme a etiologia infettiva e a patogenesi flogistica; poco o nulla è infatti possibile fare per la prevenzione delle s. di origine endocrina, per le quali, al massimo, è auspicabile una diagnosi precoce del disturbo di base onde evitare i successivi fenomeni di cronicizzazione e automantenimento.

Tornando alla s. di origine tubopelvica, grande importanza va data alla diagnosi e al trattamento specifico delle flogosi delle basse vie genitali, con particolare riferimento alle cerviciti da *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrheae*; importante è anche l'individuazione e, quando possibile, la correzione di fattori predisponenti, come la precocità e promiscuità sessuali e l'uso, in donne giovani, di dispositivi intrauterini.

I *risvolti psicologici* della s. coniugale sono tanto numerosi quanto importanti e vanno sempre tenuti nella debita considerazione da parte del medico. Anche quando il problema venga minimizzato nella sua importanza dai diretti interessati, in realtà nella maggioranza dei casi i coniugi vivono la loro condizione di privazione della prole con stato di grande sofferenza e frustrazione. Questo vale certamente per la donna, nella quale un ruolo importante riveste un inappagato istinto di maternità, ma anche per l'uomo che, per l'associazione istintiva tra sessualità e fertilità, tende a considerare diminuito, e comunque insufficiente, il proprio grado di virilità. Questa situazione di tensione individuale ha spesso risvolti negativi nella vita della coppia, con notevole incidenza di crisi coniugali.

STERILITÀ DI COPPIA

Nella maggior parte dei casi, i fattori responsabili di una s. di coppia sono molteplici e spesso attribuibili tanto all'uomo che alla donna. Sono i casi in cui la fertilità è modicamente diminuita in entrambi i partner, tanto da esitare, per quella coppia, in una condizione di s. La diminuzione della fertilità è comunque tale da consentire il superamento del problema quando la coppia si sciolga e se ne formino di nuove. Tutti i fattori etiologici di s. maschile e femminile possono essere responsabili di una s. di coppia.

Alla luce delle attuali conoscenze in tema di fisiopatologia della riproduzione emerge però l'importanza dei fattori immunologici. È infatti noto come la presenza nella donna di una risposta immunitaria orientata contro gli spermatozoi del partner sia da sola sufficiente a spiegare circa il 10% delle s. idiopatiche. Che nella donna possano esistere anticorpi antispermatozoo non solo nel siero, ma anche, e soprattutto, nelle vie genitali non è certo un fatto sorprendente; sorprendente è, se mai, la constatazione che nella maggior parte delle donne tale risposta immunitaria manchi, malgrado ogni rapporto sessuale si traduca, di fatto, nel «contatto» con milioni di cellule antigenicamente «estranee». Esistono numerosi indizi tendenti a dimostrare l'esistenza, nel liquido seminale, di alcuni fattori immunosoppressivi in grado di inibire, *in vitro*, l'attivazione linfocitaria. Alla base di un'immunizzazione antispermatozoo potrebbe essere la mancanza, o la riduzione, di tali fattori nel liquido seminale del partner.

Partendo dall'osservazione sperimentale che l'inoculazione intraperitoneale di spermatozoi in grande quantità induce, nell'animale da esperimento, la comparsa di una risposta anticorpale, alcuni AA. hanno prospettato l'ipotesi che il trasporto in cavità peritoneale attraverso le tube di un numero eccessivo di spermatozoi possa essere causa di immunizzazione nella donna. Anche l'esposizione gastrointestinale allo sperma è stata indicata quale possibile meccanismo etiopatogenetico della s. immunologica.

I meccanismi attraverso cui anticorpi antispermatozoo possono interferire con la fecondazione sono molteplici: alcuni intervengono nella fase di trasporto attraverso le vie genitali femminili; altri al momento dell'interazione con l'oocita. Il legame delle immunoglobuline con la superficie dello spermatozoo induce, con l'attivazione del complemento, un danno cellulare, con conseguente attivazione della mobilità o, addirittura, con fagocitosi da

parte dei macrofagi del tratto genitale femminile. Inoltre, il legame anticorpale a livello della testa dello spermatozoo può occludere i siti di aggancio per la zona pellucida o danneggiare la membrana acrosomale impedendo così la normale penetrazione nell'oocita.

La diagnosi di una s. di coppia di tipo immunologico parte da ripetuti *post-coital-test* negativi.

L'osservazione, all'interno di un muco cervicale ben estrogenizzato e con un liquido seminale normale, di spermatozoi mobili in numero insufficiente (< 5 per campo microscopico) o con evidenti alterazioni della mobilità deve indurre all'esecuzione degli esami per l'individuazione degli anticorpi antispermatozoo. Tra questi ricordiamo, accanto alle classiche metodiche per lo studio degli anticorpi agglutinanti e degli anticorpi immobilizzanti, il *MAR test* (*Mixed Antiglobulins Reaction test*) basato su una modifica del test di Coombs diretto, utilissimo negli *screenings* di base, o le più recenti e sofisticate tecniche radioimmunologiche e immunoenzimatiche.

Mentre grossi progressi sono stati compiuti negli ultimi anni nella diagnostica della s. immunologica di coppia, altrettanti progressi non sono stati compiuti nel campo della terapia, che rimane alquanto empirica. L'impiego del profilattico per lunghi periodi di tempo allo scopo di indurre nella donna una desensibilizzazione è stato tenacemente sostenuto in passato, ma, per la verità, con scarsa documentazione.

L'alternativa terapeutica è costituita dai cortisonici e dalle loro note proprietà immunosoppressive.

Bibliografia

Aiman J. ed., *Infertility Diagnosis and Management*, 1984, Springer, Berlin.
Anonimo, *Popul. Rep., Series L*, 1983, **4**.
Bronson R., Cooper G., Rosenfeld D., *Fertil. Steril.*, 1984, **42**, 171.
Conti C., Isidori A., *Trattato di andrologia*, 1984, Piccin, Padova.
Fabbrini A., Santiemma V., *Andrologia*, 1985, Masson, Milano.
Mauvais-Jarvis P., ed., *Médicine de la reproduction masculine*, 1984, Flammarion Paris.
Mishell D. R. Jr, Davajan V., *Reproductive Endocrinology, Infertility and Contraception*, 1979, Davis, Philadelphia.
Shulman S., Dondero F., Nicotra M. ed., *Immunological Factors in Human Reproduction*, 1982, Academic Press, New York.
Speroff L., Glass R. H., Kase N. G., *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 1983, William & Wilkins, Baltimore.
Yen S. S. C., Jaffe R. B., *Reproductive Endocrinology*, 1986, Saunders, Philadelphia.

GIUSEPPE BENAGIANO
FRANCO DONDERO E FRANCESCO M. PRIMIERO

STERILITÀ, CONTROLLO DI

F. *contrôle de stérilité*. - I. *sterility control*. - T. *Sterilitätkontrolle*. - S. *contról de esterilidad*.

Generalità

Teoricamente, in microbiologia *sterilità* significa assenza di qualsiasi microrganismo vitale, cioè capace di moltiplicazione. Praticamente, il controllo di sterilità, quale è abitualmente eseguito e trattato in questa sede, ha lo scopo di escludere, nel prodotto in esame, la presenza di batteri, aerobi e anaerobi, nonché di miceti.

Solo occasionalmente, quando monografie particolari lo richiedano, il c. di s. deve essere esteso a escludere anche la presenza di micoplasmi.

Non sono previste norme generali per la verifica dell'assenza di agenti virali estranei. Sono, in genere, i vaccini virali che, per la natura del substrato utilizzato per la replicazione virale, richiedono questo controllo. I virus estranei da escludere variano proprio in relazione al substrato, e pertanto essi sono considerati nella normativa relativa ai singoli vaccini.

Il c. di s. si applica a tutti i prodotti biologici e alle altre preparazioni per le quali la Farmacopea Ufficiale prescrive il requisito della sterilità (v. anche: SAGGI BIOLOGICI). Campioni del prodotto in esame vengono inoculati in adatti terreni di coltura liquidi; questi, dopo un adeguato periodo di incubazione a temperatura prestabilita, sono esaminati per la presenza o meno di crescita microbica.

Poiché, ovviamente, la verifica della sterilità non può essere estesa a tutte le unità di una preparazione (v. sotto), occorre che il campione utilizzato per il c. di s. sia rappresentativo del lotto di produzione da cui esso viene

TAB. I. NUMERO DI UNITÀ DA PRELEVARE PER IL CONTROLLO DI STERILITÀ IN RELAZIONE AL NUMERO DI UNITÀ CONTENUTE IN UN LOTTO E AL TIPO DI PREPARAZIONE
(dalla Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, IX ed.)

Numero di unità contenute in un lotto	Numero minimo di unità da prelevare
Preparazioni per uso parenterale	
inferiore o uguale a 100	il 10% del lotto, ma non meno di 4 unità
> 100 e ≤ 500	10 unità
> 500	il 2% del lotto fino a un massimo di 20 unità
Preparazioni per uso oftalmico e altre preparazioni non iniettabili	
inferiore o uguale a 200 recipienti	il 5%, ma non meno di 2 unità
> 200 recipienti	10 unità
Se il prodotto è confezionato in dosi uniche, si effettua il campionamento secondo lo schema indicato per le preparazioni per uso parenterale.	
Materiale da medicazione	
inferiore o uguale a 100 confezioni	il 10%, ma non meno di 4 confezioni
> 100 e ≤ 500	10 confezioni
> 500	il 2% delle confezioni fino a un massimo di 20
Catgut e fili non riassorbibili per uso chirurgico	
inferiore o uguale a 1000 confezioni	il 2%, ma non meno di 5 confezioni
per ogni 1000 confezioni supplementari	da 2 a un massimo di 40 confezioni supplementari
Materie solide sfuse	
inferiore a 4 recipienti	tutti i recipienti
≥ 4 e ≤ 50 recipienti	il 20%, ma non meno di 4 recipienti
> 50 recipienti	il 2%, ma non meno di 10 recipienti

La quantità di prodotto da prelevare per ciascun recipiente corrisponde a 20 volte la dose umana abituale unitaria e comunque a non più di 6 g. Si effettua il controllo così come prescritto per le preparazioni per uso parenterale.

Digitized by Google

estratto: per *lotto di produzione* si intende una serie di unità derivate da un unico contenitore e omogenee rispetto al rischio di contaminazione nelle fasi di distribuzione e chiusura. Occorre anche che la grandezza del campione da esaminare sia proporzionale alla grandezza del lotto. La tab. I indica il numero di unità da prelevare per il c. di s. in relazione al numero di unità contenute in un lotto e al tipo di preparazione. La tab. II indica, per le preparazioni parenterali, la quantità di materiale da inoculare in ogni terreno di coltura in relazione alla quantità contenuta in ogni recipiente del lotto, si tratti di liquidi o di solidi.

Il c. di s. deve essere eseguito in condizioni ambientali tali da ridurre al minimo il rischio di contaminazione occasionale da parte dell'operatore; è indicata l'utilizzazione di una stanza sterile o di una cappa a flusso laminare di aria sterile (v. FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE, *filtrazione in microbiologia*; v. anche: STERILIZZAZIONE).

Terreni di coltura

Si usano generalmente 2 diversi terreni di coltura, dei quali uno adatto alla crescita di batteri (terreno di Brewer), l'altro adatto alla crescita di miceti (terreno di Sabouraud). Il primo contiene un agente riducente (tioglicolato di sodio), così da consentire la crescita sia di aerobi sia di anaerobi. I terreni di coltura devono essere sterili e fertili.

Per verificare la sterilità, aliquote dei terreni di coltura vengono incubate per almeno 7 giorni a 30-35 °C (terreno di Brewer) o a 20-25 °C (terreno di Sabouraud). Non si deve riscontrare alcuna crescita microbica.

Per verificare la fertilità, provette di terreno di coltura vengono inoculate, in duplicato, ciascuna con circa 100 microrganismi viventi. Durante e dopo incubazione per 7 giorni a 30-35 °C (terreno di Brewer) o a 20-25 °C (terreno di Sabouraud) si deve osservare crescita precoce e abbondante. I microrganismi consigliati per questa prova sono: *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Clostridium sporogenes, Candida albicans*.

Occorre anche verificare, prima del c. di s. sul prodotto in esame, che questo non abbia proprietà inibenti la crescita microbica.

TAB. II. QUANTITÀ DI MATERIALE DA INOCULARE IN OGNI TERRENO DI COLTURA, IN RELAZIONE ALLA QUANTITÀ CONTENUTA IN OGNI UNITÀ DEL LOTTO, PER LE PREPARAZIONI PER USO PARENTERALE (dalla Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, IX ed.)

Contenuto di ogni recipiente	Quantità minima da utilizzare in ogni terreno di coltura per la ricerca di contaminanti batterici e fungini
Liquido	
inferiore a 1 ml	L'intero contenuto di un recipiente
da 1 ml a < 4 ml	Metà del contenuto
da 4 ml a < 20 ml	2 ml
da 20 ml a < 100 ml	Il 10% del contenuto, salvo diversa indicazione nelle singole monografie
Solido	
inferiore a 50 mg	L'intero contenuto di un recipiente
da 50 mg a < 200 mg	Metà del contenuto
≥ 200 mg	100 mg

A tale scopo si inoculano 4 provette di terreno di Brewer con circa 100 microrganismi ciascuna di *Staphylococcus aureus* (aerobio), e 4 provette dello stesso terreno con circa 100 microrganismi ciascuna di *Clostridium sporogenes* (anaerobio).

A 2 provette di ogni serie si aggiunge il prodotto in esame, nella stessa quantità per provetta che dovrà essere utilizzata nel c. di s. Si mettono quindi a incubare tutte le provette a 30-35 °C.

Ugualmente si procede con il terreno di Sabouraud, utilizzando *Candida albicans* per l'inoculo e incubando a 20-25 °C.

Se, nel corso e alla fine del periodo di incubazione, non c'è differenza nella rapidità ed entità della crescita tra le provette contenenti il prodotto in esame e le altre, il prodotto non inibisce e si può procedere al c. di s. Se, invece, le provette contenenti il prodotto in esame mostrano assenza di crescita o crescita stentata, il prodotto in esame ha proprietà inibenti che devono essere eliminate (per diluizione, filtrazione, neutralizzazione) prima di procedere al c. di s.

Tecnica

L'inoculazione nei terreni di coltura del prodotto da sottoporre a c. di s. può essere fatta mediante 2 tecniche: filtrazione su membrana e semina diretta.

La filtrazione su membrana deve considerarsi senz'altro il metodo di scelta, da utilizzare ogni qual volta la natura del prodotto lo consenta, e cioè nel caso di soluzioni acquose, alcoliche od oleose o di preparazioni solubili in solventi acquosi od oleosi. Si usano membrane di nitrato o di acetato di cellulosa, con diametro dei pori di 0,22-0,45 μm (v. anche: FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE).

Le membrane sono montate su apparecchi da filtrazione, che devono essere tali da consentire l'introduzione e la filtrazione del campione in condizioni di asepsi e da permettere l'asportazione della membrana dopo la filtrazione, per il suo trasferimento nel terreno di coltura.

Esistono in commercio *sets* di materiale plastico monouso per il c. di s. mediante filtrazione su membrana. Essi operano in un sistema completamente chiuso e consentono la filtrazione contemporanea del campione in esame su due diverse membrane, il lavaggio delle stesse e, infine, l'aspirazione del terreno di coltura direttamente nel recipiente contenente la membrana; questo, una volta sigillato, viene trasferito in termostato (fig. 1). Con un dispositivo del genere, i rischi di contaminazione accidentale sono ridotti al minimo.

Il vantaggio della filtrazione su membrana è evidente: sulla stessa membrana possono essere filtrate grandi quantità di materiale, concentrando su una superficie relativamente piccola qualsiasi contaminante presente nella preparazione e aumentando notevolmente le probabilità di rivelare la contaminazione stessa (v. sotto). È inoltre possibile lavare ripetutamente e abbondantemente la membrana, in modo da allontanare ogni traccia del prodotto, eliminando così qualsiasi interferenza nel controllo. Praticamente, un solo contenitore di terreno di Brewer e un solo contenitore di terreno di Sabouraud sono sufficienti per il c. di s. di un prodotto.

Nella tecnica della semina diretta, aliquote del prodotto in esame vengono inoculate direttamente nei terreni di coltura. Il rapporto tra quantità di campione e quantità di terreno deve essere di circa 1:10 per i liquidi e di 1:100 per i solidi.

Abitualmente, per questa tecnica il terreno di coltura è distribuito in provette (10 ml/provetta) o in provettoni (20 ml/provettone). Il numero di provette di ogni terreno da inoculare per il c. di s. dipende, ovviamente, dalla quantità di campione da esaminare (tabb. I e II), tenendo conto del citato rapporto campione/terreno colturale.

Digitized by Google

Fig. 1. Apparecchio Steritest™ II per il c. di s. di prodotti farmaceutici. L'apparecchio è basato su un sistema «chiuso» che elimina ogni possibilità di contaminazione esogena. Le unità di controllo sono sterili e «a perdere». I liquidi da controllare vengono filtrati attraverso una membrana, sulla quale si concentrano gli eventuali microrganismi inquinanti. In primo piano vengono mostrate, ingrandite, due unità di controllo, prima (a sinistra) e dopo (a destra) l'incubazione in termostato: nella unità di destra è evidente l'intorbidimento del liquido di coltura dovuto a contaminazione del prodotto saggiato. (*Per gentile concessione della MILLIPORE S.p.A., Segrate, Milano*).

Come già detto, la temperatura di incubazione è 30-35 °C per il terreno di Brewer e 20-25 °C per il terreno di Sabouraud. Il periodo di incubazione richiesto dalla Farmacopea Ufficiale è di 7 giorni (prolungabili a 10-14) per la tecnica di filtrazione su membrana, e di 14 giorni per la tecnica di semina diretta.

Interpretazione dei risultati

Durante il periodo di incubazione e alla fine di questo i terreni inoculati vengono esaminati a vista. Se essi sono limpidi e privi di altri segni di crescita microbica, il prodotto in esame viene considerato sterile. Se i terreni sono torbidi o mostrano altri segni di contaminazione microbica e non è possibile escludere con assoluta certezza una contaminazione accidentale, la prova viene ripetuta su altri campioni, secondo le modalità seguite la prima volta, avendo cura di mettere da parte il contenitore o i contenitori contaminati. Se in questa prova, designata come «prima ripetizione», non si ha alcuna crescita microbica, il prodotto in esame è considerato sterile. Se si ha contaminazione e i microrganismi contaminanti sono uguali a quelli sviluppatisi nel corso della prima prova, il prodotto in esame è considerato inquinato. Se i microrganismi evidenziati sono diversi da quelli sviluppatisi nella prima prova e di nuovo si sospetta una contaminazione occasionale, si esegue un ulteriore controllo. Unica differenza, rispetto alle precedenti, è che in questa prova, designata come «seconda ripetizione», si utilizza un numero di campioni doppio rispetto a quello della prima prova e della prima ripetizione. Se non si verifica alcuna crescita di microrganismi, il prodotto è considerato sterile; se c'è crescita microbica, il prodotto è considerato inquinato.

Significato e limiti

Dalla descrizione precedente risulta chiaramente che sottoporre un campione a c. di s. comporta la distruzione del campione stesso. È ovvio, pertanto, a parte altre considerazioni, che il c. di s. non può essere esteso a tutte le unità componenti un lotto di produzione e deve necessariamente essere campionario.

Un c. di s. eseguito su un numero ragionevole di campioni prelevati da un lotto omogeneo di prodotto finito può rivelare un inquinamento solamente se la percentuale di unità contaminate è elevata; se detta percentuale è bassa, la contaminazione sfugge al controllo. Perciò la sterilità, quale attestata dall'esito favorevole del c. di s., non può essere intesa in senso assoluto, ma piuttosto in termini probabilistici. È in questo contesto sembrerebbe anche più appropriato dire, di un prodotto che abbia superato il c. di s. con esito favorevole, che detto prodotto «soddisfa al c. di s.» piuttosto che dire che esso «è sterile».

Più che il c. di s., è un corretto processo di fabbricazione che può garantire la sterilità di un prodotto. Precauzioni tese a evitare la contaminazione microbica devono essere osservate in ogni fase del processo produttivo.

L'ubicazione dei locali di lavorazioni potenzialmente contaminanti, la creazione di adatte barriere, la limitazione degli spostamenti del personale e delle apparecchiature, la disponibilità di stanze sterili, la frequente verifica dei sistemi di filtrazione dell'aria con controllo routinario dell'efficienza dei filtri e della contaminazione microbica ambientale, l'educazione e la protezione del personale, l'esecuzione di c. di s. nelle fasi intermedie della lavorazione, sono tutti fattori di importanza fondamentale ai fini di assicurare la sterilità del prodotto finito.

Un'attenzione particolare va rivolta ai procedimenti di sterilizzazione; il funzionamento degli apparecchi e l'efficacia del procedimento devono essere tenuti costantemente sotto controllo.

Tuttavia, pur con i limiti insiti nel controllo, bisogna tenere nella debita considerazione il fatto che il c. di s. è l'unico metodo a disposizione di chi, per un motivo o per l'altro, debba procedere alla verifica della sterilità di un prodotto.

Digitized by Google

Bibliografia

Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, 1985, IX ed., Istituto Poligrafico dello Stato, Roma.
General Requirements for the Sterility of Biological Substances, *WHO Techn. Rep. Ser. n. 530*, 1973, WHO, Geneva.
General Requirements for Manufacturing Establishments and Control Laboratories, *WHO Techn. Rep. Ser. n. 323*, 1966, WHO, Geneva.
The United States Pharmacopoeia, 1984, 21 ed., The U.S. Pharmacopocial Convention, Rockville.

CLELIA COLLOTTI

STERILIZZAZIONE (in microbiologia)

F. *stérilisation*. - I. *sterilization*. - T. *Sterilisierung*. - S. *esterilización*.

SOMMARIO

DEFINIZIONE E PREMESSA

Con il termine *sterilizzazione* si indicano quelle operazioni mediante le quali può essere ottenuta l'assoluta assenza di microrganismi vitali sia patogeni, sia saprofiti.

Per *disinfezione* (v.) si intendono invece quelle pratiche aventi lo scopo di distruggere i microrganismi patogeni, senza che anche i microrganismi saprofiti che a essi si accompagnano vengano necessariamente tutti distrutti.

Nelle applicazioni pratiche, la *sterilità* va intesa in senso relativo, e cioè come un valore limite al quale i diversi metodi possono arrivare, tendendo a fare diventare infinitamente piccolo il rapporto fra numero di organismi presenti alla fine e all'inizio del trattamento microbicida (oppure dopo e prima l'applicazione del sistema di separazione).

Due sono le vie per ottenere la sterilità: 1) distruzione della vitalità dei microrganismi; 2) eliminazione dei microrganismi.

La prima comporta l'uso del calore, di mezzi chimici e di radiazioni.

La seconda, che può anche lasciare inalterate le caratteristiche biologiche dei microrganismi, è basata su metodi meccanici (filtrazione, centrifugazione, flottazione, etc.) o elettrostatici.

L'efficacia dei diversi metodi viene espressa come rapporto fra due quantità di microrganismi:

nel 1° caso (distruzione della vitalità) ci si riferisce al rapporto fra numero di microrganismi presenti all'inizio e alla fine dell'intervallo di tempo durante il quale viene applicato il trattamento (termico, chimico, di irraggiamento);

nel 2° caso (eliminazione), questo rapporto riguarda le quantità presenti a monte e a valle del sistema meccanico o elettrostatico usato.

Il 1° tipo di s. è essenzialmente statico, mentre il 2° è dinamico, e presuppone un flusso di materiale da sterilizzare attraverso un adatto sistema.

METODI DI STERILIZZAZIONE PER DISTRUZIONE DI VITALITÀ

Sterilizzazione per via termica

Fra i metodi di distruzione è quello di più larga applicazione, sia nell'industria farmaceutica e nella pratica ospedaliera, sia in microbiologia: in pratica, tutti i contenitori, gli strumenti chirurgici, le apparecchiature per la fermentazione e tutti i mezzi di coltura, vengono sterilizzati mediante il calore, che può essere applicato in presenza o in assenza di umidità. Ciò può portare delle variazioni nei tempi e nei livelli termici, non essendo la base teorica del fenomeno la stessa per entrambi i casi.

Sterilizzazione termica in presenza di umidità

Ogni organismo vivente ha una determinata temperatura ottimale per esplicare le proprie attività vitali.

Al di sopra di questa temperatura, il metabolismo comincia a subire delle alterazioni dovute all'inattivazione termica dei sistemi enzimatici endocellulari: a ogni incremento termico si hanno aumenti sempre più cospicui della velocità di inattivazione.

L'inattivazione termica può essere assimilata a una reazione di 1° ordine (monomolecolare).

Si è infatti osservato che per una determinata temperatura, la variazione nel tempo (dt) del numero dei microrganismi presenti (dN) dovuta a inattivazione termica, dN/dt, è proporzionale al numero di microrganismi presenti N all'inizio dell'operazione e a una costante di velocità di reazione (o meglio di inattivazione), K:

$$\frac{dN}{dt} = -KN$$

nella quale il segno − indica che il numero di microrganismi diminuisce con il tempo.

K è a sua volta funzione della t° (T) e dell'energia di attivazione (E) secondo l'equazione di Arrhenius

$$K = Ae^{-E/rt}$$

Il processo di inattivazione termica di organismi viventi in presenza di umidità ha un'energia di attivazione che varia da 60.000 a 100.000 cal per mole, contro le 10 ÷ 20.000 delle normali reazioni chimiche che causano le alterazioni delle sostanze sottoposte a riscaldamento.

Ne consegue che l'aumento della velocità di inattivazione termica a umido in funzione della temperatura è molto più grande del corrispondente aumento delle velocità di degradazione delle sostanze da sterilizzare.

Questa è la giustificazione teorica del principio della s. ad alta temperatura per brevi tempi, noto come HTST (*High Temperature Short Time*), che, permettendo di sterilizzare le soluzioni acquose senza alterarne i componenti, ha rapidamente guadagnato terreno in tutti i settori della microbiologia industriale: dalla s. continua dei terreni per la fermentazione, all'industria del latte, dove l'HTST ha pressoché soppiantato la pastorizzazione, a quella dei succhi di frutta, etc.

Apparecchiature per la sterilizzazione termica a umido. – Si usa generalmente vapore acqueo saturo perché a parità di temperatura trasmette agli oggetti da sterilizzare una quantità maggiore di calore rispetto a qualsiasi altro veicolo termico.

Il vapore acqueo, ai fini della s., può essere adoperato sia alla pressione atmosferica (*vapore fluente*), sia a pressioni più elevate (*vapore in pressione*).

Il primo sistema — vapore fluente — è stato uno dei più antichi e semplici strumenti per sfruttare il potere battericida del calore umido.

Digitized by Google

TAB. I. TEMPI DI DISTRUZIONE RELATIVI ALLE SPORE BATTERICHE VIA CALDO UMIDO

Organismi	Tempi di distruzione (min) a:							
	100 °C	105 °C	110 °C	115 °C	120 °C	125 °C	130 °C	134 °C
B. anthracis	2-15	5-10						
B. subtilis	molte h			40				
Un anaerobio putrefattivo	780	170	41	15	5,6			
Cl. tetani	5-90	5-25						
Cl. perfringens	5-45	5-27	10-15	4	1			
Cl. botulinum	300-530	40-120	32-90	10-40	4-20			
Batteri del suolo	molte h	420	120	15	6-30	4		1,5-10
Batteri termofili		400	100-300	40-110	11-35	3,9-8,0	3,5	1
Cl. sporogenes	150	45	12					

Viene usata a tale scopo la *pentola di Koch*, che non è altro che un recipiente, dotato di un termometro e di una piastra forata, al disotto del quale viene portata a ebollizione dell'acqua. Il vapore generato dal processo trova libero sfogo attraverso uno sfiatatoio, dopo essere venuto a contatto con il materiale da sterilizzare, situato sulla piastra.

Il vapore saturo fluente raggiunge, al livello del mare, la temperatura di 100 °C: batteri e lieviti vengono uccisi in una frazione di minuto.

Il tempo di sopravvivenza delle spore, alla stessa temperatura, è invece variabile dai 3 ai 5 min per le spore del bacillo del carbonchio a diversi minuti per le spore di alcune specie microbiche non patogene per l'uomo (tab. I).

Per garantire quindi la distruzione di tutte le spore microbiche eventualmente presenti, si adotta la *s. mediante vapore acqueo in pressione.*

Anche in questo caso abbiamo un recipiente (*autoclave*) con pareti di adatto spessore, ove viene generato o fatto affluire del vapore, facendo fuoriuscire, attraverso una valvola, l'aria contenuta nel recipiente; questo viene poi chiuso ermeticamente.

Continuando a fornire vapore o calorie alla caldaia crescono sia la pressione che la temperatura. Fra queste due grandezze, infatti, esiste un rapporto univoco, come si può vedere dalla fig. 1.

Il recipiente schematicamente descritto poco sopra non è altro che l'autoclave. La fig. 2 mostra un'autoclave a uso ospedaliero. Il corpo dello sterilizzatore consta di una camera a doppio involucro nella cui intercapedine circola il vapore. Questo viene immesso (come mostrato dalle frecce) dalla parte posteriore della camera, ed essendo più leggero dell'aria tende a portarsi nella porzione superiore del recipiente, costringendo l'aria a uscire dal basso attraverso una valvola termostatica, sita sul fondo della camera.

L'espulsione dell'aria è molto importante per il buon funzionamento di un'autoclave: infatti se l'aria permane nello sterilizzatore, si mescola con il vapore, cosicché la pressione che ne risulta è la somma fra la pressione parziale del vapore e quella dell'aria.

Come risultato, la temperatura della miscela sarà più bassa di quanto la pressione rilevata farebbe supporre in presenza di solo vapore.

Un altro effetto, non trascurabile, causato dall'aria residua è quello di danneggiare attraverso l'ossidazione i materiali ferrosi.

Comunemente, si usano 3 metodiche per la rimozione dell'aria. Nel *downward displacement*, o *gravity displacement* (schematizzato nella fig. 2), si sfrutta la maggiore

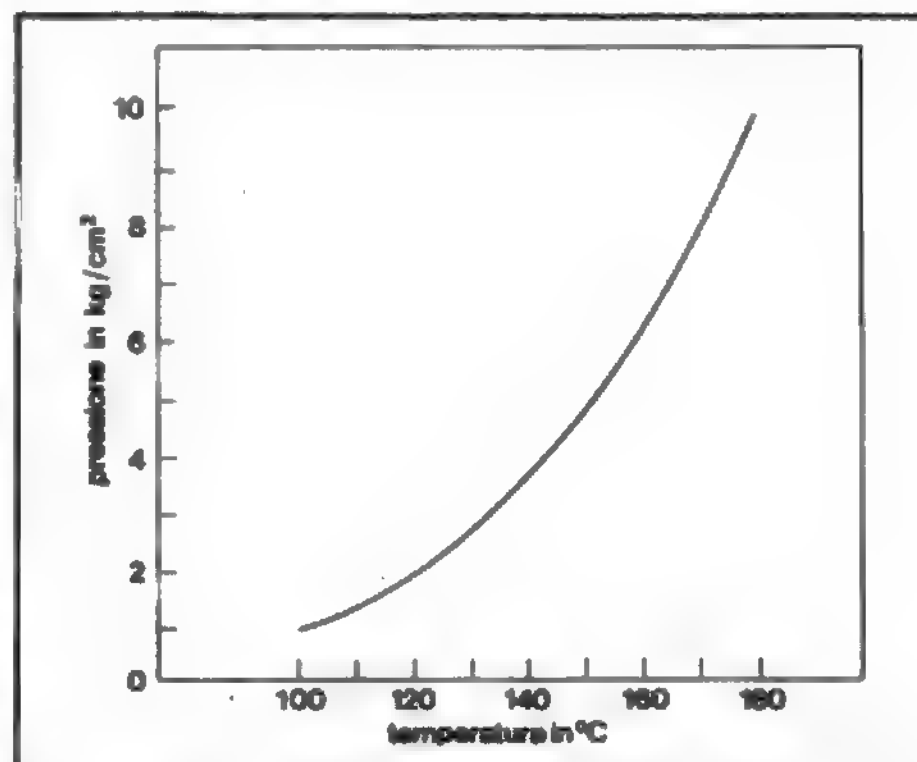



Fig. 1. S. mediante vapore d'acqua saturo: rapporto tra pressione e temperatura.

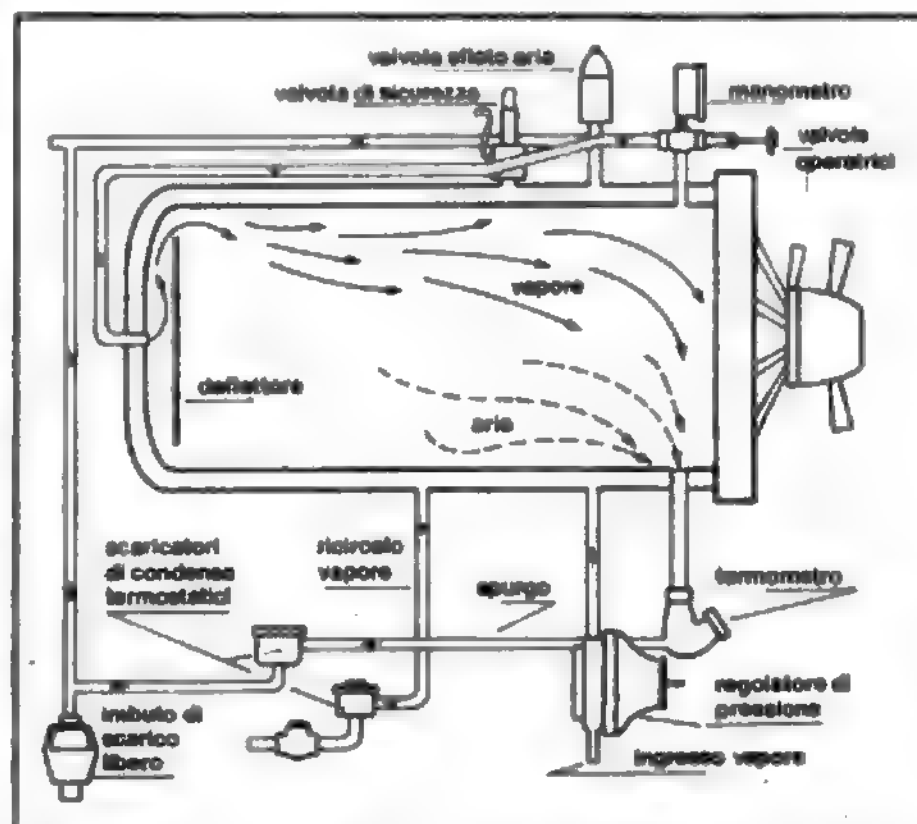



Fig. 2. Sezione longitudinale di uno sterilizzatore (autoclave) a evacuazione d'aria per gravità, indicante le parti essenziali e l'andamento dei flussi d'aria e vapore.

Digitized by Google

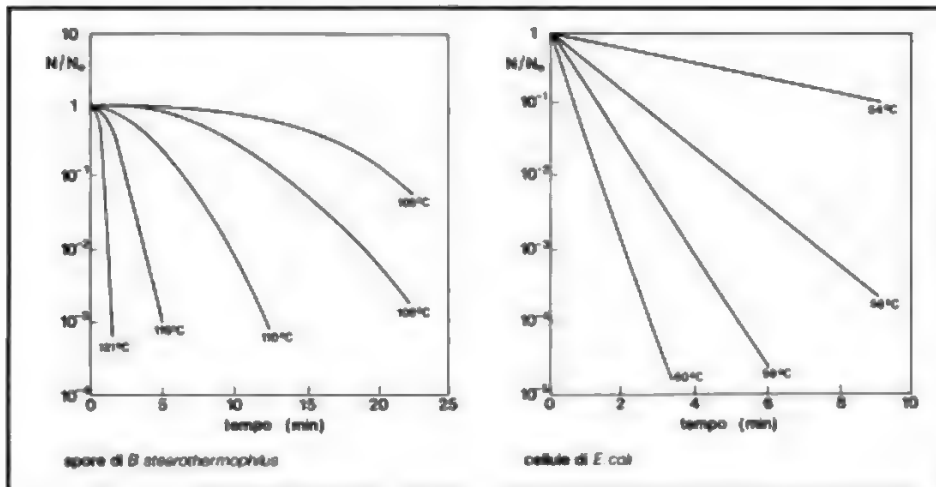



Fig. 3. Inattivazione termica a varie temperature per cellule vegetative (*a destra*) e spore (*a sinistra*).

densità dell'aria relativamente al vapore: l'aria si accumula così sul fondo.

Più correttamente, oggi si usa far uscire l'aria dallo sterilizzatore, prima che venga immesso il vapore, creando, tramite una pompa, un vuoto di pochi mmHg di pressione assoluta.

Un 3° metodo, infine, derivato dai primi due, consente l'immissione del vapore nella camera mentre viene prodotto il vuoto.

Il tempo di s. dipende dalla temperatura (fig. 3) e dal tipo di materiale da sterilizzare.

Nell'ambito medico-ospedaliero l'autoclave è usata per la decontaminazione rapida di oggetti di vetro, terreni di coltura, materiale di medicazione e ferri chirurgici.

Nell'industria trova applicazione, per la produzione di soluzioni per fleboclisi, anche lo sterilizzatore idrostatico continuo, nel quale la continuità è riferita al movimento dei contenitori.

Sistemi continui di applicazione del calore hanno vaste applicazioni nelle industrie delle fermentazioni e alimentare, offrendo il vantaggio del recupero di calore e della non alterazione chimica del materiale da sterilizzare (HTST).

Sistemi discontinui vengono ancor oggi usati nell'industria fermentativa: l'esempio più classico è il fermentatore, con il limite di impiego nelle dimensioni dell'apparecchio (di solito non oltre i 150.000 l) per non allungare eccessivamente i tempi di permanenza al di sopra dei 100 °C.

Sterilizzazione termica in assenza di umidità

Dati sperimentali hanno mostrato che, a parità di temperatura, il tempo occorrente a provocare una determinata riduzione del numero di microrganismi presenti in un certo ambiente è notevolmente più basso nella s. a umido che in quella secca.

Si pensa, perciò, che il meccanismo di inattivazione per via secca sia sostanzialmente ossidativo anziché di denaturazione enzimatica, come nella via umida. Questo punto deve essere tenuto in attenta considerazione quando si progettano gli sterilizzatori a secco, nei quali, inoltre, come visto, si ha una trasmissione di calore notevolmente peggiore che in quelli a umido, a causa delle minor capacità dell'aria di trasportare calore e del più basso coefficiente di trasmissione aria-solido rispetto a quello vapore condensante-solido.

A causa di ciò, per avere un effetto sterilizzante, è necessario far raggiungere all'aria temperature elevate: in laboratorio, per piccoli oggetti, oltre i 180 °C, nell'industria si oltrepassano i 250 °C. Tale temperatura deve essere mantenuta costante per un periodo di tempo variabile, in funzione della natura e della forma del materiale da sterilizzare, dai 30 ai 120 min.

Apparecchiature per la sterilizzazione termica a secco. – Possono essere discontinue o continue. Le prime sono usate in larga misura nei laboratori per la s. di oggetti metallici, di vetro e di porcellana, e, nell'industria farmaceutica, per limitate quantità di contenitori in vetro e in metallo.

Lo *sterilizzatore a secco* (fig. 4) è costituito da:

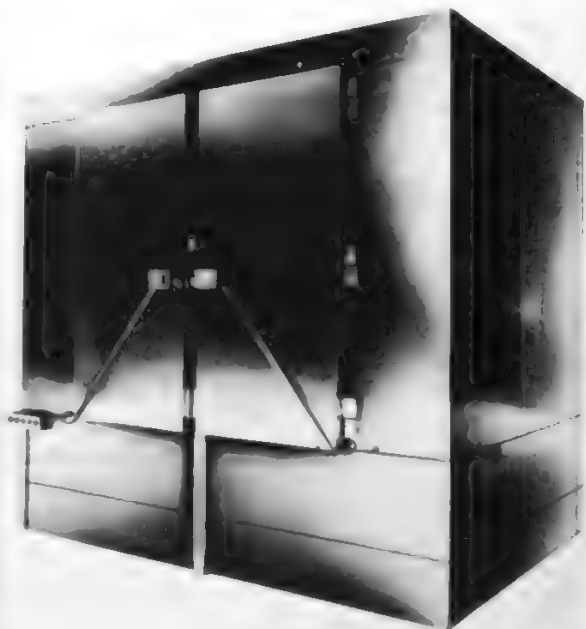



Fig. 4. Sterilizzatore rapido a secco con l'interno a contaminazione controllata anche in classe 100, dotato di proprio originale sistema di raffreddamento rapido, automatico, con programmazione dei cicli di lavoro. (*Per gentile concessione della STERIL S.p.A., Milano*).

Digitized by Google

un sistema di riscaldamento, per lo più elettrico, che riscalda l'aria alla temperatura richiesta;

un circuito chiuso, alimentato da un ventilatore, per la circolazione del veicolo termico (aria);

un sistema di raffreddamento dotato di tubi alettati, alimentati con acqua fredda.

La camera di s., ove vengono posti gli oggetti, è sempre in pressione positiva rispetto all'ambiente circostante.

Lo *sterilizzatore continuo* è invece costituito da un tunnel, all'interno del quale si muove un nastro trasportatore metallico che fa avanzare il materiale da sterilizzare — usualmente contenitori in vetro — dall'area non sterile a quella sterile, dove viene scaricato. Sia il riscaldamento che il raffreddamento del materiale vengono per lo più effettuati con aria filtrata su filtri ad alta efficienza (HEPA); il riscaldamento può essere fatto anche per irraggiamento.

Da rilevare, infine, che nell'industria farmaceutica la operazione di s. a secco ha anche un effetto ossidante sulle sostanze pirogene presenti nei materiali da sterilizzare: per questo motivo viene usualmente adottata la temperatura di 250 °C, contro i 220 ÷ 250 °C che sarebbero sufficienti per la semplice s.

Sterilizzazione frazionata o tyndalizzazione

Questo procedimento di s. termica viene usato per liquidi o materiali organici che non sopportano temperature superiori a 50 ÷ 100 °C.

La s. si ottiene solo quando la sostanza da sterilizzare è un mezzo nutritivo per i microrganismi e sopporta senza danno una temperatura nociva alle forme vegetative (almeno 50 °C).

In questo caso il riscaldamento viene ripetuto più volte a distanza di 12-14 h: il tempo intercorrente permette così alle spore sopravvissute al riscaldamento di trasformarsi in forme vegetative, che in una successiva esposizione al calore vengono distrutte.

Ferri chirurgici, oggetti di vetro, etc., non possono subire questo procedimento, in quanto le spore non possono germogliare su di essi.

La temperatura di s. varia dai 50 ai 100 °C, a seconda del materiale impiegato e della sua resistenza al calore.

La durata e il numero di riscaldamenti devono essere tanto maggiori quanto più basse sono le temperature che si possono raggiungere. Ad es., se il liquido non può oltrepassare i 60 °C, la tyndalizzazione deve constare di 5, 6 riscaldamenti della durata di 1 h, distanziati di 10, 12 h l'uno dall'altro. Se, invece, il liquido può sopportare 90, 95 °C, sono sufficienti 3 cicli di riscaldamento di 15, 20 min l'uno.

Sterilizzazione per via chimica

Questo metodo rientra fra quelli per distruzione poiché è basato sull'azione d'inattivazione esercitata da talune sostanze sui microrganismi.

L'andamento dell'inattivazione è, analogamente a quello della s. termica, esprimibile con una relazione del tipo:

$$N_t = N_0 \cdot e^{-kt}$$

dove K, costante di velocità di reazione, è a sua volta funzione della temperatura (tasso di distruzione termochimica) e, entro certi limiti, della concentrazione delle sostanze usate, con N_0 e N_t, rispettivamente, numero di microrganismi all'inizio dell'applicazione e dopo il tempo t.

Si è inoltre visto che vi è un rapporto costante, per ogni tipo di agente sterilizzante, fra concentrazione e tempo di applicazione. Tale rapporto è esprimibile con una relazione del tipo:

$$C_1 \times t_1 = C_2^n \times t_2$$

dove C_1 e C_2 sono diverse concentrazioni applicate, rispettivamente, per i tempi t_1 e t_2 ed n è un esponente che, per ogni specie batterica, è funzione del mezzo chimico usato.

Se ne ricava che l'adozione di concentrazioni inferiori a determinati livelli, anche se applicate per tempi molto lunghi, può portare a risultati non soddisfacenti dal punto di vista della sterilità.

Sostanze sterilizzanti più usate

1. La *formaldeide* (*aldeide formica*, CH_2O) è tuttora uno dei più diffusi mezzi di s. degli ambienti (v. DISINFEZIONE). Ciò è dovuto principalmente a due fattori: *a*) notevole potere battericida, che dà una riduzione del numero di microrganismi superiore al 95% in circa 1 h con una concentrazione di 2 mg di formaldeide per litro d'aria; *b*) basso rapporto di resistenza fra spore e forme vegetative, dell'ordine di grandezza, a temperatura ambiente, di 3 ÷ 5 volte.

Gli svantaggi sono legati alla sua bassa velocità di diffusione, e, come per l'ossido di etilene, alla sua dipendenza dal tasso di umidità relativa.

Viene usata soprattutto come disinfettante delle zone sterili. Da rilevare che recentemente, a causa della sua azione cancerogena, ne è stato drasticamente limitato l'uso portando a 0,5 p.p.m. il limite di accettabilità ambientale.

2. L'*ossido di etilene* (C_2H_4O) ha grande importanza nella pratica ospedaliera e farmaceutica per la disinfezione di indumenti, oggetti sensibili al calore, etc. Il suo uso come sterilizzante ha per lungo tempo incontrato difficoltà sia per la scarsa conoscenza del suo effettivo meccanismo d'azione, sia per la sua alta esplosività. Tale rischio è attualmente scomparso, in quanto viene usato in miscela con CO_2 e freon.

È reattivo non solo nei riguardi degli organismi viventi, ma anche verso moltissimi composti organici, cosicché il suo uso può condurre a indesiderati cambiamenti della sostanza cui viene applicato: un effetto di questo tipo si è, ad es., avuto quando si è cercato di usarlo per sterilizzare la streptomicina, che viene parzialmente alterata.

Inoltre, sempre a causa di tale elevata reattività, deve essere accuratamente eliminato, a s. ultimata, da tutti i materiali che possono poi venire a contatto con gli operatori (camici, guanti, etc.); a tale scopo si usano sia autoclavi alle quali possa essere applicato il vuoto, sia armadi ventilati sterilmente.

Sterilizzazione mediante radiazioni

Anche questo metodo è da annoverare fra quelli per distruzione di microrganismi.

Le radiazioni elettromagnetiche coprono un vastissimo campo di frequenze, da quelle basse usate in elettricità a quelle altissime dei raggi gamma e di quelli catodici.

Le lunghezze d'onda d'interesse, dal punto di vista microbiologico, sono quelle al di sotto dei 40^4 Å. Le radiazioni utilizzate ai fini della s. sono le radiazioni U.V. e le radiazioni ionizzanti.

Sterilizzazione mediante raggi U.V.

Per la produzione di raggi U.V. si ricorre alle lampade a vapore di mercurio, che emettono l'85% di energia irradiata nella banda di 2537 Å, con qualche frazione nella banda del visibile e altre alle frequenze di 1849-2562-2957 Å.

Gli effetti delle radiazioni U.V. sui microrganismi sono

Digitized by Google

dovuti al fatto che gli acidi nucleici assorbono fortemente quelle comprese entro queste lunghezze d'onda (da 2500 a 2900 Å).

Gli assorbimenti maggiori, e quindi i danni biologici maggiori, sono a carico delle basi puriniche e pirimidiniche. Tali effetti, se l'applicazione è stata limitata, sono reversibili, ma al crescere dell'intensità e della durata dell'esposizione tendono a diventare irreversibili.

Gli effetti sono ovviamente diversi a seconda dei singoli organismi e delle forme in cui si trovano.

L'andamento della distruzione dei microrganismi segue una legge analoga a quella degli altri casi di s., e cioè:

$$N_t = N_0 \cdot e^{-kt}$$

dove N_t e N_0 hanno l'usuale significato di numero di microrganismi presenti all'inizio del trattamento e dopo il tempo t.

I diversi risultati ottenibili con le radiazioni U.V. sono imputabili al loro scarso potere di penetrazione. I microrganismi presenti nell'aria sono infatti prevalentemente supportati da particelle solide che possono offrire un efficace schermo alle radiazioni. Anche lo stesso spessore e la natura della parete cellulare, indubbiamente diversi fra spore e cellule vegetative, possono spiegare in gran parte sia le differenze di resistenza fra le due forme in cui si possono trovare microrganismi della stessa specie, sia le diverse sensibilità da specie a specie.

Le lampade ultraviolette vengono utilizzate, in ambienti già protetti da filtri assoluti, sia per la s. delle superfici interne esposte alle radiazioni sia per la distruzione di microrganismi portati dal personale che ivi lavora.

L'irraggiamento con raggi U.V. viene utilizzato anche nel *pass-through* o box di passaggio (fig. 5), un apparecchio che ha lo scopo di sterilizzare le superfici esterne degli oggetti da introdurre in zone sterili.

Fig. 5. Box di passaggio a raggi U.V., munito di piano rotante a getti d'aria in classe 100 per la s. e decontaminazione di oggetti che devono entrare in zona sterile o uscire da aree infette o contaminate da polveri. (*Per gentile concessione della STERIL S.p.A., Milano*).

Sterilizzazione mediante radiazioni ionizzanti

Le radiazioni ionizzanti più usate sono i raggi gamma, ottenuti da due isotopi: ^{60}Co (semiperiodo 5, 3 anni; energia di emissione 1,3 MeV) e il ^{137}Cs (semiperiodo 30 anni; energia di emissione 0,6 MeV).

I raggi gamma sono altamente penetranti: ciò li rende indicati per la s. di strumenti medicochirurgici, in particolare di quelli monouso, cioè garze, siringhe, aghi, fili per sutura, guanti, cateteri, etc., che possono essere trattati già confezionati nei contenitori finali.

L'uso dei raggi gamma per alimenti e bevande non è indicato per le possibili alterazioni organolettiche del substrato e per la possibilità di formazione di derivati tossici per l'organismo.

METODI DI STERILIZZAZIONE PER ELIMINAZIONE DEI MICRORGANISMI

Sterilizzazione per via meccanica

Questo metodo ha assunto importanza crescente nell'industria per la sua capacità di assicurare contemporaneamente la sterilità e la decontaminazione da particelle inerti di ingenti quantitativi di aria.

Si tratta di eliminare i microrganismi dal mezzo in cui sono sospesi, per *filtrazione*, *elettrodeposizione* o *centrifugazione*. Quest'ultimo metodo non ha, in realtà, applicazioni industriali nel caso degli aeriformi, mentre nel caso dei liquidi è usato come mezzo di concentrazione di microrganismi.

L'elettrodeposizione (depuratori elettrostatici) offre troppo scarsa affidabilità dal punto di vista microbiologico per poterla adottare come mezzo di s. Resta quindi fondamentale, sia per i liquidi che per gli aeriformi, la filtrazione.

Filtrazione

Occorre subito distinguere due meccanismi di filtrazione completamente diversi: per esclusione o per captazione.

1. *Filtri per esclusione.* – Questo è il tipo più noto e diffuso per liquidi e in parte anche per aeriformi. Il principio su cui è basato è quello della ritenzione delle particelle su di una superficie porosa, con dimensioni medie dei fori inferiori a quelle delle particelle da eliminare (v. FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE).

Nel caso dei liquidi hanno avuto impiego fino a non molti anni fa le *candele filtranti in porcellana* (Chamberland) usate su scala di laboratorio.

Molto diffusi erano anche i filtri per liquidi prodotti dalla SEITZ che, oltre a svolgere azione di filtrazione per esclusione, avevano anche un eccellente potere adsorbente dovuto alla presenza del materiale filtrante di fibre di amianto e cellulosa. Trovano oggi applicazioni sempre più ridotte per la possibile cancerogenicità dovuta all'amianto.

Più di recente sono state introdotte, e sono sempre più largamente usate, le *membrane microporose* (citiamo quelle prodotte dalle ditte Millipore, Nucleopore, etc.), che costituiscono dei veri e propri setacci con distribuzione della porosità media in un intervallo ristrettissimo. Sono utilizzabili quando il contenuto in solidi del fluido da trattare non supera lo 0,1%, con dimensioni delle particelle possibilmente al disotto dei 40 μm.

La vasta gamma di filtri di questo tipo è riferibile a 3 tipi fondamentali: 1) membrane in plastica; 2) membrane con microfilamenti inorganici; 3) membrane nucleari.

Le *membrane in plastica* sono per lo più ricavate da sottili fogli in esteri di cellulosa o teflon (spessore, circa 150 μm), microforate per rimozione di solventi volatili

Digitized by Google

dalla soluzione del polimero usato. La porosità varia da 8 a 0,2 μm.

Le *membrane con microfilamenti inorganici* sono costituite da filamenti di materiale inorganico, cristallino, di lunghezza e diametro assolutamente costanti, legati fra loro da leganti organici. Hanno struttura microporosa, con circa l'80 ÷ 85% di vuoto, e sono praticamente prive di passaggi diretti da una faccia all'altra della membrana.

Le *membrane nucleari* sono ottenute da fogli di policarbonato (o sostanze simili) sottoposti a bombardamento in un reattore nucleare, e in un secondo tempo incisi selettivamente lungo le tracce lasciate dalle particelle nucleari. Queste membrane sono praticamente le uniche ad avere fori rettilinei di diametro predeterminato che attraversano tutta la membrana. Sono disponibili a partire da fori inferiori a 1/10 di μm.

Fig. 6. Cappa VBH «Biohazard» a flusso laminare verticale, classe 2, tipo A, adatta alla protezione sia dell'operatore che delle lavorazioni da svolgere, comprendendo anche la protezione incrociata. (*Per gentile concessione della STERIL S.p.A., Milano*).

2. *Filtri per captazione.* – È il mezzo di filtrazione tipico degli aeriformi. Opera in base al principio dell'arresto delle particelle disperse in un gas a opera di letti filtranti costituiti da materiali fibrosi, aventi meati, fra le singole fibre, di dimensioni superiori a quelle delle particelle da trattare.

Questo sistema, ideato in origine per il controllo della contaminazione emessa dagli impianti nucleari, si è rivelato di una tale efficacia anche come mezzo di s. di grandi volumi d'aria, da essere ormai di uso comune negli ambienti ospedalieri e nelle industrie farmaceutica e alimentare, oltre che in elettronica, meccanica fine, etc.

Il meccanismo globale sul quale è basata la filtrazione su letti fibrosi risulta dalla composizione di diversi tipi di azione e cioè: 1) fissazione per urto dovuto ad inerzia; 2) intercettazione diretta; 3) diffusione; 4) forze elettrostatiche.

Il primo meccanismo, il più importante, è così spiegabile: se un flusso d'aria nel quale sono sospese delle particelle investe una fibra, le particelle non riescono, per la loro inerzia, a seguire la deviazione dei filetti fluidi che sormontano le fibre; la loro traiettoria sarà quindi diretta verso la fibra, sulla quale urtano e alla quale aderiscono. Se la loro massa non è sufficientemente grande da risentire della forza d'inerzia, come nel caso dei batteri, allorché, seguendo i filetti fluidi, passano vicino alle fibre, vengono fissate per intercettazione su di esse.

Il meccanismo diffusivo, che è quello dovuto ai moti browniani di cui sono animate le più piccole particelle, favorisce poi la captazione delle più piccole particelle, fino alle dimensioni dei virus.

Le forze elettrostatiche, infine, agiscono in relazione alla combinazione di diverse possibilità di carica: particelle con carica elettrica e fibre neutre, oppure particelle e fibre, entrambe cariche.

Fig. 7. Impianto di isolamento per pazienti immunodepressi installato nell'ospedale di Perugia. (*Per gentile concessione della STERIL S.p.A., Milano*).

Digitized by Google

I principi sopraesposti sono utilizzabili per la costruzione di due tipi di filtri: *a*) i filtri a forte spessore; *b*) i filtri a carta.

I filtri a forte spessore vengono usati soprattutto nell'industria delle fermentazioni; hanno un'efficienza, nei riguardi dei batteri, superiore a 10^{-9}. (Efficienza: numero di batteri che oltrepassano il filtro rispetto a tutti quelli che ci arrivano).

I filtri a carta, o assoluti, o HEPA (*High Efficiency Particulate Air Filter*), hanno, di solito, efficienza di 10^{-5}.

I filtri HEPA sono costruiti in modo che l'aria filtrata lasci il filtro in condizioni non turbolente (*flusso laminare*). In tal modo essi creano zone di lavoro, continuamente lavate con aria pulita, che permettono di operare in condizioni di sterilità. Vengono perciò usati per costruire banchi di lavoro sterili (fig. 6), per assicurare la sterilità delle camere operatorie, di zone confinate per immunodepressi (fig. 7), etc.

V. anche: ANTISEPSI E ASEPSI (II, 368); BATTERIOLOGIA (II, 2148); DISINFEZIONE (V, 324); FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE (VI, 1638).

Bibliografia

Aiba S., Humphrey A. E., Millis N. F., *Biochemical Engineering*, 1965, Academic Press, New York.
Bourdillon R. B. *et al.*, *Studies in Air Hygiene*, 1948, H. M. Stationary Office, London.
ICCCS - 8° Int. Symposium on Contamination Control, 1986, Trabella, Milano.
Sykes G., *Disinfection and Sterilization. Theory and Practice*, 1967, Spon Ltd., England.
Webb S. C., *Biochemical Engineering*, 1964, Van Nostrand, London.

RAFFAELE FALINI E ANDREA FALINI

STERILIZZAZIONE (nella specie umana)

F. *stérilisation*. - I. *sterilization*. - T. *Sterilisierung*. - S. *esterilización*.

SOMMARIO

Generalità

Per *sterilizzazione* si intende un metodo chirurgico per il controllo definitivo della fertilità maschile e femminile. La s. è attualmente assai diffusa sia nei paesi occidentali industrializzati che nei paesi in via di sviluppo; inoltre, nell'ultimo decennio, le richieste hanno registrato un costante incremento annuale, specie nei paesi occidentali di lingua inglese. Sulla base dei dati forniti dall'Associazione per la s. volontaria, nel 1980 erano 90 milioni le coppie, sparse in tutto il mondo, che a tale procedura avevano affidato il controllo della propria fertilità.

Le indicazioni alla s. sono molteplici e diversificate sulla base di singole situazioni personali e di coppia. In linea di principio il ricorso a tale metodo di controllo della fertilità parrebbe giustificato solo nei seguenti casi.

a) Gravi indicazioni mediche relative alla donna, tali da rendere assai pericolosa una gravidanza insorta a seguito del fallimento di metodi contraccettivi.

b) Grave predisposizione all'insorgenza di patologie neonatali su base genetica.

Negli ultimi anni, tuttavia, la disponibilità di tecniche chirurgiche meno invasive e la possibile reversibilità del metodo, hanno indotto e inducono molte coppie a scegliere questo tipo di controllo della fertilità in alternativa ad altri solo perché, in mani esperte, è sicuro e definitivo; sulla base, quindi, di motivazioni psicologiche, sociali ed economiche, ma non mediche.

Sterilizzazione maschile

La *vasectomia chirurgica*, cioè l'interruzione dei canali deferenti, è, secondo l'OMS, il metodo più sicuro e semplice di s. maschile. Si calcola che, nel mondo, almeno 30 milioni di uomini in età fertile siano stati vasectomizzati, e che negli U.S.A. circa 500.000 soggetti si sottopongano annualmente a questo intervento al fine di risolvere il problema contraccettivo della coppia.

La tecnica chirurgica è relativamente semplice e può essere effettuata ambulatorialmente in anestesia locale. Attraverso un'incisione scrotale si isolano i deferenti; questi vengono quindi sezionati e si asporta un tratto di 0,5-1 cm. I monconi vengono chiusi con: *a*) legatura semplice; *b*) legatura ad ansa; *c*) applicazione di clip metalliche; *d*) elettrocoagulazione delle mucose. Dopo 2 h di controllo il soggetto può tornare a casa. Si consiglia di evitare sport o attività lavorative pesanti per 2-3 giorni, e di portare un sospensorio per 7-8 giorni. Dopo 3 controlli mensili che confermano l'azoospermia, si possono avere rapporti sessuali senza precauzioni antifecondative.

Esistono alcune controindicazioni transitorie, quali le infezioni delle vie genitali o le infezioni locali cutanee, che devono essere curate prima dell'intervento.

Vi sono poi alcune condizioni che presuppongono particolari attenzioni ed eventualmente il ricovero; tra esse, da distinguere quelle di tipo locale (varicocele, voluminoso idrocele, ernie inguinali, cicatrici da pregressi interventi) e quelle di tipo generale (disturbi della coagulazione, diabete, disturbi coronarici recenti).

Quali *tecniche alternative*, peraltro ancora in fase di studio, sono state proposte le seguenti.

1) Occlusione dei deferenti per compressione estrinseca mediante una clip metallica a pressione.

2) Occlusione mediante applicazione intraluminare di un cilindretto con rubinetto che può essere aperto o chiuso dall'esterno.

3) Occlusione percutanea con agenti chimici, quali l'etanolo, la formaldeide e il nitrato d'argento.

La sicurezza antifecondativa è estremamente elevata e gli insuccessi (inferiori all'1%) possono essere dovuti a: *a*) inadeguata tecnica chirurgica durante la sezione dei deferenti e l'occlusione dei monconi; *b*) coito non protetto prima che il tratto genitale sia completamente privo di spermatozoi; *c*) ricanalizzazione spontanea; *d*) eccezionalmente, presenza di una duplicità congenita dei deferenti non rilevata durante l'intervento.

Le complicanze locali riguardano sintomi, quali bruciore, sensazioni di peso e dolore, e sono da riferire a «coliche epididimarie» per il turgore dell'epididimo conseguente all'accumulo di spermatozoi. In meno dell'1% dei casi vi possono essere complicanze maggiori, quali ematomi, epididimiti, orchiti, o la formazione di granulomi spermatici.

La situazione endocrina non mostra variazioni significative e sono state segnalate solo modificazioni non rilevanti (e comunque transitorie) da un punto di vista clinico.

Istologicamente, nell'uomo, a livello testicolare, si possono verificare: *a*) alterazioni della spermatogenesi; *b*) modificazioni ultrastrutturali degli spermatidi; *c*) ispessimento della parete tubulare; *d*) fibrosi interstiziale.

Per le complicanze sistemiche, numerose statistiche, ormai su svariate migliaia di soggetti, escludono un aumento significativo di morbilità. È stato segnalato un aumento ridottissimo, e comunque non significativo, di collagenopatie, per le quali si è invocata la possibile attivazione del sistema immunocompetente, susseguente all'immunizzazione antinemaspermica.

In effetti l'unica conseguenza sicura (sino al 70% dei casi) è l'autoimmunizzazione antispermatozoo, la quale, peraltro, non può essere considerata una malattia, ma un *marker* biochimico dell'aumentato riassorbimento degli antigeni dello spermatozoo, in grado di superare i meccanismi di difesa locale, soprattutto a livello epididimario.

Da un punto di vista psicologico non esistono complicanze di rilievo, soprattutto una volta rispettati precisi criteri di selezione. Raramente, in soggetti non sessualmente sicuri e consapevoli, si può presentare la cosiddetta «sindrome postvasectomia». Per la presenza di problemi riguardanti l'identificazione psicosessuale, essi sentono la s. come una minaccia alla loro mascolinità e, in qualche modo, come una castrazione.

Le nuove tecniche di microchirurgia rendono oggi possibile, in maniera più agevole, la ricanalizzazione dei deferenti mediante *vaso-vasostomia*, peraltro con una percentuale di successo (cioè fecondazione della partner) che oscilla tra il 40 e il 70%. Tra le cause che possono giustificare i casi di fallimento sono state descritte: *a*) lo sviluppo di anticorpi antispermatozoo; *b*) le lesioni irreversibili delle fibre nervose delle pareti dei deferenti; *c*) lo stravaso nemaspermico a livello epididimario; *d*) le alterazioni istologiche testicolari, con particolare riguardo alla fibrosi interstiziale focale.

In conclusione, dato che la contraccezione farmacologica maschile è ancora in fase del tutto sperimentale, la vasectomia è una tecnica chirurgica semplice e sicura, priva di significativi effetti collaterali. Il soggetto, che deve comunque essere accuratamente selezionato su basi cliniche e psicologiche (onde evitare quelle «vasectomie selvagge» praticate in qualche paese), deve essere informato della possibilità che la sterilità possa essere definitiva, anche dopo accurate tecniche microchirurgiche di ricanalizzazione.

Sterilizzazione femminile

L'incessante sviluppo tecnologico degli ultimi anni ha messo a disposizione del ginecologo diverse metodiche di s. basate essenzialmente sulla legatura (fig. 1) o folgorazione delle tube, sull'applicazione di clip, sull'introduzione di sostanze chimiche in grado di solidificare all'interno del lume tubarico. Vengono di seguito prese in considerazione le metodiche oggi maggiormente usate.

1) *Occlusione tubarica mediante coagulazione del tratto istmico per via celioscopica.* – Tra tutte le tecniche di coagulazione, quella eseguita per via laparoscopica è tra le più diffuse perché di rapida esecuzione e altamente efficace. Gli insuccessi variano, a seconda delle recenti casistiche, tra lo 0,1 e il 2,0%. Tra le rare complicanze sono state riferite ustioni dell'intestino o di altri organi adiacenti successive a coagulazione per via laparoscopica; attualmente la maggior parte degli AA. preferisce usare pinze da coagulazione di tipo bipolare (la corrente, cioè, passa soltanto attraverso due elettrodi saldamente posizionati); questo metodo riduce notevolmente i rischi di complicazioni. Studi condotti su una larga serie di pazienti hanno dimostrato che l'elettrocoagulazione bipolare può essere considerata efficace al pari della coagulazione con successiva sezione delle tube. È stata proposta anche una tecnica di coagulazione delle tube più sicura ed egualmente efficace usando una corrente a basso voltaggio (6 V); poiché essa sviluppa poco calore, il rischio di ustioni per le strutture circostanti durante il tempo della coagulazione è minimo. Inoltre, con la coagulazione bipolare e con quella a basso voltaggio viene distrutto solo un piccolo tratto di tuba a livello istmico e quindi questa tecnica concede potenzialmente buone possibilità di successo per una successiva anastomosi dei monconi.

2) *Occlusione tubarica mediante applicazione di clip.* – Negli ultimi due decenni la maggior parte delle clip usate per l'occlusione tubarica è stata al tantalio: queste stesse clip erano usate per effettuare l'emostasi del campo operatorio nel corso di interventi chirurgici; tuttavia, se esse risultavano adatte per l'occlusione di un vaso sanguigno, non altrettanto valide si sono dimostrate per l'occlusione tubarica (10% di insuccessi). Nel 1970, Hulka ha proposto una clip a molla, costituita da due branche di plastica dentate e rinforzate da una lamina metallica, e dimostratasi molto più efficace. Sebbene la clip possa essere applicata attraverso ogni via di accesso alla pelvi, l'applicatore fu originariamente concepito per l'uso laparoscopico. Tra i vantaggi di questa metodica dobbiamo ricordare la bassa morbilità, il possibile trattamento ambulatoriale, l'elevata reversibilità ed efficacia del metodo (0,2-2% di insuccessi).

3) *Occlusione tubarica mediante applicazione di anelli al silicone.* – Questa metodica occlusiva fu suggerita da Yoon nel 1973; essa può essere effettuata utilizzando le varie vie di accesso alla pelvi, ma le più frequenti applicazioni sono quelle percelioscopiche. Gli anelli al silicone sono molto più piccoli rispetto alla clip di Hulka. Essi vengono applicati mediante una pinza speciale: afferrata la tuba e formata un'ansa a livello dell'istmo, essa viene avvicinata all'anello; a questo punto scatta un meccanismo per cui l'anello passa dal suo supporto sulla tuba.

L'applicazione di queste protesi tende a eliminare i rischi dell'elettrocoagulazione per via celioscopica e, al tempo stesso, a consentire la messa a punto di una metodica occlusiva più semplice. Se gli anelli sono correttamente applicati non sono da attendere fallimenti nella metodica di occlusione.

I maggiori vantaggi di questa tecnica consistono nel possibile trattamento ambulatoriale, nella bassa morbili-

1 2 3 4

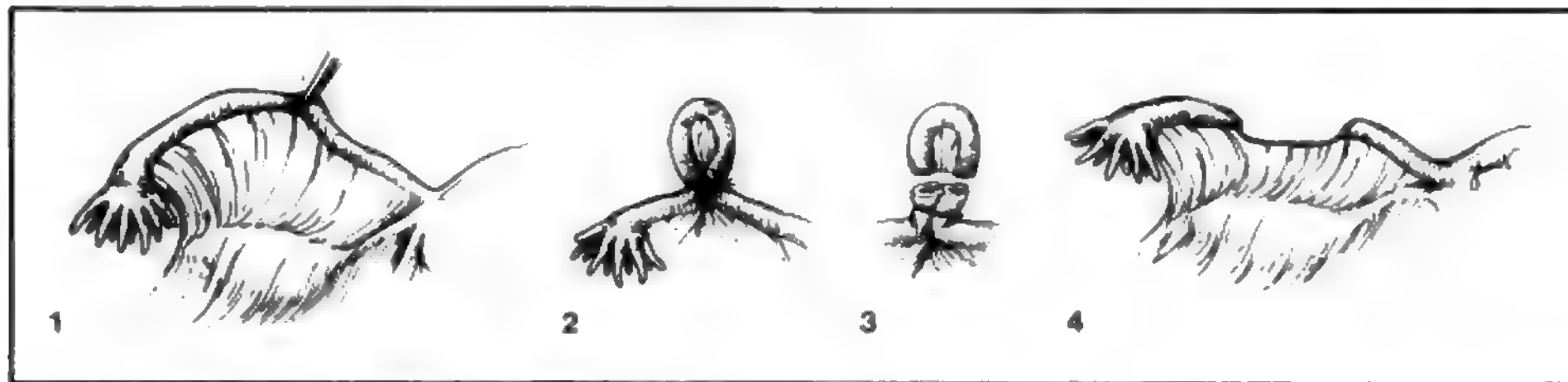



Fig. 1. S. tubarica: viene illustrata, in 4 tempi, la tecnica secondo Pomeroy.

Digitized by Google

tà, nella notevole efficacia e nella potenziale buona reversibilità.

4) *Occlusione tubarica mediante protesi solide.* – Molti ricercatori sono ottimisti circa la potenziale reversibilità della s. tubarica eseguita per mezzo di protesi inserite nel lume stesso delle tube, sia per via isteroscopica che per via celioscopica, che potrebbero essere rimosse per la stessa via.

Una delle protesi sperimentate clinicamente è un dispositivo in *Silastic* disegnato da Steptoe e concepito per essere inserito nell'ampolla tubarica attraverso le fimbrie. Il dispositivo ha una lunghezza variabile tra i 4 e i 6 cm con un diametro di 1 mm e presenta dei bottoncini di 1,5 mm a distanza di 1 cm l'uno dall'altro. Differenti sono le vie di accesso per applicare le protesi: la minilaparotomia, la culdoscopia, la colpotomia e la laparoscopia; lo stesso Steptoe ha descritto l'applicazione delle protesi nell'ampolla attraverso il padiglione per via laparoscopica e successivo fissaggio mediante clip al tantalio. Il maggior svantaggio della metodica risiede nella complessità dello strumentario.

5) *Occlusione tubarica per via isteroscopica.* – Essa appare interessante non tanto come metodica attuale (poiché oggi è usata solo per la coagulazione del tratto intramurale delle tube con un'alta percentuale di mancata occlusione e con possibilità molto scarse di reversibilità), quanto perché questa via potrebbe essere seguita in futuro al fine di praticare un'occlusione tubarica atraumatica e sicura che, con la sola eventuale rimozione della protesi, escluderebbe l'intervento di salpingoplastica.

Varie sostanze da introdurre nel lume tubarico per via isteroscopica sono state e sono tutt'oggi sperimentate, ma nessuna ha ancora i requisiti richiesti, e cioè: *a*) capacità di provocare l'occlusione in un unico tempo; *b*) massima efficacia occlusiva; *c*) completa atossicità e perfetta tollerabilità da parte della mucosa tubarica; *d*) inalterabilità nel tempo; *e*) dislocazione solo nelle tube.

Tra le numerose sostanze proposte occorre citare il *Silastic*, che è altamente viscoso al momento dell'applicazione, ma che solidifica una volta *in situ*; l'impiego di un catalizzatore, accelerando il processo di solidificazione, riduce il rischio di fuoriuscita della sostanza in cavità peritoneale dovuta alla peristalsi tubarica. Purtroppo la rimozione di questa sostanza dalle tube per trazione risulta indaginosa per il decorso tortuoso delle tube stesse.

Altre sostanze già sperimentate quali l'MCA (metil-2-cianoacrilato) e il GRF (gelatina di resorcinolo-formaldeide) sono state abbandonate poiché provocano un danno permanente a livello dell'epitelio tubarico. Altre ancora, con caratteristiche simili a quelle richieste, vengono attualmente sperimentate.

Volendo riferire delle complicazioni e degli effetti collaterali della s. tubarica, a parte quelli legati alla procedura in sé, oggi ridotti al minimo, vanno segnalati le algie pelviche, i disturbi della funzione ovarica da inadeguato apporto ematico (insufficienza luteinica, oligovulatorietà) e le sequele psicologiche.

Anche se le donne e gli uomini che accedono alla contraccezione chirurgica scelgono tale metodica, oltre che per la sua elevata efficacia, proprio per il suo carattere di definitività, si calcola che dopo l'intervento, a varia distanza da esso e per motivi sopraggiunti, una minima percentuale di utenti, stimata intorno all'1-2‰, torni a desiderare di recuperare la propria fertilità e a richiedere quindi un intervento di rifertilizzazione.

Pertanto, ove esista un'ampia popolazione di utenti della s. chirurgica volontaria, il numero complessivo di richieste di rifertilizzazione pone un problema di consistente concretezza, come già accade nei paesi sopra ricordati e come potrebbe essere il caso del nostro paese qualora, in un prossimo futuro, venga colmata l'attuale carenza legislativa in materia e si assista a una possibile modificazione del costume socioculturale.

Le reali possibilità di ripristino della fertilità (reversibilità della s.) si basano sull'impiego di raffinate tecniche microchirurgiche da parte di personale medico esperto e su un'accurata valutazione dei singoli casi; con tali premesse i risultati positivi salgono fino al 60%, più del doppio rispetto a 20 anni fa, anche se solo 1/5 di tutte le donne sterilizzate con le attuali metodiche può realmente recuperare la propria fertilità. Di volta in volta vengono effettuate anastomosi intramurali-istmiche, intramurali-ampollari, istmo-istmiche, istmo-ampollari (fig. 2), ampollo-ampollari.

Bibliografia

Anonimo, *Popul. Rep. (C)*, 1976, **7**.
Anonimo, *Popul. Rep. (C)*, 1980, **8**.
Anonimo, *Popul. Rep. (C)*, 1983, **11**.
Flickinger C. J., *N. Engl. J. Med.*, 1985, **313**, 1283.

1 2 3 4 5

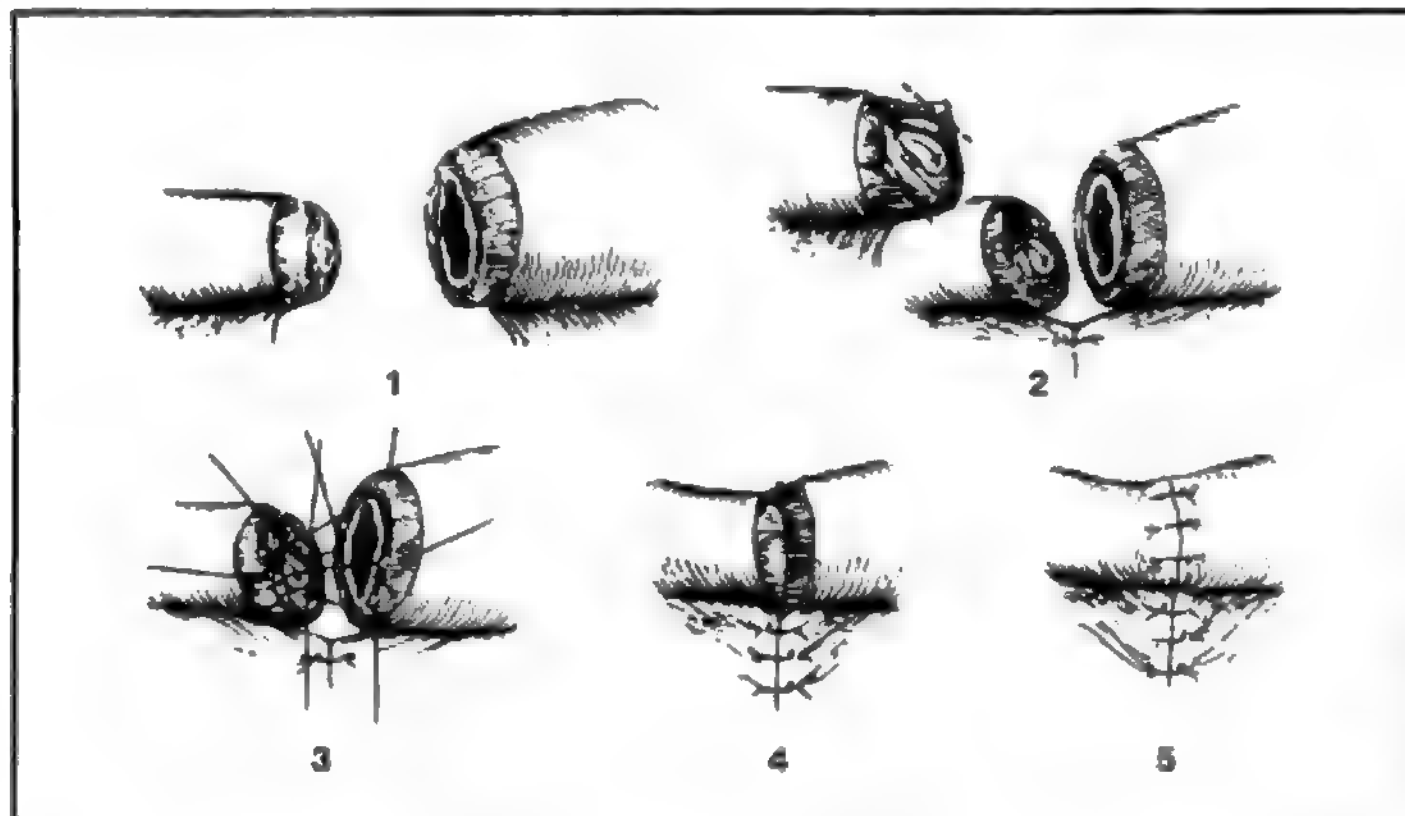



Fig. 2. Ripristino della continuità e della pervietà tubarica mediante anastomosi istmo-ampollare secondo Gomel (tempi 1-5).

Digitized by Google

Palazzetti P., Napolitano C. *et al.*, *Patol. Clin. Ostet. Ginecol.*, 1980, **8**, Suppl. 2.
Shulman S., Dondero F., *Immunological Factors in Human Contraception*, 1983, Acta Medica, Roma.
Walker A. M., *J.A.M.A.*, 1981, **245**, 2315.

GIUSEPPE BENAGIANO E FRANCO DONDERO

STERNALE PUNTURA: V. MIDOLLO OSSEO (IX, 1280); SANGUE (XIII, 1925).

STERNO: V. TORACE.

STERNOCLAVICOLARE ARTICOLAZIONE: V. ARTO (II, 1131); TORACE.

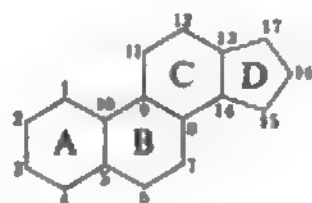
STERNOCOSTALI ARTICOLAZIONI: V. TORACE.

STEROIDI

F. *stéroïdes*. - I. *steroids*. - T. *Steroide*. - S. *esteroides*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Il nome di *steroidi* è derivato da quello degli steroli, introdotto per indicare gli alcoli cristallini che, come il colesterolo, sono contenuti nella frazione insaponificabile dei grassi e degli oli animali e vegetali. Attualmente gli s. costituiscono una ampia, importantissima classe di composti di origine naturale derivati di un sistema tetraciclico del ciclopentanoperidrofenantrene, comprendente 3 anelli del cicloesano fusi (A, B, C) nell'arrangiamento non lineare, o fenantrene, e 1 anello del ciclopentano terminale (D).

Appartengono a questa classe sostanze di notevole importanza biologica quali gli steroli (v.), le vitamine del gruppo D (v. VITAMINE), gli acidi biliari (v. BILIARI ACIDI), gli ormoni sessuali (v. SESSUALI ORMONI) e surrenalici (v. SURRENALI GHIANDOLE), i glicosidi cardiaci, alcuni alcaloidi (v.), etc.

Gli s. si dividono in gruppi in base alla loro funzione biologica, alla quale corrisponde sempre un ben preciso tipo di struttura. Dallo scheletro del *colestano* derivano gli steroli animali e vegetali, gli ormoni della muta degli insetti, le sapogenine, alcuni alcaloidi. Dallo scheletro del *colano* derivano gli acidi biliari; dal *pregnano*, il progesterone e gli ormoni adrenocorticoidi; dall'androstano, gli ormoni sessuali maschili; dall'*estrano*, gli ormoni follicolari; dallo *stigmastano* la maggior parte dei fitosteroli (fig. 1).

Numerose e veramente di eccezionale importanza sono le azioni svolte dagli s. a livello sia biochimico che fisiologico e farmacologico. In tab. I sono riportati schematicamente alcuni dei suddetti effetti.

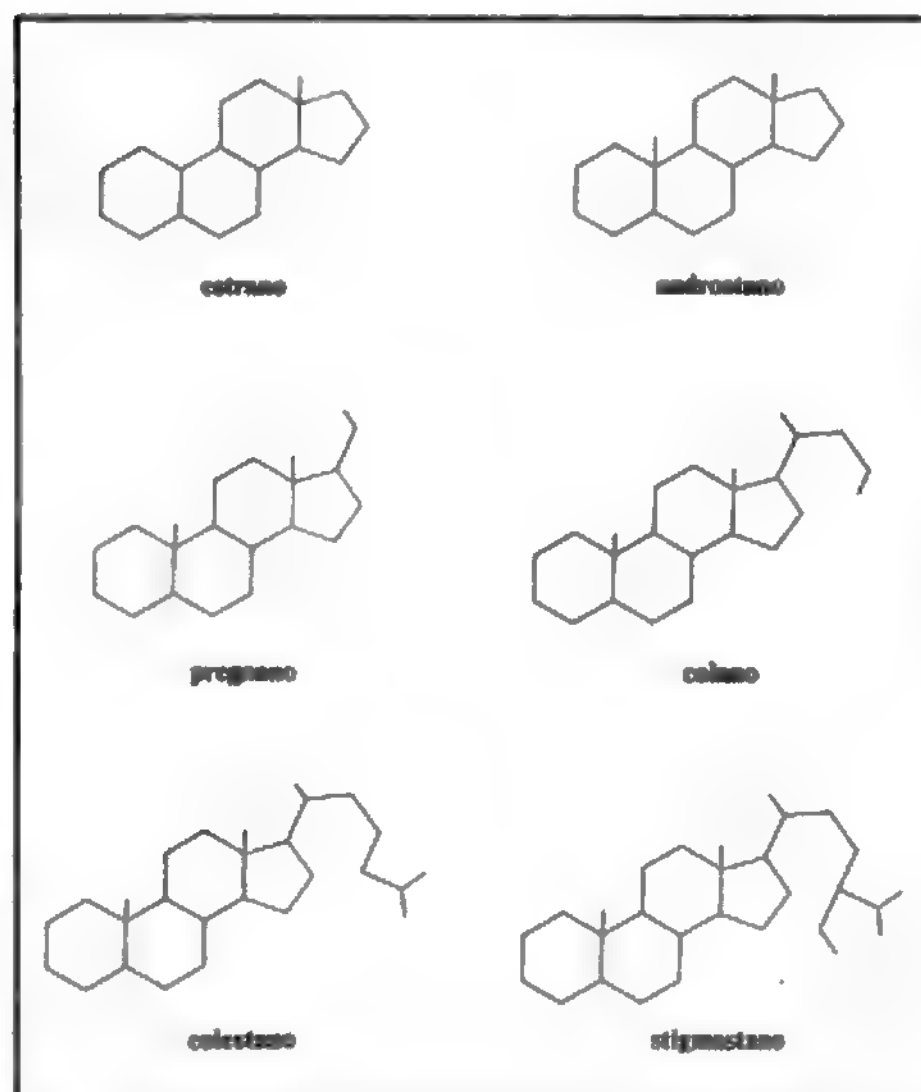



Fig. 1. Strutture tetracicliche fondamentali da cui derivano gli s.

Molti fenomeni biologici sono ormai spiegati a livello molecolare, per cui la conoscenza degli aspetti strutturali diviene necessaria per una completa comprensione delle moderne teorie. La stereochimica degli s., ad es., svolge un ruolo critico nelle loro interazioni con enzimi, proteine di legame, recettori. I numerosi e approfonditi studi chimicostrutturali sugli s., oltre a spiegare i meccanismi biochimici attraverso cui esplicano la loro azione biologica, hanno anche costituito il punto di partenza per la sintesi di molecole, simili a quelle degli s. naturali, spesso a maggiore attività biologica e più idonee all'uso terapeutico.

Stereochimica degli steroidi

Come è noto, gli atomi di una struttura ad anello a 6 termini possono assumere conformazioni a «barca», situazione meno stabile, o a «sedia» (v. CARBONIO). I legami con gli atomi di carbonio che costituiscono l'anello possono essere orientati in due direzioni: «assiale», perpendicolare al piano, ed equatoriale (angolo di 30°). Gli anelli A e B possono essere uniti in modo *trans* o *cis*; cioè i sostituenti in posizione 5, 10 possono essere dallo stesso lato o da lati opposti. Nella situazione *trans* i sostituenti sono ambedue assiali rispetto a tutti e due gli anelli, nella situazione *cis* ciascun sostituente sarà assiale rispetto a un anello ed equatoriale rispetto all'altro. Gli anelli B e C sono normalmente uniti in modo *trans* a esclusione di qualche composto sintetico. Anche gli anelli C e D sono in *trans* nella maggioranza dei casi. Ne consegue che se gli anelli A e B sono in *trans*, tutti gli anelli sono in *trans* e la molecola giace sullo stesso piano. Nella situazione AB *cis* si avrà una sequenza *cis-trans-trans*.

Digitized by Google

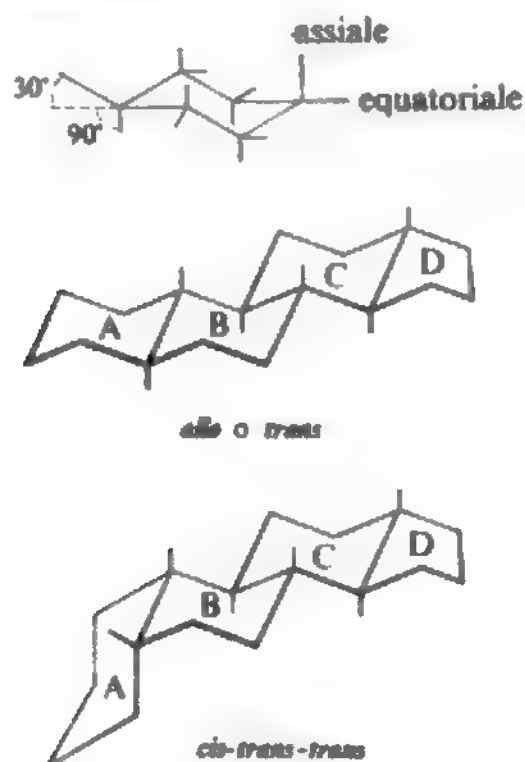
Queste due diverse possibilità vengono indicate come *allo* o *trans* e *normale* o *cis*.

assiale
30°
90°
equatoriale

A B C D

allo o trans

A B C D

cis-trans-trans

I sostituenti assiali saranno localizzati sopra e sotto il piano mentre quelli equatoriali sporgono verso l'esterno del piano. I gruppi equatoriali sono accessibili ai reagenti o alle altre molecole e in molti casi reagiscono più velocemente.

L'introduzione di un doppio legame nel sistema degli s. produrrà naturalmente marcati effetti sulla struttura. Infatti i 4 atomi di carbonio interessati devono essere coplanari. Un anello aromatico è completamente planare e gli atomi connessi a esso saranno planari. Così, nella serie degli estrogeni, le molecole sono planari.

Gruppi funzionali

Lo scheletro carbonioso degli s. può essere sostituito praticamente con tutti i gruppi conosciuti nella chimica organica. Tuttavia gli s. naturali contengono solo pochi tipi di gruppi funzionali.

Doppio legame. – È un gruppo funzionale comune per gli s. Può essere presente in quasi tutte le posizioni; tuttavia gli ormoni lo contengono fra le posizioni 4, 5 o 5, 6 o contengono un sistema aromatico.

Gruppo ossidrilico. – Quasi tutti gli s. contengono uno o più gruppi ossidrilici che possono essere sia primari che secondari che terziari; tuttavia i secondari sono i prevalenti. Esistono casi di ossidrili aromatici e allilici.

Gruppo carbonilico. – È diffuso quasi quanto i gruppi ossidrilici ed è coinvolto in molte reazioni biologiche.

Gruppo carbossilico. – Si trova principalmente negli acidi biliari.

Nomenclatura

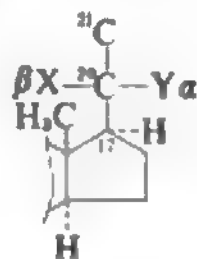
Un atomo o un gruppo legato a un anello viene indicato con α se giace sotto il piano o β se giace sopra il piano. Il legame viene indicato con (- - -) o (—) rispettivamente. Se non indicato, l'uso del nome *s.* implica che gli atomi o gruppi legati alle congiunzioni degli anelli nelle posizioni 8, 9, 10, 13 e 14 siano così orientati: 8 β, 9 α, 10 β, 13 β, 14 α; la catena legata in 17 è assunta essere β. Anche la posizione 5 dovrebbe essere sempre indicata aggiungendo α, β o ξ (se non conosciuta) dopo il numero 5: ad es. 5 α-pregnano. Il termine α, β viene utilizzato

TAB. I. ALCUNE AZIONI BIOLOGICHE SVOLTE DAGLI STEROIDI

	Effetto metabolico	Effetto biologico
Ormoni della corteccia surrenale		
Glicocorticoidi	*Fegato*: aumento deposizione del glicogeno, produzione glicoso, *uptake* aminoacidi, produzione urea, sintesi RNA. *Tessuto adiposo*: aumento rilascio acidi grassi, diminuzione utilizzazione glicoso. *Muscolo*: diminuita utilizzazione glicoso, sintesi proteica	Effetto antinfiammatorio Diminuita resistenza alle infezioni Soppressione della funzione linfoidale
Mineralcorticoidi	Aumento concentrazione sierica Na^+, diminuzione concentrazione sierica K^+	Aumento riassorbimento tubulare Na^+; scambio Na^+, K^+, H^+. Aumento volume extracellulare. Aumento pressione
Ormoni sessuali		
Androgeni	Azione anabolica: formazione di fruttoso e citrato nelle vescicole seminali, metabolismo calcio e azoto	Differenziazione caratteri sessuali, induzione della spermatogenesi, effetti sul comportamento, regolazione secrezione gonadotropine
Estrogeni	Azione sul metabolismo lipidico, aumento VLDL, HDL, azione sulla coagulazione, metabolismo osseo, inibizione secrezione gonadotropina	Stimolazione crescita del sistema riproduttivo e della ghiandola mammaria, controllo estro e ciclo mestruale, effetto sul comportamento e sulla distribuzione del grasso
Progestinici	Aumento della temperatura basale	Azione sinergica con estrogeni, mantenimento crescita endometrio, inibizione secrezione gonadotropine, inibizione ovulazione
Acidi biliari	Solubilizzazione colesterolo nella bile; assorbimento grassi della dieta mediante trasporto micellare	
Glicosidi cardiaci	Inibizione Na^+K^+ ATPasi	Aumento della forza e della velocità di contrazione delle fibrocellule miocardiche, effetto inotropo positivo

Digitized by Google

anche per indicare la posizione dei sostituenti nella catena laterale (cfr. schema seguente); per cui si indicherà 5 α-pregnan-20 α-olo.

21C
βX—20C—Yα
H_3C 17 H
H

La struttura tetraciclica senza metili in C10 e C13 e senza catena laterale viene chiamata *gonano*; se è presente un metile in C13, ma non in C10, e non vi è una catena laterale, si chiama *estrano*; se vi sono sostituenti metilici in C10 e in C13 si usano i nomi indicati in fig. 1.

Vi sono poi ulteriori regole determinate dalla nomenclatura IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) per gli s. per indicare l'insaturazione, i sostituenti, gli esteri, le aldeidi e i chetoni, gli eteri. In tab. II vengono riportati alcuni esempi di nomenclatura di importanti s. con il loro nome di uso comune.

Gli s. comprendono numerose sostanze di origine sia animale che vegetale, nonché numerosi derivati di sintesi di largo impiego nella clinica.

Le principali classi di famiglie di s., di cui alcuni esempi sono dati nella tab. II, sono le seguenti.

Steroli

Sono caratterizzati da un ossidrile in posizione 3 β e da una catena alifatica in C17 di 8, 9, 10 atomi di carbonio (V. STEROLI).

Acidi biliari

Sono caratterizzati da un ossidrile in posizione 3 α e da una catena alifatica in C17 di 5 atomi di carbonio (ac. isovalerianico); sono presenti nella bile degli animali in forma di sali biliari nei quali l'ac. biliare è legato ad amminoacidi come glicina o taurina (V. BILIARI ACIDI).

Ormoni sessuali

Sono caratterizzati dalla mancanza di catena laterale in C17 (estrogeni e androgeni) o di una catena di 2 atomi di carbonio (progestinici). Vengono sintetizzati dalle gonadi o dal corpo luteo (V. SESSUALI ORMONI).

Ormoni corticosurrenalici

Sono caratterizzati da una catena di 2 atomi di carbonio in C17; sono prodotti dalla corteccia del surrene e si dividono in mineralcorticoidi e glicocorticoidi (V. SURRENALI GHIANDOLE).

Agenti cardiocinetici

Sono s. caratterizzati dalla fusione *cis* degli anelli C e D del nucleo in C13 e C14. Ossidrile in C14, anello lattonico, che può essere pentatomico (digitale, strofanto, adonide, convallaria) o esatomico (scilla); doppio legame nell'anello lattonico; zucchero legato in posizione β in C3 (1, 2 o 3 molecole di zucchero).

Anche nel veleno del rospo, trovato nella pelle e nella parotide, si trovano derivati steroidici appartenenti a questa classe, come la bufotossina che dà, per scissione idrolitica, la bufotalina e la suberilarginina.

Appartengono alla classe dei farmaci cardiocinetici: sono, cioè, farmaci che attuano un regime del ciclo cardiaco e un livello della risposta contrattile del miocardio adeguati al ripristino del compenso nell'insufficienza congestizia.

V. CARDIOTONICI; DIGITALE; DIGITALOIDI.

TAB. II. ALCUNI ESEMPI DI NOMENCLATURA DI STEROIDI

Nome comune	Nome sistematico (IUPAC)
Aldosterone	18, 11-emiacetale del 11β, 21-diidrossi-3, 20-diossi-4-pregnen-18-ale
Androsterone	3α-idrossi-5α-androstan-17-one
Colecalciferolo	9, 10-seco-5, 7, 10 (19)-colestatriene-3β-olo
Colesterolo	5-colesten-3β-olo
Ac. colico	3α, 7α, 12α-triidrossi-5β-colan-24-oico
Corticosterone	11β, 21-diidrossi-4-pregnene-33, 20-dione
Cortisolo	11β, 17α, 21-triidrossi-4-pregnene-3, 20-dione
Cortisone	17, 21-diidrossi-4-pregnene-3, 11, 20-trione
Ergocalciferolo	9, 10-seco-5, 7, 10 (19) 22-ergostatetraen-3β-olo
Ergosterolo	5, 7, 22-ergostatriene-3β-olo
Estradiolo-17	1, 3, 5 (10)-estratriene-3, 17α-diolo
Estriolo	1, 3, 5 (10)-estratriene-3, 16α, 17β-triolo
Lanosterolo	8, 24-lanostadien-3β-olo
Progesterone	4-pregnene-3, 20-dione
Testosterone	17-idrossi-4-androsten-3-one

Sapogenine

Sono composti caratterizzati da una parte agliconica steroidea, sapogenina (V. SAPONINE), che si ritrovano nelle foglie e nei semi di numerose piante (dioscorea, salsapariglia, etc.). Le sapogenine sono caratterizzate dalla presenza in C17 di un anello lattonico esatomico e da un ossidrile β in 3. Data la loro abbondanza e la facilità di degradazione della catena laterale sono composti utilizzati nella produzione di ormoni steroidei.

Alcaloidi steroidei

Alcuni s. contengono atomi di azoto nei sostituenti e vengono definiti alcaloidi (v.) pur essendo, invece, pseudoalcaloidi o *alcaloida imperfecta*. Il loro contenuto in azoto e la loro basicità sembrano non essere proprietà essenziali, ma, presumibilmente, caratteristiche accidentali. Essi divengono sostanze simili agli alcaloidi perché, ad un certo stadio della loro biosintesi, viene introdotto un azoto nella loro molecola.

Questi derivati si trovano principalmente nei generi *Solanum*, *Veratrum*, *Holarrhena*, *Malouetia*, *Paravallaria* e *Buxus*. Alcuni alcaloidi steroidei isolati dalla *Malouetia*, come la maluetina, dalla *Holarrhena*, come la conessina, e dalla *Paravallaria*, come la paravallaridina, hanno assunto interesse come agenti bloccanti neuromuscolari. Tra i derivati di sintesi va ricordato il bromuro di pancuronio, usato in anestesia.

Antibiotici steroidei

Tre s. mostrano un'attività antibiotica principalmente verso i grampositivi, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae* e *Clostridium tetani* e, precisamente, sono: l'ac. elvolico prodotto dall'*Aspergillus fumigatus*, una cefalosporina P, prodotta dal *Cephalosporium synnematum* e l'ac. fusidico (V. FUSIDICO ACIDO), prodotto dal *Fusidium coccineum*.

Steroidi degli insetti

Appartengono alla classe degli s. anche alcuni ormoni degli insetti, tra i quali l'ecdisone che media la trasforma-

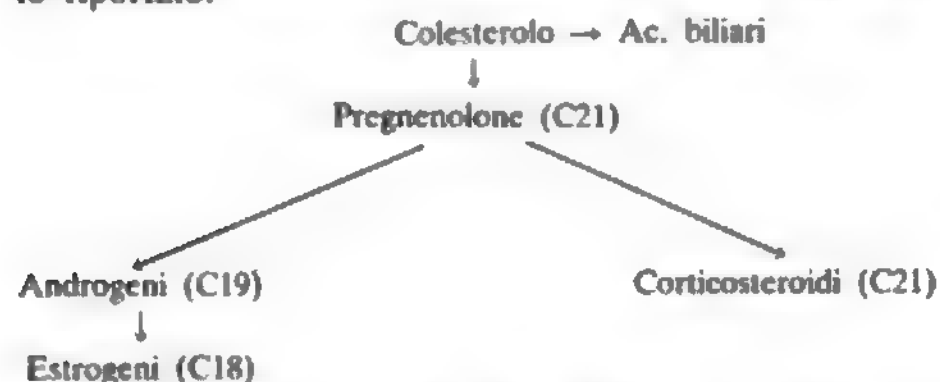
Digitized by Google

zione da larva a pupa e ad adulto ed è stato scoperto nel 1960.

Biosintesi degli steroidi nell'uomo

Gli s. presenti nell'uomo (ormoni steroidei, acidi biliari) derivano tutti dal colesterolo (v.) secondo lo schema sotto riportato.

Colesterolo → Ac. biliari
↓
Pregnenolone (C21)

Androgeni (C19) — Corticosteroidi (C21)
↓
Estrogeni (C18)

Il colesterolo è un costituente essenziale e peculiare di tutte le membrane delle cellule animali e può essere sintetizzato, essenzialmente, da tutte le cellule di mammiferi anche se il fegato è responsabile per più dell'80% della sintesi. La maggior parte del colesterolo (80%) è trasformato dal fegato in acidi biliari ed escreto nelle feci. Tutti i 27 atomi di carbonio del colesterolo sono derivati dall'acetilCoA; gli enzimi deputati alla sintesi si trovano nella frazione microsomale e solubile.

La biosintesi del colesterolo avviene attraverso la seguente sequenza di reazioni:

acetilCoA (C2) → ac. mevalonico (C6) → isopentenilpirofosfato (C5) → squalene (C30) → lanosterolo (C30) → colesterolo (C27).

Il fattore limitante la sintesi del colesterolo è la riduzione del β-idrossi-β-metilglutarilCoA per dare ac. mevalonico, reazione catalizzata dalla specifica riduttasi. La sintesi epatica di colesterolo è ridotta dall'introduzione con l'alimentazione di colesterolo mediante un effetto a *feedback*, o dal digiuno, che limita il rifornimento di acetilCoA e NADPH. Una dieta ricca in grassi o carboidrati aumenta la biosintesi del colesterolo.

I principali siti di sintesi degli s. sono indicati nella tab. III.

TAB. III. PRINCIPALI SITI DI SINTESI DEGLI STEROIDI

Sito di sintesi	Gruppi di steroidi
Ghiandole surrenali	Corticosteroidi Glicocorticosteroidi (cortisolo, cortisone, corticosterone) Mineralcorticosteroidi (aldosterone) Alcuni androgeni Estrogeni e progestinici (in piccola quantità)
Testicoli	Androgeni Estrogeni (in piccola quantità)
Ovaie	Estrogeni Androgeni (in piccola quantità) Progestinici
Placenta	Progestinici Estrogeni Gonadotropine corioniche
Pelle	Colesterolo Vit. D
Fegato	Acidi biliari Metaboliti degli ormoni steroidei Colesterolo
Reni	Metaboliti degli ormoni steroidei

Principali cataboliti degli ormoni steroidei corticosurrenalici

La corteccia surrenale consta di 3 ben distinte zone: la zona fascicolata, la zona glomerulare e la zona reticolare.

Il cortisolo è il metabolita steroideo più importante della zona fascicolata; l'aldosterone è il principale metabolita secreto dalla zona glomerulare; gli s. formati nella zona reticolare sono quelli sessuali e, in particolare, gli androgeni (i più importanti sono rappresentati dal deidroepiandrosterone e dal Δ^4-androstenedione).

Gli s. corticosurrenalici vanno incontro a processi di inattivazione che avvengono specialmente a livello epatico; vengono escreti nelle urine, specialmente come glicuronati. Così il cortisolo viene in parte trasformato in cortisone attraverso un processo ossidoriduttivo dell'idrossile in posizione 11. Dal cortisolo e dal cortisone, per riduzione dell'anello A, si formano i 17-idrossicorticoidi (tetraidrocortisolo, tetraidrocortisone e i rispettivi 5 α-isomeri). Questi composti, e quelli in cui il chetone in posizione 20 sia stato ridotto (cortolo e cortolone), sono inclusi nel gruppo denominato *s. 17-chetogenici.*

La rimozione ossidativa della catena laterale in C17 dà luogo a composti a 19 atomi di carbonio con un gruppo chetonico in C17, quali gli 11-ossi-17-chetosteroidi (11-idrossi- e 11-chetoandrosterone; 11-idrossi- e 11-chetoetiocolanolone).

L'aldosterone viene ridotto a diidroaldosterone, tetraidroaldosterone e alloderivati.

Gli androgeni surrenalici vengono in parte inattivati sotto forma di 11-desossi-17-chetosteroidi (epiandrosterone, androsterone ed etiocolanolone), in parte vengono inattivati in 11-ossi-17-chetosteroidi, alla cui formazione concorre anche il cortisolo (v. sopra).

Per il dosaggio di tali cataboliti si ricorre a tecniche colorimetriche o a metodiche radioimmunologiche (RIA).

Il dosaggio degli s. 17-chetogenici e dei 17-chetosteroidi riveste una notevole importanza soprattutto nella esplorazione della funzione del corticosurrene.

V. SURRENALI GHIANDOLE.

Bibliografia

Baxter J. D., Tynell J. B., *The Adrenal Cortex*, in Felig P., Baxter J. D. *et al.* eds., *Endocrinology and Metabolism*, 1981, McGraw-Hill, New York.
Briggs M. H., Brotherton J., *Steroid Biochemistry and Pharmacology*, 1970, Academic Press, London.
Schulster D., Burnestein S., Cooke B. A., *Molecular Endocrinology of the Steroid Hormones*, 1976, Wiley, New York.

ANTONIO LUCACCHINI

STEROIDI URINARI

F. *stéroides urinaires.* - I. *urinary steroids.* - T. *Harnsteroide.* - S. *esteroides urinarios.*

Con il termine *steroidi urinari* si comprendono quei composti di derivazione principalmente surrenalica e gonadica (costituiti da sostanze ad attività ormonale, ad es. il cortisolo, ma soprattutto dai loro metaboliti) che vengono eliminati attraverso l'emuntorio renale. Per una dettagliata trattazione, si rimanda alla voce SURRENALI GHIANDOLE, *catabolismo degli steroidi surrenalici*; v. anche: OVAIO (XI, 439); TESTOSTERONE.

RED.

Digitized by Google

STEROLI

F. *stérols*. - I. *sterols*. - T. *Sterole*. - S. *esteroles*.

Definizione

Gli steroidi (v.) che in posizione 3 presentano un gruppo ossidrilico di tipo β, in posizione 17 una catena laterale da 8 a 10 atomi di carbonio e un doppio legame in posizione 5, 6, vengono chiamati *steroli*.

Gli s. sono presenti in tutti gli organismi viventi, in tutti i tessuti e in ogni parte della cellula.

Gli s. vengono suddivisi, sulla base della loro origine, in 4 gruppi: 1) *zoosteroli*; 2) *fitosteroli*; 3) *micosteroli*; 4) *s. marini*.

Zoosteroli

Sono s. di origine animale: tra essi vanno ricordati il colesterolo (v.), il colestanolo, il coprostanolo e il 7-deidrocolesterolo.

Il *colesterolo* è lo s. predominante negli animali superiori. Si calcola, infatti, che in condizioni normali un uomo di 70 kg ne contenga 140 g. Quantità proporzionalmente analoghe vengono riscontrate nella maggioranza dei mammiferi.

La riduzione del doppio legame (fig. 1) dà origine a 2 prodotti: *coprostanolo* (β-normale [v. STEROIDI]) e *colestanolo* (β-*allo* [v. STEROIDI]). La formazione del coprostanolo e colestanolo avviene per riduzione, a opera di batteri, del colesterolo entrato nel tratto intestinale per escrezione attraverso la mucosa intestinale o via bile. La trasformazione del colesterolo in colestanolo avviene anche a opera del fegato.

Il coprostanolo è il principale s. fecale; ma si ritrova anche come costituente minore degli s. plasmatici e di altri tessuti. Esso, come già detto, viene prodotto per riduzione del colesterolo e aumenta fortemente con una dieta ricca di colesterolo.

Le tappe che portano alla formazione del coprostanolo e colestanolo sono indicate nella fig. 1.

Il *7-deidrocolesterolo* deriva dal colesterolo che, durante l'assorbimento, viene in parte deidrogenato dalla mucosa intestinale: possiede quindi un altro doppio legame coniugato in posizione 7, 8. Questa trasformazione può avvenire anche nella pelle, che contiene riserve di questo s., il quale può servire come precursore della Vit. D_3, in cui si trasforma per irradiazione U.V.

Infatti, per irradiazione U.V. (230-310 nm) del 7-deidrocolesterolo, si produce la provitamina D_3 che, lentamente, isomerizza spontaneamente per dare colecalciferolo, la forma attiva della vitamina (fig. 2). La conversione della provitamina D_3 in Vit. D_3 richiede circa 36 h alla temperatura del corpo.

Fig. 1. Tappe biochimiche che portano alla formazione del coprostanolo e del colestanolo dal colesterolo.

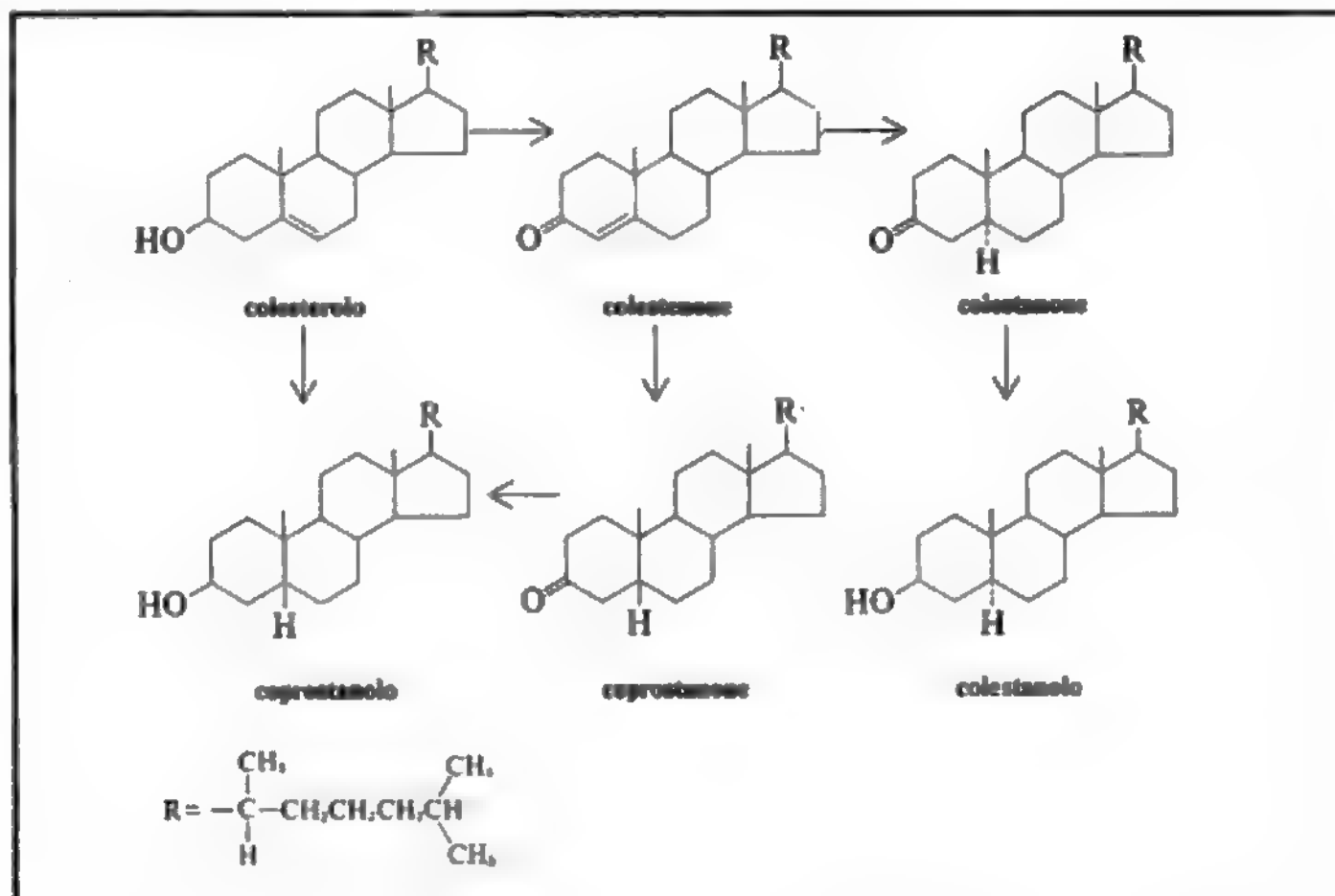



Fig. 2. Formazione della Vit. D_3 dal 7-deidrocolesterolo.

Digitized by Google

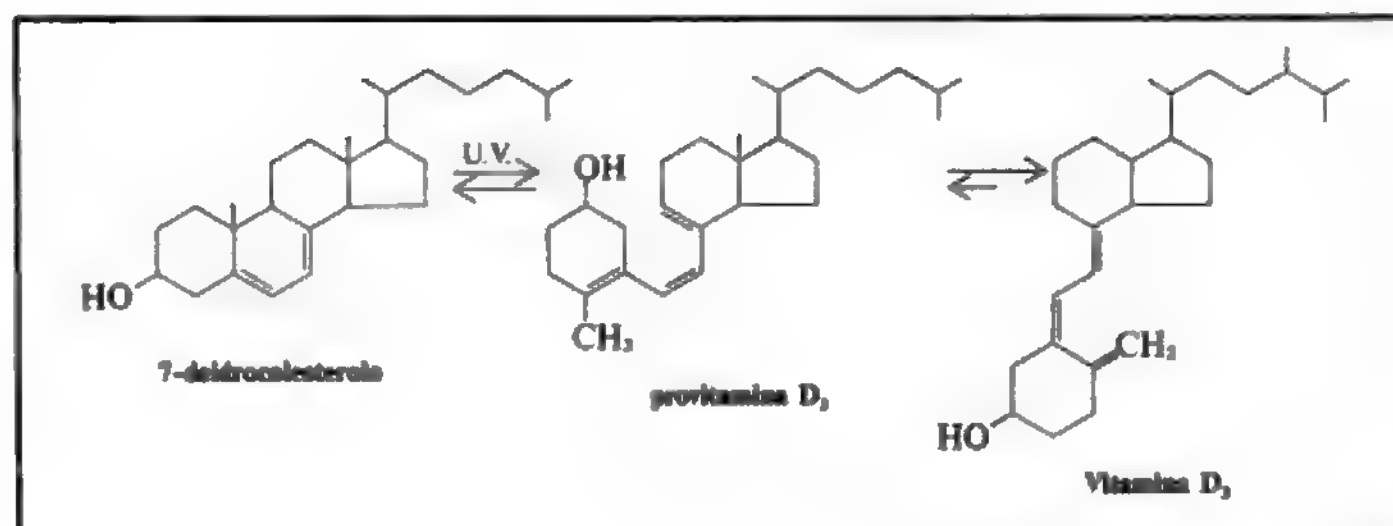
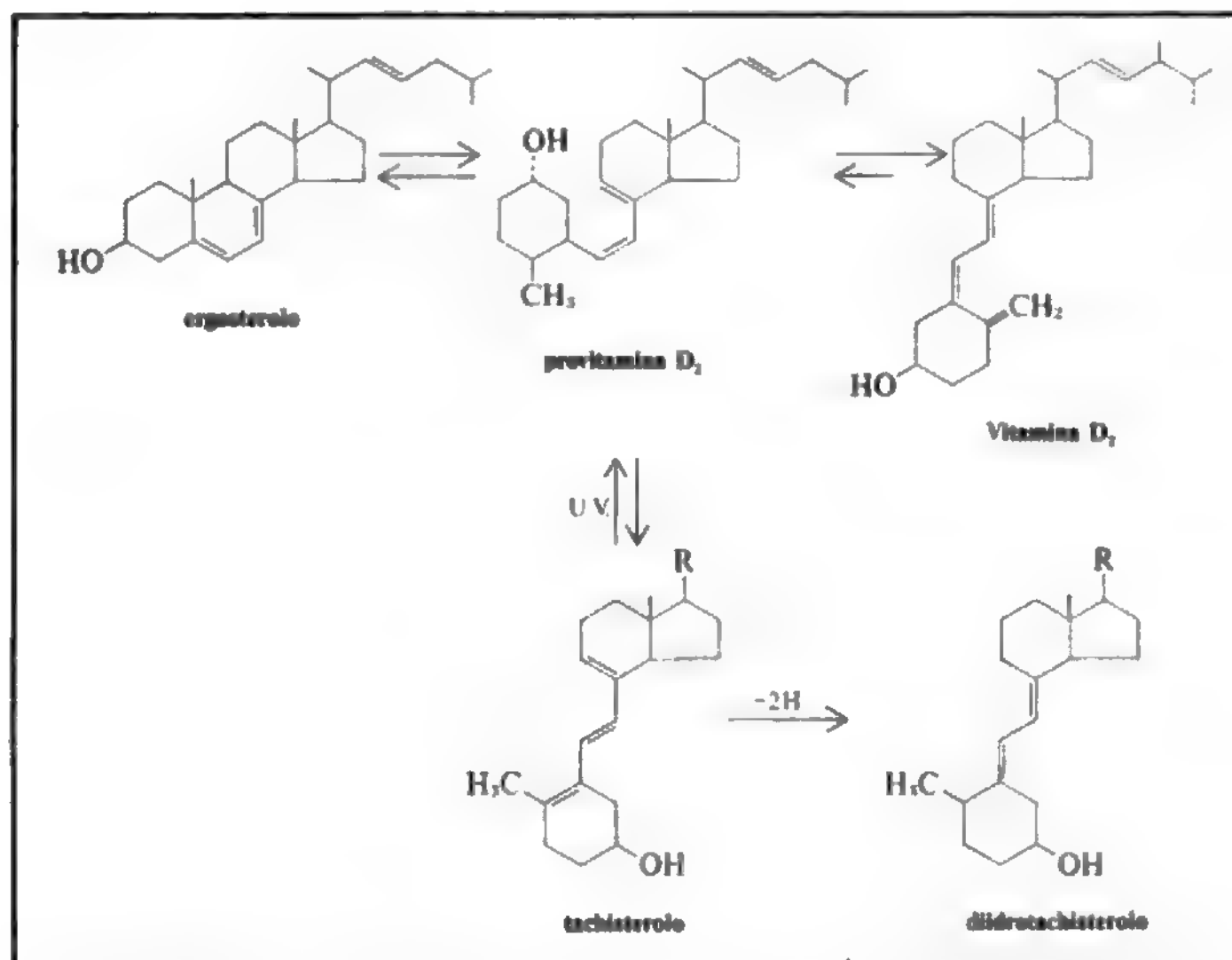



Fig. 3. Formazione della Vit. D_2 dall'ergosterolo.

Il *cerebrosterolo*, s. presente a livello cerebrale, è il 24-idrossicolestanolo.

Fitosteroli

Si trovano sia liberi che esterificati, sia come glicosidi (fitosteroline); tra essi vanno ricordati: lo stigmasterolo, i sitosteroli e gli spinasteroli. Lo *stigmasterolo* è stato isolato dalla fava del Calabar (*Physostigma venenosum*), da cui deriva il nome; tuttavia è estremamente diffuso in tutti i grassi vegetali: in particolare ne è ricco l'olio di soia, nel quale lo stigmasterolo costituisce il 12-25% della parte insaponificabile, e perciò rappresenta il più abbondante materiale di partenza per la sintesi degli ormoni steroidei.

Il *sitosterolo*, anch'esso largamente diffuso nei vegetali superiori, differisce dallo stigmasterolo per l'assenza del doppio legame nella catena laterale.

Il *brassicasterolo* è contenuto nell'olio di colza (*Brassica rapa*). Il *campesterolo* è contenuto nella soia, nel germe di grano e nella *Brassica campestris*. Infine gli *spinasteroli* sono, invece, una classe di composti che contengono un doppio legame in posizione 7, 8 anziché 5, 6 (ad es., lo spinasterolo isolato dallo spinacio, dall'alfa-alfa, dal germe di grano, etc.).

Micosteroli

Tra questi s. vanno ricordati l'ergosterolo e lo zimosterolo. L'ergosterolo è stato isolato dalla «segale cornuta» ed è contenuto in molti funghi superiori e inferiori (*Aspergillus*, *Penicillium*); normalmente si estrae dai lieviti. Irraggiato con luce U.V. si trasforma nella Vit. D_2 (ergocalciferolo). L'ergocalciferolo è un'importante sorgente di Vit. D introdotta con la dieta. L'irradiazione U.V. dell'ergosterolo produce anche tachisterolo, che non ha attività come Vit. D, ma che può essere ridotto cataliticamente *in vitro* per dare diidrotachisterolo che è un antirachitico (fig. 3).

Steroli marini

Da invertebrati marini sono stati isolati vari derivati del colesterolo, come il 24-metilenecolesterolo, contenuto nell'anemone di mare, lo spongesterolo, il 24-metilcolesten-3-olo.

Bibliografia

Fieser L., Fieser M., *Sterols*, in *Steroids*, 1959 Reinhold, New York.
Masoro E. J., *Ann. Rev. Physiol.*, 1977, **39**, 301.

ANTONIO LUCACCHINI

STEVENS-JOHNSON, SINDROME DI

La sindrome di Stevens-Johnson è una forma bollosa grave di eritema polimorfo (v.) che si manifesta con lesioni delle mucose e cutanee, compromissione degli organi interni e manifestazioni generali.

Fu descritta da Stevens e Johnson nel 1922 come «febbre eruttiva associata a stomatite e oftalmite», ma già nel 1916 Fiessinger e Rendu avevano osservato la stessa affezione denominandola «ectodermosi erosiva pluriorifiziale». Attualmente non esistono dubbi sull'inquadramento della s. di S.-J. tra le forme cliniche dell'eritema polimorfo, di cui costituisce l'espressione più grave (eritema multiforme *maior*).

L'*etiologia* dell'eritema polimorfo, e quindi della s. di S.-J., non è ben chiarita. L'affezione viene generalmente considerata come un fenomeno tossico, o di ipersensibilità, dovuto a malattie varie o a farmaci, anche se, in almeno la metà dei casi, non si riesce a evidenziare alcun fattore scatenante. I fattori etiologici sospetti sono: infezioni da virus (*herpes simplex*, mononucleosi infettiva, vaccinazione antipolio), da clamidie (psittacosi-ornitosi, linfogranuloma venereo), da *Mycoplasma pneumoniae* e, meno frequentemente, da batteri (febbre tifoide, vaccinazione antitubercolare con BCG); assunzione di farmaci

Digitized by Google

(sulfamidici, penicillina, idantoinici, contraccettivi orali, analgesici); neoplasie (trattate o no con terapia radiante), malattie del collagene. I casi di più frequente riscontro sono quelli preceduti da *herpes simplex*, da infezioni da *M. pneumoniae* e da assunzione di farmaci, soprattutto sulfamidici.

Il *quadro istologico* mostra una bolla subepidermica con un'epidermide spesso necrotica. Nel derma è presente un infiltrato linfocitario perivascolare. Sono state descritte anche, all'autopsia, lesioni degli organi interni. La diagnosi differenziale istologica va posta con la dermatite erpetiforme, in cui ai margini della lesione bollosa possono osservarsi, nella parte alta delle papille dermiche, microascessi di eosinofili, e con il pemfigoide bolloso, che presenta un'immunofluorescenza diretta della membrana basale.

Il *quadro clinico* della s. di S.-J. può manifestarsi in entrambi i sessi e in tutte le età, ma si osserva più frequentemente nei bambini e nei giovani. Esso può essere preceduto da una sintomatologia prodromica costituita da febbre, malessere, tosse, mal di gola, artralgie, mialgie, vomito, diarrea.

L'affezione in atto si manifesta con l'improvvisa comparsa di *lesioni mucose* di tipo bolloso che rapidamente danno luogo a erosioni che si ricoprono di pseudomembrane grigiastre. La mucosa orale è costantemente colpita (fig. 1), ma anche la mucosa nasale è frequentemente compromessa. Sulle labbra è caratteristica la formazione di croste emorragiche. Alle congiuntive le lesioni bollose ed erosive danno spesso luogo a infiammazioni purulente. Sono frequenti le ulcerazioni della cornea e può svilupparsi una panoftalmite. Le manifestazioni oculari in genere regrediscono completamente, ma possono residuare opacità corneali, sinechie e, raramente, cecità. Sono comuni le lesioni alle mucose genitali talora evolventi in franche balanopostiti e vulvovaginiti; può aversi anche compromissione anale e perianale. Sono possibili lesioni della mucosa faringea e dell'esofago.

Le *manifestazioni cutanee* sono di entità variabile e possono anche mancare del tutto. In genere si notano lesioni eritematopapulose e vescicobollose, con la disposizione tipica dell'eritema polimorfo, che compaiono in una o più gittate. Si possono anche avere perionissi, caduta delle unghie, alopecia.

Fig. 1. Lesioni della mucosa orale in un caso di s. di S.-J. (*Da Monacelli e Nazzaro*).

Il quadro si completa con i *sintomi generali*, tra cui predominano la febbre e l'astenia. È frequente la compromissione polmonare, evidenziabile talvolta solo radiologicamente, ma spesso accompagnata da dolori, tosse, espettorazione. In casi rari può manifestarsi insufficienza renale. Il laboratorio evidenzia aumento della VES, anemia più o meno notevole, leucocitosi.

La mortalità, nei casi non trattati compresa tra il 5 e il 15%, è principalmente dovuta a polmonite, insufficienza renale, coma. I casi mortali sembrano meno frequenti tra i soggetti trattati, ma sono sempre da considerare possibili le sequele oculari.

La *diagnosi* della s. di S.-J. è in genere agevole, perché le manifestazioni cliniche dell'affezione sono molto caratteristiche e quindi in genere di facile riconoscimento. Le affezioni che possono essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale sono: eruzioni da medicamenti, pemfigo, pemfigoide, *lichen planus* erosivo, malattia di Behçet, gengivostomatite erpetica, malattia di Kawasaki.

Per un'adeguata *terapia*, il paziente con s. di S.-J. deve essere in genere ricoverato in ospedale. Il trattamento più usato è con i cortisonici (40-120 mg/*die* di prednisone, riducendo gradualmente le dosi, fino a sospenderle in 2-4 settimane), sotto eventuale copertura antibiotica, anche se non è sicuramente dimostrato che in tal modo si riduca significativamente la mortalità.

V. anche: ERITEMA POLIMORFO [VI, 65].

Bibliografia

Costello M. J., *J. Invest. Dermatol.*, 1947, **8**, 127.
Degos R., *Dermatologie*, 1981, Flammarion, Paris.
Demis D. J., Dobson R. L., McGuire J., *Clinical Dermatology*, 1972, Harper & Row; Philadelphia.
Editorial, *Erythema multiforme*, in *Br. Med. J.*, 1972, **1**, 63.
Fiessinger N., Rendu R., *Paris Méd.*, 1917, **25**, 54.
Lever W., Schaumburg-Lever G., *Histopathology of the Skin*, 1975, 5 ed., Lippincott, Philadelphia.
Maddin S., *Current Dermatologic Management*, 1975, 2 ed., Mosby, Saint Louis.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Rasmussen J. E., *Br. J. Dermatol.*, 1976, **93**, 82.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.
Shelley W. B., *J.A.M.A.*, 1967, **201**, 153.
Southeimer R. D., Garibaldi R. A., Krueger G. G., *Arch. Dermatol.*, 1978, **114**, 241.
Stevens A. H., Johnson F. C., *Am. J. Dis. Child.*, 1922, **24**, 526.

FRANCESCO BASSETTI

STH: V. SOMATOTROPO ORMONE; IPOFISI.

STILBENICHE SOSTANZE

F. *substances stilbéniques.* - I. *stilbenic substances.* - T. *stilbenische Substanzen.* - S. *substancias estilbénicas.*

SOMMARIO

Generalità. Proprietà chimiche e fisiche

Le sostanze stilbeniche sono idrocarburi complessi che contengono parti alifatiche e aromatiche e, pertanto,

Digitized by Google

fanno parte degli idrocarburi alifaticoaromatici o *areni*. Per la loro particolare struttura possiedono due caratteristiche proprietà chimiche: l'anello benzenico dà le reazioni di sostituzione elettrofila, la catena laterale quelle di sostituzione radicalica tipiche dell'etano. Inoltre, ciascun componente della molecola influisce sulla reattività dell'altro, determinandone la direzione dell'attacco.

Le s. s. sono composti a bassa polarità, insolubili in acqua, solubili in alcol, benzene ed etere. Il capostipite è lo *stilbene*.

stilbene: forma *trans* stilbene: forma *cis*

Lo stilbene è un composto chimico dalla formula $C_6H_5CH=CHC_6H_5$, idrocarburo non saturo (*difeniletilene*) a p. m. 180,24. Per il legame etilenico lo stilbene e i suoi derivati presentano isomeria geometrica e, pertanto, esistono nelle due forme *trans* e *cis* e danno luogo a composti diastereoisomeri se sottoposti a reazioni di addizione stereospecifiche. La forma *trans* è facilmente ottenibile con un gran numero di reazioni ed è molto più stabile della forma *cis* per il minore impedimento sterico. I due isomeri possono trasformarsi l'uno nell'altro sia per via catalitica che per via fotochimica. La conversione fotochimica viene utilizzata, generalmente, per trasformare la forma *trans* in *cis*; la via catalitica, che può essere catalizzata da basi e da acidi, comporta la conversione *cis* → *trans*. In molti casi, si può avere un'interconversione *cis* → *trans* per via termica.

I metodi fisici, specialmente spettri U.V. e di risonanza magnetica nucleare (RMN), vengono utilizzati per determinare la configurazione poiché le forme *trans* e *cis* possiedono proprietà spettroscopiche diverse. Per quanto concerne lo spettro di assorbimento nell'U.V., si constata che, mentre nella forma *trans* la molecola può disporsi planarmente, nell'isomero *cis* la coplanarità dei due anelli fenilici è ostacolata dalla vicinanza dei due atomi di idrogeno nella posizione *orto*, che obbliga i due anelli fenilici a ruotare di un certo angolo affinché gli idrogeni non si influenzino a vicenda; tale rotazione comporta una diminuzione dell'energia di risonanza, e quindi della stabilità della molecola. La forma *cis* presenta una banda di assorbimento, corrispondente a una particolare transizione, a lunghezza d'onda minore della stessa banda che compare nello spettro U.V. dell'isomero *trans*. Le due lunghezze d'onda specifiche risultano di 2800 Å per la forma *cis* e 2950 Å per quella *trans*. A questo *effetto ipsocromo* si accompagna una forte diminuzione del *coefficiente di estinzione*, che passa da 2900 nella forma *trans* a 10.500 in quella *cis* (Fusco *et al.*, 1975).

Lo stilbene *trans* è solido e forma cristalli tubulari splendenti con p. f. 124 °C e p. e. 307 °C, quello *cis* è liquido con p. e. 6 °C; a pressione ridotta (12 mmHg) la forma *trans* bolle a 166 °C, la *cis* a 143 °C.

Le reazioni chimiche più importanti degli stilbeni sono rappresentate dalle reazioni di addizione sul doppio legame; meno interessanti sono le sostituzioni elettrofile sugli anelli aromatici. Recentemente, notevole interesse hanno assunto le reazioni fotochimiche che possono coinvolgere sia il doppio legame che gli anelli aromatici.

Reazioni di addizione. – In solventi a bassa costante dielettrica si ha, con gli alogeni, addizione di tipo *trans* sul doppio legame, mentre in quelli ad alta costante dielettrica (ad es., il nitrometano) si può avere anche addizione *cis*. I dibromuri (o i dicloruri) ottenuti possono essere utilizzati per la preparazione degli α-alostilbeni o dei diarilacetileni. Tale reazione può essere usata anche per la conversione *trans* → *cis*.

Reazioni di riduzione e ossidazione. – Le reazioni con tetrossido di osmio sono di tipo *cis*; dai dioli ottenuti si preparano gli epossidi, che si possono poi idrolizzare a dioli con una ossidrilazione di tipo *trans*. Per idrogenazione catalitica degli stilbeni si ottengono gli 1,2-diariletani, mentre per riduzione con metalli alcalini si formano anioni radicali che tendono a dismutare in dianioni a rapida isomerizzazione. I dianioni possono essere ottenuti anche dagli 1,2-diariletani per azione del butillitio e di un agente chelante, la tetrametilendiamina.

Reazioni pericicliche. – Possono avere luogo sia per via fotochimica che per via termica. Le reazioni pericicliche cui possono andare incontro gli stilbeni sono di due tipi, elettrocicliche e cicloaddizioni. La più importante reazione elettrociclica degli stilbeni è la ciclizzazione fotochimica (Blackburn e Timmons, 1969) che comporta l'interconversione *trans* → *cis* e una deidrogenazione a derivato fenantrenico.

Sintesi

Numerosi sono i metodi per la preparazione degli stilbeni; i più utilizzati comportano la condensazione di due unità ariliche. Questo tipo di sintesi comprende la condensazione di aldeidi aromatiche con vari sistemi che presentano metileni attivati e con reattivi di Wittig (Maercker, 1965).

Altri metodi di sintesi degli stilbeni comprendono:
a) la reazione dei reattivi di Wittig con ossigeno o solfo per ottenere gli stilbeni simmetrici (Mägerlein e Meyer, 1970);
b) il trattamento di alogenuri benzilici con basi (Koppang, 1971), come, ad es., nella sintesi del 4,4′-dinitrostilbene;
c) l'arilazione dei derivati dello stirene;
d) l'ossidazione e la dimerizzazione per la sintesi dei chinoni stilbenici (Bacon e Hill, 1965; Starnes *et al.*, 1969);
e) la riduzione dei diarilacetileni che comporta la formazione di *cis*-stilbeni;
f) il metodo di Ramberg-Backlund per la sintesi stereoselettiva degli stilbeni (Bordwell e Jarvis, 1973).

Prodotti naturali stilbenici

Le s. s., oltre a essere ottenute per sintesi, si ritrovano in natura in alcune piante sotto forma di poli-idrossistilbeni; tipici esempi sono la *pinosilvina* trovata nel legno di *Pinus sylvestris* e l'*ac. idrangeico* che si trova nella specie *Hydrangea*.

Coloranti stilbenici

Sono chiamati *stilbenici* quei coloranti che contengono il gruppo acido 2,2′-stilbendisolfonico cui sono legati gruppi azo- o azossi- che fungono per lo più da cromofori. I coloranti stilbenici, dotati di buona resistenza alla luce e agli alcali, sono usati soprattutto come coloranti diretti per materiali cellulosici e le tonalità sono principalmente il giallo, l'arancio e il bruno. Occorre, infine, ricordare che il nucleo stilbendisolfonico caratterizza la classe più importante dei candeggianti ottici.

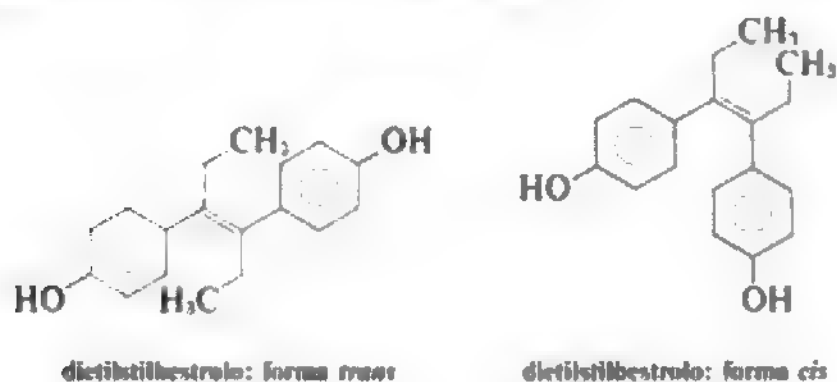
I coloranti stilbenici più noti sono: la *crisofenina G*, la *curcumina S*, l'*arancio sirius I*, l'*arancio sirius supra F3G*.

Composti stilbenici di importanza farmacologica e tossicologica

Un notevole interesse come estrogeni hanno destato alcuni idrossistilbeni sintetici. Il più attivo è il *dietilstilbestrolo* o α,α′-dietil,4,4′-di-idrossistilbene che può esistere

in due configurazioni steriche, *trans* e *cis*. Ai fini dell'attività estrogena soltanto la forma *trans* è attiva, mentre quella *cis* è priva di tale proprietà.

dietilstilbestrolo: forma *trans*

dietilstilbestrolo: forma *cis*

Negli animali la potenza estrogenica del dietilstilbestrolo varia a seconda del test utilizzato; nella maggior parte delle prove esso è attivo come l'*estradiolo* (v. ESTROGENE SOSTANZE), il più potente estrogeno prodotto dalla secrezione ovarica, con il quale condivide importanti analogie strutturali.

La distanza spaziale tra i due nuclei, nell'ambito di strutture analoghe a quella del dietilstilbestrolo, può essere un fattore molto importante, ma non l'unico, ai fini dell'attività; ad es., il dimetilstilbestrolo non solo non è dotato di attività estrogena, ma si comporta da antiestrogeno (Aiazzi-Mancini e Donatelli, 1974). D'altra parte, il 2,2'-di-idrossifenil e il 4,4'-di-idrossifenil presentano un'attività estrogena inferiore a quella del dietilstilbestrolo; dei due, il più attivo risulta il 4,4'-di-idrossifenil e ciò documenta anche l'importanza della posizione degli ossidrili fenolici ai fini della potenza estrogenica (Aiazzi-Mancini e Donatelli, 1974).

L'introduzione in terapia del dietilstilbestrolo è stata considerata una pietra miliare nel trattamento delle disendocrinopatie della sfera sessuale, per il buon assorbimento orale e per la lunga durata d'azione da esso posseduti. Tuttavia, il suo impiego nella minaccia d'aborto, piuttosto diffuso fino agli anni '60, si è dimostrato disastroso, per la capacita del dietilstilbestrolo di produrre adenocarcinoma della vagina nelle figlie esposte *in utero* e della mammella nelle madri. La latenza di questi tumori è particolarmente lunga, comparendo dopo l'età di 14 anni nelle figlie n a oltre 20 anni dall'esposizione nelle

dienestrolo (0,25)

esestrolo (0,2-0,3)

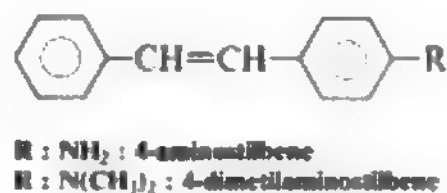
benzestrolo (0,1-0,2)

madri. È probabile quindi che il dietilstilbestrolo svolga un'azione di promotore della neoplasia. Le figlie esposte *in utero* vanno inoltre soggette a complicanze ostetriche, quali la gravidanza ectopica e il parto prematuro. Nei figli sono state osservate anormalità nella spermatogenesi e mancata discesa dei testicoli. Sebbene questi fenomeni siano da considerarsi a bassa frequenza, essendo il cancro della vagina quello a più alto rischio e non raggiungendo 1 caso su 1000 esposti, l'uso del dietilstilbestrolo è stato proibito in corso di gravidanza. Resta tuttavia farmaco d'elezione nel cancro della prostata.

Altri derivati del *trans*-stilbene dotati di proprietà estrogeniche sono: il *dienestrolo* o 3,4-bis(*p*-idrossifenil)-2,4-exadiene, l'*esestrolo* o meso-3,4-bis(*p*-idrossifenil)-n-esano e il *benzestrolo* o 3-etil-2,4-bis(*p*-idrossifenil)-esano; di questi viene riportata la formula ed è indicata per ciascun composto l'attività estrogena ricavata sulla base di test effettuati sull'uomo e sull'animale. Tale attività ha valore indicativo globale e, per comodità, quella del dietilstilbestrolo è stata fatta uguale a 1 e corrisponde a quella dell'estradiolo dopo somministrazione per via parenterale (Aiazzi-Mancini e Donatelli, 1974).

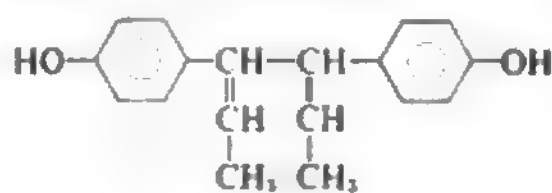
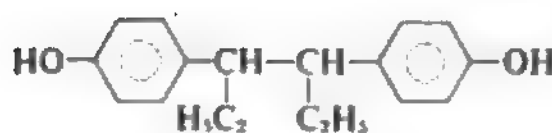
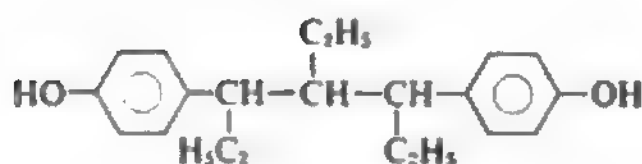
Tra i derivati del *trans*-stilbene esistono, inoltre, composti con proprietà simili a quelle del corticosterone e del desossicorticosterone con i quali sono correlati strutturalmente. Essi sono: il *3-ossiaceto-4-ossi-α,β-dietilstilbene* e il *4-metossi-4'-ossiaceto-α,β-dietil-α,β-diidrostilbene*.

Accanto ai potenti estrogeni artificiali largamente utilizzati in terapia, dallo stilbene derivano composti dotati di azione cancerogena: il *4-aminostilbene* e il *4-dimetilaminostilbene*,

R : NH_2 : 4-aminostilbene
R : $N(CH_3)_2$: 4-dimetilaminostilbene

molto diffusi nell'industria chimica. Tali sostanze determinano nel ratto sarcomi nel punto di inoculazione, carcinomi facciali a cellule basali o squamose, colangiomi epatici, adenomi, neoplasie maligne a carico dell'intestino, fibromi sottocutanei, fibroadenomi mammari nelle femmine (Aiazzi-Mancini e Donatelli, 1974). Un gruppo basico in posizione *para* o *orto*, una posizione *p'* libera e una configurazione *trans* sono essenziali per la carcinogenicità degli aminostilbeni. Importanti sono le analogie strutturali fra 4-aminostilbene ed estrogeni di sintesi, quali il dietilstilbestrolo.

Bibliografia

Aiazzi-Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1974, Vallardi, Milano.
Bacon R. G. R., Hill H. A. O., *Q. Rev.*, 1965, **19**, 95.
Blackburn E. V., Timmons C. J., *Q. Rev.*, 1969, **23**, 482.
Bordwell F. G., Jarvis B. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 3585.
Fusco R., Bianchetti G., Rosnati V., *Chimica organica*, 1975, Guadagni, Milano.
Herbst A. L., *N. Engl. J. Med.*, 1984, **311**, 1433.
Koppang R., *Acta Chem. Scand.*, 1971, **25**, 3067.
Maercker A., *Org. Reactions*, 1965, **14**, 270; 397.
Mägerlein H., Meyer G., *Chem. Berl.*, 1970, **103**, 2995.
Starnes W. H., Myers J. A., Lauff J. J., *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 3404.

DOMENICANTONIO ROTIROTI

STILL, MALATTIA DI: v. ARTRITE REUMATOIDE (II, 1261).

Digitized by Google

STIPSI

F. *constipation*. - I. *constipation*. - T. *Verstopfung*. - S. *estreñimiento*.

SOMMARIO

STIPSI NELL'ADULTO

Definizione

La *stipsi* può essere definita come un ritardo dell'evacuazione del contenuto intestinale o come stasi eccessivamente prolungata del materiale fecale nel colon.

Poiché la funzione intestinale può essere influenzata da diversi fattori di ordine ambientale, alimentare e psicologico, il sintoma deve essere precisato e apprezzato dettagliatamente in ogni singolo caso. Infatti, eguali comportamenti evacuativi sono variamente interpretati dai diversi soggetti e inoltre abitudini socioambientali e alimentari simili conducono a diversità anche notevoli della funzione intestinale.

L'unico dato, oggettivamente quantizzabile, utile per definire la s. è rappresentato dalla frequenza delle evacuazioni. Riteniamo valida quella definizione di alvo normale che riporta una frequenza variabile da 2 evacuazioni al dì a 3 evacuazioni alla settimana, nelle aree occidentali caratterizzate da una dieta povera di scorie.

Esistono tuttavia altri fattori che concorrono a far sì che una persona si autodefinisca stitica: la sensazione postevacuativa di un vuotamento incompleto del retto, l'aumentata consistenza delle feci e la loro particolare forma (scibale), così come sintomi associati, quali il meteorismo, le algie ai quadranti inferiori dell'addome, le cefalee, l'iporessia.

La definizione di s., tuttavia, esula da questi fattori, rimanendo valido esclusivamente il dato della frequenza: la s. si configura quindi come l'assenza di almeno 3 evacuazioni settimanali.

Aspetti fisiologici

La motilità del colon è caratterizzata da movimenti di tipo segmentario, peristaltico e retroperistaltico che espletano il ruolo fisiologico del viscere di trasporto del materiale fecale semiliquido (1-2 *l/die*) dal cieco al retto favorendo il riassorbimento di liquidi ed elettroliti sino alla formazione di feci più o meno solide (100-250 *g/die*) nella porzione più distale del grosso intestino.

I movimenti segmentari rappresentano circa il 90% dell'attività motoria del colon e si raffigurano come contrazioni e rilasciamenti degli anelli interhaustrali, a carattere segmentario, che favoriscono il rimescolamento del contenuto endoluminale e il suo rallentamento e quindi l'assorbimento idroelettrolitico. Anche i movimenti retroperistaltici favoriscono un ulteriore rallentamento del transito: essi intervengono prevalentemente tra il colon ascendente e il cieco o tra il sigma e il discendente con una frequenza di 2-3 volte al dì, in genere a insorgenza postprandiale.

La propulsione del contenuto intestinale in senso aborale non è progressiva, ma interviene mediante le onde peristaltiche, anch'esse a insorgenza postprandiale, 2-3 volte al dì, in seguito al riflesso gastrocolico. Tali onde, dopo la scomparsa delle haustrature del colon, sospingono rapidamente il materiale fecale per tratti colici di lunghezza variabile da 30 a 50 cm. Tale onda peristaltica, quando interessa il sigma, provoca il rapido e massivo riempimento dell'ampolla rettale che scatena il riflesso della defecazione.

L'improvvisa dilatazione dell'ampolla rettale, e quindi la distensione delle sue pareti, innesca una serie di riflessi che, se non inibiti volontariamente, provocano la contrazione della muscolatura longitudinale con raddrizzamento e accorciamento del rettosigma con ulteriore riempimento dell'ampolla rettale e parziale rilasciamento degli sfinteri anali interni. Tale rilasciamento consente il contatto delle feci con la mucosa del canale anale, il che provoca il rilasciamento dello sfintere anale esterno e quindi la defecazione mediante l'ausilio volontario del torchio dei muscoli addominali e la contrazione del diaframma (manovra di Valsalva).

I meccanismi che controllano la motilità del colon sono di ordine miogenico, nervoso e ormonale, ma non ancora completamente chiariti.

L'attività motoria di base (contrazioni miogeniche) della muscolatura circolare e longitudinale del colon conferisce al viscere il proprio «tono muscolare» caratterizzato, alla registrazione mioelettrica, da fasi di onde più rapide (6 cicli/min) alternate da fasi di onde più lente (3 cicli/min) meno frequenti, che rappresentano circa il 10% dell'attività mioelettrica. Su tale attività si inscrivono le onde a punta, o *spikes* che, a seconda della frequenza e della regolarità, corrispondono alle contrazioni segmentarie o a quelle propulsive.

Lungo il colon esistono dei tratti elettricamente differenziabili nei confronti delle diverse funzioni espletate: rimescolamento-serbatoio per il cieco-ascendente, rimescolamento-rallentamento per il trasverso, rallentamento-serbatoio per il discendente-sigma.

I meccanismi di controllo della motilità del colon di ordine nervoso possono essere estrinseci (parasimpatico con funzione eccitatoria e simpatico con funzione inibitoria) o intrinseci, basati, questi ultimi, sull'integrità del plesso nervoso intramurale del colon. Il plesso intramurale è senza dubbio, il più importante: infatti, il morbo di Hirschsprung (v. MEGACOLON) (assenza congenita delle cellule gangliari del plesso mioenterico) è caratterizzato da megacolon con gravi stati occlusivi, mentre la simpatectomia non provoca significative variazioni delle abitudini alvine.

Il controllo della motilità colica di origine ormonale, un tempo ritenuto fondamentale, è senza dubbio il meccanismo meno importante non essendo confermato un meccanismo umorale nello scatenamento del riflesso gastrocolico. Sperimentalmente, alcuni enterormoni agiscono sulla mobilità del colon (stimolazione dell'attività segmentaria mediante colecistokinina e inibizione mediante glucagone e secretina), tuttavia non è sempre possibile distinguere le azioni farmacologiche da quelle fisiologiche di tali sostanze.

Aspetti fisiopatologici

La s. riconosce due distinti meccanismi fisiopatologici che possono essere associati tra loro: il deficit di avanzamento del contenuto intestinale attraverso il colon (s. di progressione) e un difetto nell'espulsione delle feci dal rettosigma (s. d'evacuazione o dischezia [v.]).

Le indagini manometriche hanno dimostrato che le alterazioni motorie del colon in caso di s. di progressione rispondono a un meccanismo di tipo paradosso. Infatti, il quadro motorio più frequentemente osservato è caratterizzato da un'ipersegmentazione del viscere con conseguente rallentamento del transito, eccessiva disidratazione delle feci e quindi difficoltà nell'evacuazione.

Varie sono le cause che possono condurre a una *s. di progressione*: alterazioni del viscere (contenente), alterazioni del contenuto, alterazioni della peristalsi. La presenza di tratti stenotici più o meno estesi del colon può provocare alterazioni della progressione del materiale fecale: tra le cause vanno ricordate le neoplasie in forma stenosante «a manicotto» e vegetante (masse adenocarcinomatose, polipi) ovvero alterazioni flogistiche stenosanti che frequentemente compaiono in caso di colite granulo-

matosa. Anche le compressioni estrinseche del viscere (neoplasie e flogosi limitrofe, briglie aderenziali) possono condurre a substenosi del lume colico. Ovviamente, anche le alterazioni congenite del grosso intestino (megacolon, dolicocolon) possono condurre a s. di progressione per dilatazione o allungamento del grosso intestino.

Per ciò che concerne le alterazioni del contenuto, è utile sottolineare come la velocità del transito intestinale sia legata al volume e al grado di idratazione della massa fecale: così le diete occidentali, alquanto povere di fibre indigeribili, riducono il volume del contenuto intestinale influenzando negativamente la peristalsi. Anche la flora batterica intestinale influenza, attraverso meccanismi non ancora completamente chiariti, la morfologia o la funzione del colon: in caso di colon sterile, infatti, assistiamo a una dilatazione marcata del cieco con ristagno di grandi quantità di feci liquide.

Come abbiamo già visto, gli studi manometrici hanno evidenziato un particolare profilo motorio del colon in corso di s. Sulla peristalsi del grosso intestino agiscono, attraverso meccanismi a tutt'oggi in gran parte ignoti, sia l'attività fisica sia fattori di ordine emotivo. Il collegamento tra stress emozionali e alterazioni della peristalsi colica si esplica attraverso due tipi di risposta motoria: una di tipo «remissivo» con scomparsa delle contrazioni segmentarie nei pazienti caratterizzati da diarrea, e una risposta di tipo «aggressivo» con accentuazione delle onde segmentarie nel caso di pazienti con s.

In caso di *s. d'evacuazione*, o dischezia, possono intervenire cause diverse, quali una drastica diminuzione, costituzionale o acquisita, delle pressioni addominali (ipotrofie muscolari, eccessiva magrezza, improvvisi dimagramenti), ovvero alterazioni della sensibilità anorettale con interruzione del «circuito fisiologico» della defecazione. Inoltre, l'inibizione volontaria, ripetuta, dello stimolo defecatorio per fattori di ordine socioambientale può condurre a s., così come esiste una s. «antalgica» in seguito a lesioni anali (ragadi, ascessi, emorroidi) provocata da un'iniziale inibizione dell'evacuazione che in seguito si perpetua con una serie di adattamenti parafisiologici, quali l'aumento della recettività dell'ampolla rettale e l'innalzamento della soglia dello stimolo defecatorio.

Rilievi clinici

La raccolta dei dati anamnestici è sufficiente a operare un'importante differenziazione tra s. abituale, sintoma che riassume la malattia e la definisce, e s. recentemente insorta o aggravata, turba senza individualità propria che impone un'accurata ricerca dei fattori causali.

Stipsi abituale

Tra le forme di s. abituale ricordiamo la *s. semplice*, o essenziale, monosintomatica e non complicata. Alla sua origine possiamo rinvenire una turba terminale dell'evacuazione (dischezia), frequentemente presente sino dall'infanzia, causata dall'aumento della recettività rettale e/o da una diminuzione della sensibilità anorettale dovuti a erronee abitudini alvine che hanno alla base motivazioni di ordine socioambientale. Potremmo quindi definire la s. essenziale come «malattia della civiltà moderna», nella quale «il tempo è denaro» e la vita è caratterizzata da una spiccata sedentarietà. In caso di s. semplice l'anamnesi è indicativa: unica alterazione degli esami laboratoristico-strumentali è rappresentata dalla ritardata evacuazione dei *markers* radiopachi.

Altro quadro clinico caratterizzato da s. abituale è la *sindrome dell'intestino irritabile* (colon irritabile): malattia psicofunzionale che si esprime sul piano sintomatologico attraverso la triade: alterazioni alvine (s. e/o diarrea), addominalgie, dispepsia, in cui tali sintomi, variamente associati tra loro o isolati, possono mutare nel tempo. Facoltativamente possono coesistere altri sintomi extradigestivi (cefalea, cardiopalmo, disuria, iperidrosi, vertigini). Costante è il riscontro di stato ansioso e/o depressivo, che, insieme all'accurata raccolta anamnestica, suggerisce l'ipotesi diagnostica: la sintomatologia ha un andamento subcronico, con periodiche, ma spesso sfumate, riacutizzazioni, con possibili remissioni seppur limitate nel tempo. *Conditio sine qua non* per esprimere la diagnosi di colon irritabile è rappresentata dalla negatività dei reperti obiettivi, rettosigmoidoscopici e radiologici, eccezion fatta per una frequente esagerata dolorabilità durante la visita proctologica all'introduzione del dito esploratore. (V. anche: COLOPATIE FUNZIONALI).

Cause meno frequenti di s. abituale sono le *anomalie morfodinamiche* del grosso intestino, quali il dolicocolon (v.), il megacolon primitivo (malattia di Hirschsprung) e il megacolon secondario (s. semplice prolungata, alterazioni del S.N.C. e periferico); (v. MEGACOLON). L'esistenza di tali anomalie si sospetterà in caso di s. particolarmente ostinata seguita da evacuazioni estremamente abbondanti in soggetti spiccatamente meteorici. L'esame radiologico del colon mediante clisma opaco rappresenta il cardine diagnostico in caso di anomalie morfodinamiche: in caso di megacolon il reperto istologico di agangliosi nelle biopsie rettali e il tracciato manometrico anorettale saranno dirimenti.

Stipsi recente

Se un approfondimento diagnostico risulta utile in caso di s. abituale, esso si impone nella s. di recente insorgenza, quasi costantemente rivelatrice di processi organici e non funzionali.

Tra le cause organiche rammentiamo le *neoplasie* del grosso intestino, e particolarmente quelle stenosanti: la s. interviene bruscamente e possono alternarsi fasi simildiarroiche (falsa diarrea). L'obiettività risulta alquanto scarna, eccezion fatta per la presenza di sangue all'esame macroscopico o microscopico delle feci. L'esame radiologico, e soprattutto quello endoscopico, conducono a una diagnosi definitiva.

S. recente può essere indotta da *cause morbose a carico dell'intestino terminale*: neoplasie anorettali, ragadi, ascessi perianali, trombosi emorroidarie, fistole. Tale s. riconosce meccanismi di tipo meccanico (stenosi) e di tipo antalgico (inibizione più o meno volontaria del riflesso defecatorio).

I rilevi anamnestici sono caratteristici delle diverse affezioni: così, l'alternanza di s. e diarrea in caso di neoplasie, il dolore anale parossistico dopo l'evacuazione nelle ragadi, la febbre e il dolore durante la defecazione negli ascessi, il dolore e/o il bruciore subcontinuo e influenzato dal decubito in caso di trombosi emorroidarie, il gemizio di materiale purulento nelle fistole. Nel rilevamento di tali forme morbose è fondamentale l'esecuzione della visita proctologica, costituita dall'ispezione della regione anale, dall'esplorazione digitale del retto e dall'esame rettosigmoidoscopico.

Lesioni infiammatorie e/o neoplastiche di organi limitrofi all'intestino terminale possono determinare s.: ricordiamo quelle a carico dell'apparato genitale femminile e la retroversione uterina, e quelle prostatiche o vescicali nell'uomo. È da rammentare, inoltre, come, in corso di gravidanza, la s. compaia nel 25% circa dei casi, ricono-

scendo una genesi multifattoriale non ancora del tutto chiarita: fattori compressivi, ormonali, etc.

Tra le *affezioni cliniche extraintestinali* che possono condurre a s. ricordiamo lo scompenso cardiocircolatorio, alcune nefropatie, l'ipotiroidismo, l'iperparatiroidismo, la cirrosi epatica, le intossicazioni croniche da morfina o da piombo, le patologie demielinizzanti, quali la sclerosi multipla, le lesioni del midollo spinale o della *cauda equina*. Anche una grave compromissione delle condizioni generali, di qualunque genesi, con cachessia ed estrema ipotrofia della muscolatura addominale può condurre a s., così come una grave disidratazione e/o ipopotassiemia, ovvero si può avere s. in corso di stati setticofebbrili, interventi chirurgici, coliche epatiche o renali.

Frequentemente la s. può essere indotta dall'assunzione di *farmaci* di comune impiego: gli antiacidi, soprattutto quelli che contengono idrossido di alluminio o carbonato di calcio, gli anticolinergici, alcuni antipertensivi.

Una menzione a parte merita l'*abuso di lassativi* (v. ENTERITI ED ENTEROCOLITI: *malattia da lassativi*, V, 2190), così frequente in caso anche di s. immaginaria, per cui il paziente, assumendoli in maniera inadeguata e soprattutto continua, induce modificazioni transitorie, ma più spesso permanenti, della funzione colica provocando una vera s. e peggiorando quella preesistente.

Nella tab. I abbiamo riassunto tutte le cause di s., sia abituale che recente.

TAB. I. CAUSE DI STIPSI

Stipsi abituale	stipsi semplice (dischezia) sindrome dell'intestino irritabile dolicocolon megacolon < primitivo / secondario
Stipsi recente	neoplasie del colon patologia anorettale: neoplasie ragadi ascessi perianali trombosi emorroidaria fistole fecalomi neoplasie e/o flogosi limitrofe: neoplasie app. genitale femminile flogosi app. genitale femminile retroversione uterina neoplasie prostatiche affezioni cliniche extraintestinali: scompenso cardiocircolatorio alcune nefropatie cirrosi epatica intossicazioni croniche (morfina, piombo) ipotiroidismo iperparatirodismo lesioni midollari grave compromissione delle condizioni generali diverticolite gravidanza farmaci: antiacidi anticolinergici antipertensivi lassativi (abuso)

In caso di s. gli elementi desumibili dall'esame obiettivo dell'addome sono la dolorabilità in fossa iliaca sinistra in caso di patologia flogistica sigmoidea, una dolorabilità diffusa, prevalente in fossa iliaca sinistra e nella regione cecale in caso di alterazioni funzionali (colon irritabile), la presenza di meteorismo diffuso o localizzato indice di stati subocclusivi e/o dismicrobismi intestinali.

Di rilievo è l'ispezione anale, al fine di evidenziare patologie locali responsabili della s., e soprattutto l'esplorazione digitale del retto. Tale manovra permette, innanzitutto, di porre una diagnosi differenziale tra s. di progressione (ampolla rettale contenente scarse feci o assenza di esse) e s. d'evacuazione o dischezia (ampolla ripiena di feci formate o poltacee). L'esplorazione rettale, inoltre, può precisare alcune patologie anorettali e degli organi limitrofi (patologia emorroidaria, ragadi, fistole perianali, ipertrofia prostatica, flogosi, malposizioni, fibromi uterini), e permette un'indagine macroscopica delle feci e dell'eventuale materiale mucoematico che rivestono il dito esploratore.

Importante, al fine della diagnosi e della terapia di determinate forme di s., è il riscontro all'esplorazione digitale del retto di un fecaloma: massa fecale di consistenza variabile, frantumabile, che occupa completamente, dilatandola, l'ampolla rettale. Infine, l'esplorazione rettale può suggerire la diagnosi di colon irritabile poiché circa 3/4 dei pazienti lamentano un'intolleranza spiccata all'introduzione del dito esploratore.

L'aspetto macroscopico delle feci raramente riveste un valore assoluto poiché possiamo avere feci disidratate (scibale) in soggetti normali e, inversamente, un'ipersecrezione colica può falsare una s. (false diarree) soprattutto in caso di fecaloma. Ovviamente importante è il riscontro macroscopico di muco e/o sangue commisti alle feci e che le rivestono e il reperto di una positività alle reazioni per la ricerca del sangue occulto.

L'esame radiologico del colon, a contrasto baritato, e soprattutto a doppio contrasto, risulta indispensabile nella diagnosi delle anomalie morfologiche (dolicomegacolon) e nella ricerca dei fattori causali di una s. recente. Nel sospetto diagnostico di una colite granulomatosa o di una tbc intestinale saranno irrinunciabili l'esecuzione di un esame radiologico del tenue-cieco *per os* e il controllo radiologico del torace. La radiologia, inoltre, può fornire utilissime informazioni sui tempi di transito intestinali mediante gli indicatori radiopachi introdotti *per os*.

Un cardine nell'*iter* diagnostico della s. è l'endoscopia: l'esame endoscopico dal tratto distale del grosso intestino (anorettosigmoidoscopia) sarà da eseguire sempre (v. RETTOSIGMOIDOSCOPIA). L'esame coloscopico del viscere *in toto* verrà riservato al caso di immagini radiologiche dubbie o per confermare anche istobiopticamente patologie evidenziate radiologicamente (v. COLOSCOPIA). Del tutto recentemente, l'introduzione del laser in endoscopia ha arricchito tale tecnica di un nuovo risvolto terapeutico: in caso di s. causata da neoplasie stenosanti del colon è possibile la ricanalizzazione mediante la distruzione del tessuto neoplastico stenosante.

L'elettromanometria del colon, oltre ad aver apportato chiarimenti di ordine fisiopatologico, si è rivelata utile nella diagnosi del megacolon congenito: in questa forma morbosa, infatti, esiste il reperto patognomonico di un mancato rilasciamento dello sfintere anale interno in seguito a distensione dell'ampolla rettale.

Cenni di terapia

La terapia della s. si compone di trattamenti specifici, che interessano le diverse patologie organiche che condu-

Digitized by Google

cono al sintoma, e di trattamenti sintomatici che si configurano nella correzione degli errori igienicodietetici, nell'intervento psicoterapico e/o farmacologico atti a risolvere problemi della sfera psichica e nell'uso, esclusivamente temporaneo, di lassativi o di purganti.

La s. provocata da patologie anorettali trae beneficio dal trattamento delle lesioni locali (fistole, ragadi, ascessi, patologie emorroidarie), poiché il sintoma frequentemente ha origine antalgica. Egualmente, la risoluzione di patologie organiche limitrofe al rettosigma (neoplasie-flogosi genitourinarie) o di affezioni cliniche extraintestinali comporta la regressione del sintoma con normalizzazione dell'alvo. In caso di neoplasie del grosso intestino l'intervento chirurgico o perendoscopico, ricanalizzando il viscere, risolverà la s.

Non deve mai essere trascurata la possibilità di abolire o di sostituire i farmaci che provocano s., la cui assunzione solo raramente viene riferita spontaneamente dal paziente.

In caso di s. semplice e di sindrome dell'intestino irritabile (v. COLOPATIE FUNZIONALI) il cardine della terapia è rappresentato dal miglioramento delle abitudini igienicodietetiche. Verrà quindi consigliato al paziente di inibire il meno possibile lo stimolo all'evacuazione, di incrementare l'esercizio fisico e l'apporto alimentare di fibre vegetali indigeribili. Tale arricchimento dietetico è attuabile aumentando l'ingestione di vegetali (crudi e cotti), pane, pasta, biscotti confezionati con farina integrale, e introducendo nella dieta la crusca. Il trattamento con crusca deve rispettare determinate regole al fine di una corretta «rieducazione» motoria del grosso intestino: inizialmente, per circa 1 settimana, sarà consigliata l'assunzione di due cucchiai al dì diluiti in acqua, latte, brodi. In seguito verrà aumentata progressivamente la dose sino a 4-6 cucchiai al dì finché non sarà ottenuta la regolarizzazione dell'alvo con un'evacuazione giornaliera.

Può essere utile aiutare la funzione intestinale durante le prime settimane di trattamento mediante blandi lassativi, quali le marmellate al tamarindo o i lubrificanti (olio di vaselina). È possibile, durante i primi giorni della terapia, la comparsa di meteorismo-flatulenza. Nei pazienti anziani con s. abituale in trattamento dietetico è possibile una recidiva transitoria del sintoma, che trae beneficio da un clistere evacuativo con olio minerale o d'oliva (90 ml). In taluni casi è indispensabile ricorrere all'uso periodico di clisteri evacuativi.

Esistono, inoltre, delle sostanze naturali o semisintetiche che potremmo definire lassativi ad azione idroforica, quali i derivati della *Sterculia*, dello *Psyllium*, estratti della ispagula, carbossimetilcellulosa, metilcellulosa, che, incrementando il contenuto idrico fecale, aumentano la massa endoluminale favorendo la peristalsi intestinale con azione simile a quella dell'arricchimento dietetico di fibre grezze. Tuttavia si ritiene che queste sostanze coinvolgano altri meccanismi d'azione, quali lo stimolo dell'attività ormonale intestinale, ovvero un'alterazione degli acidi biliari endoluminali e/o la formazione da parte dei batteri del colon di acidi grassi volatili con effetto simile a quello dell'ac. ricinoleico.

Di fronte al problema della somministrazione di farmaci lassativi, che vengono trattati in altra sede (v. PURGANTI, XII, 2074), ci preme sottolineare come essi siano indicati esclusivamente nei pazienti con s. occasionale e solamente per brevi periodi. Infatti l'uso cronico, ad es., dei lassativi antrachinonici e salini causa una degenerazione del plesso mioenterico intestinale con ulteriore aggravamento del sintoma nel tempo; in taluni casi, inoltre, inducono una melanosi colica sospetta di essere una situazione precancerosa del colon. L'uso irrazionale o l'abuso di lassativi o purganti possono condurre a effetti indesiderati dosedipendenti, quali diarrea, squilibri idroelettrolitici, dolori addominali, malassorbimento lipidoproteico, ipovitaminosi e a effetti collaterali non dosedipendenti, quali intolleranze allergiche ed epatopatie.

La terapia della *sindrome dell'intestino irritabile* (v. COLOPATIE FUNZIONALI), oltre alla correzione della s. mediante le fibre grezze, verrà completata mediante la somministrazione di farmaci ansiolitici e talora, all'occorrenza, di antidepressivi. Utile, inoltre, potrà rivelarsi la somministrazione di farmaci antispastici che agiscono sul meccanismo fisiopatogenetico della ipersegmentazione del colon, migliorando il transito intestinale e risolvendo l'eventuale sintomatologia algica lungo la cornice colica.

Nel caso di comparsa di un fecaloma i presidi terapeutici consistono nell'irrigazione ripetuta quotidianamente con sostanze oleose al fine di rammollire la massa fecale e permetterne la frantumazione digitale o strumentale: in seguito si eseguirà un clistere evacuativo di almeno 2 l d'acqua ad alta pressione.

Infine, è da rammentare la *terapia chirurgica* della s., quando le terapie mediche correttamente condotte siano risultate inefficaci e solamente dopo uno studio accurato dei parametri motori colici mediante l'elettromanometria e lo studio del transito intestinale con *markers* radiopachi. Le varie tecniche chirurgiche sono le emicolectomie, la sigmoidectomia, la colectomia subtotale, la miectomia anorettale. Ovviamente, a questi trattamenti radicali e demolitivi si deve ricorrere esclusivamente come *extrema ratio*, riservandoli a casi molto particolari (malformazioni congenite), resistenti alle terapie mediche, anche in considerazione del fatto che il risultato non è sempre certo.

Bibliografia

Caprilli R., *Procedimento di studio clinico nelle malattie del colon o del retto*, 1978, Ist. De Angeli, Brugherio.
Lambling A., Soullard J., *Les constipations et leur traitement*, 1956, Doin, Paris.
Owens F. J., *Constipation*, in Reed A. E., Harvey J. R., Naish J. M., *Basic Gastroenterology*, 1981, Wright, Bristol.
Petrillo M., Lazzaroni M., Bianchi Porro G., *I lassativi*, in Bianchi Porro G., Tognoni G., *I farmaci delle malattie gastroenteriche*, 1984, Pensiero Scientifico, Napoli.
Seifert E., *Treatment of Constipation and Diarrhoea*, in Dobrilla G. *et al.*, *Current Therapy*, 1983, Cortina, Verona.
Soullard J., Contou J. F., *Colo-proctologie*, 1983, Masson, Paris.
Turpini R., *Principi di fisiopatologia dell'apparato gastroenterico*, 1977, Lusofarmaco, Milano.

RODOLFO CHELI ED ENRICO BOVERO

STIPSI NELL'INFANZIA

Generalità

La definizione di «s.» non è facile: lo dimostrano la molteplicità delle proposte in letteratura medica e la perplessità di risposta del profano alla domanda.

Il tema della s., in letteratura pediatrica, necessita di aggiornamento e di revisione, perché poco approfondito e comunque ripetuto su posizioni del passato, perché le cause della s. appaiono spesso mal focalizzate, con esaltazione di assunti talvolta affatto ipotetici o, per converso, con sminuizione o distorsione di realtà obiettive.

La maggior parte delle madri non sa che il proprio figlio è stitico, perché non ha chiaro il concetto di s.: parecchie la intendono come mancata emissione quotidiana delle feci, mentre altre ritengono normale il «salto» di 3-4 giorni; è per lo più sconosciuto il concetto di s. legata al volume delle feci, alla loro eccessiva compattezza, e alla loro emissione con sforzo.

Si deve intendere per s., dal punto di vista clinico, a parer nostro, uno stato in cui le feci siano costituite da grosse o lunghe masse cilindriche oppure da pallette lisce o bernoccolute, comunque sode, dure, emesse di rado, con sforzo e, dopo evacuazione stentata, senza sensazione di soddisfazione liberatoria (percepita solo dall'adulto o dal bambino grandicello). Tali caratteristiche sono in genere interdipendenti, poiché la stasi nel colon induce l'infrequenza evacuativa, mentre il concomitante assorbimento di acqua rende le feci dure e difficili da emettere.

Si deve aggiungere che la ripetuta emissione giornaliera di piccoli frammenti o pallette di feci secche non esclude la diagnosi di s., così come si deve ricordare che una buona anamnesi non può prescindere, di fronte a diarree frequenti, dall'indagare se, negli intervalli, il bambino sia stitico (s. di base con diarree «da ristagno», «da coprostasi», «paradosse», impropriamente dette «false»).

Aspetti fisiopatologici

La s. viene classicamente distinta: sul piano fisiopatologico — a seconda del tratto topografico di rallentamento del transito nel grosso intestino — in *rettale* (*dischezia* [v.]), *colica* o *rettocolica*; quanto a protrazione nel tempo, in *acuta* e *cronica*; dal punto di vista anatomoclinico, in *sintomatica* (ipotiroidismo, diabete, malattie neuromuscolari, etc.), *organica* (ostruzioni rettocoliche, aganglionosi della malattia di Hirschprung) e *funzionale*.

Il problema della s. si incentra soprattutto nella s. funzionale cronica: colica o rettale? da rallentamento funzionale — atonico o spastico — del transito? da alterazione dell'assorbimento idrico che induce un contenuto rettale troppo asciutto? e, soprattutto, costituzionale ed ereditaria? È quest'ultimo, a nostro avviso, il punto più interessante del problema: tanto interessante quanto poco rilevato e quasi sempre sottovalutato. Il pediatra deve abituarsi a un'anamnesi accurata circa la frequenza della familiarità della s. e relativamente al problema inerente al substrato di detta familiarità.

Che la familiarità svolga, nella s., il ruolo di maggiore rilievo, è un fatto indubbio, adombrato da molti AA. e ampiamente confermato dalla nostra casistica; di facile rilievo, comunque, per il pediatra che a esso sia sensibilizzato e che conduca un'anamnesi intelligente e minuziosa. Ma non basta rilevare la familiarità della s.; occorre, alla ricerca del movente causale, condurre tutte le indagini radiografiche e strumentali che la tecnica attuale è in grado di fornire.

La psicosomatica trova scarso spazio nella nostra impostazione nosologica della s.: soltanto quello spazio che residua dopo le più complete indagini morfofunzionali e che, per lo più, è ben ristretto.

La s. è frequente nell'infanzia: almeno in 1/4 dei bambini che vengono indagati con anamnesi specifica e accurata. Ma, al contrario di altra patologia dell'infanzia, è rara come problema posto spontaneamente dalle madri. In consultazione ambulatoriale, il bambino stitico viene condotto, semmai, per il sintomo che più di frequente egli accusa: il dolore addominale.

La s. viene accettata in genere, anche nel bambino, come una situazione fatale per la quale poco c'è da fare, senza considerare che essa, invece, tende ad aggravarsi con l'età e che molteplici si fanno, col passare del tempo, le sue conseguenze.

L'argomento più oscuro rimane la patogenesi della s. funzionale abituale, connotata comunque da un rallentato transito del contenuto intestinale attraverso il colon e/o il retto. Ci sembra essere, questa, tra le definizioni date della s., la più corretta.

La familiarità della s. è certa: l'anamnesi accurata lo dimostra, dall'una o da entrambe le linee genetiche. Incerto è, invece, il substrato, anatomico o funzionale, sul quale detta familiarità poggia e si concreta.

A parer nostro, la dolicocolia e/o la megacolia, dimostrata dal clisma opaco, sta alla base della maggior parte delle s. familiari: è una constatazione clinicoradiologica inconfutabile.

Le indagini radiologiche, eseguite da Fanucci, in una casistica di bambini stitici pervenuta alla nostra osservazione hanno permesso di rilevare frequentemente una dolicomegacolia; il significato di tale osservazione è tuttavia incerto, poiché, nel bambino, la grande variabilità delle dimensioni dell'intestino crasso rende sfumati i confini tra normale e patologico (Caffey) e, di conseguenza, i rapporti tra dimensioni intestinali e stitichezza.

Inoltre, osservazioni fatte studiando una popolazione di stitici adulti suggeriscono l'ipotesi che l'aumentata lunghezza del colon sinistro sarebbe la conseguenza di un rallentato transito intestinale di lunga durata, piuttosto che costituirne la causa (Pozzessere *et al.*): fatto che potrebbe essere vero anche in molti casi di s. della 2ª e 3ª infanzia.

Le indagini sulla valutazione radiografica della lunghezza colica sono ancora troppo scarse per trarne conclusioni definitive. È ovviamente intuibile, d'altronde, come un colon comunque lungo (e spesso di ampio diametro, a festoni cadenti nel tratto trasverso, ridondante di angolature nel discendente, ricco di volute e di contorcimenti nel sigma, con retto dilatato a mo' di ampio contenitore) evochi, non foss'altro che per comune logica, il rallentamento del transito (fig. 1). Ed è certo che colon siffatti sono frequentissimi o costanti in bambini stitici (e

Fig. 1. Dolicomegalia diffusa grave. Radiogramma in riempimento parziale, in anteroposteriore. Bambina di 5 anni con evacuazioni settimanali o ancor più distanziate. (*Clinica Pediatrica, Università di Modena*).

Digitized by Google

Fig. 2. Dolicomegalia rettosigmoidea funzionale con fecalomi. Bambino di 11 anni con evacuazioni ogni 10-15 giorni, con clisteri e lassativi. (*Clinica Pediatrica, Università di Modena*).

Fig. 3. Dolicomegalia: immagine in svuotamento parziale. Bambina di 10 anni con defecazioni settimanali e dolori addominali ricorrenti. (*Clinica Pediatrica, Università di Modena*).

nei loro familiari), rispetto a quelli di coloro che stitici non sono (figg. 2 e 3).

Né convince l'ipotesi che la dolicocolia sia effetto, piuttosto che causa, della s.; concetto, questo, che potrebbe persuadere, al più, per quanto attiene alla dilatazione colica e per quanto riguarda l'adulto, essendo meno comprensibile (per ovvi motivi di cronologia-effetto) in rapporto alla s. del bambino.

Il problema è dunque aperto all'indagine, alla quale l'allargamento statistico potrà portare chiarimenti definitivi.

Lo studio dei tempi di transito intestinale con indicatori radiopachi dimostra che nella s. esiste in realtà un rallentamento del transito e che nel bambino i tipi fondamentali di stitichezza cronica cosiddetta «idiopatica» sono due: quella rettale e quella colica (figg. 4 e 5).

La defecografia — nuova tecnica di studio radiografico, realizzabile senza particolari difficoltà e che consente di individuare, sul profilo della regione rettoanale, dei tratti che direttamente esprimono lo stato funzionale delle formazioni sfinteriali lisce e striate che regolano il meccanismo della defecazione — ha permesso, infine, a Fanucci, con indagini preliminari, di accertare che: nella s. da aganglionosi è riconoscibile, nel corso della defecazione, il mancato rilasciamento dello sfintere esterno; nella s. abituale che si associa a megacolon idiopatico, invece, il comportamento dello sfintere liscio è normale, mentre è frequentemente riconoscibile un difettoso rilasciamento dello sfintere striato.

Tra i moventi fisiopatologici non si può infine trascurare un eccessivo, costituzionale e primitivo riassorbimento colico di acqua (Davidson), che può essere, però, anche conseguente al ristagno fecale. La frequenza delle onde pressorie, a sua volta, anziché primitiva, può essere secondaria all'alterazione da iperassorbimento idrico.

La s., quindi, termine genericamente diagnostico, è la risultante di tutta una serie di anomalie morfologicofunzionali, isolate o variamente interferenti. Uno studio radiologico metodologicamente corretto può aprire interessanti prospettive dottrinali e terapeutiche. Pertanto è stato proposto un protocollo di studio radiologico della s. impostato sulla ragionata sequenza di 3 tecniche: esame dei tempi di transito, clisma opaco, defecografia (Fanucci).

Rilievi clinici

Ogni caso di s. richiede un esame completo, anamnesticoclinico e strumentale, come qualsiasi altra patologia, prima di rifugiarsi *a priori* nei moventi psicosomatici.

L'*anamnesi* deve essere accurata, secondo schemi precisi: ai genitori si chiedano notizie sulla familiarità della s., alla madre sul tipo delle feci (lunghe, grosse, caprine), sulla loro striatura con sangue, sulle flatulenze fetide, sul-

Digitized by Google

Fig. 4. Esame dei tempi di transito intestinali con indicatori radiopachi (caso normale). Gli indicatori, 24 h dopo essere stati ingeriti (*a sinistra*), appaiono tutti contenuti nel colon discendente. Il radiogramma eseguito 48 h dopo l'ingestione (*a destra*) dimostra l'avvenuta espulsione dell'80% degli indicatori radiopachi. (*Da Fanucci et al.*).

la frequenza dell'alvo, ben ricordando che non è necessario evacuare ogni giorno. Non si chieda semplicemente se il bambino è stitico (il concetto di s. è difficile per la madre) e se va al gabinetto: potrebbe andarci senza evacuare. Spesso è opportuno interrogare il bambino senza i genitori.

Particolare cura va posta nell'indagare sul *dolore addominale*, che, nell'infanzia, riconosce la s. come causa più comune: pluriquotidiano, mattinale del risveglio, per lo più postprandiale o capriccioso, persistente da mesi, riferito alla zona ombelicale o all'ipocondrio sinistro (il «dolore alla milza», specialmente nella corsa, per mancata emissione di gas intestinali), viene interpretato, in genere, come sintomo di appendicite. La più comune semeiologia e i più semplici esami di laboratorio dirimeranno con facilità la diagnosi differenziale; né si deve riferire il dolore addominale alla presenza di parassiti fecali, tanto spesso supposti e tanto di rado documentabili; solo la tenia, tra l'altro, può indurre dolore. La febbre, la nausea, l'anoressia, la cefalea, in quanto causate dalla s., sono frutto di pregiudizio popolare e di un troppo diffuso equivoco.

Non è raro che nel bambino stitico si rilevino episodi, anche frequenti, di «diarrea paradossa», espressione di flogosi dismicrobica della parete colica. Tra le diarree croniche mucose («colitiche»), connotate da mancanza di disidratazione e di febbre, va ricordata, appunto, come fattore causale, la s., e un'anamnesi approfondita si impone.

Fig. 5. Esame dei tempi di transito intestinali con indicatori radiopachi in caso di s. colica. A 72 h dall'ingestione, gli indicatori appaiono ancora ritenuti nel colon discendente. (*Da Fanucci et al.*).

Digitized by Google

Si tratta, per lo più, di uno o più blocchi di feci compresse, commiste a sierosità mucosa.

La fisiopatologia dell'*encopresi* va riportata al giusto concetto: quello, cioè, di una correlazione, nella gran parte dei casi, con la s., accantonando i troppo comodi rifugi nella psicosomatica e nella psicoanalisi. Si tratta, per lo più, di «macchiamento» e, più di rado, di blocchi asciutti di feci compresse: fenomeno di rigurgito irrefrenabile, in casi di grave s. rettale, con voluminosi fecalomi che vengono espulsi a piccoli pezzi. La cronica distensione del retto induce, nel bambino, da un lato lo sfiancamento sfinterico, dall'altro la scomparsa delle sensazioni di ripienezza e di stimolo alla defecazione. Il bambino si rende conto della perdita involontaria delle feci solo dopo che essa si è verificata, e tace, per timore di reprimende: sicché il fenomeno viene per lo più ritenuto espressione di ritardo mentale o di insufficienza sfinterica. Un preciso esame metodologicoclinico — con esplorazione rettale, clisma opaco, defecografia e rettomanometria — riporterà il fenomeno, nella stragrande maggioranza dei casi, alla s.

L'*esame obiettivo* del bambino presunto stitico sarà teso a palpare il ristagno fecale nel sigma (rilievo frequentissimo, equivocato come «corda colica»), a constatare la presenza di fecalomi disseminati e mobili («tumori fantasma», di raro riscontro, peraltro, e solo nei più gravi casi di morbo di Hirschprung) e, criterio assai valido tra i segni meno clamorosi, a rilevare ispettivamente la tumefazione addominale; non tanto diffusa quanto, più spesso, limitata all'epigastrio e agli ipocondri (espressione di dolicocolia trasversa, con corrispondente timpanismo percussorio).

L'*esplorazione rettale* è indispensabile. Fornisce indicazioni preziose: dalle ragadi al restringimento rigido dell'ano, agli spasmi muscolari, al ristagno fecale nell'ampolla, fino all'assenza di quest'ultima in casi di aganglia hirschprungiana a tratto lungo.

L'*indagine radiografica*, sia a vuoto che con clisma opaco, sino alla utilissima defecografia, va eseguita, riparando le gonadi, dapprima in stazione eretta (livelli idroaerei), mentre il clisma opaco non dovrà essere preceduto da preliminare svuotamento. Su questo punto i radiologi generali spesso non saranno d'accordo, ma i radiologi pediatri ben sanno che il clisma di svuotamento interrompe lo spasmo: il bambino evacua e il radiologo non può rilevare il tratto ristretto.

Il ricorso alla *sigmoidoscopia* è eccezionale, a meno che l'esame delle feci, in assenza di ragadi, sia positivo per il sangue.

Cenni di terapia

Sulla terapia ci limitiamo ai concetti pratici, dettati soprattutto dalla esperienza.

Nel lattante, aggiunta di maltodestrine e di fibre (pappa di carote). Nei successivi periodi dell'età evolutiva, abbondante uso di verdure, soprattutto carote e zucca gialla. Si tratta di somministrare i quantitativi sufficienti a ottenere l'effetto; i bambini, è noto, non appetiscono gli ortaggi e le madri si ritengono soddisfatte da pur piccole razioni assunte dal figlio: in ciò l'errore e gli insuccessi; si ricordi, ad es., che 500 g di cavolo producono circa 400 g di feci: l'intestino più lungo, largo o «pigro», non potrà non rispondere a una massa fecale che progredisce a mo' di stantuffo, che vince gli spasmi, che induce forte stimolo alla defecazione. Il successo dipende dalla quantità di verdure assunte e dal loro contenuto percentuale di pectina o lignina. Ovviamente utili (non oseremmo però affermare che lo siano altrettanto) i preparati industriali di fibre: anche per essi, il discorso attiene al quantitativo somministrato.

Premessa come indispensabile la somministrazione di ortaggi ricchi di fibre, utili coadiuvanti possono essere la stimolazione e lo svuotamento meccanico dell'intestino con supposte e con clismi. Di questi non si dovrà far abuso, limitandosi a ricorrervi di tanto in tanto, solo dopo che, pur con somministrazione di fibre alimentari, il beneficio dell'alvo manchi da tre o più giorni.

I clismi siano sempre di soluzione fisiologica (non ipertonica), tiepida e, come quantità, in funzione del tratto radiograficamente alterato: in caso di megaretto, clismi scarsi; di dolicosigma e di stipsi rettocoliche, proporzionalmente più abbondanti, fino a effetto.

Qualsiasi lassativo chimico o salino è sconsigliabile: il loro uso purgativo *una tantum* può essere accettato come adiuvante nella colliquazione dei fecalomi (per la cui dissoluzione è più utile la rettoclisi a goccia continua, per più giorni); ma l'uso continuativo induce mucositi rettocoliche croniche, con dismicrobismi e alternanze di diarree e di dolori, fino alla distrofia, non solo della mucosa, ma anche della muscolare e delle strutture nervose intrinseche, che conducono a quadri di patologia anatomica irreversibile. La s. ne viene aggravata e si concreta, altresì, nei bambini più grandicelli, come nell'adulto, una condizione di dipendenza psichica dal lassativo-purgante.

Assai utili, invece, i lassativi lubrificanti, preferibilmente gli oli minerali (vaselina): tanto utili da poter costituire, al limite, un «test» differenziale tra s. funzionale e morbo di Hirschprung, nel caso che il bambino non tragga vantaggio da essi.

L'insuccesso con gli oli minerali è infatti raro nella s. funzionale (5% circa), a patto però che se ne somministrino quantità sufficienti (1-2 cucchiai al dì, dopo il pasto, almeno 2 h prima di coricarsi: pena, altrimenti, la possibilità di polmoniti lipoidee!) per 2-6 mesi, ripetibili secondo necessità, con sospensione graduale. L'effetto è abbastanza rapido, entro due settimane al massimo; dopo le quali, se non si sono ottenuti benefici, occorre procedere alle diverse indagini atte a mettere in evidenza un movente agangliare. Nulla vieta di associare la terapia lubrificante a quella con fibre alimentari e colloidi idrofili.

La stipsi di interesse chirurgico

Esistono alcune condizioni patologiche congenite o acquisite, riscontrabili in ogni età pediatrica, ma in particolare nei primi giorni o mesi di vita, che possono essere alla base di una s. grave.

In questi casi la s. è il sintomo di una patologia organica anorettale e, quindi, non è risolubile con i consueti trattamenti dietetici, farmacologici e rieducativi, ma, invece, necessita di correzione chirurgica della causa alla quale è secondaria.

Le principali cause chirurgiche di s. in età pediatrica sono il megacolon agangliare, il megaretto (agangliare o costituzionale), le malformazioni anali (stenosi anale e ano anteriorizzato) e la patologia anale acquisita (ragade anale ed emorroidi).

È necessario che ogni bambino con s. grave, resistente ai normali trattamenti, sia sottoposto a un corretto *iter* diagnostico, allo scopo di escludere la presenza di una patologia organica.

Anamnesi

Un'accurata anamnesi — epoca di inizio della s., numero di evacuazioni per settimana, carattere delle feci ed eventuali trattamenti precedentemente eseguiti — è molto importante.

In particolare, il rilievo di una ritardata o difficoltosa emissione del meconio alla nascita può orientare verso una forma congenita di tipo agangliare.

Esame obiettivo

Viene dapprima eseguito l'esame obiettivo generale, poi dell'addome (sono di facile riscontro masse fecali, anche cospicue, prevalentemente nei quadranti sinistri dell'addome) e in particolare del perineo (Lelli-Chiesa *et al.*). L'ispezione di questa zona, che deve sempre essere eseguita accuratamente, può far rilevare la presenza di una malformazione anale, di una ragade, di emorroidi o di un ano anteriorizzato.

L'esplorazione rettale deve sempre essere eseguita per valutare il grado di estensione e ripienezza dell'ampolla rettale e il carattere delle feci.

Indagini radiologiche

Va eseguita innanzi tutto una radiografia diretta dell'addome in due proiezioni (anteroposteriore e laterolaterale), per valutare la disposizione della matassa intestinale, il grado di distensione colica e l'entità della ritenzione fecale, a volte sottovalutata alla semplice palpazione dell'addome; quindi si procede all'esecuzione del clisma opaco. A nostro avviso è preferibile indagare su un intestino «non preparato» (Carcassonne *et al.*, Lelli-Chiesa *et al.*): ripetuti clisteri di pulizia hanno l'effetto di svuotare le anse, mascherando così una dilatazione persistente.

Il mezzo di contrasto d'elezione è il bario (opportunamente diluito), che non provoca alcuna alterazione idroelettrolitica e disegna, aderendo bene alla parete, il profilo delle anse. Qualora si richieda uno studio accurato della mucosa colica, si può associare la tecnica del doppio contrasto.

L'uso del mezzo di contrasto baritato è sconsigliato in casi particolari, quali la stenosi anale serrata (per la possibile formazione di baritomi) e il morbo di Hirschprung complicato da enterocolite (per il pericolo di perforazioni e conseguente peritonite). In questi casi è preferibile l'impiego di mezzi di contrasto idrosolubili (Gastrografin®) opportunamente diluiti, da utilizzare con cautela nei bambini più piccoli, per le turbe elettrolitiche che possono provocare. Essi vengono prontamente eliminati dall'intestino e il loro eventuale passaggio nella cavità peritoneale non determina alcun inconveniente.

Il mezzo di contrasto (sia esso baritato o idrosolubile) va iniettato a bassa pressione attraverso una sonda rettale morbida, di calibro adeguato, priva di palloncino, che potrebbe mascherare una eventuale aganglia a livello rettale. La progressione della colonna opaca deve essere controllata in scopia in modo da evitare un'iniezione eccessiva e troppo rapida di mezzo di contrasto, che potrebbe creare false immagini di dilatazione (Pelizza).

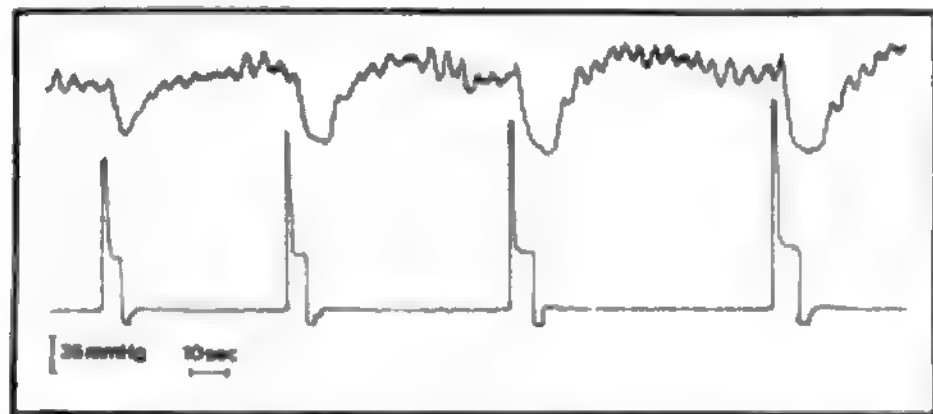



Fig. 6. Esempio di tracciato manometrico anorettale in portatore di s. cronica normogangliare. La stimolazione rettale con volumi crescenti di aria determina un normale rilasciamento dello sfintere interno.

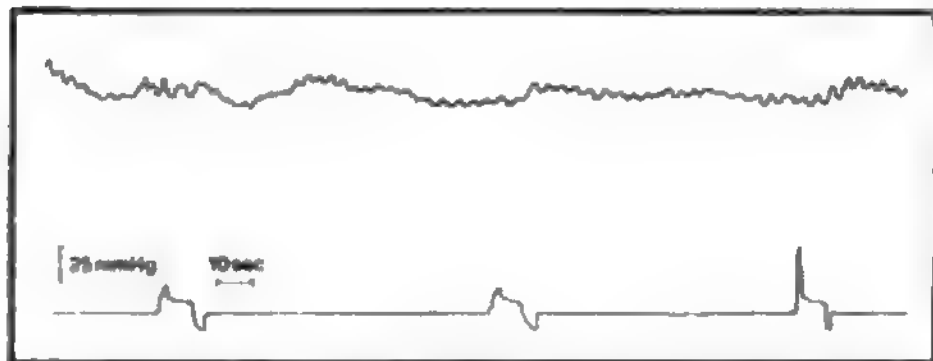



Fig. 7. Esempio di tracciato manometrico anorettale in portatore di megacolon agangliare. La stimolazione rettale non determina alcun rilasciamento dello sfintere interno.

Manometria

La distensione del retto provoca nell'individuo normale un rilasciamento riflesso dello sfintere anale interno, che si manifesta con una caduta della pressione a livello del canale anale (fig. 6).

Invece nelle forme di s. sostenute da aganglia (megacolon e megaretto congeniti), con la stimolazione rettale non si ottiene alcuna deflessione pressoria; si può talora registrare una contrazione dello sfintere interno, soprattutto in risposta all'insufflazione nel retto di elevati volumi di aria (40-50 ml) (fig. 7).

In tutte le altre forme di s. (non sostenute da aganglia), il riflesso di rilasciamento può essere più o meno attenuato, ma è sempre presente.

Biopsia rettale

Va eseguita solo quando le precedenti indagini abbiano orientato verso una diagnosi di megacolon congenito: resta infatti a tutt'oggi il test diagnostico più sicuro per confermare una sospetta aganglia.

È essenziale che l'esame dei preparati istologici venga fatto da un anatomopatologo esperto, a causa dell'indubbia difficoltà di riconoscere i piccoli gangli nei plessi della sottomucosa.

Può talora essere necessario eseguire sezioni seriate da esaminare in gran numero, prima di poter confermare con sicurezza un'aganglia.

Al fine di rendere i gangli più facilmente evidenti è stata negli ultimi anni introdotta la metodica istochimica di colorazione delle acetilcolinesterasi (Meier Ruge *et al.*, Nixon).

Megacolon congenito agangliare

Per *megacolon congenito agangliare* (o megacolon congenito o morbo di Hirschprung) si intende una dilatazione colica, sostenuta dalla mancanza di cellule gangliari dei plessi mioenterico e sottomucoso, che si estende in senso craniale, per una lunghezza variabile, dai segmenti distali dell'intestino (nel 75% dei casi al rettosigma).

Per la trattazione di questa malattia si rimanda alla voce MEGACOLON (IX, 695).

Megaretto

Col termine *megaretto* si vuole indicare una dilatazione del colon limitata all'ampolla rettale: definizione, questa, puramente descrittiva, basata su dati radiologici, e non etiologica. Il quadro può essere secondario a un'aganglia localizzata solo allo sfintere interno, oppure non riconoscere alcuna base organica (megaretto idiopatico o funzionale o costituzionale o «psicogeno»).

Riguardo alla terapia del megaretto agangliare, non tutti i chirurghi pediatri sono concordi sul tipo di trattamento da eseguire: alcuni si limitano a praticare una semplice divulsione anale in anestesia generale, da ripetersi, se necessario, a distanza di 3-4 mesi; altri preferiscono eseguire una sfinterotomia chirurgica.

Altra patologia anale congenita

Rientrano in questo gruppo alcune malformazioni anali, misconosciute o inadeguatamente trattate, quali la stenosi anale e l'ano perineale anteriore. In questi casi si rende necessario l'intervento chirurgico, che consiste in una «anoplastica» di allargamento.

Patologia anale acquisita

Tra le malattie acquisite sono da ricordare le emorroidi, sebbene rare e di modesta entità nel bambino, e le ragadi

Digitized by Google

anali, più importanti per la frequenza e la sintomatologia dolorosa. Tali lesioni, generalmente secondarie a una s. lieve, sono tuttavia capaci di mantenerla e aggravarla nel tempo attraverso un circolo vizioso: esse, infatti, provocano una s. «antalgica», dovuta inizialmente al rifiuto di una defecazione dolorosa da parte del bambino e quindi a un ulteriore indurimento delle feci, che vengono poi eliminate dolorosamente e con più difficoltà.

Ragadi ed emorroidi, per quanto classicamente rientrino nel campo della patologia chirurgica, in età pediatrica non necessitano di intervento. Si ottengono, infatti, ottimi risultati facendo seguire una dieta che renda le feci più morbide.

Bibliografia

Aaronson I., Nixon H. H., *Gut*, 1972, **13**, 138.
Alexander S. R. *et al.*, *G. Med. Prat. Medico Paziente*, 1979, **5**, 43.
Berti-Riboli E., *Rass. Clin. Sci.*, 1981, **57**, 88.
Berti-Riboli E., Reboa G., *La patologia motoria del colon*, 1980, Piccin, Padova.
Caffey J., *Pediatric X-Ray Diagnosis*, 1978, Year Book, Chicago.
Carcassonne M., Aubrespy P. *et al.*, *Ann. Chir. Infant.*, 1975, **16**, 279.
Cheli E. *et al.*, *Alim. Nutriz. Metab.*, 1983, **4**, 1.
Corinaldesi R. V., Stanghellini V., *Riv. Giovane Med.*, 1981, **2**, 21.
Cucchiara S. *et al.*, *Riv. Ital. Pediatr.*, 1984, **10**, 753.
Davidson M., *Stipsi*, in Barnett H. L., *Trattato di pediatria*, 1971, Piccin, Padova.
Fanucci A. *et al.*, *Pediatr. Oggi (Roma)*, 1982, **2**, 147.
Green M., *Pediatric Diagnosis*, 1980, Saunders, Philadelphia.
Hardouin J. P., Fontaine J. L., *Enc. Méd. Chir. Franç. Pediatr.*, 1964, 4015 A10.
Lelli-Chiesa P. L., Federici S., *Alim. Nutriz. Metab.*, 1983, **4**, 37.
Lelli-Chiesa P. L., Rossi F. *et al.*, *Alim. Nutriz. Metab.*, 1983, **4**, 47.
Meier-Ruge W., Lutterbeck P. M. *et al.*, *J. Pediatr. Surg.*, 1972, **7**, 11.
Nixon H. H., *Rass. Ital. Chir. Pediatr.*, 1978, **20**, 153.
Pelizza A., *Rass. Ital. Chir. Pediatr.*, 1977, **19**, 23.
Pozzessere C. *et al.*, *Gastroenterology*, 1977, **72**, 1113.
Ziskind A., Gellis S. S., *Am. J. Dis. Child.*, 1958, **96**, 699.

ENRICO CHELI E ROBERTO DE CASTRO

STOCCOLMA, SINDROME DI

SOMMARIO

Definizione

La sindrome di Stoccolma è la risposta emotiva, spesso inconscia, al trauma del diventare una vittima di sequestro. Questo tipo di risposta non è una scelta razionale. Poiché le persone coinvolte sono tenute prigioniere con minaccia della loro vita, questa sindrome comprende un alto grado di stress e la vittima deve raggiungere nuovi livelli di adattamento per fronteggiarlo; il fenomeno coinvolge sia gli ostaggi che il sequestratore. Il legame emotivo positivo, nato dallo stress del sequestro, tiene unite le vittime contro tutti gli estranei. Si può verificare sia in sequestri terroristici, a fini politici, che in sequestri criminali.

Altri nomi sono stati dati a questa sindrome; il più centrato ci sembra il recente *Hostage Identification Syndrome*, proposto da Turner (1985).

Storia

Giovedì 22 ag. 1973, alle 10,15, la routine della Sveriges Kreditbank di Stoccolma fu interrotta dagli spari di un fucile mitragliatore. Alla fallita rapina seguì il sequestro, per 131 h, di quattro giovani ostaggi che provocò nelle vittime una sindrome che fu poi chiamata, appunto, *s. di S.* Per molte ore i quattro impiegati della banca furono tenuti in ostaggio da un uomo di 32 anni, uno scassinatore evaso dal carcere, di nome Jan Erik Olsson. Loro prigione fu il sotterraneo della banca, che essi dovettero dividere con un altro delinquente ex compagno di cella di Olsson, un certo Clark Olofsson, di 26 anni, che si era unito al gruppo dopo che Olsson ne aveva ottenuto il rilascio. Nel corso delle trattative, al contrario di quanto ci si aspettasse, le vittime avevano più paura della polizia che dei sequestratori.

Per settimane, dopo il fatto, alcuni degli ostaggi, in cura da psichiatri, ebbero incubi di fuga dai sequestratori, pur non provando odio per loro. Descrissero la sensazione che fosse stata loro ridata la vita, e che quindi fossero emotivamente in debito verso i due sequestratori per la loro generosità.

Fenomenologia

La s. di S. consiste, delle tre fasi seguenti.

a) Sentimenti positivi degli ostaggi per i sequestratori.

b) Sentimenti negativi degli ostaggi per la polizia o le autorità governative.

c) Reciprocità dei sentimenti positivi da parte dei sequestratori.

In chiave psicoanalitica, l'Io adulto governato dal principio di realtà assume una funzione «direttiva» e fa da intermediario fra le richieste della realtà, le richieste istintive (Es) e gli imperativi morali del Super-Io, utilizzando, se necessario, meccanismi di difesa (A. Freud, 1936). Il numero e la qualità di queste difese variano a seconda dell'individuo, mirando sempre a proteggere l'Io dalle minacce esterne e dalla disgregazione. Quando è minacciato, l'Io si «adatta» per consentire alla personalità di continuare a funzionare anche durante le esperienze più dolorose, come l'essere preso in ostaggio da un estraneo armato. L'Io cerca un mezzo per permetterne la sopravvivenza. L'«identificazione con l'aggressore», descritta da Anna Freud, è stato uno dei primi tentativi di spiegare la sindrome.

Scopo di questo tipo di identificazione è quello di permettere all'Io di evitare la potenziale punizione da parte del «nemico». L'ostaggio si identifica col sequestratore, non come avviene generalmente attraverso l'amore, ma attraverso la paura. Sembrerebbe che l'Io valuti la situazione e scelga, fra le sue difese, un meccanismo riscontrato valido in passato (condizione edipica).

Altro meccanismo presente è l'«introiezione». Questo meccanismo è associato all'apprendimento imitativo, mediante il quale i bambini assumono le caratteristiche ammirate dei genitori o di altri modelli. Blohm (1948) spiega il comportamento di alcuni prigionieri dei campi di concentramento nazisti, i quali alterarono radicalmente le proprie norme di condotta proprio con i meccanismi dell'identificazione con l'aggressore e l'introiezione di valori alieni.

L'identificazione con l'aggressore è di solito riferita al periodo della vita intorno ai 5 anni, quando il bambino affronta la soluzione del complesso di Edipo. Ma la s. di S. comporta una regressione verso un livello di sviluppo più elementare, al di sotto dei 5 anni. L'ostaggio è più vicino al neonato, che deve piangere perché gli venga dato da mangiare, che non può parlare ed è costretto all'immobilità. Come il neonato, l'ostaggio è in uno stato di estrema dipendenza. Inoltre, l'ostaggio è terrificato dal mondo esterno.

L'adulto si prende cura del bambino e gli fa superare la dipendenza e la paura. Lo stesso avviene con l'ostaggio: ogni suo respiro è un dono che riceve dal sequestratore. Di nuovo è presente un adulto onnipotente, che lo controlla. Il mondo esterno è minaccioso e le armi che la polizia si appresta a usare contro il delinquente sono, per l'ostaggio, rivolte anche verso di lui. Si trova a essere

Digitized by Google

dipendente, forse in pericolo di morte. C'è però una figura di «grande autorità» che può aiutarlo. Così, il comportamento che aveva funzionato nel bambino si sviluppa nuovamente nell'adulto come mezzo per la sopravvivenza.

Le fasi iniziali nelle reazioni dell'ostaggio sono le seguenti: *a*) diniego; *b*) illusione di ottenere la libertà; *c*) attività frenetica; *d*) esame di coscienza.

L'alleanza che si forma fra gli ostaggi e il sequestratore si verifica più tardi.

Il diniego è una difesa primitiva, che consiste in un tentativo di disconoscere l'esistenza di una realtà spiacevole. Per sopravvivere, la mente reagisce come se non fosse accaduto nulla (Hinsie e Campbell, 1970).

All'inizio, durante le prime ore, l'attenzione dell'ostaggio è rivolta continuamente alla possibilità di essere liberato da un momento all'altro. Col passare delle ore, non vedendo una soluzione immediata della situazione, molti sequestrati hanno parlato dell'impulso a contare e ricontare oggetti, finestre, etc. Ci si rende conto che forse non si uscirà vivi e allora inizia la fase dell'esame di coscienza. Ma il tempo passa, e il tempo è un altro elemento importante nello sviluppo della s. di S.; il suo trascorrere può produrre un legame positivo o negativo, che dipende dalle interazioni degli ostaggi e dei sequestratori. Se costoro non maltratterranno le vittime, le ore trascorse insieme produrranno, probabilmente, risultati «positivi».

Le dichiarazioni di una delle vittime di un dirottamento avvenuto nel settembre del 1976 (cinque dirottatori croati sequestrarono un Boeing 727 con 95 persone a bordo), esemplificano gli effetti di questo processo psicologico: «... ho realizzato che essi (i dirottatori) mi avevano fatto passare l'inferno, e avevano causato ai miei genitori un forte trauma. Eppure, ero vivo... Quando tutto fu finito ed eravamo salvi e loro avevano le manette, io andai verso di loro e li baciai uno a uno dicendo: «Grazie di avermi ridato la vita» (Thomas Strentz).

Incidenza

Non esiste una personalità particolare per la quale sembra più probabile l'instaurarsi della s. di S. Persone di ogni età e di entrambi i sessi possono esserne colpite. Tuttavia la s. di S. non si sviluppa sempre.

Sir Geoffrey Jackson, ex ambasciatore britannico in Uruguay evitò la s. di S. identificandosi durante la sua lunga prigionia con l'autorità e continuando a mantenere un atteggiamento distaccato e dignitoso, da vero rappresentante della regina. Da questa esperienza Jackson (1973) scrisse un libro. Altro esempio famoso è quello dello psicoanalista Bettelheim, che trascorse un anno nei campi di Dachau e Buchenwald senza per questo identificarsi con i suoi aguzzini.

I fattori che sembrano favorire la s. di S. sono l'intensità dell'esperienza, la dipendenza dell'ostaggio dal rapitore per la propria sopravvivenza, la distanza psicologica dell'ostaggio dall'autorità e il tempo.

Conseguenze

Gli effetti della s. di S. possono essere inquadrati, secondo la classificazione nosografica proposta nel DSM III, nell'ambito del disturbo postraumatico da stress, sia acuto (308.30) che cronico o ritardato (309.81).

Gli effetti più frequentemente riscontrati nelle vittime, a distanza di tempo sono prevalentemente i seguenti: 1) ansia, incubi, sudorazioni notturne, reazioni di spavento ai rumori forti, incapacità di concentrazione, e altri sintomi di ansia incontrollata, con abuso di farmaci, alcolismo, etc.; 2) disturbi fisici e psicofisici dovuti alla condizione di prigionieri, tenuti, spesso, in cattive condizioni con pessima alimentazione, rischio di disidratazione, congelamento; 3) risposte di tipo depressivo, già notate nei reduci dai campi di concentramento, spesso si protraggono per anni con forte resistenza alle terapie. In ultimo è stata notata una forma particolare di reazione paranoide con sintomi di riferimento (Ochberg, 1978). A tale diagnosi di disturbo postraumatico da stress si aggiunge talvolta una diagnosi di disturbo dell'adattamento che varierà a seconda della persistenza di una particolare sintomatologia (con umore depresso 309.00, con ansia 309.24, con aspetti emotivi misti 309.28, con alterazioni della condotta 309.30, con alterazioni miste dell'emotività e della condotta 309.40, con impedimento dell'attività lavorativa 309.23, con ritiro sociale 309.83, con aspetti atipici 309.90).

La priorità, in una situazione di sequestro di ostaggi, è la sopravvivenza di tutti i partecipanti. Ciò significa la sopravvivenza degli ostaggi, della folla che eventualmente si è radunata, delle forze dell'ordine e dell'autore del sequestro. A questo fine sono state approntate delle specifiche procedure d'intervento. A New York, per es., è stato creato un «Hostage Negotiating Team» che entra immediatamente in azione (Bolz e Hershey, 1979).

Fra le altre cose, si è cercato di individuare quali possano essere gli aspetti positivi della s. di S. in fase di trattativa. La s. di S. nasce dall'interagire fra quanti si trovano coinvolti nella situazione; sarà molto improbabile, quindi, che l'autore del sequestro giunga a ferire o a uccidere un ostaggio che ha imparato a conoscere, a meno che l'autore non sia una personalità antisociale, per cui sarà poco probabile che si innesti la sequenza, inconscia, di regressione-identificazione-introiezione che permette l'instaurarsi della s. di S.

Ochberg (1978) ha evidenziato la positività, in alcune occasioni, dell'instaurarsi della s. di S. anche se il prezzo che si paga per avere salve delle vite umane sarà poi quello di ritrovarsi delle vittime che non collaboreranno e saranno ostili alla polizia.

Sull'eventualità di stimolare l'insorgere di una s. di S., i pareri sono discordi. Gli esperti della IATA consigliano ai viaggiatori che si dovessero trovare in una situazione di dirottamento di «evitare di dare spago agli sproloqui pseudopolitici dei sequestratori; osservare attentamente tutto quanto succede; non perdersi mai d'animo, stare pronti a cogliere al volo ogni occasione favorevole, al limite, instaurare dei turni di guardia con il vicino per dormire... non dimenticare mai che si ha a che fare con dei criminali, qualunque siano le motivazioni addotte ai loro gesti» (Andreoletti, 1985).

Bibliografia

Andreoletti R., *Il fascino perverso della violenza*, in *Turismo d'affari*, 1985, **10**, 69.
A. P. A., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III)*, 1980, ed. ital., Masson, Milano.
Blohm H. O., *Am. J. Psychother.*, 1948, **2**, 205.
Bolz F., Ershey E., *Hostage Cop*, 1979, Rawson, Wade, New York.
Freud A., *The Ego and the Mechanism of Defense* (1936), 1967, Martinelli, Firenze.
Hinsie L. E., Campbell R. J., *Psychiatric Dictionary*, 1970, Oxford Univ. Press, London.
Jackson Sir G., *Surviving the Long Night*, 1973, Vanguard, New York.
Jenkins B. M., Johnson J., Ronfeldt D., *Numbered Lives: Some Statistical Observations from Seventy-Seven International Hostage Episodes*, 1977, Rand, Santa Monica.
Ochberg B., *The Victim of Terrorism: Psychiatric Consideration*, in *Terrorism*, 1978, 1, 147.
Strentz T., *Interviste con le vittime e poliziotti di alcuni episodi di sequestro*, comunicazione personale.
Turner J. T., *Political Psychol.*, 1985, **4**, 705.

FRANCO FERRACUTI E LUIGI ABBATE

STOMACO

F. *estomac.* - I. *stomach.* - T. *Magen.* - S. *estómago.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Achilia	ACHILIA (I, 210); STOMACO
Acloridria	ACLORIDRIA (I, 265); ACHILIA (I, 210); IPERCLORIDRIA E IPOCLORIDRIA (VIII, 12); STOMACO
Aerofagia	AEROFAGIA (I, 736)
Anatomia	STOMACO; DIGERENTE APPARATO (V, 159)
Anomalie congenite	STOMACO
Antiacidi	ANTIACIDI (II, 125); ULCERA GASTRODUODENALE
Anticolinergici	PARASIMPATICOLITICI FARMACI (XI, 1079); ULCERA GASTRODUODENALE
Antiemetici	ANTIEMETICI (II, 274)
Attività endocrina	STOMACO
Bezoar	BEZOAR (II, 2220); STOMACO
Chirurgia	STOMACO; ULCERA GASTRODUODENALE
Cimetidina	RANITIDINA, CIMETIDINA, FAMOTIDINA (XIII, 129); ULCERA GASTRODUODENALE
Coliche gastriche	COLICA (IV, 452)
Corpi estranei	STOMACO
Digestione	DIGESTIONE (V, 213); DIGERENTE APPARATO (V, 159); STOMACO
Digestivi	EUPEPTICI (VI, 446)
Dispepsia	DISPEPSIA (V, 357)
Diverticolo gastrico	STOMACO
Dolore gastrico	GASTRALGIA (VI, 2178); COLICA (IV, 452); ULCERA GASTRODUODENALE; STOMACO
Ematemesi	EMATEMESI (V, 1137); GASTROINTESTINALI EMORRAGIE (VI, 2217); STOMACO; ULCERA GASTRODUODENALE
Embriologia	DIGERENTE APPARATO (V, 159)
Emorragie gastriche	GASTRORRAGIA (VI, 2254); GASTROINTESTINALI EMORRAGIE (VI, 2217); EMATEMESI (V, 1137); MELENA (IX, 758); STOMACO; ULCERA GASTRODUODENALE
Enteroendocrinociti	INTESTINO TENUE E CRASSO (VII, 2118); GASTROINTESTINALI ORMONI (VI, 2239); PARANEURONI (XI, 1034); SISTEMA APUD; STOMACO
Enteropatie essudative	GASTROENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI (VI, 2206)
Ernie iatali	DIAFRAMMA (IV, 2409)
Esofagite peptica	STOMACO
Eupeptici	EUPEPTICI (VI, 446)
Famotidina	RANITIDINA, CIMETIDINA, FAMOTIDINA (XIII, 129)
Farmaci H_2-antagonisti	RANITIDINA, CIMETIDINA, FAMOTIDINA (XIII, 129)
Fattore intrinseco	FATTORE INTRINSECO (VI, 908); ANEMIE (I, 1905); SANGUE; VITAMINE
Fisiologia	STOMACO; DIGERENTE APPARATO (V, 159); DIGESTIONE (V, 213); GASTRICO SUCCO (VI, 2183); GASTROINTESTINALI ORMONI (VI, 2239)
Fistole gastriche	STOMACO; ULCERA GASTRODUODENALE
Gastralgia	GASTRALGIA (VI, 2178); STOMACO
Gastrectasia	GASTRECTASIA (VI, 2181); STOMACO
Gastrinoma	ZOLLINGER-ELLISON, SINDROME DI
Gastriti	GASTRITI (VI, 2189); STOMACO
Gastrite eosinofila	STOMACO
Gastroenteriti	GASTROENTERITI (VI, 2204); GASTROENTERITE DEL LATTANTE (VI, 2202)
Gastroenteropatie proteinodisperdenti	GASTROENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI (VI, 2206)
Gastrolusi	LAVANDA GASTRICA (VIII, 1207)
Gastroptosi	GASTROPTOSI (VI, 2252)
Gastroscopia	GASTROSCOPIA E GASTROFOTOGRAFIA (VI, 2256)
Gastrospasmo	GASTROSPASMO (VI, 2267)
Gastrosuccorrea	GASTROSUCCORREA (VI, 2268)
Granuloma eosinofilo	STOMACO
Ipercloridria	IPERCLORIDRIA E IPOCLORIDRIA (VIII, 12); STOMACO
Ipocloridria	IPERCLORIDRIA E IPOCLORIDRIA (VIII, 12); STOMACO
Lavanda gastrica	LAVANDA GASTRICA (VIII, 1207); LAVAGGIO, *lavaggio gastrico* (VIII, 1203)
Linite plastica	LINITE PLASTICA (VIII, 2045); STOMACO
Malattia di Ménétrier	STOMACO; GASTRITI (VI, 2198)
Malformazioni	STOMACO
Melena	MELENA (IX, 758); GASTROINTESTINALI EMORRAGIE (VI, 2217); STOMACO
Motilità gastrica	STOMACO
Nausea	NAUSEA (X, 69); STOMACO
Ormoni gastrointestinali	GASTROINTESTINALI ORMONI (VI, 2239); INTESTINO TENUE E CRASSO (VII, 2118); PARANEURONI (XI, 1034); SISTEMA APUD; STOMACO; ZOLLINGER-ELLISON, SINDROME DI
Piloro	STOMACO; STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO
Pilorospasmo	STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO; STOMACO
Pirosi	PIROSI (XI, 2208)
Ranitidina	RANITIDINA, CIMETIDINA, FAMOTIDINA (XIII, 129); ULCERA GASTRODUODENALE
Reflusso gastroesofageo	STOMACO; ESOFAGO (VI, 216)
Sarcoidosi	STOMACO; V. anche: SARCOIDOSI
Secrezione gastrica	STOMACO
Semeiotica	STOMACO; ADDOME (I, 471); DIGERENTE APPARATO (V, 159); GASTROSCOPIA E GASTROFOTOGRAFIA (VI, 2256); NAUSEA (X, 69); PIROSI (XI, 2208); SONDAGGIO; VOMITO
Sifilide	STOMACO
Sindrome di Mallory-Weiss	STOMACO
Sindromi postchirurgiche	STOMACO

Digitized by Google

ARGOMENTI	RIMANDI
Stenosi gastriche	STOMACO; STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO; ULCERA GASTRODUODENALE
Stenosi ipertrofica del piloro	STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO
Succo gastrico	GASTRICO SUCCO (VI, 2183); SONDAGGIO; STOMACO
Traumi e ferite	STOMACO; ADDOME (I, 471)
Tubercolosi	STOMACO
Tumori	STOMACO; LINITE PLASTICA (VIII, 2045)
Ulcera gastroduodenale	ULCERA GASTRODUODENALE; ZOLLINGER-ELLISON, SINDROME DI
Volvolo gastrico	STOMACO
Vomito	VOMITO; STOMACO

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità

Lo stomaco è quel tratto del canale alimentare (v. DIGERENTE APPARATO) che fa seguito all'esofago e si continua con il duodeno. Occupa lo spazio sovramesocolico (v. PERITONEO E MESENTERE) della cavità addominale e topograficamente corrisponde alla regione epigastrica e, in parte, all'ipocondrio di sinistra.

I più importanti *mezzi di fissità* sono rappresentati dalla sua continuità con l'esofago, che è a sua volta ben ancorato al diaframma a livello dello iato esofageo e dalla porzione del suo fondo che, non essendo rivestita dal peritoneo, è direttamente adesa al diaframma per mezzo di un tratto di connettivo denso. Una serie di legamenti peritoneali lo collegano a organi circostanti (v. PERITONEO E MESENTERE).

Configurazione esterna e rapporti

La *forma* dello s. differisce nel cadavere e nel vivente. Nel cadavere disteso sul tavolo anatomico lo s. assume la classica forma della cornamusa, appiattita dall'avanti all'indietro e con grande asse diretto dall'alto in basso, da sinistra a destra e dall'avanti all'indietro. Nel vivente, specie nella stazione eretta, la forma dello s. è quella di un uncino, o di una J, con un tratto verticale e uno orizzontale. Nella porzione verticale si possono distinguere una grande tuberosità, o *fondo*, dello s. e il *corpo* dello s., mentre nella porzione orizzontale troviamo il *vestibolo*, che rigonfiandosi leggermente in basso dà luogo alla piccola tuberosità dello s., e l'*antro pilorico*, separato dal duodeno dal solco pilorico (fig. 1). Oltre al cosiddetto tipo normale (od ortotonico), lo s. può presentare i tipi ipertonico (a corno di bue rovesciato), ipotonico e atonico.

Le *dimensioni* normali dello stomaco misurano: circa 25 cm l'asse verticale, 12 cm la massima distanza orizzontale e 8 cm l'asse medio anteroposteriore.

Lo s. presenta a considerare una *faccia anteriore*, o ventrale, e una *faccia posteriore*, o dorsale, un margine destro, o *piccola curvatura*, e uno sinistro, o *grande curvatura*, e 2 *orifizi*, di cui uno prossimale, o *cardias*, e uno distale, o *piloro*.

Dal punto di vista anatomotopografico (fig. 2) lo s. si proietta sulla parete anteriore toracoaddominale su una zona compresa tra 2 linee orizzontali: una superiore, tesa tra il margine inferiore della IV costa, a destra, e il 5° spazio intercostale, a sinistra, e una inferiore tesa tra i due margini inferiori delle XII coste (linea sottocostale).

Interesse semeiologico e clinico rivestono due territori di forma pressoché triangolare: il primo, detto *spazio semilunare di Traube* (fig. 3, *B*), corrisponde a una zona limitata in basso dall'arcata costale di sinistra, in alto e a sinistra dal margine della grossa tuberosità dello s., che di norma corrisponde al 5° spazio intercostale. Lo spazio è compreso tra la linea marginosternale sinistra e la linea ascellare anteriore sinistra.

Il secondo territorio prende il nome di *triangolo di Labbé* (fig. 3, *B*) ed è delimitato, a destra, dal margine inferiore del lobo sinistro del fegato, a sinistra dall'arcata costale sinistra e in basso dalla grande curvatura dello s. (di norma coincide con una linea che unisce le due X cartilagini costali).

La *parete anteriore* (fig. 3, *B*) dello s., nel tratto in cui trovasi ricoperta dalle coste, entra in rapporto, dall'interno all'esterno: con il peritoneo, le inserzioni costali del diaframma e del muscolo trasverso dell'addome, con le coste V-XI e gli spazi intercostali corrispondenti e, indirettamente, con il seno pleurico costofrenico sinistro e il margine inferiore del polmone sinistro. Nel tratto in cui si viene a trovare a stretto ridosso della parete addominale, lo s. contrae rapporti con il lobo sinistro del fegato e,

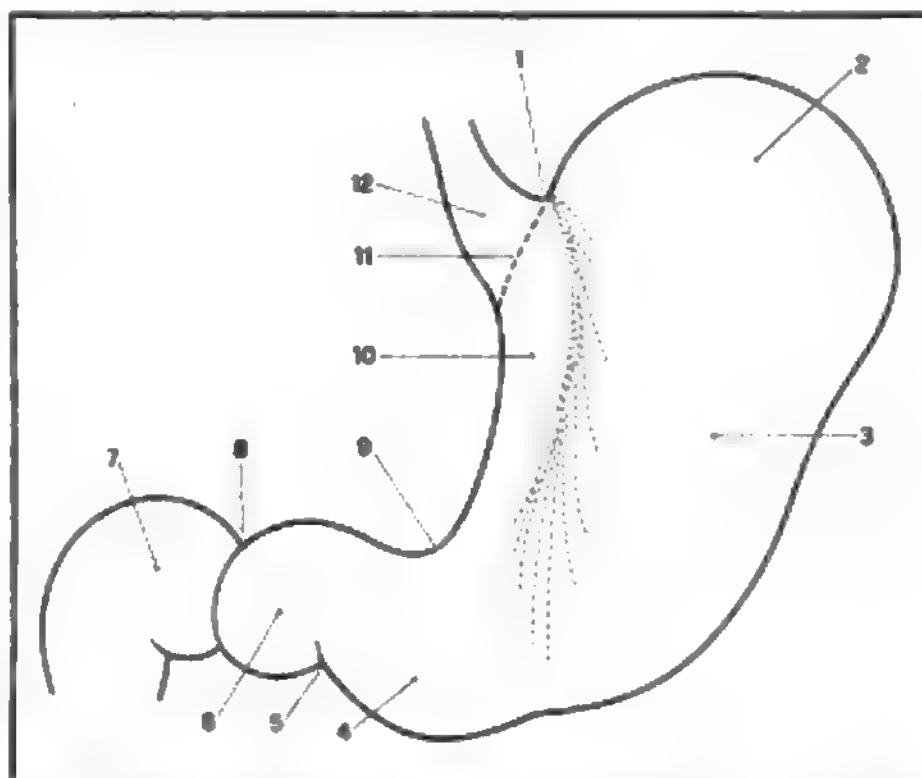
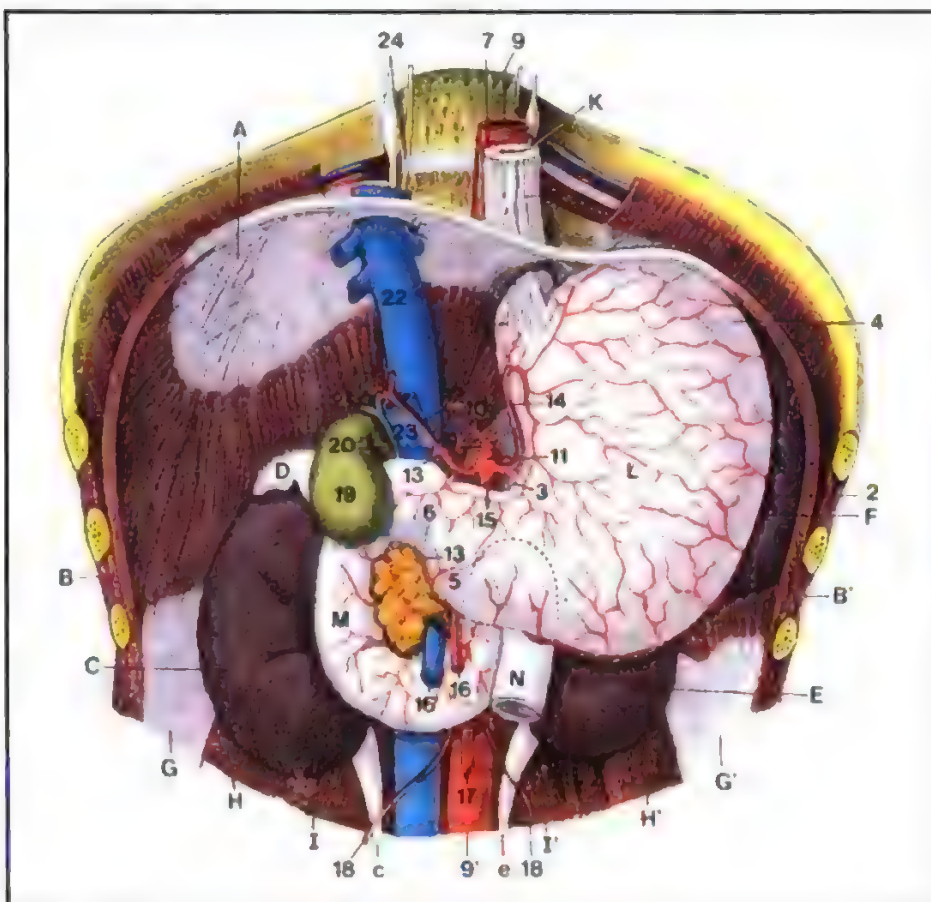



Fig. 1. Rappresentazione schematica delle diverse porzioni dello s. 1) Incisura cardiale; 2) fondo; 3) corpo; 4) vestibolo pilorico; 5) solco intermedio; 6) antro pilorico; 7) bulbo duodenale; 8) piloro; 9) incisura angolare; 10) canale gastrico; 11) cardias; 12) antro cardiale. (*Da Fulton, ridisegnata*).

Digitized by Google

Fig. 2. Lo s. del cadavere visto *in situ* dopo ablazione del fegato e dell'intestino (schematica). A) Diaframma; B e B') parete toracoaddominale; C) rene destro, con c) uretere; D) surrene destro; E) rene sinistro con e) uretere; F) milza; G e G') aponeurosi dei muscoli trasversi; H e H') muscolo quadrato dei lombi; I e I') muscoli grande e piccolo psoas; K) esofago; L) s.; M) duodeno: il tragitto retrogastrico della sua porzione ascendente, l'angolo duodeno-digiunale e l'origine del digiuno N sono punteggiati. 1) Cardias; 2) grande curvatura dello s.; 3) piccola curvatura; 4) fondo dello s.; 5) polo inferiore dello s.; 6) piloro; 7) nervo vago destro, che si ramifica sulla parete posteriore dello s.; 8) nervo vago sinistro, i cui rami sono stati sezionati al loro arrivo sulla parete anteriore dello s.; 9) aorta toracica; 9') aorta addominale; 10) arteria frenica; 11) tronco celiaco; 12) arteria epatica; 13) arteria gastroepiploica destra; 14) arteria gastrica sinistra; 15) arteria lienale; 16 e 16') arteria e vena mesenteriche superiori; 17) arteria mesenterica inferiore; 18) arteria genitale; 19) cistifellea; 20) dotto cistico; 21) dotto epatico; 22) vena cava inferiore; 23) vena porta; 24) tronco del simpatico. (*Da Testut-Latarjet*).

mediante una porzione libera, vi poggia direttamente, contraendo, quindi, rapporto con il peritoneo e l'impalcatura muscolare della parete addominale stessa.

La *parete posteriore* (fig. 3, *B*) dello s. guarda nella retrocavità degli epiploon, o borsa omentale (v. PERITONEO E MESENTERE), di cui delimita gran parte della parete anteriore. La porzione più craniale della grande tuberosità non presenta invece rivestimento peritoneale e sta in immediato rapporto con organi retroperitoneali, quali il polo superiore del rene sinistro, il surrene sinistro e il pilastro sinistro del diaframma. Più caudalmente, là dove è rivestita dal peritoneo viscerale, contrae rapporti, mediati dalla cavità della borsa omentale, con la faccia anteromediale della milza, la coda e il corpo del pancreas, il mesocolon trasverso e il pacchetto delle anse intestinali.

La *piccola curvatura* si dirige dal cardias al piloro costi-

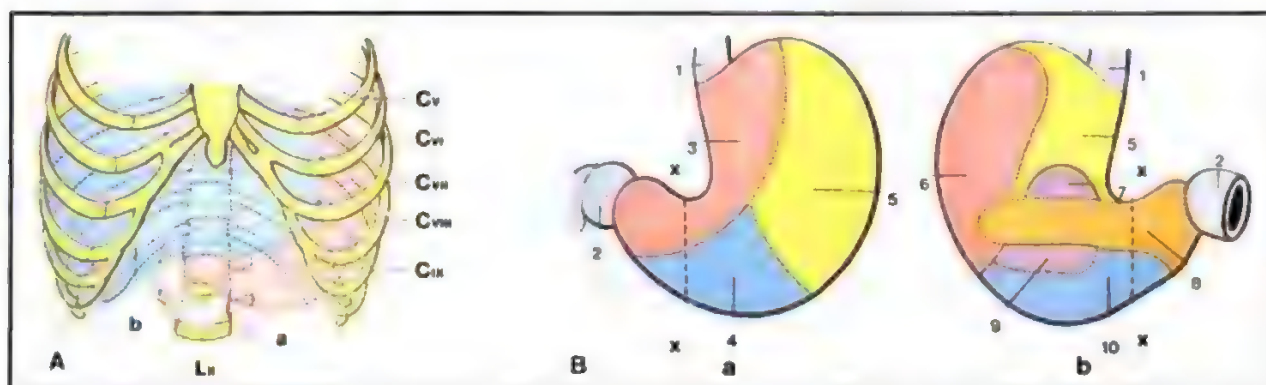



Fig. 3. *A*) Rapporti del fegato e dello s. con il margine costale. a) s. (*in rosso*); b) fegato (*in blu*). *B*) Schema dei diversi rapporti dello s. a) Faccia anteriore; b) faccia posteriore. x-x) Linea mediana; 1) esofago; 2) duodeno; 3) zona in rapporto con il fegato; 4) zona in rapporto con la parete addominale anteriore (triangolo di Labbé); 5) zona in rapporto con il diaframma (posteriormente corrisponde allo spazio di Traube); 6) zona in rapporto con la milza; 7) zona in rapporto con il surrene sinistro; 8) zona in rapporto con il pancreas; 9) zona in rapporto con il rene sinistro; 10) zona in rapporto con la 4ª porzione del duodeno, con il colon trasverso e con il mesocolon. (*Da Testut-Latarjet*).

Digitized by Google

tuendo il margine di destra dello s. Presenta una direzione quasi verticale portandosi in basso e a destra. Su di essa si inserisce il doppio foglietto peritoneale del legamento gastroepatico, o *piccolo omento* (v. PERITONEO E MESENTERE; FEGATO E VIE BILIARI). In corrispondenza del piloro si porta leggermente in alto e indietro per continuarsi con il margine superiore del duodeno. In questo punto può presentare una più o meno marcata incisura (*incisura pilorica*).

La *grande curvatura* costituisce il margine sinistro dello s.; origina dal margine sinistro del cardias e si porta dapprima in alto e a sinistra formando un angolo acuto con l'esofago (angolo esofagogastrico, o *incisura cardiale*); raggiunge così il diaframma, delimitando la grande tuberosità o fondo dello s., e quindi, con una ampia e dolce curva a concavità destra, si porta in basso e a destra sino al piloro ove si continua con il margine inferiore del duodeno. Sulla sua porzione inferiore prende inserzione l'epiploon gastrocolico, che lo collega al colon trasverso sottostante e che rappresenta l'origine del grande omento (v. PERITONEO E MESENTERE). Nel suo tratto più craniale prendono inserzione i foglietti dell'epiploon gastrolienale che lo collegano alla milza. Il punto più craniale della grande curvatura può, di norma, essere proiettato, in avanti, sul 4° spazio intercostale sinistro lungo la linea emiclaveare e indietro sul margine superiore dell'VIII costa lungo la linea angolare della scapola.

Il *cardias* è l'orifizio che fa immediatamente seguito all'esofago. Il suo asse è quasi verticale e si può proiettare sulla parete anteriore del torace a livello della VII articolazione condrocostale sinistra, mentre, sulla parete dorsale, corrisponde al versante sinistro della X vertebra toracica. Il cardias è in rapporto, anteriormente con il lobo sinistro del fegato e il vago sinistro e posteriormente con l'aorta addominale, il pilastro sinistro del diaframma e il vago di destra. È rivestito dal peritoneo soltanto in avanti.

Il *piloro* si trova nel punto in cui la porzione orizzontale dello s. si restringe per continuarsi con il duodeno. A esso, in superficie, corrisponde una strozzatura. È in rapporto, in avanti con il lobo quadrato del fegato e indietro con i componenti del peduncolo epatico e la testa del pancreas. Il suo margine superiore è sede di attacco dei foglietti del piccolo omento, mentre da quello inferiore si staccano i foglietti dell'epiploon gastrocolico. Il piloro si può proiettare in avanti sull'estremità anteriore dell'VIII cartilagine costale destra e indietro sulla I vertebra lombare. Il suo orifizio è circolare e guarda in alto, indietro e a destra.

Vasi e nervi

Le *arterie* che provvedono all'irrorazione dello s. sono rami diretti o indiretti del tronco celiaco (v. ARTERIE) (fig. 4). Di esse, 2 (l'arteria gastrica sinistra o coronaria stomacica e l'arteria gastrica destra) decorrono lungo la piccola curvatura; 2 (le gastroepiploiche destra e sinistra) decorrono lungo la grande curvatura. Si costituiscono, in tal modo, 2 arcate anastomotiche, da cui derivano rami che si distribuiscono lungo le due facce dello s. Un'altra fonte è rappresentata da alcuni rami collaterali dell'arteria lienale che arrivano alla porzione più craniale della grande curvatura con l'epiploon gastrolienale (vasi gastrici brevi o *vasa breviora*).

Le *vene* dello s. appartengono al sistema della vena porta (v. VENE). Solo una piccola parte del sangue refluo dallo s. raggiunge il sistema della vena cava inferiore attraverso le anastomosi che si stabiliscono a livello esofageo e a livello parietale, là dove il fondo dello s. aderisce direttamente, senza interposizione peritoneale, alla parete addominale posteriore. Le vene reflue dallo s. convergono verso 2 arcate venose, site lungo la piccola e la grande curvatura, da cui nascono le vene che sono tributarie della vena porta.

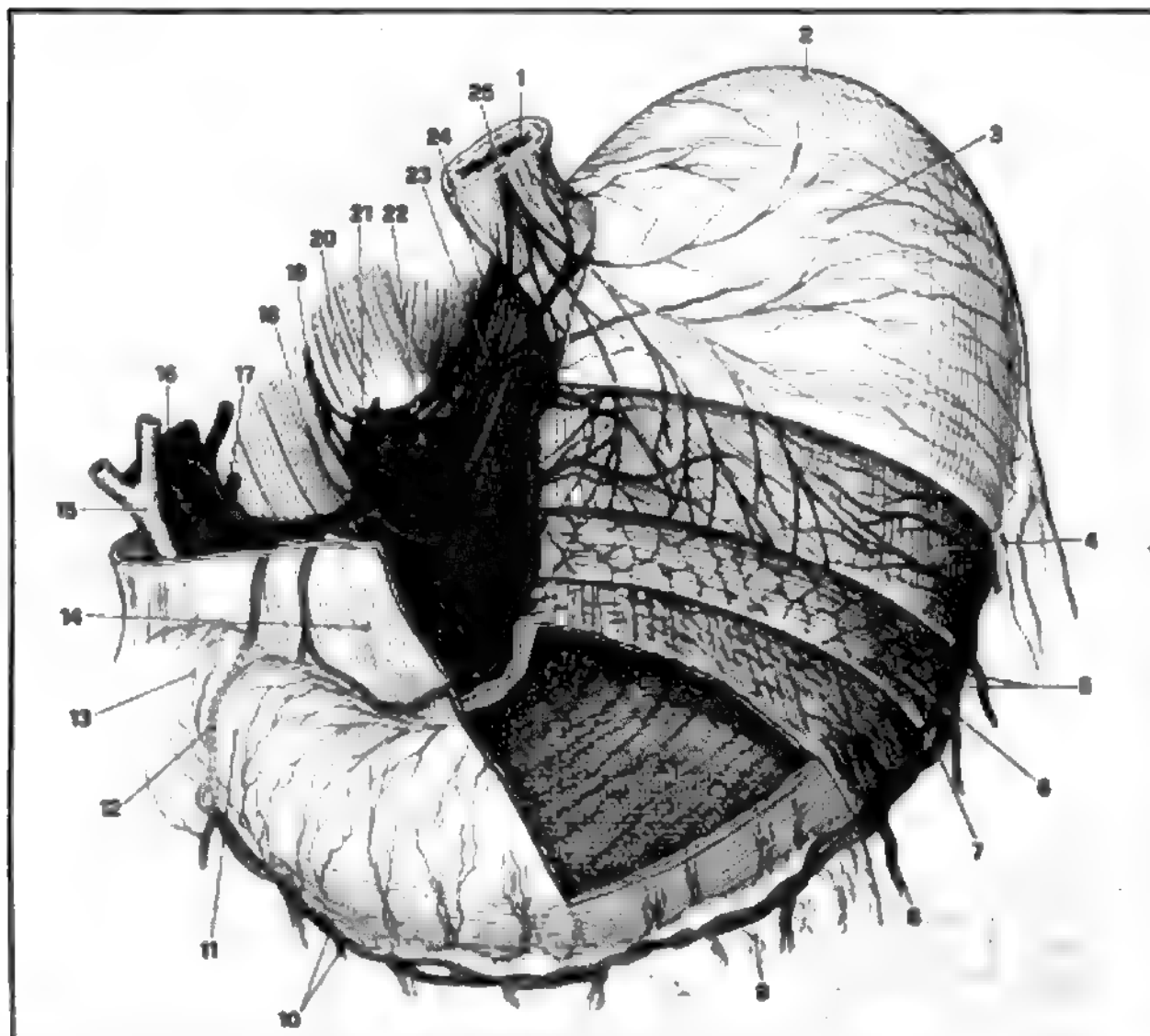



Fig. 4. Visione d'insieme dello s. con le sue tre tuniche muscolari, la sua irrorazione e innervazione. 1) Esofago; 2) fondo dello s.; 3) tunica sierosa; 4) strato delle fibre muscolari longitudinali; 5) arteria e vena gastroepiploica sinistra; 6) strato delle fibre muscolari circolari; 7) plesso mioenterico di Auerbach; 8) strato delle fibre muscolari oblique; 9) grande omento; 10) arteria e vena gastroepiploica destre; 11) piloro; 12) arteria gastroduodenale; 13) duodeno; 14) legamento gastroepatico; 15) coledoco; 16) vena porta; 17) arteria epatica; 18) nervo piccolo splancnico destro; 19) nervo grande splancnico destro; 20) diaframma; 21) plesso celiaco; 22) aorta; 23) arteria coronaria stomacica; 24) nervo vago destro; 25) nervo vago sinistro. (*Da Bockus, modificata e ridisegnata*).

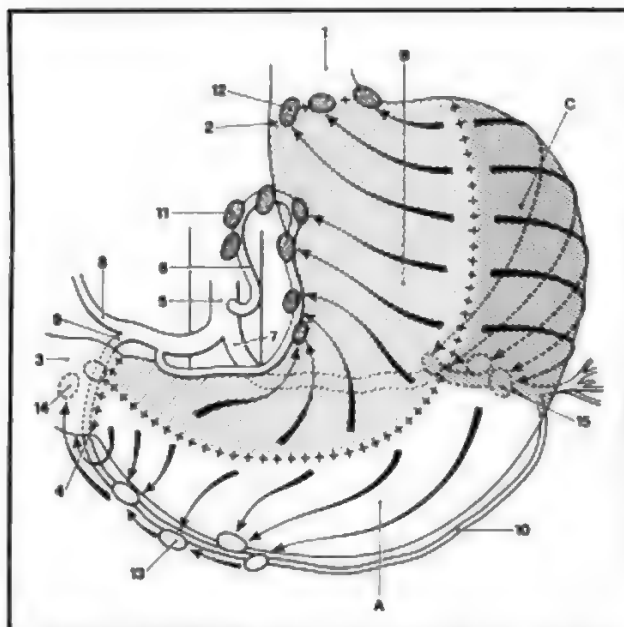



Fig. 5. Flusso linfatico (*frecce*) verso le stazioni linfonodali tributarie. A) Territorio della grande curvatura; B) territorio della piccola curvatura; C) territorio della grande tuberosità. 1) Esofago; 2) cardias; 3) duodeno; 4) piloro; 5) tronco celiaco; 6) arteria coronaria stomacica; 7) arteria splenica; 8) arteria epatica; 9) arteria gastroduodenale; 10) arteria gastroepiploica sinistra; 11) linfonodi coronari; 12) linfonodi gastrici superiori; 13) linfonodi sottopilorici; 14) linfonodi retropilorici; 15) linfonodi pancreaticosplenici. (*Da Bockus, modificata e ridisegnata*).

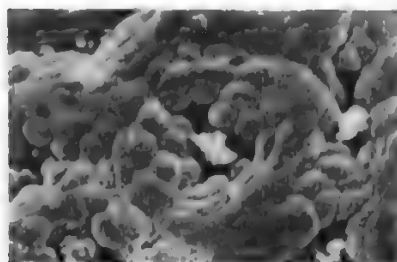



Fig. 6. Mucosa gastrica umana normale vista al microscopio elettronico a scansione. Sono evidenti alcune fossette gastriche ripiene di residui (*in giallo*). (*Originale Prof. P. M. Motta*).

I *linfatici* reflui dal circolo gastrico confluiscono in collettori che convergono verso stazioni linfoghiandolari dislocate principalmente lungo le due curvature tra i foglietti degli epiploon che vi prendono inserzione (v. LINFATICO SISTEMA) (fig. 5).

L'*innervazione* dello s. è assicurata dalle due sezioni del sistema neurovegetativo. La componente parasimpatica perviene allo s. con i 2 nervi vaghi, i quali si distribuiscono alla compagine gastrica dopo aver formato i 2 plessi gastrici *anteriore*, il vago sinistro, e *posteriore*, il vago destro. La componente ortosimpatica perviene dal plesso celiaco o solare, formando plessi attorno ai vasi gastrici. (V. NEUROVEGETATIVO SISTEMA).

Anatomia microscopica

Lo s. si presenta costituito da 4 strati, o tonache, che prendono il nome, procedendo dall'interno all'esterno di: *mucosa*, *sottomucosa*, *muscolare* e *sierosa* (fig. 4).

La *tonaca mucosa* presenta colorito grigio-roseo e ha una superficie piuttosto accidentata per la presenza di un numero considerevole di pliche variamente anastomizzate tra di loro. Il loro disegno varia molto a seconda dello stato di riempimento dell'organo, scomparendo via via che lo s. si distende. Tra di esse ve ne sono 2 piuttosto costanti, che, decorrendo parallelamente e senza contrarre anastomosi, delimitano la piccola curvatura costituendo la cosiddetta *via gastrica breve* (*Magenstrasse* degli AA. di lingua ted.). Osservando attentamente la superficie si nota la presenza di una serie di minute creste ad andamento molto sinuoso che intercettano delle invaginazioni, le fossette o *foveole* gastriche. Al fondo di ciascuna fossetta si apre lo sbocco di una o più ghiandole gastriche. La microscopia elettronica a scansione ha contribuito notevolmente a definire meglio nei dettagli questo comportamento di superficie della mucosa gastrica (fig. 6).

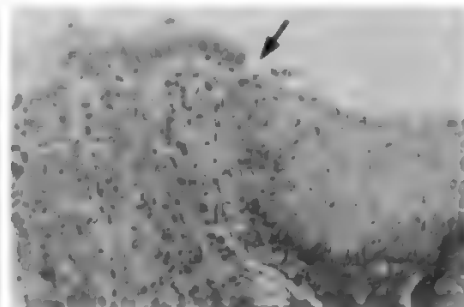
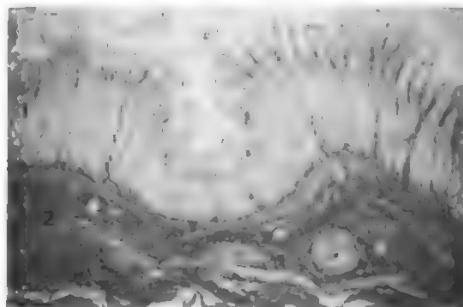
La tonaca mucosa è composta di 3 strati, dall'interno all'esterno: l'epitelio di rivestimento, la tonaca propria e la *muscularis mucosae* (fig. 7).

L'*epitelio di rivestimento*, cubico semplice, inizia bruscamente a livello del cardias facendo seguito a quello pavimentoso stratificato dell'esofago (v.) (fig. 7, *a destra*). Le cellule che lo compongono presentano attività secernente di un muco che, una volta emesso, si stratifica in superficie ove svolge compiti eminentemente protettivi. Al microscopio elettronico a trasmissione presentano, in superficie, una serie di corti microvilli e un glicocalice ben evidente. Il citoplasma sovranucleare è occupato da granuli, di dimensione crescente verso il lume, ripieni di materiale glicoproteico uniforme e moderatamente denso agli elettroni. Ben sviluppato l'apparato di Golgi. Accurati studi hanno dimostrato che tali cellule hanno una vita media di circa 3 giorni e vengono continuamente rimpiazzate da cellule situate al fondo delle fossette nel colletto delle ghiandole.

La *tonaca propria* è rappresentata da un'impalcatura collagene e reticolare che fa da supporto alle numerose ghiandole che vi si trovano. Nelle maglie sono reperibili parecchi tipi cellulari del connettivo, compresi gli elementi linfoidi, talvolta riuniti in piccoli aggregati.

L'*apparato ghiandolare* dello s. è costituito da una serie

Fig. 7. Parete dello s. umano. *A sinistra*: territorio del fondo. *A destra*: cardias. 1) Mucosa; 2) sottomucosa. La freccia indica il brusco passaggio tra l'epitelio pluristratificato esofageo e quello monostratificato dello s. (*Originale Renda*).

Digitized by Google

ininterrotta di formazioni che occupano quasi tutta la compagine della tonaca propria della mucosa. Per varie caratteristiche si distinguono 3 tipi di ghiandole: le ghiandole del cardias, le ghiandole del corpo e del fondo, dette anche *ghiandole gastriche propriamente dette*, e le ghiandole del piloro.

Le *ghiandole del cardias* occupano l'omonimo territorio e sono di tipo tubulare composto. Il loro epitelio è costituito da cellule mucose che producono un muco diverso da quello delle cellule superficiali di rivestimento e simile, invece, a quello delle ghiandole piloriche e delle cellule del colletto delle ghiandole gastriche propriamente dette. Tra le cellule mucose, talvolta si possono riscontrare elementi di tipo endocrino (v. sotto).

Le *ghiandole gastriche propriamente dette* sono presenti nel fondo e nel corpo dello s. e sono le responsabili dell'elaborazione del cosiddetto *succo gastrico*. Hanno forma tubulare semplice, il cui fondo cieco talora può anche ramificarsi in due o tre branche che possono arrivare sino alla *muscularis mucosae*. Occupano, quindi, l'intero spessore della tonaca propria per una lunghezza media di 0,3-1,5 mm. Il loro diametro medio varia tra i 30 e i 50 μm e sboccano, tramite una porzione più ristretta, detta *colletto*, al fondo delle fossette gastriche. Il loro numero stimato è di circa 14-16 milioni. L'epitelio che le riveste è formato da almeno 4 tipi fondamentali di cellule: le principali, o zimogeniche o adelomorfe, le parietali, o delomorfe od ossintiche, le mucose del colletto e le endocrine. Come sopra detto alcune cellule del colletto denotano un'attività mitotica tale da farle ritenere responsabili del ricambio non solo delle cellule superficiali, ma anche degli altri tipi cellulari della ghiandola (cellule indifferenziate).

Le *cellule principali* sono cubiche e si dispongono in unico strato a delimitare il lume della ghiandola. Hanno nucleo sferico disposto al centro o leggermente dislocato verso la parte basale della cellula. Il citoplasma presenta tutte le caratteristiche delle cellule secernenti sierose (v. EPITELIALE TESSUTO). La porzione sovranucleare del citoplasma si presenta ricolma di grossi granuli di secreto, *granuli di zimogeno*, contenenti il pepsinogeno, il precursore dell'enzima pepsina. Frequenti le figure di emiocitosi che denunciano il meccanismo di dismissione dei granuli stessi nel lume ghiandolare.

Le *cellule parietali* si trovano intercalate tra le principali; hanno forma sferica o piramidale e tendono a occupare la parte periferica del tubulo a ridosso della lamina basale, mentre soltanto una loro esile porzione apicale arriva a guardare il lume della ghiandola. Sono dotate di un grosso nucleo sferico centrale e presentano tipica acidofilia. La microscopia elettronica a trasmissione ha risolto il problema della loro struttura evidenziando la presenza al loro interno dei cosiddetti *capillari di secrezione*. Essi altro non sono che un'invaginazione della loro membrana citoplasmatica penetrante, dalla superficie luminale, nel corpo cellulare contornando completamente il nucleo. La membrana delimitante il capillare presenta una serie di numerosi e lunghi microvilli che ne occludono parzialmente il lume. Le cellule parietali sono ben delimitate dalle adiacenti, cui sono collegate da sistemi giunzionali (zonule occludenti e desmosomi). Una caratteristica ultrastrutturale del loro citoplasma è la presenza di un numero elevato di grossi mitocondri, le cui *cristae* sono molto complesse e stipate. Queste cellule sono le responsabili dell'elaborazione dell'ac. cloridrico e del fattore intrinseco antipernicioso.

Le *cellule mucose del colletto* son simili a quelle delle ghiandole cardiali e piloriche e secernono un muco acido. Il loro citoplasma è ripieno di granuli di muco piuttosto densi agli elettroni.

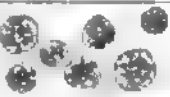
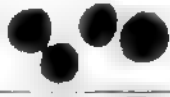
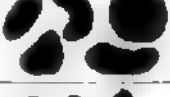
Le *cellule endocrine* appartengono alla categoria dei paraneuroni (v.) o del vecchio sistema APUD (v.). Si tratta di elementi cellulari di almeno 2 tipi, se riferiti al loro comportamento con i coloranti all'argento: gli argentaffini e gli argirofili. Tra i primi vanno considerate le classiche cellule enterocromaffini, o EC, che elaborano la 5-idrossitriptamina o serotonina e, inoltre, uno o più peptidi di cui ancora oggi non si conosce la natura, almeno per quelli situati nei territori più caudali dello s. Tra i secondi sono da annoverare altri tipi cellulari sparsi un po' ovunque nelle ghiandole e la cui caratteristica ultrastrutturale varia da tipo a tipo (fig. 8). Essi vengono indicati con lettere dell'alfabeto e ciascuno di essi è responsabile dell'elaborazione di almeno un fattore peptidico a funzione ormonale o ad attività paracrina. Fra i più frequenti si ricordano: le cellule G, che elaborano la gastrina; le cellule D, che elaborano somatostatina; le ECL (*EC-like*), che contengono istamina; le cellule X, a funzione poco nota. Ciascuno di questi tipi è riconoscibile al microscopio elettronico per le caratteristiche dei granuli

CELLULE	LOCALIZZAZIONE	GRANULI		PRODOTTO
		diametro (nm)	morfologia	
G	antro pilorico	200-400	rotondeggianti, fioccosi	gastrina
[illegible]	fondo	260-370	omogenei, poco osmiofili	somatostatina
EC_N	ubiquitario	300-600	polimorfi, *core* argentaffine	serotonina + ?
ECL	fondo	300-600	polimorfi, *core* argirofilo e alone eccentrico	istamina + ? (non nell'uomo)
X	fondo	250	sferici osmiofili, *core* argirofilo	?
D_1	fondo, piloro	180-200	piccoli, con sottile alone chiaro	?
P	fondo	90-100	molto piccoli con alone chiaro	?

Fig. 8. Nello schema vengono illustrate le principali caratteristiche degli elementi endocrino/paracrini riscontrabili nella mucosa gastrica. La classificazione tiene conto sia degli aspetti morfologici che di quelli funzionali ricavabili con procedimenti immunoistochimici. (*Originale Renda*).

Digitized by Google

di secrezione (diametro, opacità agli elettroni, uniformità del contenuto, etc.), mentre si possono evidenziare anche al microscopio ottico o a quello a fluorescenza utilizzando metodi immunoistochimici.

Le *ghiandole piloriche* occupano l'omonimo territorio; sono piuttosto voluminose, essendo di tipo tubulare molto ramificato, con lume ampio. Sono tappezzate da un tipo principale di cellula a secrezione mucosa simile a quelle che tappezzano le ghiandole di Brunner del duodeno (v.). Frequente è il riscontro di cellule endocrine intercalate tra quelle mucose.

Il muco secreto dalle ghiandole cardiali, piloriche e da quelle del colletto delle ghiandole gastriche propriamente dette è pressoché simile, presentando anche le stesse affinità tintoriali. È invece diverso da quello secreto dalle cellule dell'epitelio di rivestimento della mucosa.

La *muscularis mucosae* è costituita da uno strato interno circolare e uno esterno longitudinale di fibrocellule muscolari lisce che delimitano la tonaca mucosa dalla sottomucosa. Fascetti muscolari si possono insinuare tra i corpi ghiandolari coadiuvando lo svuotamento delle stesse nel lume dell'organo.

La *tonaca sottomucosa* è costituita da uno strato di tessuto connettivo compatto, spesso infiltrato da qualche elemento adiposo e da vari tipi cellulari quali mastociti, eosinofili e linfociti. Notevole è la componente vascolare, che qui forma complesse reti da cui si dipartono i rami per l'irrorazione degli strati sopra- e sottostanti. Anche la componente nervosa è molto importante perché vi si costituisce una fitta rete anastomotica ricca di fibre ortosimpatiche e parasimpatiche, parecchie delle quali di tipo peptidergico. Tra le maglie di questo *plesso sottomucoso* (di Meissner), frequente è il riscontro di neuroni bipolari e pseudounipolari che si considerano di tipo efferente viscerale, parecchi dei quali sono stati dimostrati sede di sintesi di peptidi, quali le enkefaline, la bombesina, la sostanza P, il VIP, che potrebbero svolgere un importante ruolo di mediatori o modulatori della trasmissione dell'impulso nervoso, sia agli elementi muscolari che a quelli ghiandolari (v. anche: GASTROINTESTINALI ORMONI).

La *tonaca muscolare* (fig. 4) presenta un particolare spessore ed è costituita da 3 strati, di cui uno longitudinale esterno, uno circolare interno, particolarmente spesso a livello del piloro, ove costituisce un vero e proprio apparato sfinteriale e uno strato intermedio, detto delle *fibre oblique*. Queste ultime, partendo dal cardias, si espandono a ventaglio verso la grande curvatura.

La *tonaca sierosa* è costituita dal peritoneo viscerale; è formata quindi, da un mesotelio e da uno strato sottomesoteliale piuttosto denso. Una tela sottosierosa, molto lassa, unisce la sierosa alla muscolare. Essa è più abbondante soprattutto lungo le curvature, là dove vasi e nervi arrivano allo s. e vi si possono riscontrare linfonodi.

Bibliografia

Anatomia del Gray, 1980, Zanichelli, Bologna.
Balboni G. C. *et al.*, *Anatomia umana*, 1982, Ermes, Milano.
Bloom W., Fawcett D. W., *Trattato di Istologia*, 1981, Piccin, Padova.
Buchan A. M. Y., Polak Y. M., *Invest. Cell Pathol.*, 1980, 3, 51.
Chiarugi-Bucciante, *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, 1971, Vallardi, Milano.
Testut L., Latarjet A., *Trattato di anatomia umana*, 1971, UTET, Torino.
Testut L., Jacob O., *Trattato di anatomia topografica*, 1967, UTET, Torino.
Vassallo G., Capella C., Solcia E., *Z. Zellforsch.*, 1971, **118**, 49.
Zaccheo D., Cattaneo L., Grossi C. E., *Anatomia microscopica degli organi dell'uomo*, 1973, UTET, Torino.

TINDARO RENDA

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Sommario delle funzioni gastriche e richiami di anatomia funzionale

Le principali funzioni dello s. sono: *a*) accogliere e contenere temporaneamente il cibo ingerito; *b*) diluirlo, mescolarlo e fluidificarlo; *c*) iniziare il processo digestivo dei protidi a opera degli enzimi proteolitici gastrici e continuare quello dei glicidi iniziato nel cavo orale a opera dell'amilasi salivare; *d*) regolare lo svuotamento gastrico nel duodeno mediante complessi meccanismi riflessi e umorali volti a far sì che ogni singolo bolo di chimo, una volta pervenuto nel duodeno, vi sosti il tempo necessario per subire le opportune modificazioni a opera dei succhi pancreatico, duodenale e della bile prima di essere inoltrato nella parte assorbente intestinale; *e*) proteggere l'organismo, mediante l'azione battericida e/o batteriostatica dell'HCl, da eventuali microrganismi pervenuti nello s. con gli alimenti; *f*) proteggere l'organismo mediante il riflesso del vomito (v.) da eventuali agenti tossici o cibi avariati ingeriti; *g*) secernere il fattore intrinseco necessario per l'assorbimento della Vit. B_{12} (v. VITAMINE) presente nella dieta; *h*) assorbire alcune sostanze; *i*) secernere alcuni ormoni e peptidi vasoattivi.

Per la struttura dello s. nelle sue componenti fondamentali (mucosa e apparato ghiandolare, tonache muscolare e sierosa), v. sopra: *anatomia*.

L'*innervazione* dello s. è data dalle due sezioni del sistema nervoso autonomo, il simpatico e il parasimpatico.

Innervazione simpatica. – Le fibre efferenti simpatiche provengono dal plesso celiaco. La maggior parte di queste sono postgangliari, solo alcune sono pregangliari e terminano nel plesso intramurale, da dove si dipartono le fibre postgangliari.

Efferenze simpatiche terminano nel tessuto ghiandolare dove sembrano innervare alcune cellule secretrici. Altre innervano la muscolatura liscia, sia vasale che della *muscularis mucosae*, causando contrazione.

La maggior parte delle fibre simpatiche terminano in contatto con i neuroni del plesso intramurale inibendo a livello presinaptico l'attività gangliare. La muscolatura liscia dello sfintere cardiale è anche innervata da fibre simpatiche; l'effetto della loro stimolazione è eccitatorio ed è mediato dalla noradrenalina tramite α-recettori della muscolatura liscia.

Innervazione parasimpatica. – È data dal nervo vago. La maggior parte delle fibre efferenti vagali terminano nel plesso mioenterico, da dove si dipartono le fibre postgangliari. I vaghi gastrici contengono 2 gruppi di fibre efferenti: *a*) fibre (motrici) a bassa soglia, che, se stimolate, fanno aumentare la motilità gastrica; *b*) fibre ad alta soglia, che, se stimolate, determinano un rilasciamento coordinato del corpo e del fondo (responsabile del *riflesso recettivo gastrico*) (v. sotto) nonché secrezione cloropeptica e aumento del flusso ematico, limitatamente, però, allo strato mucoso e alla sua sezione ghiandolare. Per quanto concerne quest'ultimo effetto, si è oggi più propensi a ritenere che la vasodilatazione vagale sia di natura metabolica piuttosto che dovuta a stimolazione diretta di fibre vasodilatatrici.

Motilità gastrica

Nello s. possiamo distinguere 3 tipi principali di motilità.

a) Un primo tipo di attività motoria riguarda il variare

Digitized b

del volume del corpo e del fondo gastrico in rapporto al contenuto, regolato principalmente dal *riflesso vagale recettivo non colinergico.*

Il *riflesso recettivo vagale* di rilasciamento del cardias, del corpo e del fondo è mediato da fibre non colinergiche. Sembrerebbe che l'effetto inibitorio sia dovuto alla liberazione di 5-idrossitriptamina (5-HT) a livello delle sinapsi con le cellule inibitorie postgangliari e che le terminazioni nervose postgangliari inibiscano la muscolatura liscia dello s. liberando ATP o adenosina. Man mano che gli alimenti penetrano nello s., il rilasciamento della parete muscolare indotto dal riflesso recettivo impedirà che si venga a determinare un progressivo aumento della pressione intragastrica, la quale, viceversa, rimarrà pressoché costante intorno ai valori della pressione intraddominale.

Pur non variando la pressione intragastrica, man mano che aumenta la circonferenza dello s., per la legge di Laplace, aumenterà la tensione delle pareti. Il tono basale delle pareti gastriche è regolato, almeno in parte, da meccanismi intrinseci colinergici dipendenti dai plessi nervosi intramurali dato che si esplica anche a nervi vaghi recisi e che viene inibito dalla somministrazione di atropina.

Mentre il rilasciamento della muscolatura gastrica di origine vagale si verifica soltanto nel corpo e nel fondo, quello prodotto dalla stimolazione dei nervi splancnici coinvolge tutto lo s. ed è probabilmente mediato dalla liberazione di noradrenalina, dato che viene antagonizzato dai simpaticolitici.

b) Un secondo tipo di attività motoria riguarda la *peristalsi.* Essa dipende dal *ritmo elettrico basale* (*onde lente* dello s., analoghe a quelle rilevabili nell'intestino [v. INTESTINO TENUE E CRASSO, VII, 2160-2161]), che inizia nello strato muscolare longitudinale nella parte alta della grande curvatura (*pacemaker* gastrico) e si propaga in basso fino al piloro. Questo ritmo elettrico basale, detto anche *attività elettrica di controllo* (AEC) o *potenziale pacesetter*, una volta superato il livello di soglia, provoca l'insorgenza di potenziali di azione (*attività elettrica di risposta* o AER) e quindi la contrazione muscolare. L'eccitazione, diffondendo in modo coordinato agli strati muscolari circolare e obliquo, provoca il formarsi dell'onda peristaltica. La frequenza delle onde peristaltiche è di circa 3/min; la velocità di propagazione, che è circa 1 cm/sec nel fondo e nel corpo, si incrementa fino a 3-4 cm/sec nell'antro. Considerando il rapporto esistente tra il volume dello s. e la frequenza delle onde peristaltiche, nelle pareti gastriche sono sempre presenti da 2 a 3 onde. I movimenti peristaltici si presentano come onde che prendono origine nel corpo dello s. e si propagano verso il piloro. Solo poche di queste, però, raggiungono il piloro; per la maggior parte, invece, si arrestano all'inizio dell'antro. A questo livello la contrazione dello strato obliquo ha la funzione di sospingere il chimo verso l'alto provocando il mescolamento gastrico.

c) Il terzo tipo di motilità riguarda la *peristalsi pilorica*, che viene generata dal propagarsi di alcune delle onde originate nella grande curvatura. Le contrazioni del canale pilorico sono molto più intense di quelle del corpo e del fondo e, a questo livello, il lume gastrico viene ristretto in modo tale da consentire solo il passaggio di chimo fluido nel duodeno mentre le parti solide rimbalzano indietro. I frammenti solidi torneranno indietro a ogni movimento peristaltico e rimarranno nello s. fintanto che la digestione peptica non li avrà fluidificati. La durata di permanenza nello s. di questi frammenti può superare le 9 h.

Lo sfintere pilorico è in genere sempre rilasciato e si chiude soltanto a seguito del passaggio dell'onda peristaltica che trasporta il chimo fluido nel duodeno rimanendo quindi chiuso fintantoché quest'ultimo non si sarà svuotato. La peristalsi antrale, e quindi il meccanismo dello *svuotamento gastrico*, è regolata da fattori neuroumorali indotti dall'arrivo del chimo nel duodeno. L'arrivo nel duodeno di acidi, grassi, peptoni, soluzioni iperosmotiche, induce inibizione della motilità gastrica e, in particolare, della *pompa peristaltica pilorica*, con un periodo di latenza oscillante tra i 20 e i 40 sec. L'effetto inibitorio è mediato, in parte dal sistema nervoso autonomo tramite le connessioni esistenti fra intestino e s. (riflessi enterogastrici), in parte da fattori umorali: *peptide gastroinibitore* (GIP) e *colecistokinina* (CCK).

La *gastrina*, viceversa, esercita sulla muscolatura intestinale un'azione tonica che è più intensa a livello dello sfintere cardiale.

Nel *periodo interdigestivo*, lo s. è sede di un'attività motoria ciclica (*complesso mioelettrico migrante*), responsabile delle cosiddette *contrazioni da fame* e caratterizzata dalla successione di varie fasi (I fase, o di *quiescenza*, senza o con poche contrazioni; II fase, o di *attività irregolare*, con contrazioni intermittenti; III fase, o di *attività regolare*, con contrazioni periodiche, alla quale talora segue una IV fase, o di *transizione*), che si ripetono in cicli (nell'uomo, della durata di circa 120 min ciascuno) e si trasmettono distalmente a interessare l'intestino fino alla valvola ileocecale. Questa attività interdigestiva cessa con l'introduzione di cibo, probabilmente per intervento di meccanismi sia nervosi che umorali (gastrina).

Secrezione gastrica

Composizione del succo gastrico

a) *Secrezione mucosa.* – Il *muco* gastrico è materiale glicoproteico (v. GLICOPROTEINE; MUCINE) che costituisce un gel idratato, contenente succhi alcalini (pH 7,67), da 30 a 260 volte più viscoso dell'acqua. La sua composizione elettrolitica si discosta poco da quella plasmatica. Viene prodotto principalmente a seguito di stimoli meccanici o chimici portati sulla mucosa; l'istamina non è coinvolta nel meccanismo secretivo. Stimoli nervosi, sia vagali che simpatici, determinano incremento della secrezione mucosa.

La secrezione mucosa delle cellule del colletto differisce, da un punto di vista chimico, da quella delle cellule mucose superficiali: essa viene stimolata dal vago e dall'ipoglicemia e non si verifica a digiuno.

b) *Fattore intrinseco* (v.; v. anche: ANEMIE, *anemia perniciosa*; VITAMINE). – È una mucoproteina termolabile secreta dalle cellule parietali, necessaria per l'assorbimento della Vit. B_{12} contenuta negli alimenti: 2 molecole di fattore intrinseco si legano con 1 o 2 molecole di Vit. B_{12} formando un complesso che consentirà l'assorbimento della vitamina nelle ultime anse ileali.

La secrezione del fattore intrinseco viene indotta dall'istamina e da tutti gli stimoli neuroumorali che provocano secrezione di HCl.

c) *Pepsinogeni. Pepsine.* – I pepsinogeni sono dei proenzimi secreti dalle ghiandole gastriche, che vengono convertiti dall'HCl in enzimi proteolitici attivi: le *pepsine*. Queste sono delle endopeptidasi che attaccano le proteine all'interno della molecola, in corrispondenza dei legami peptidici con la tirosina o la fenilalanina: ne consegue che il prodotto della digestione pepsinica sarà costituito da catene polipeptidiche (peptoni) e non da aminoacidi. Hanno pH ottimali di attività tra 1,8 e 3,5,

Elettroforeticamente sono stati separati 2 gruppi di pepsine: uno a migrazione rapida, che contiene 7 enzimi secreti dalle cellule principali delle ghiandole del corpo e del fondo; il secondo gruppo, a migrazione lenta, contenente uno o più enzimi che vengono secreti in abbondanza dalle ghiandole piloriche e, nel duodeno, dalle ghiandole del Brunner. Questi due gruppi hanno anche un differente pH ottimale, più basso per il primo gruppo.

Gli stimoli secretivi più potenti sono quelli vagali colinergici e l'ipoglicemia insulinica. Vi è anche una continua modesta secrezione basale a digiuno. La secrezione di pepsinogeno è anche stimolata per via umorale dalla gastrina e dalla secretina. Per quanto riguarda la gastrina, sembra che l'aumento della secrezione di pepsinogeno sia in massima parte secondario alla secrezione acida: l'HCl a contatto della mucosa stimolerebbe le vie afferenti del plesso intramurale, il quale, attraverso un riflesso colinergico, stimolerebbe a sua volta le cellule principali a secernere pepsinogeno. Esiste un sinergismo tra i vari stimoli. Per es., l'infusione e. v. di secretina fa aumentare la secrezione di pepsinogeno di 3 volte se il contenuto dello s. è neutro e di 12 volte se viceversa è acido: pur essendovi un sinergismo, la secrezione enzimatica è indipendente da quella dell'HCl; infatti, la secretina, che stimola la produzione di pepsinogeno, inibisce quella dell'HCl.

d) *Ac. cloridrico*. – L'HCl è secreto dalle cellule parietali delle ghiandole del corpo e del fondo gastrico. Oltre a esercitare una funzione battericida (v. sopra) e a determinare l'ambiente ottimale per l'attività degli enzimi proteolitici, esso interviene nella digestione gastrica solubilizzando sali presenti in alcuni cibi e iniziando l'idrolisi delle grosse molecole proteiche che vengono così «preparate» all'azione della pepsina. Il meccanismo di secrezione acida è piuttosto complesso e coinvolge il sistema citocromo-citocromossidasi e l'anidrasi carbonica. Si ritiene oggi che gli idrogenioni (H^+) derivino in massima parte dalla dissociazione dell'acqua ($H_2O \rightleftarrows H^+ + OH^-$) e che gli ossidrili ($OH^-$) così formatisi, reagendo con l'ac. carbonico (H_2CO_3) derivante dalla reazione $H_2O + CO_2 \rightleftarrows H_2CO_3$, diano luogo alla formazione di acqua e ioni bicarbonato: $H_2CO_3 + OH^- \rightleftarrows H_2O + HCO_3^-$. Gli HCO_3^- vengono versati nel torrente ematico alcalinizzando il sangue venoso refluo dallo s. (cosiddetta *marea alcalina*). Ioni idrogeno e ioni cloro vengono secreti attivamente e separatamente nel lume ghiandolare dove si viene a formare HCl (fig. 9). Il cloro-ione necessario per la formazione dell'HCl penetra nelle cellule parietali dal liquido interstiziale per un gradiente di concentrazione facilitato dallo scambio con l'HCO_3^-.

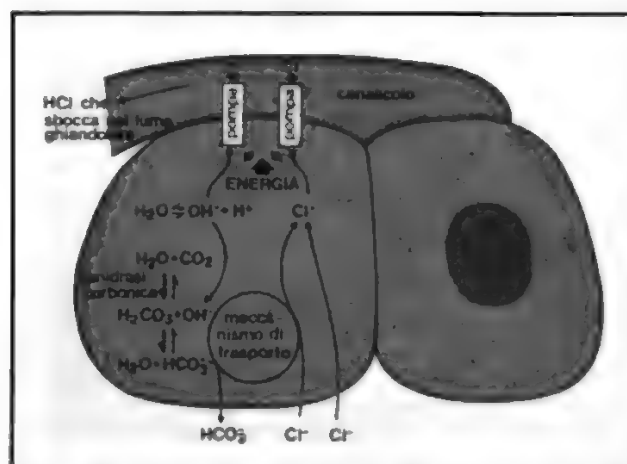



Fig. 9. Schema semplificato che illustra l'ipotesi attuale sul meccanismo di produzione dell'ac. cloridrico da parte delle cellule parietali.

Le cellule parietali sono stimolate in modo elettivo dall'acetilcolina, dalla gastrina e dall'istamina. Quest'ultima agisce tramite i recettori H_2 (v. ISTAMINA). Gli antagonisti dei recettori H_2 (cimetidina, ranitidina e famotidina), oltre a bloccare la secrezione istaminica, inibiscono quella indotta sia dall'acetilcolina che dalla gastrina. Inoltre, il blocco dei recettori colinergici con atropina inibisce non solo la stimolazione vagale ma anche quella gastrinica e istaminica.

Per spiegare questi dati apparentemente contrastanti è stata proposta una teoria secondo la quale le cellule parietali hanno dei recettori specifici, ma interreagenti tra di loro, per l'acetilcolina, la gastrina e l'istamina.

Dato, inoltre, che l'AMP ciclico è il messaggero endocellulare della secrezione, alcune sostanze, come la caffeina, possono stimolare la secrezione acida intervenendo direttamente a livello endocellulare facendo aumentare il tasso di AMP ciclico mediante l'inibizione della fosfodiesterasi, enzima, questo, che scinde l'AMP ciclico.

e) *Labfermento o rennina*. – È un enzima che fa coagulare il latte (v.) trasformando il caseinogeno in caseina. Lo si trova soltanto nello s. dei neonati erbivori. Nell'uomo la precipitazione del caseinogeno è indotta dalla pepsina.

f) *Gelatinasi*. – Sembra che le cellule principali secernano una *gelatinasi* che svolge un'azione liquefacente sulla gelatina circa 400 volte maggiore di quella della pepsina.

g) *Lipasi*. – Nel succo gastrico si ritrova una *lipasi* che reagisce a pH acido sulla posizione 1 dei legami esterici dei trigliceridi ed è più attiva sugli acidi grassi a catena corta. L'idrolisi dei trigliceridi nello s. a opera di questa lipasi è del tutto insignificante. In effetti, gran parte dell'attività lipolitica gastrica appare da attribuirsi ad una *lipasi linguale*, secreta da ghiandole localizzate, nell'uomo, nella regione delle papille vallate e portata nello s. con l'ingestione delle secrezioni buccali.

Meccanismi regolatori della secrezione acida

La secrezione acida può essere divisa in 2 fasi principali: *a*) secrezione basale, o a digiuno; *b*) secrezione stimolata, o postprandiale.

Secrezione basale. – A digiuno esiste una modica secrezione basale di HCl che può essere alternata a periodi di anacloridria. L'entità della secrezione basale è minore nelle prime ore del mattino e maggiore la sera. Queste variazioni non hanno alcuna correlazione con quelle del tasso ematico di gastrina. Il pH gastrico a digiuno oscilla intorno a 3,5-4,5.

Secrezione postprandiale. – La secrezione postprandiale viene in genere suddivisa in 3 fasi: *a*) cefalica, *b*) gastrica, *c*) intestinale.

a) La *fase cefalica* della secrezione gastrica è indotta da riflessi condizionati (v. CONDIZIONAMENTO) a partenza da stimolazioni olfattive, gustative, visive, etc., che determinano, attraverso complessi e non definiti circuiti nervosi, la stimolazione delle vie efferenti del vago gastrico.

Ne consegue: 1) stimolazione colinergica diretta delle cellule parietali e principali e aumento immediato della secrezione cloropeptica; 2) stimolazione delle cellule G dell'antro, liberazione di piccole quantità di gastrina e lieve aumento tardivo della secrezione acida.

Digitized by Google

Il meccanismo con il quale la stimolazione vagale provoca la liberazione di gastrina non è chiaro; è stato dimostrato che l'atropina, anziché inibire, esalta la secrezione di gastrina in risposta a uno stimolo vagale. Ciò ha fatto supporre che nel vago vi siano 2 componenti; una stimolatoria, l'altra inibitoria sulla secrezione gastrinica. Rimangono tuttora non risolti i due quesiti riguardanti la natura del mediatore che stimola la produzione di gastrina e il sito ove agisce il meccanismo inibitore atropino-sensitivo.

La secrezione di gastrina nella fase cefalica nell'uomo, al contrario che nel cane, è di modesta entità.

La fase cefalica ha, nell'uomo, un'importanza fondamentale sia nel preparare lo s. a iniziare i processi digestivi sia nel regolare le successive risposte secretorie dell'apparato digerente all'introduzione del pasto.

b) *Fase gastrica* (*o di autoregolazione della secrezione gastrica*). – Possiamo distinguere nella fase gastrica due meccanismi autoregolatori.

Il primo, di natura riflessa, è indotto dalla distensione del corpo e fondo dello s. e può essere definito come un *meccanismo di autoregolazione in rapporto con la quantità di cibo ingerito*. La distensione delle pareti gastriche stimola in via riflessa la secrezione gastrica tramite afferenze ed efferenze vagali. I recettori di stiramento delle pareti gastriche, oltre che stimolare le afferenze vagali, possono eccitare direttamente la secrezione gastrica mediante liberazione di acetilcolina per attivazione di riflessi intramurali.

La risposta secretiva alla distensione gastrica è mediata da un riflesso colinergico, espletato, quindi, sia attraverso un lungo circuito vagovagale che attraverso un breve circuito intramurale. Nell'Uomo la risposta secretiva alla distensione gastrica è nettamente inibita sia dall'atropina che dalla vagotomia gastrica prossimale.

Il secondo meccanismo, umorale, è basato sulla regolazione chimica della liberazione di gastrina operata da alcuni componenti alimentari, e può essere definito come un *meccanismo di autoregolazione in rapporto con la qualità del cibo ingerito*.

I costituenti alimentari che stimolano maggiormente la produzione di gastrina sono le proteine parzialmente digerite (peptoni) e gli aminoacidi, mentre, viceversa, il glicoso e i grassi sono inattivi. La secrezione di gastrina viene modulata dalla concentrazione idrogenionica del succo gastrico. Con pH inferiore a 3,5 la secrezione gastrinica viene inibita e viceversa viene stimolata con pH superiore a 4,5. Mentre l'abbassamento del pH a 2,5 abolisce completamente la secrezione gastrinica stimolata da aminoacidi, la secrezione di HCl viene ridotta, in queste condizioni, soltanto del 50%; ciò sta a dimostrare che anche altri meccanismi, diversi da quello ormonale, sono implicati nella regolazione chimica della secrezione gastrica.

Gli aminoacidi più attivi nello stimolare la produzione gastrinica sono la fenilalanina e il triptofano. L'effetto stimolante della caffeina sulla secrezione acida, e forse anche quello dell'alcol, sembra che nell'uomo non siano mediati dalla gastrina.

c) *Fase intestinale*. – Le sostanze alimentari che dallo s. passano nell'intestino possono causare stimolazione o inibizione della secrezione gastrica.

Per quanto riguarda la *stimolazione*, è stato osservato che l'introduzione nel duodeno di peptoni o di estratti epatici provoca un aumento della secrezione acida dello s. che non è dovuto a liberazione di gastrina dal duodeno. Si ritiene che tale effetto sia determinato da alcuni aminoacidi assorbiti e passati in circolo, dato che la somministrazione di aminoacidi per via venosa causa, nell'uomo, un significativo aumento della secrezione acida. Non si conosce ancora il ruolo fisiologico svolto dalla gastrina duodenale e da quella pancreatica.

L'*inibizione* della secrezione acida dello s. è indotta principalmente dalla presenza di grassi nel duodeno; effetti inibitori sono svolti anche da soluzioni ipertoniche di glicoso e dal pH acido. Molto probabilmente, la maggior parte degli effetti inibitori al passaggio del chimo acido e ipertonico nel duodeno sono di natura riflessa.

I grassi nel duodeno stimolano la liberazione di *peptide inibitore gastrico* (GIP), l'antico enterogastrone (v. GASTROINTESTINALI ORMONI), che svolge, assieme alla *colecistokinina* (CCK), un'azione inibitoria sia sulla secrezione acida che sulla motilità gastrica. Ogni singolo bolo di chimo, una volta giunto nel duodeno, vi sosterà il tempo sufficiente per subire le modificazioni necessarie per la digestione e l'assorbimento intestinale. Come abbiamo precedentemente riferito, la sosta è indotta dall'inibizione motoria della pompa peristaltica antrale, che è di natura sia riflessa che umorale.

La durata dello svuotamento gastrico dipenderà quindi principalmente dalla composizione del chimo.

Assorbimento gastrico

Le molecole d'acqua possono passare rapidamente attraverso la mucosa gastrica in entrambe le direzioni, ma il movimento è nettamente a favore della secrezione. Solo trascurabili quantità di sostanze idrosolubili, quali sodio, potassio, glicoso, aminoacidi, sono normalmente assorbite dalla mucosa gastrica. L'assorbimento di piccole quantità di altre sostanze, quali urea, ferro, gas vari, anche se è stato dimostrato, è, da un punto di vista fisiologico, del tutto insignificante.

Le sostanze liposolubili diffondono attraverso le membrane cellulari più facilmente rispetto a quelle idrosolubili. L'etanolo, che è idro- e liposolubile, viene assorbito rapidamente dalla mucosa gastrica; la velocità di assorbimento, direttamente proporzionale alla sua concentrazione, non viene influenzata dal pH ambientale.

Basi e acidi organici possono diventare idro- o liposolubili a seconda del pH della soluzione. Ad es., l'ac. acetilsalicilico (Aspirina®), a pH neutro, essendo del tutto ionizzato, è idrosolubile e quindi scarsamente assorbibile dalla parete gastrica; a pH acido inferiore a 2 si trova, viceversa, nella forma non ionizzata, liposolubile, e può quindi diffondere all'interno delle cellule della mucosa gastrica, dove, trovando un ambiente neutro, ritorna idrosolubile rimanendo così intrappolato all'interno della cellula (diffusione con intrappolamento).

Le basi organiche, al contrario degli acidi, sono assorbite solo in ambiente neutro dove, trovandosi nella forma non ionizzata, sono liposolubili.

V. anche: ASSORBIMENTO; FARMACI.

La «barriera» gastrica

La protezione della mucosa dello s. dall'azione potenzialmente lesiva dell'HCl e della pepsina del succo gastrico dipende dalla cosiddetta *barriera mucosa gastrica*. Pur trattandosi di un concetto funzionale piuttosto che anatomico, l'effetto «barriera» appare sostenuto dalla ricchezza di elementi mucosecernenti della mucosa (v. sopra: *anatomia*), che assicurano la stratificazione in superficie di un muco a funzione protettiva, e dall'esistenza di giunzioni serrate tra cellule epiteliali adiacenti del rivestimento mucoso.

In condizioni normali la resistenza della barriera alla diffusione è tale da impedire quasi del tutto la penetra-

zione degli idrogenioni, nonostante la loro concentrazione nel succo gastrico sia all'incirca ben 100.000 volte più alta che nel plasma. La rottura della barriera può essere dovuta all'azione locale di varie condizioni morbose o all'effetto lesivo di molte sostanze, in particolare composti non-ionizzati, liposolubili (quali: ac. acetico, propionico, butirrico, etc.; etanolo a concentrazioni abbastanza elevate; ac. acetilsalicilico, etc.), con i danni che ne conseguono (v. anche: GASTRITI; ULCERA GASTRODUODENALE).

Attività endocrina dello stomaco

L'attività endocrina dello s., come quella di tutto il resto dell'intestino, è svolta dalle cellule argentaffini che sono di origine ectodermica e appartengono alla grande famiglia delle cellule APUD (*Amino Precursor Uptake and Decarboxylation*) (v. SISTEMA APUD). Queste cellule, essendo situate in stretta vicinanza del lume gastrico, risentono delle modificazioni chimiche e/o fisiche dell'interno dello s. indotte dagli alimenti e dai succhi digestivi. In tal modo, come abbiamo precedentemente riferito, la secrezione ormonale assume un ruolo importantissimo per l'autoregolazione dei processi secretivi e motori.

Le sostanze prodotte sono: la gastrina, la somatostatina, il peptide vasoattivo (VIP) e la 5-idrossitriptamina (5-HT).

a) La *gastrina* è secreta dalle cellule G dell'antro pilorico. Penetrata in circolo, oltre che stimolare la secrezione acida delle cellule parietali e far aumentare il tono muscolare, specie dello sfintere cardiale, stimolerebbe le cellule ultimobranchiali tiroidee a secernere calcitonina, la quale, a sua volta, oltre a normalizzare la calcemia, eserciterebbe un'azione inibente sulla secrezione gastrinica. Vi sarebbe quindi una sorta di «asse entero-cellule C tiroidee». La gastrina esercita un potente effetto sulla funzione esocrina del pancreas stimolando in particolare la secrezione enzimatica. La secrezione di gastrina si verifica: *a*) in risposta a stimoli nervosi che arrivano attraverso fibre vagali non colinergiche, nonché in risposta a riflessi locali indotti dalla stimolazione meccanica e chimica delle pareti gastriche; *b*) in risposta a stimoli chimici locali indotti, in particolare, da aminoacidi o da catene polipeptidiche in presenza di basse concentrazioni idrogenioniche (pH superiore a 4,5).

b) La *somatostatina* (SS) viene secreta dalle cellule D e agisce in prevalenza *in loco* come peptide trasmettitore di messaggi inibitori sulla secrezione gastrinica e cloropeptica, nonché sulla motilità gastrica. Non si conosce ancora il meccanismo regolatore della secrezione di SS a livello gastrico. Secondo Gustavsson e Lundqvist l'innesco della catena ormonale nella catena dei riflessi nervosi che avviano la secrezione gastrica con l'inizio del pasto è determinato da un blocco iniziale della secrezione di SS con conseguente disinibizione e quindi aumento della secrezione gastrinica.

c) Il *VIP* (v. PEPTIDI) è prodotto dalle cellule H e D che si trovano sparse in quasi tutto l'apparato gastroenterico. A livello gastrico, il VIP svolge un'azione inibente sia della secrezione acida che della motilità.

Non si conoscono ancora i meccanismi fisiologici che ne regolano la secrezione.

d) La *5-HT* o *serotonina* (v. TRIPTAMINA 5-IDROSSI), scoperta da Erspamer nel 1933, è una monoamina che viene secreta dal sistema enterocromaffine anche a livello gastrico nel plesso mioenterico di Auerbach. *In loco* svolge un'azione stimolante sulla peristalsi. Si è avanzata l'ipotesi che le cellule enterocromaffini partecipino alla produzione di *bradikinina, sostanza P* e *motilina*.

V. anche: GASTROINTESTINALI ORMONI.

Bibliografia

Davenport H. W., *Physiology of the Digestive Tract*, 1977, 4 ed., Year Book, Chicago.
Gustavsson S., Lundqvist G., *Acta Endocrinol.*, 1978, **88**, 339.
Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1981, 4 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
Soll A. H., Walsh J. H., *Annu. Rev. Physiol.*, 1979, **41**, 35.
Strunz U. T., Walsh J. H., Grossman M. I., *Proc. Soc. Biol. Med.*, 1978, **157**, 440.

SALVATORE CONDORELLI

SEMEIOTICA

SOMMARIO

SEMEIOTICA FISICA

L'esame fisico del paziente con sospetta patologia gastroduodenale deve essere preceduto da un'accurata *anamnesi* la cui importanza è senza dubbio superiore a quella dell'esame obiettivo vero e proprio.

I sintomi principali da ricercare sono rappresentati da: 1) *dolore addominale*, soprattutto riferito ai quadranti addominali superiori (v. anche: GASTRALGIA), del quale devono essere stabilite le caratteristiche cronologiche (diurno, notturno), l'eventuale relazione con l'assunzione di cibo (sedato o meno dal pasto), con l'assunzione di antiacidi, e con altri atti fisiologici, quale quello della defecazione; 2) *dispepsia* (v.); 3) *pirosi* (v.); 4) *nausea* (v.) e *vomito* (v.); 5) un corteo di *sintomi aspecifici*, quali eruttazioni, borborigmi, alitosi, che vengono spesso inquadrati sotto il termine di dispepsia.

Altri sintomi generali da considerare, soprattutto in un'ipotesi neoplastica, da tenere sempre presente nei soggetti di età superiore ai 40 anni e con familiarità positiva per neoplasia gastrica, sono rappresentati da *astenia* e da un importante *calo ponderale*.

Nel corso dell'indagine anamnestica il medico dovrà cercare anche di rendersi conto delle condizioni psichiatriche del paziente e se esistano elementi che orientino verso una nevrosi o addirittura una psicosi.

Va peraltro precisato che l'utilità dell'anamnesi ai fini di un esatto indirizzo diagnostico nel paziente con sospetta patologia del tratto digestivo superiore è relativamente

limitata; ciò è dimostrato dall'osservazione che solo il 40-50% dei pazienti che consultano il gastroenterologo per sintomatologia dispeptica viene correttamente inquadrato nell'ambito di una precisa entità patologica al primo colloquio con il medico. Ciò è fondamentalmente dovuto al fatto che i sintomi di molte patologie gastroduodenali sono sostanzialmente sovrapponibili, e anche quelli che vengono considerati patognomici di certe malattie in realtà non lo sono affatto. Un esempio in tal senso è rappresentato dal dolore dell'ulcera duodenale: esso viene tipicamente descritto come epigastrico, a insorgenza da 1 a 3 h dal pasto, frequentemente notturno, sedato dall'assunzione di cibo e di antiacidi. È stato invece dimostrato che questa sintomatologia tipica si riscontra in meno della metà dei pazienti affetti da ulcera duodenale e comunque essa si sovrappone ampiamente a quella di altre patologie, quali dispepsia non ulcerosa e ulcera gastrica (tab. I).

L'*esame fisico* del paziente deve essere completo e non limitarsi al solo esame dell'addome: ciò per evidenziare alterazioni a carico di altri organi che possono dar luogo a una sintomatologia addominale (ad es., la nausea nel paziente con insufficienza renale cronica) o, per contro, manifestazioni a carico di altri apparati (ad es., cutanee) che possono accompagnarsi a malattie gastroenteriche.

Seguirà l'esame dell'addome: delle tradizionali 4 fasi, rappresentate da ispezione, palpazione, percussione e auscultazione, soprattutto la seconda dimostra una certa utilità pratica; essa, infatti, può rivelare un'elettiva dolorabilità nei quadranti addominali superiori (punto epigastrico, situato sulla linea mediana a pochi centimetri dall'apofisi ensiforme, dolente soprattutto in caso di ulcere della piccola curva o di neoplasia; zona pancreaticoduodenale di Chauffard, rappresentata dall'angolo interno della bisettrice dell'angolo retto costituito dall'ombelicale trasversa e dalla xifombelicale, dolente in caso di ulcera duodenale), la presenza di masse epigastriche, come nel caso di neoplasie gastriche in fase avanzata, o infine, segni di guazzamento epigastrico (espressione di ristagno di liquido nel viscere) come in caso di stenosi pilorica.

TAB. I. FREQUENZA DI VARI TIPI DI SINTOMATOLOGIA IN PAZIENTI CON ULCERA DUODENALE, ULCERA GASTRICA E DISPEPSIA NON ULCEROSA
(Da Soll e Isenberg, 1983, modificata)

Sintomi	Ulcera duodenale	Ulcera gastrica	Dispepsia non ulcerosa
Dolore e «fastidio»	100%	100%	100%
epigastrico	61-86%	67%	52-73%
in ipocondrio destro	7-17%	6%	4%
in ipocondrio sinistro	3-5%	6%	5%
frequentemente severo	53%	68%	37%
postprandiale	5%	20%	32%
aumentato dal cibo	10-40%	24%	45%
sedato dal cibo	20-63%	2-48%	4-32%
sedato dagli antiacidi	39-86%	36-87%	26-75%
notturno	50-88%	32-43%	24-32%
senza relazione con i pasti	21-49%	22-53%	22-65%
irradiato posteriormente	20-31%	34%	24-28%
Anoressia	25-36%	46-57%	26-36%
Nausea	49-59%	54-70%	43-60%
Vomito	25-57%	38-73%	26-34%
Pirosi	27-59%	19%	28%
Eruttazioni	59%	48%	60%
Borborigmi	49%	55%	52%

Da quanto sopra detto emerge la constatazione che la clinica è di ridotto aiuto nell'approccio diagnostico al paziente con sospetta patologia gastroduodenale non consentendo di indirizzare con sufficiente sicurezza verso una precisa entità patologica.

Ciò rende ragione della necessità di ricorrere sempre, in questi pazienti, a una serie, seppur minima, di esami strumentali.

SEMEIOTICA FUNZIONALE

Sebbene lo s. secerna un'ampia varietà di sostanze, la funzione gastrica, nella pratica clinica, viene valutata sostanzialmente mediante la determinazione di 3 parametri: la *secrezione acida*, la *secrezione di fattore intrinseco*, la *secrezione di gastrina*. Molti altri costituenti della secrezione gastrica, quali pepsinogeni, pepsina, muco, bicarbonati, possono essere determinati, ma la loro misurazione, per lo meno attualmente, è limitata al campo della fisiopatologia e della farmacologia clinica, non essendo in grado di fornire informazioni utili a fini diagnostici o terapeutici. Un discorso a parte merita invece lo *studio della motilità gastrica* che, pur rivestendo un notevole interesse dal punto di vista teorico, è tuttavia privo, al momento, di una qualsiasi utilità pratica; ciò in quanto le metodiche attualmente disponibili per lo studio di questo parametro, basate sostanzialmente sulla determinazione del tempo di svuotamento gastrico, sono estremamente complesse e relativamente troppo poco accurate per poter essere impiegate routinariamente.

Misurazione della secrezione acida gastrica

Introduzione

Dopo oltre mezzo secolo di impiego estensivo della misurazione della secrezione acida in patologia, vi è oggi un generale accordo circa il ruolo estremamente modesto di questo parametro nella diagnostica e nella terapia delle malattie dello s. In pratica, le indicazioni allo studio della secrezione acida gastrica sono oggi limitate alle seguenti situazioni cliniche.

1) *Sospetto di sindrome di Zollinger-Ellison*. In tal caso, infatti, la determinazione della portata acida basale e stimolata, oltre che della gastrinemia basale, rappresentano i test di *screening* fondamentali.

2) *Sospetto di anemia perniciosa essenziale*. La dimostrazione di una anacidità dopo stimolazione, espressione di atrofia della mucosa gastrica, è un dato caratteristico di tale patologia.

3) *Ulcera postoperatoria*: nel gastroresecato, in quanto il reperto di un'ipersecrezione acida può essere espressione di una sindrome da antro escluso o ritenuto, o di una sindrome di Zollinger-Ellison precedentemente non diagnosticata; nel vagotomizzato, in quanto consente di determinare, con opportune metodiche (test all'insulina o pasto fantasma) la completezza della vagotomia.

4) *Ipergastrinemie* in genere, nelle quali è necessario distinguere le forme «inefficaci», cioè dovute ad abolito *feedback* acido-gastrina e che saranno pertanto caratterizzate da ipoacidità (ad es., gastrite cronica atrofica), dalle forme «efficaci», che si accompagnano invece a ipersecrezione (ad es., resezione intestinale massiva, insufficienza renale cronica).

5) *Sospetto di sindrome di Ménétrier*. In tal caso, infatti, è caratteristico il riscontro di un elevato volume di secrezione con bassa concentrazione acida ed elevata concentrazione proteica. Lo studio estensivo della secrezione acida in altre condizioni patologiche, quali ulcera gastrica, ulcera duodenale, dispepsia non ulcerosa, neo-

plasie gastriche, non è giustificato in quanto ha uno scarso significato ai fini diagnostici e terapeutici.

Lo *studio della secrezione acida gastrica* va eseguito al mattino, nel paziente a digiuno dalla mezzanotte precedente e che non abbia assunto farmaci in grado di modificare la secrezione (ad es., H_2-bloccanti, anticolinergici) da almeno 24 h. In pazienti con sospetta stenosi pilorica è opportuna, nei giorni immediatamente precedenti l'esame, una dieta liquida ed eventualmente una lavanda gastrica per rimuovere i residui alimentari.

L'intubazione gastrica viene fatta per via nasale, molto più confortevole per il paziente rispetto a quella orale, con sonde di plastica del diametro esterno di 14-16 mm, provviste di numerosi fori all'estremità distale e di un diametro interno di almeno 5 mm per consentire la raccolta anche di secreti vischiosi. Il corretto posizionamento della sonda nello s. (la cui estremità deve essere localizzata nella porzione media dell'antro) può essere verificato mediante controllo fluoroscopico o per mezzo del cosiddetto test del recupero: esso consiste, dopo aver aspirato il contenuto gastrico residuo, nell'introdurre nello s. una quantità nota di H_2O (50 ml) e quindi nel recuperarli per aspirazione; quando la sonda è ben posizionata si recupera il 90% dell'acqua instillata. Dopo il posizionamento della sonda è preferibile porre il paziente in decubito laterale sinistro poiché in tal modo si ha una raccolta più completa rispetto alla posizione semisupina.

L'aspirazione del secreto gastrico può essere eseguita manualmente, o meglio mediante pompa ad aspirazione intermittente (a una pressione di 10-30 mmHg). È opportuno che l'aspirazione venga interrotta ogni 3-5 min per controllare, mediante l'insufflazione di aria, la pervietà della sonda. Dopo aver svuotato il contenuto gastrico si procede alla raccolta della secrezione basale per un periodo di 1 h suddiviso in 4 frazioni di 15 min ciascuna. Successivamente si raccoglie la secrezione dopo somministrazione di sostanze stimolanti allo scopo di determinare la capacità secretoria acida massimale. La durata della raccolta varia, in questo caso, a seconda dello stimolante impiegato. Oggi la sostanza stimolante generalmente utilizzata è la *pentagastrina*, un polipeptide di sintesi, che viene somministrato alla dose di 6 μg/kg di peso corporeo per via sottocutanea e i. m. A differenza degli altri secretagoghi precedentemente impiegati (istamina e betazolo), la pentagastrina è ben tollerata e raramente causa effetti collaterali (soprattutto nausea, sudorazione, crampi addominali), comunque sempre di modesta entità. Ha inoltre una azione molto rapida con un picco entro 30 min dalla somministrazione. La raccolta della secrezione stimolata da pentagastrina viene pertanto effettuata per 1 h, in 4 frazioni di 15 min ciascuna.

Quale *test per valutare l'integrità vagale*, al posto del test all'insulina (test di Hollander) o alla tolbutamide o al 2-desossiglicoso (tutti basati sull'induzione di ipoglicemia, che rappresenta a sua volta un potente stimolo alla secrezione acida mediante stimolazione vagale) utilizzati in passato, ma oggi ormai abbandonati per la loro pericolosità, viene oggi impiegato il *pasto fantasma*. Esso consiste nel somministrare al paziente un pasto standard invitandolo a masticare, ma non deglutire, il cibo, che deve essere sputato. La vista, l'odore, il sapore del cibo e la sua masticazione inducono l'attivazione della fase cefalica della secrezione gastrica, che è mediata da un meccanismo puramente vagale. Anche in questo caso, la secrezione viene raccolta per 1 h, in frazioni di 15 min.

L'acidità del succo gastrico viene determinata mediante titolazione retrograda a pH 7 con NaOH 0,1 N mediante titolatore automatico; i ml di tampone necessari per portare un campione di 10 ml di succo a tale pH corrispondono alla concentrazione di H^+, in mEq/l, in quel campione. Moltiplicando il volume di secreto raccolto in ciascun periodo per la concentrazione di H^+ si ottiene la portata (*output*) acida del periodo considerato. I risultati vengono poi espressi in mEq/h come *BAO* o *Basal Acid Output* (portata acida basale), dato dalla somma degli *outputs* acidi dei 4 periodi consecutivi di 15 min ciascuno di raccolta della secrezione basale; *MAO* = *Maximal Acid Output* (portata acida massima), dato dalla somma degli *outputs* dei 4 periodi di 15 min di stimolazione massimale; *PAO* = *Peak Acid Output* (picco di portata acida), dato dalla somma dei 2 periodi consecutivi di 15 min a portata più elevata nel corso dell'ora di stimolazione massimale. (V. anche: GASTRICO SUCCO).

Valori di secrezione acida nel normale e in patologia

Sia la secrezione basale che quella stimolata da pentagastrina variano in funzione del sesso, dell'età e del peso corporeo. Il sesso maschile ha valori di BAO e MAO superiori al sesso femminile, e con l'aumentare dell'età la MAO si riduce, probabilmente in rapporto all'aumento della frequenza di gastrite cronica atrofica. Vi sono, inoltre, delle notevoli differenze etniche: i cinesi hanno ad es., valori di BAO e MAO nettamente inferiori a quelli degli europei. In linea di massima, comunque, si può affermare che nel soggetto normale adulto i valori di BAO sono compresi tra 0 e 5 mmol/h e i valori di MAO tra 10 e 40 mmol/h.

La maggior parte dei pazienti con *sindrome di Zollinger-Ellison* presenta un'ipersecrezione basale e un ridotto aumento della secrezione dopo stimolazione massimale con pentagastrina. Viene considerata probabile l'esistenza di un gastrinoma allorquando la BAO è > 15 mEq/h e il rapporto BAO/MAO > 0,6. Nella *gastrite cronica atrofica* del fondo è presente, in genere, una marcata iposecrezione (MAO < 5 mEq/h), mentre l'*atrofia gastrica* si associa a una totale anacidità dopo stimolazione. Un terzo circa dei pazienti con *ulcera duodenale* presenta ipersecrezione basale e dopo stimolazione, mentre i rimanenti 2/3 presentano valori sovrapponibili a quelli dei soggetti normali. Nell'*ulcera gastrica*, i valori di BAO e MAO sono globalmente nell'ambito della norma, ma presentano differenze sensibili in rapporto alla sede dell'ulcera. Le ulcere piloriche hanno, infatti, valori secretori sovrapponibili alle ulcere duodenali; le ulcere antrali e prepiloriche livelli di secrezione normali, mentre le ulcere del corpo-fondo presentano, in genere valori di secrezione ai limiti o inferiori alla norma (tab. II).

Misurazione della secrezione di fattore intrinseco

La secrezione di fattore intrinseco può essere valutata direttamente, mediante *dosaggio radioimmunologico* della sua concentrazione nel succo gastrico, oppure indirettamente mediante il *test di Schilling*. Per quanto concerne la prima metodica, il soggetto normale presenta una secrezione di fattore intrinseco superiore alle 2000 U./h mentre la maggior parte dei pazienti con anemia perniciosa ne produce meno di 200 U./h. Va detto tuttavia che tale indagine non è ancora entrata nella diagnostica di routine: pertanto la metodica più usata è il test di Schilling. In questo caso il deficit di fattore intrinseco viene dimostrato indirettamente evidenziando che la somministrazione esogena di fattore intrinseco umano o bovino è in grado di normalizzare il ridotto assorbimento intestinale di Vit. B_{12} marcata. (Per la tecnica di esecuzione del test, v. ANEMIE, *cinetica della Vit. B_{12}. Test diagnostici per la sua carenza* [I, 1892]).

TAB. II. VALORI DI SECREZIONE ACIDA AL PICCO (PAO) IN DIVERSE PATOLOGIE GASTRODUODENALI
(Dati da F. Parente e G. Bianchi Porro, 1984)

Diagnosi	N. pazienti	PAO (mEq/h) media + DS
Ulcera duodenale	114	46,4 + 15,9
Ulcera gastrica	24	24,3 + 8,4
Gastrite atrofica	8	1,6 + 1,5
Dispepsia non ulcerosa	41	31,0 + 9,3

Dosaggio della gastrinemia

Il dosaggio radioimmunologico della gastrina, prodotta dalle cellule G antrali e duodenali, trova la sua indicazione essenziale nella diagnosi di 3 patologie che sono appunto caratterizzate da ipergastrinemia e ipersecrezione acida gastrica: sindrome di Zollinger-Ellison, iperplasia delle cellule G antrali e sindrome dell'antro ritenuto. I valori normali di gastrinemia, pur variando da laboratorio a laboratorio, sono generalmente inferiori a 150 pg/ml. Diagnostico di sindrome di Zollinger-Ellison è il riscontro di valori di gastrinemia basale superiori a 1000 pg/ml.

Esistono tuttavia forme nelle quali la gastrinemia basale è solo moderatamente elevata e pertanto per porre la diagnosi è necessario ricorrere ai cosiddetti test di stimolazione gastrinica. Essi sono:

1) il *test alla secretina*, consistente nel dosaggio della gastrinemia dopo bolo e. v. di secretina GIH 1-2 U./kg; il paziente con sindrome di Zollinger-Ellison presenta un immediato aumento paradosso (> 400 pg/ml) entro 2-10 min dall'infusione, mentre il soggetto normale ha generalmente una riduzione dei livelli gastrinemici;

2) la *prova con pasto proteico*, consistente nella determinazione della gastrinemia dopo somministrazione orale di un pasto proteico (15 g di estratto di carne): nel normale si ha un discreto incremento della gastrinemia rispetto ai valori basali (inferiore comunque al 100%), nell'iperplasia delle cellule G si ha un incremento superiore al 100%, mentre nel paziente con sindrome di Zollinger-Ellison, in genere, non si osserva alcuna variazione significativa della gastrinemia rispetto al valore basale.

Elevati livelli di gastrinemia basale, sempre associati a ipersecrezione acida, si possono osservare in pazienti con massiva resezione intestinale, insufficienza renale cronica, iperparatiroidismo. Un'elevata ipergastrinemia, in tal caso però da mancato *feedback* di controllo acido, è quella che si osserva nei pazienti con anacidità dopo stimolazione.

Dosaggio del pepsinogeno I

È stato di recente introdotto nella pratica clinica il dosaggio radioimmunologico dei pepsinogeni del gruppo I (PG I). Si tratta di proenzimi che vengono sintetizzati dalle cellule principali gastriche e immessi, oltre che nel lume dello s., in parte anche nel torrente circolatorio. Dal momento che è stata dimostrata l'esistenza di una correlazione tra livelli sierici di pepsinogeno I e secrezione acida massimale, il dosaggio del PG I è stato proposto in qualità di metodica alternativa alla tradizionale acidometria nella determinazione della capacità secretoria acida massimale.

In realtà, si è visto che i livelli di PG I possono talvolta rientrare nel *range* di normalità (20-80 ng/ml) pur in presenza di una marcata ipersecrezione acida stimolata: ciò di fatto limita l'impiego di questo test soprattutto quando si sospetti l'esistenza di un'ipersecrezione acida. Al contrario, bassi livelli di PG I (< 20 ng/ml) sono sempre associati a una marcata iposecrezione acida o ad anacidità, tipiche della gastrite atrofica severa. Ciò suggerisce l'utilità del suo dosaggio, soprattutto in associazione a quello della gastrinemia, nello *screening* della gastrite atrofica severa.

Studio dello svuotamento gastrico

Come già accennato in precedenza, le metodiche di studio dello svuotamento gastrico a tutt'oggi disponibili non sono sufficientemente semplici e accurate per poter essere impiegate routinariamente.

Tali *metodiche* sono sostanzialmente di 3 tipi: *radiologiche*, *isotopiche* o di *campionamento del contenuto gastrico*. Le prime, che si basano semplicemente sul principio di valutare lo svuotamento gastrico dopo somministrazione di solfato di bario misto a cibo o in granuli enteroprotetti, hanno il pregio di essere facilmente realizzabili, ma sono poco accurate, non consentendo una precisa valutazione quantitativa. Le seconde, che si basano sull'impiego di radioisotopi (tecnezio-99m) incorporati direttamente nella fase solida o liquida del pasto, relativamente semplici e precise, richiedono l'impiego di sostanze radioattive e di strumentazioni complesse. Le metodiche di campionamento del contenuto gastrico si fondano sull'aggiunta al pasto, che deve essere necessariamente liquido, di *markers* inerti (PEG 4000, rosso fenolo) la cui concentrazione nel contenuto gastrico viene determinata serialmente mediante ripetuti campionamenti dello s. Conoscendo la concentrazione dei *markers* nei campioni e il loro volume è possibile risalire al volume del contenuto gastrico al momento dei campionamenti e quindi costruire una curva di svuotamento. Questa metodica è però molto complessa e ha lo svantaggio di richiedere l'intubazione nasogastrica del paziente.

SEMEIOTICA ENDOSCOPICA

Premessa

Per molti anni il convenzionale pasto opaco è stato, data la mancanza di valide alternative, la metodica diagnostica principale nella patologia del tratto gastroenterico superiore. L'introduzione nella pratica clinica degli endoscopi flessibili a fibre ottiche, avvenuta circa 20 anni or sono, ha chiaramente mostrato i grossi limiti della tecnica radiologica a singolo contrasto (la cui sensibilità diagnostica è attorno al 65%), proponendo l'esame endoscopico stesso quale valida alternativa diagnostica delle malattie esofagogastroduodenali e stimolando, nel contempo, lo sviluppo di tecniche radiologiche più sofisticate, come quella del doppio contrasto.

L'elevata accuratezza diagnostica di quest'ultima metodica ha stimolato, a partire dalla metà degli anni '70, una lunga serie di studi comparativi, sia retrospettivi che prospettici, tra le due tecniche, radiologia a doppio contrasto ed endoscopia, al fine di stabilire i rispettivi vantaggi e svantaggi e, soprattutto, quale delle due debba essere impiegata come metodica di routine nello studio del paziente con sospetta patologia gastroduodenale.

A tutt'oggi, di fatto, i pareri in proposito non sono affatto concordi, dal momento che l'endoscopista raccomanda l'impiego dell'endoscopia come metodica di scelta, sottolineandone la superiore sensibilità diagnostica, mentre il radiologo suggerisce come primo esame quello del tubo digerente a doppio contrasto, sottolineandone l'accuratezza diagnostica, molto vicina a quella dell'endoscopia, il più basso costo, il minor fastidio per il paziente e la trascurabile morbilità rispetto alla metodica endoscopica.

Nella presente trattazione, dopo una breve descrizione tecnica, verranno discussi vantaggi e limiti delle due metodiche nella diagnosi delle più comuni patologie gastroduodenali.

L'endoscopia flessibile a fibre ottiche consente di esaminare in modo completo la cavità gastrica e quella della porzione prossimale del duodeno. La tecnica dell'esame è relativamente semplice da apprendere; una completa autonomia operativa viene infatti raggiunta dall'esaminatore già dopo un centinaio di esami, anche se un'esperienza decisamente superiore è necessaria per raggiunge-

re la completa attendibilità diagnostica. Il grande vantaggio dell'endoscopia sulla radiologia è quello di consentire il prelievo di campioni tessutali da sottoporre all'esame istologico o citologico, cosa, questa, che accresce ulteriormente la già elevata accuratezza diagnostica della metodica, soprattutto nel sospetto di malignità della lesione. Nelle mani di un operatore esperto, la sensibilità diagnostica dell'endoscopia è molto alta, raggiungendo il 95% circa. Svantaggi relativi della metodica rispetto alla radiologia, sono rappresentati dalla maggior invasività, dal più elevato costo, dal maggior rischio in termini sia di morbilità che di mortalità.

Procedura

La tecnica di esecuzione dell'esame, così come i tipi di strumenti impiegati, la loro manutenzione e disinfezione, sono già stati dettagliatamente descritti altrove (v. GASTROSCOPIA E GASTROFOTOGRAFIA, VI, 2256); a quella voce viene pertanto rimandato il lettore per informazioni in tal senso. In questa sede ci limitiamo semplicemente a ricordare che l'esame viene effettuato nel paziente a digiuno da 6-8 h, in genere premedicato con un sedativo (ad es., diazepam 10-20 mg e. v.) che risulta particolarmente utile per le sue proprietà amnesiche nella necessità di ripetuti esami. Molti endoscopisti somministrano anche uno spasmolitico (ad es., butilbromuro di ioscina 20-40 mg) al fine di indurre un rilasciamento della muscolatura gastroduodenale e migliorare quindi la visione della mucosa; ciò è utile soprattutto in presenza di deformità parietali (ad es., a livello del bulbo duodenale) che possono rendere difficile la visione delle più fini lesioni mucose. Un'anestesia delle fauci con una soluzione di xilocaina al 2% viene in genere eseguita prima dell'introduzione dello strumento.

L'endoscopio, generalmente del tipo a visione frontale, viene introdotto nel faringe, col paziente in decubito laterale sinistro, attraverso un boccaglio inserito tra i denti; indi il paziente viene invitato a deglutire e lo strumento, superato lo sfintere esofageo superiore, viene spinto in esofago sotto visione diretta. L'esame di routine, che include l'esplorazione dell'esofago, dello stomaco, del bulbo e della 2ª porzione duodenale, per un operatore esperto e in casi non complicati, non richiede generalmente più di 10-15 min. Al termine dell'esame, se è stata fatta una premedicazione con sedativi, il paziente va tenuto in osservazione per almeno 1 h o fino al risveglio, indi dev'essere mandato a casa accompagnato, con il divieto di guidare o di utilizzare macchinari potenzialmente pericolosi per 24 h.

Complicanze e controindicazioni

Le complicanze dell'esame possono essere legate alla premedicazione o all'esame in se stesso. Le più comuni complicanze da premedicazione sono rappresentate dalla depressione respiratoria e dalla tromboflebite nella sede di somministrazione del diazepam. La più frequente complicanza legata alla metodica in se stessa è rappresentata dalla perforazione di un viscere, la cui frequenza è all'incirca di 1:5000; nella maggior parte dei casi essa si verifica nel tentativo di passaggio dello strumento attraverso lo sfintere esofageo superiore e ha pertanto, come sede preferenziale, il seno piriforme. Complicanze più rare sono: polmonite da aspirazione, emorragia conseguente a biopsie perendoscopiche. La mortalità per arresto cardiaco è di circa 1:12.000 (tab. III).

Le controindicazioni assolute all'esame endoscopico sono sostanzialmente poche e sono rappresentate da: 1) totale mancanza di collaborazione da parte del paziente; 2) preesistente perforazione esofagogastroduodenale; 3) grave insufficienza respiratoria o cardiaca. Controindicazioni relative sono costituite da: stenosi esofagee prossimali, diverticolo di Zenker, gravi lesioni da caustici, gravi deformazioni della colonna cervicale, aneurismi dell'arco aortico che determinino compressione esofagea, voluminosa ernia iatale paraesofagea, volvolo gastrico.

TAB. III. PRINCIPALI COMPLICANZE DELL'ENDOSCOPIA DIGESTIVA SUPERIORE

Complicanza	Incidenza
Perforazione	1 : 5000
Polmonite da aspirazione	1 : 10.000
Arresto cardiaco	1 : 12.000
Arresto respiratorio	1 : 7500
Emorragia da biopsia	Molto rara

Tali condizioni, peraltro molto rare, non rappresentano necessariamente un problema insuperabile se l'indicazione all'esame è tale da giustificare l'aumentato rischio e se l'esame stesso viene effettuato da un operatore particolarmente esperto.

Cenni sulla radiologia del tubo digerente a doppio contrasto

La tecnica del pasto opaco a doppio contrasto è stata sviluppata alla fine degli anni '60 in Giappone e successivamente perfezionata e adottata quale esame di routine del tratto gastroenterico superiore in Inghilterra e negli U.S.A. verso la metà degli anni '70. A differenza della metodica convenzionale a singolo contrasto, che permette solamente la visione del lume, la metodica a doppio contrasto consente una buona visualizzazione della mucosa. La mucosa gastroduodenale viene infatti rivestita da un sottile strato di bario mentre il lume viscerale viene disteso dal gas, in genere CO_2, che viene generato mediante somministrazione di compresse effervescenti o di bevande ad alto contenuto di CO_2. Si tratta di una metodica provvista di una buona sensibilità diagnostica (attorno al 90%), poco costosa, ben tollerata dal paziente, dalla morbilità e mortalità trascurabili, sostanzialmente priva di controindicazioni. Il suo limite principale è rappresentato dal fatto che il grado di accuratezza diagnostica dipende in misura considerevole dall'esperienza del radiologo, dal momento che gli errori più comuni sono legati a una sbagliata interpretazione del quadro più che all'incapacità della tecnica di rivelare le lesioni (v. sotto: *semeiotica radiologica*, coll. 1281).

Impiego dell'endoscopia o del pasto opaco a doppio contrasto nelle principali forme di patologia gastroduodenale

La scelta dell'uno o dell'altro esame può dipendere da una svariata serie di considerazioni, che vanno ben oltre il grado di accuratezza diagnostica della singola metodica. Esse includono: il costo dell'esame, la sicurezza dell'esame stesso, l'accettabilità da parte del paziente e, infine, l'esperienza dell'operatore.

Per quanto concerne il costo dell'esame, la gastroscopia ha un costo circa 3 volte superiore all'esame del tubo digerente a doppio contrasto, tuttavia radiologia + endoscopia sono più costosi che la sola endoscopia. In altre parole, nella valutazione dei costi va incluso anche il problema della ripetibilità dell'esame: infatti, il 30-50% dei pazienti che hanno effettuato lo studio radiologico viene poi, per svariati motivi, quali diagnosi radiologica dubbia, necessità di un accertamento istologico, etc., sottoposto anche all'esame endoscopico con conseguente aumento dei costi. Al contrario, quando l'endoscopia rappresenta l'esame iniziale, raramente si rende poi necessario l'esame radiologico. Pertanto, se la spesa viene valutata in termini di costo-efficacia della metodica, non vi è dubbio che l'endoscopia vada considerata come l'esame di scelta.

Per quanto riguarda la sicurezza dell'esame, l'endoscopia comporta senz'altro maggiori rischi per il paziente;

abbiamo infatti già prima ricordato come essa sia gravata da una mortalità di 1:12.000 (per arresto cardiaco), e da una morbilità di 1:1000, mentre tali rischi sono del tutto trascurabili per l'esame del tubo digerente a doppio contrasto. Per quanto concerne l'accettabilità dell'esame da parte del paziente, va detto che, essa è maggiore per la radiologia, anche se la «paura dell'esame endoscopico» viene poi in genere ridimensionata dai fatti: nel caso in cui l'esame endoscopico venga effettuato da un operatore esperto e con premedicazione, la quasi totalità dei pazienti, riconosce *a posteriori* che l'ansietà per l'esame era del tutto sproporzionata. Va tenuto inoltre presente anche il timore del paziente per l'esposizione alle radiazioni ionizzanti che si ha con l'esame radiologico, soprattutto quando esso venga ripetuto nel tempo.

Comunque, a prescindere da tutte queste considerazioni, il principale criterio di scelta dell'esame iniziale dovrebbe essere rappresentato fondamentalmente dal grado di accuratezza diagnostica di ciascuna delle due metodiche per il tipo di patologia sospettata.

Dispepsia non ulcerosa

Una delle più frequenti richieste d'esecuzione di una gastroscopia è rappresentata dalla ricerca di una patologia in soggetti con sintomatologia dispeptica con radiologia del tubo digerente negativa. A questo proposito, va detto che in presenza di un pasto opaco a doppio contrasto di buona qualità esaminato da un radiologo esperto con esito negativo, l'indagine endoscopica aggiunge poco in termini diagnostici, a meno che non vi siano particolari caratteri della sintomatologia che suggeriscano patologie non evidenziabili radiologicamente, come, ad es., un'esofagite di grado lieve e una duodenite erosiva.

Il ruolo dell'endoscopia nella dispepsia radiograficamente negativa dovrebbe pertanto essere limitato a quei pazienti in cui si ha la persistenza della sintomatologia nonostante un trattamento medico della durata di 6-8 settimane e nei quali siano state escluse altre patologie digestive responsabili (ad es., colelitiasi, colon irritabile) o ai casi nei quali, come già accennato, si abbia motivo di sospettare clinicamente una patologia digestiva superiore non altrimenti diagnosticabile.

Ulcera gastrica

Il pasto opaco a doppio contrasto, a differenza di quello convenzionale, rappresenta una metodica attendibile nella diagnosi di ulcera gastrica (con una sensibilità tra l'80 e il 90%). Il segno radiologico principale è rappresentato da un'immagine di nicchia a varia morfologia o, nel caso in cui la lesione sia localizzata sulla parete gastrica anteriore, da un'immagine ad anello. L'aspetto radiologico dei margini dell'ulcera fornisce informazioni di estrema importanza per differenziare una lesione benigna da una maligna, ma non è sufficiente per stabilirne con certezza la natura. Ciò fa sì che la gastroscopia con citologia esfoliativa del fondo dell'ulcera e biopsie multiple dei margini sia comunque obbligatoria in caso di ulcera gastrica. La combinazione endoscopia-istologia-citologia consente infatti un'accuratezza diagnostica di oltre il 90%. La necessità dell'esame endoscopico in tale patologia è inoltre giustificata dal fatto che, anche in presenza di un'ulcera con caratteri radiologici ed endoscopici di benignità e istologia negativa per neoplasia, è comunque essenziale un rigoroso controllo endoscopico e istologico del paziente sotto trattamento, fino all'avvenuta cicatrizzazione della lesione e oltre. Vi è infatti la possibilità che ulcere maligne possano inizialmente rispondere al trattamento medico e solo successivamente manifestare appieno le loro caratteristiche.

Neoplasie gastriche

Il tubo digerente a doppio contrasto, oltre a consentire la dimostrazione di tumori avanzati, è anche in grado di rivelare un *early gastric cancer*, nel quale la proliferazione neoplastica è limitata alla mucosa e alla sottomucosa. Tuttavia, anche quando vi sia una ragionevole certezza radiologica circa una diagnosi di carcinoma gastrico, l'esame endoscopico, al fine di prelevare campioni di tessuto per l'esame istologico e citologico, è comunque necessario. Esso consente innanzitutto di precisare la diagnosi (non va infatti dimenticato che affezioni quali un linfoma gastrico o un'ulcera peptica possono simulare radiologicamente un carcinoma) e inoltre fornisce al chirurgo informazioni utili ai fini della resezione chirurgica.

Polipi gastrici

La tecnica radiologica a doppio contrasto consente di evidenziare polipi gastrici anche di piccole dimensioni, che appaiono come difetti di riempimento a varia morfologia e grandezza; nel caso di formazioni peduncolate, anche il peduncolo è spesso visibile. Non vi è dubbio, tuttavia, che nel paziente con polipi gastrici l'esame endoscopico sia indispensabile per stabilire la natura della formazione (iperplastica, adenomatosa, etc.) e quindi anche il successivo comportamento terapeutico (exeresi chirurgica perendoscopica, o semplice controllo).

Stenosi pilorica

Le cause più comuni di stenosi pilorica nell'adulto sono rappresentate dall'ulcera duodenale e dal carcinoma dell'antro gastrico. Con entrambe le metodiche, l'operatore di trova in genere di fronte a un marcato ristagno gastrico che deve essere pertanto evacuato prima dell'esame. In questo caso deve essere preferito, come metodica di prima scelta, il tubo digerente a doppio contrasto che consente di localizzare la sede gastrica o duodenale dell'ostruzione, mentre l'endoscopia può non essere in grado di dimostrare la presenza di un'ulcera duodenale stenosante per l'impossibilità di oltrepassare il piloro con la punta dello strumento.

Ulcera duodenale

La sensibilità diagnostica del pasto opaco a doppio contrasto nell'ulcera duodenale è elevata nel caso in cui si riesca a ottenere una buona distensione del bulbo duodenale; in caso contrario, la marcata deformazione parietale, conseguente alla cronicità del processo ulceroso, può impedire la visualizzazione di una lesione attiva. D'altra parte, va detto che un'ulcera duodenale diagnosticata radiologicamente non necessita di un'ulteriore conferma endoscopica, mentre, in presenza della classica sintomatologia ulcerosa con esame radiologico negativo, si rende necessaria l'indagine endoscopica.

Gastroresezione

Lo studio radiologico dello s. operato ha una limitata accuratezza diagnostica in conseguenza delle deformità anatomiche postchirurgiche e della ridotta distensione del moncone gastrico ottenibile per effetto della rapida fuga di gas attraverso lo stoma. L'endoscopia rappresenta pertanto, in questo caso, la metodica diagnostica di scelta.

Emorragia digestiva superiore acuta

L'endoscopia rappresenta la più accurata metodica diagnostica nel paziente con emorragia digestiva superiore acuta e dovrebbe essere eseguita il più precocemente possibile, e comunque entro 6-12 h dal sanguinamento, in quanto lesioni minime della mucosa, quali le erosioni della gastrite acuta emorragica, possono essere già guarite dopo 24-48 h. L'endoscopia d'urgenza può essere di estrema difficoltà allorquando vi sia un sanguinamento in atto al momento dell'esame; in tali condizioni, infatti, la presenza di abbondante sangue e coaguli in cavità gastrica, spesso non asportabili nemmeno con gastrolusi, limita molto la visione endoscopica. Anche in tali casi, tuttavia, l'utilità dell'endoscopia è fuori discussione, consentendo di determinare, se non il tipo di lesione, perlomeno la sede del sanguinamento. Ciò, ovviamente, è di estrema importanza, soprattutto in caso di emorragia massiva, per decidere circa la necessità di un intervento chirurgico d'urgenza. L'endoscopia, inoltre, anche a sanguinamento cessato, consente di identificare i pazienti a elevato rischio di risanguinamento; infatti, la presenza, ad es., di un vaso arterioso visibile sul fondo di un cratere ulceroso, indica un elevatissimo rischio di risanguinamento e candida il paziente a un intervento chirurgico d'elezione. Come metodica radiologica, più che l'esame del tubo digerente a doppio contrasto, può trovare applicazione, in corso di emorragia digestiva, l'angiografia; essa può consentire di localizzare la sede del sanguinamento, pur non for-

nendo, alcuna informazione circa la causa. La sua efficacia diagnostica è tuttavia strettamente subordinata alla presenza di un sanguinamento in atto al momento dell'effettuazione dell'esame (v. anche: GASTROINTESTINALI EMORRAGIE).

Per gli aspetti iconografici della semeiotica endoscopica, v. GASTROSCOPIA E GASTROFOTOGRAFIA (VI, 2256-2267).

Bibliografia

Per la *bibl.*, v. col. 1349.

GABRIELE BIANCHI PORRO E FABRIZIO PARENTE

SEMEIOTICA RADIOLOGICA

Introduzione

Lo s. può essere esplorato a seguito di quesiti clinici mirati, di regola, anche se non obbligatoriamente, mediante tecniche contrastografiche. Ma l'interesse radiologico per lo s. può anche derivare dall'abitudine di «guardare» l'immagine spontanea del viscere ogni qual volta se ne presenti l'occasione. Lo s. infatti è normalmente sede di una variabile quantità di gas che ne consente la rappresentazione radiografica diretta dello stampo. Questa osservazione può essere sistematicamente condotta non solo sugli esami radiografici diretti dell'addome, ma anche nel corso di indagini mirate a esplorare altri organi ed apparati: torace, vie urinarie, rachide, etc.

Metodiche di studio

Esame radiografico diretto

Nella stazione eretta, il gas contenuto nello s. si raccoglie nel fornice o *pars cardialis* dando origine a un'immagine iperdiafana semilunare di varia forma e ampiezza definita «bolla gastrica» (fig. 10).

Il profilo superiore della bolla gastrica, liscio o dentellato per l'evidenza della plicatura mucosa, decorre parallelo al profilo diaframmatico, da esso distaccato approssimativamente di 5-10 mm. Lo slargamento di questo spazio gastrodiaframmatico può essere indicativo di alcune abnormi condizioni, sia di natura estrinseca (epatomegalia, splenomegalia, ascesso sottodiaframmatico) che intrinseca: tumori del fornice gastrico.

La bolla gastrica è più ampia negli s. di tipo ipertonico che in quelli normo- o ipotonici; è abnormemente slargata nelle ectasie gastriche; può essere assente nell'acalasia esofagea; deformata per la protrusione di varici venose, vegetazioni neoplastiche, esiti di interventi chirurgici di *fundoplicatio*. Alcune alterazioni della topografia dello s. possono essere preliminarmente individuate su esami radiografici del torace, come: dislocazioni intratoraciche secondarie a *eventratio* o a lesioni acquisite del diaframma ed ernie attraverso gli orifizi diaframmatici.

Fig. 10. La «bolla gastrica» come appare negli esami radiologici del torace (*freccia*). (*Osservazione A. Fanucci*).

Fig. 11. Esame radiografico diretto dell'addome con paziente in posizione supina. Lo stampo gassoso dello s. è riconoscibile in sede mediana sopra l'immagine del colon (*freccia*). (*Osservazione A. Fanucci*).

Nei radiogrammi diretti dell'addome eseguiti con paziente in posizione supina lo stampo gassoso del corpo e dell'antro è di regola riconoscibile in sede alta mediana-paramediana al di sopra dell'immagine del colon trasverso (fig. 11).

Il fornice gastrico, nel quale si raccolgono le secrezioni, può apparire come un'ombra rotonda disposta medialmente al polo superiore della milza e sopra l'immagine del rene sinistro.

L'esame radiografico diretto dell'addome può pertanto fornire utili prime informazioni in casi di alterata topografia gastrica da compressione estrinseca o da malrotazione, oltre a consentire l'agevole riconoscimento di una gastrectasia o di abnormi raccolte gassose extraluminali secondarie a perforazioni o ad ascessi.

Esame dello stomaco con mezzi di contrasto

1. *Esame convenzionale con mezzo di contrasto baritato.* – Lo studio radiologico mediante una sospensione acquosa di solfato di bario ha costituito fino agli anni '60 il

Digitized by Google

principale se non l'unico metodo extraoperatorio di esplorazione *in vivo* dello s. e rimane tuttora il più diffuso parametro col quale il sospetto clinico si cimenta in prima istanza.

Nell'esame convenzionale, l'osservazione radioscopica e la ripresa dei radiogrammi sono strettamente integrate.

I radiogrammi vengono eseguiti in modo mirato dall'esaminatore con l'intento di documentare i momenti più significativi dell'indagine. I vantaggi dell'esame convenzionale, nei confronti delle tecniche con doppio mezzo di contrasto, sono costituiti dalla possibilità di studiare alcuni aspetti della funzionalità gastrica, quali la peristalsi e le modalità di svuotamento, dalla possibilità di valutare meglio le lesioni estese e le deformazioni da compressione estrinseca, di esplorare con maggiore accuratezza la parete anteriore dello s. e di ottenere maggiori informazioni in casi di fistole, perforazioni e ostruzioni.

L'esame convenzionale inoltre, essendo eseguito con sospensioni di bario solfato piuttosto fluide (rapporto peso/volume: [P/V] 50-60%) e senza l'impiego di farmaci ipotonizzanti non pone di regola limitazioni all'esplorazione radiologica dei territori disposti a valle del canale pilorico, in particolare del duodeno e del tenue mesenteriale.

Le limitazioni dell'esame convenzionale derivano dal fatto che esso consente per lo più una visione delle lesioni non «diretta» ma mediata dalla conseguente deformazione dello stampo del viscere. Lesioni piccole, piatte o situate in parti dello s. difficili da comprimere o da esplorare secondo proiezioni tangenziali possono risultare difficilmente o del tutto non dimostrabili.

2. *Esame con mezzo di contrasto iodato*. – In alcune particolari circostanze, lo s. può essere studiato mediante l'impiego di mezzi di contrasto iodati in soluzione acquosa: *diatrizoati*. Si tratta degli stessi principi attivi radiopachi impiegati in urografia e angiografia, con l'aggiunta di un tensioattivo e di sostanze aromatizzanti (Gastrografin®).

I diatrizoati sono relativamente insolubili negli acidi gastrici ma sono iperosmolari e la loro presenza nel lume intestinale provoca un forte richiamo di liquidi attraverso le pareti.

Per tale motivo è preferibile usarli diluiti in acqua e con molta prudenza nei piccoli pazienti e quando esistono turbe del ricambio idroelettrolitico.

I diatrizoati vengono impiegati nello studio dello s. a seguito di alcune precise indicazioni: nel sospetto di perforazioni o fistolizzazioni, per controllare la topografia dei corpi estranei e le anastomosi chirurgiche recenti e nel sospetto di una concomitante ostruzione del grosso intestino.

3. *Esame con doppio mezzo di contrasto*. – Già ideato nel 1925 dall'italiano Vallebona, lo studio dello s. con doppio mezzo di contrasto è stato perfezionato e divulgato solo dopo gli anni '60, particolarmente a opera di studiosi giapponesi.

La possibilità di disporre di preparati di bario solfato dalle particolari caratteristiche (alta concentrazione, bassa viscosità, alta adesività), di sostanze tensioattive e di farmaci ipotonizzanti relativamente innocui e ben dosabili, ha consentito la pianificazione di una tecnica di studio riproducibile, essenzialmente basata sulla distensione dello s., ipotonizzato e intonacato da una piccola quantità di sospensione baritata, da parte della CO_2 liberata da polveri effervescenti. Nell'esame a doppio contrasto l'osservazione radioscopica ha essenzialmente la funzione di informare sull'adeguatezza tecnica con cui si sta svolgendo l'indagine. I radiogrammi vengono di regola assunti secondo proiezioni standard e il giudizio del radiologo è essenzialmente espresso durante la «lettura» al diafanoscopio. L'esame a doppio contrasto non dà semplicemente l'immagine dello «stampo» del viscere, ma fornisce una visione diretta della superficie mucosa (v. sotto, fig. 12), di faccia e di profilo, consentendo di evidenziare particolari anatomici e piccole lesioni difficilmente dimostrabili all'esame convenzionale.

L'esame a doppio contrasto non tollera inadeguatezze tecniche. Un difettoso intonacamento baritato della superficie mucosa, quale può, ad es., verificarsi anche per ristagno o ipersecrezione, ne inficia sensibilmente le possibilità informative. La parete anteriore dello s. è quella più esposta a errori per omissione da difettoso intonacamento. Alcune lesioni piloriche, la patologia duodenale, nonché le vaste lesioni per quanto riguarda la valutazione dei confini, sono spesso più facili da studiare con l'esame convenzionale.

Dalle brevi considerazioni esposte si deduce facilmente che entrambe le tecniche di studio, quella convenzionale con mezzo di contrasto semplice e quella con doppio contrasto, possiedono vantaggi e svantaggi. Montagne e coll. usando come controllo l'esame endoscopico, sottoposero una popolazione di pazienti a un doppio studio radiologico dello stomaco: convenzionale e con doppio contrasto.

Si dimostrò che gli errori, sia falsi positivi che falsi negativi, si riducevano della metà rispetto alle incidenze registrate nei pazienti studiati con una sola delle due tecniche.

4. *Esame con tecnica bifasica*. – Per le considerazioni esposte negli ultimi tre capoversi del precedente paragrafo è invalso l'uso, presso molti centri,di esaminare radiologicamente lo s. con una tecnica in grado di utilizzare i vantaggi sia dello studio con mezzo di contrasto semplice che di quello a doppio contrasto.

Questa tecnica, come si evince dal termine con cui viene comunemente definita (*bifasica*), si realizza in 2 tempi: il primo è rappresentato da un tipico esame con doppio contrasto: iniezione di una piccola dose di farmaco ipotonizzante (ad es., 1/4 mg di glucagone), ingestione di polveri effervescenti e di 3-4 sorsi in rapida successione di mezzo di contrasto a elevata concentrazione (rapporto P/V 200-250%). Durante la deglutizione del mezzo di contrasto si ottiene di norma una buona documentazione radiografica a doppio contrasto dell'esofago.

Viene quindi eseguita la ripresa di una serie di radiogrammi panoramici dello s. secondo proiezioni standard: 3 in decubito supino in diverse obliquità e 2 in stazione eretta. Si dà quindi inizio alla seconda parte dell'indagine facendo bere al paziente 250 ml di una sospensione baritata a bassa densità (P/V 50%): in questa fase l'azione dell'ipotonizzante è in genere terminata e l'attività motoria gastrica ricompare. Si prosegue quindi lo studio secondo le regole dell'esame convenzionale.

Angiografia

Lo studio angiografico dello s. viene eseguito mediante arteriografia selettiva del tronco celiaco e dei suoi rami, in particolare dell'arteria gastrica sinistra, previa introduzione del catetere per puntura percutanea dell'arteria femorale. Nei confronti degli esami con mezzo di contrasto baritato, il valore diagnostico dell'angiografia nella patologia gastrica è molto limitato e in pratica ristretto allo studio dei sanguinamenti. L'indagine, che ha la preminente finalità di localizzare la sede del sanguinamento, può avere successo solo se la perdita è in atto, è di entità non inferiore a 0,5 ml/min ed è di origine arteriosa e capillare. Il sanguinamento venoso è difficilmente dimostrabile mediante arteriografia. Un importante corollario terapeutico dello studio arteriografico delle emorragie gastriche è costituito dalla possibilità

di procedere immediatamente, attraverso lo stesso catetere, alla iniezione di vasocostrittori o all'embolizzazione del vaso sanguinante.

Tomografia computerizzata

La possibilità di una valutazione diretta dello spessore delle pareti gastriche e di una simultanea accurata analisi dei visceri e degli spazi peritoneali circostanti costituiscono i presupposti principali dell'impiego della TC nello studio della patologia dello s.

La TC ha aperto prospettive totalmente nuove nello studio della retrocavità degli epiploon e delle masse retrogastriche: pseudocisti e ascessi pancreatici, ematomi, raccolte da ulcere perforate, propagazione di tumori maligni di origine gastrica o pancreatica. La TC trova utile impiego nella stadiazione preoperatoria delle neoplasie gastriche, sia ai fini di una valutazione dell'estensione locale della lesione che dell'accertamento di metastasi a distanza. Altra indicazione della metodica è rappresentata dallo studio delle compressioni estrinseche e dalla diagnosi differenziale tra queste e alcuni sarcomi dello s. che deformano ampiamente lo stampo del viscere senza alterarne visibilmente il rivestimento mucoso.

Studio con radioisotopi

Le principali indicazioni della diagnostica con radioisotopi nell'ambito della patologia gastrica sono rappresentate dai sanguinamenti e dal reflusso gastroesofageo (v. sotto).

Lo studio dei sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore viene di regola eseguito mediante emazie umane autologhe marcate con tecnezio-99m. Nei confronti dell'angiografia, lo studio con radioisotopi appare più sensibile, ma meno specifico dal punto di vista etiologico. Sarebbe opportuno adottarlo come metodo complementare da usare prima dell'angiografia, per confermare l'attualità del sanguinamento e individuarne preliminarmente la topografia.

La scintigrafia gastroesofagea si sta dimostrando come un rapido, sicuro, realizzabile e non invasivo test per la dimostrazione del reflusso gastroesofageo. Viene realizzata facendo ingerire al paziente una dose di solfuro colloidale marcato con tecnezio-99m (300 μCi) diluita in 300 ml di succo d'arancia acidificato.

In caso di reflusso gastroesofageo le immagini scintigrafiche seriate, riprese con gammacamera, appaiono molto suggestive dimostrando, al di sopra della normale attività gastroduodenodigiunale, la comparsa di una radioattività topograficamente abnorme corrispondente all'area esofagea.

Aspetti normali

Lo s., all'osservazione radiologica, viene distinto in 2 principali segmenti: quello longitudinale e quello trasversale.

La porzione longitudinale è composta dal fondo o fornice (sopra l'orifizio cardiale) e dal corpo (dall'orifizio cardiale all'incisura angolare della piccola curva). La parte trasversale è definita *antro*. L'antro, in base all'anatomia macroscopica e alla dinamica funzionale viene distinto in 2 parti: i 2/3 prossimali costituiscono il *sinus*, il terzo distale il canale antrale.

Delle 4 tuniche costituenti le pareti gastriche (mucosa, sottomucosa, muscolare e sierosa), la mucosa e la muscolare possono essere oggetto di una valutazione radiologica diretta per i rispettivi aspetti morfologico e funzionale.

Anche la sottomucosa e la sierosa sono, entro certi limiti e indirettamente, valutabili per le modificazioni della cavità del viscere, della morfologia della superficie mucosa e della peristalsi che le loro lesioni possono comportare.

Esiste spesso una correlazione tra la funzionalità della muscolatura e le condizioni anatomiche delle altre tuniche gastriche. A volte, è un'anomalia della motilità a richiamare l'attenzione su un processo patologico poco evidente per la propria morfologia.

Lo s. possiede un'attività motoria tipicamente peristaltica. Radiologicamente le onde di peristalsi vengono viste insorgere nella metà inferiore del corpo gastrico.

Le incisure dei profili corrispondenti all'onda di contrazione si spostano in basso parallelamente conservando sempre limiti convessi, lisci e smussi. Nella maggior parte dei casi, l'onda peristaltica si arresta all'altezza dell'estremità orale del canale antrale; raramente lo percorre conservando le caratteristiche fisiodinamiche iniziali. Il canale antrale, di regola, si distende e si contrae come un'unità funzionale (contrazione sistolica dell'antro). Nel normale, la contrazione del canale antrale non è quasi mai autonoma, ma si verifica come proseguimento delle onde peristaltiche del corpo. La contrazione è tipicamente concentrica e accompagnata da un raccorciamento generalmente simmetrico, oppure più marcato sulla piccola curvatura.

La contrazione del canale antrale non è necessariamente seguita dall'apertura del piloro. In generale, nel normale, le onde di peristalsi gastrica coesistenti a un dato momento non sono più di 2-3 in ortostatismo e di 3-4 in decubito prono. Un'altra espressione della funzionalità della tunica muscolare dello s. è data dal tono delle pareti. Ampiamente variabile nel normale da individuo a individuo e in dipendenza delle varie fasi digestive, il tono è valutabile radiologicamente attraverso l'osservazione delle modalità di adattamento delle pareti gastriche al pasto opaco che le divarica. Usualmente, il tono e la peristalsi sono tra loro quantitativamente congrui. Le possibili cause d'alterazione del modello fisiodinamico prospettato possono essere numerose. Le alterazioni motorie non possiedono uno specifico significato etiologico. Dal punto di vista patogenetico possono essere espressione di: turbe dell'innervazione intramurale, contratture o spasmi sostenuti da abnormi stimoli a partenza da una qualsiasi delle tuniche gastriche, alterazioni dell'elasticità delle pareti.

Nella valutazione radiologica della mucosa dello s. i parametri di riferimento sono due: le *pliche* e le *areole*.

Lo studio delle *pliche mucose* rappresenta un tempo fondamentale dell'esame radiologico convenzionale. Le pliche mucose gastriche appaiono come rilievi cordoniformi a decorso reticolato (nel fornice e lungo la grande curva) o parallelo (nel corpo e nell'antro), dello spessore massimo di 4-5 mm, la cui evidenza è, nel normale, inversamente proporzionale al grado di distensione delle pareti del viscere. Nell'esame con doppio contrasto, con una distensione gastrica gassosa ottimale, il rilievo plicale della *pars transversalis* scompare; la sua persistenza, particolarmente se circoscritta, deve indurre a sospettare una lesione. L'aspetto del rilievo plicale può fornire criteri di giudizio non solo sulle condizioni della tunica mucosa, ma anche sul grado di contrazione e di rilasciamento della *muscularis mucosae* e sullo stato anatomico della sottomucosa.

Le *areole mucose*, minuscole rilevatezze mammillari rotondeggianti o poligonali, grandi 1-5 mm, delimitate da una rete di finissimi solchi, al contrario delle pliche sono formazioni anatomiche permanenti, presenti, cioè, qualsiasi sia il grado di distensione delle pareti gastriche. Non riconoscibile all'esame radiologico convenzionale, la struttura areolare è chiaramente identificabile negli esami con doppio mezzo di contrasto tecnicamente ben eseguiti e costituisce uno dei più fini rilievi semeiologici della radiologia digestiva (fig. 12).

Cenni di diagnostica radiologica delle principali affezioni gastriche

Anomalie congenite

Ci limitiamo ad accennare allo s. a cascata, ai diverticoli gastrici congeniti, al diaframma mucoso antrale e al pan-

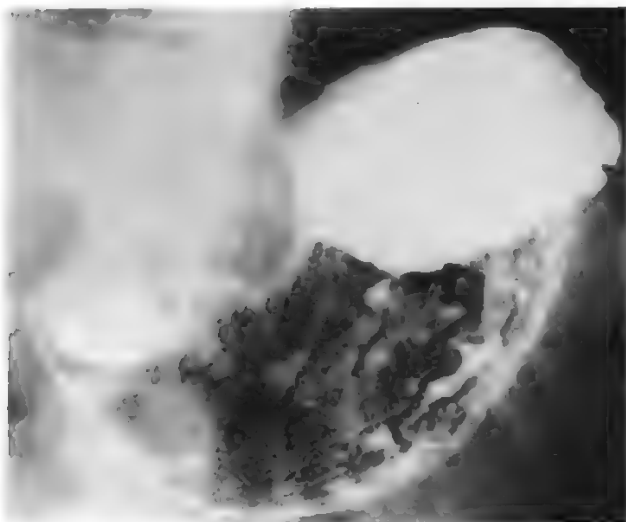



Fig. 12. Esame dello s. con doppio contrasto. Aspetto della struttura areolare della mucosa gastrica. (*Osservazione A. Fanucci*).

Fig. 14. Grossa ernia iatale da scivolamento dello s. La freccia indica il livello dello *hiatus* esofageo del diaframma. (*Osservazione A. Fanucci*).

creas aberrante, rinviando per la *destrogastria*, per il *volvolo gastrico congenito*, per la *microgastria*, per la *cisti duplicazionale* rispettivamente alle coll. 1304, 1307, 1303 e ancora 1303.

1. *Stomaco a cascata.* – È un'alterazione che può anche essere acquisita: a seguito di lesioni dell'emidiaframma sinistro, sovradistensione gassosa del colon, masse retrogastriche, aderenze. La deformazione gastrica è caratterizzata da un rovesciamento posteriore del fornice che diviene declive rispetto al corpo. Il mezzo di contrasto, dopo aver colmato il recesso forniceo posteriore, trabocca e riempie per «cascata» il corpo e l'antro. L'alterazione non possiede di regola significato clinico.

2. *Diverticoli gastrici.* – I diverticoli gastrici hanno un'incidenza, nella popolazione generale, di 1:2000 individui, e di solito non danno sintomatologia. Si localizzano quasi esclusivamente in corrispondenza della parete posteriore del fornice in prossimità del cardias. Le altre localizzazioni, sempre lungo il decorso della grande curvatura dello s., sono rarissime. La diagnosi di diverticolo gastrico, oltre che sul criterio topografico citato, si basa sulla dimostrazione di un colletto, del rivestimento e delle variazioni di forma per la contrattilità delle pareti.

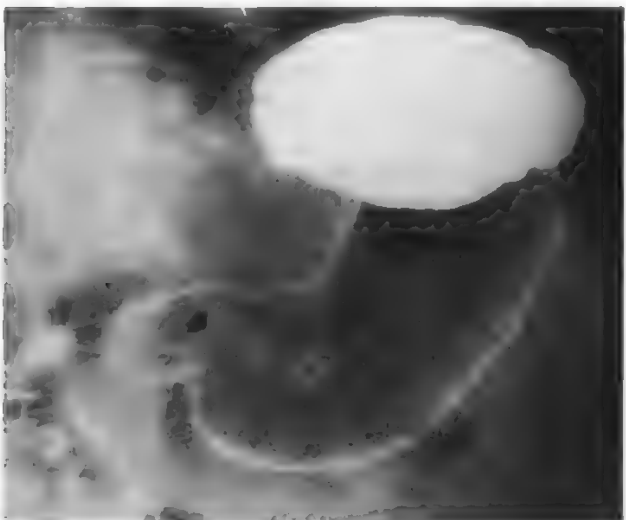



Fig. 13. Diaframma mucoso antrale (*freccia*). (*Osservazione A. Fanucci*).

3. *Diaframma mucoso antrale.* – In circa il 5% degli esami del tubo digerente è riconoscibile nell'antro gastrico, anche in fase di rilasciamento, l'immagine costante di una plica sottesa trasversalmente tra le due curve, denominata diaframma mucoso antrale (fig. 13). Il substrato anatomico di questa immagine è costituito da una membrana anulare spessa 2-4 mm, composta da sottomucosa e *muscularis mucosae*, tappezzata sulle due facce da mucosa normale. La membrana ha un'apertura centrale di larghezza variabile. Quando l'apertura centrale è ampia, maggiore di 1 cm, non esiste di regola alcuna implicazione sul piano clinico, anche se occasionalmente vengono riferiti dai soggetti portatori disturbi di tipo dispeptico. Un orifizio del diaframma antrale più piccolo di 1 cm può provocare fenomeni di tipo ostruttivo.

4. *Pancreas aberrante.* – Lo s. rappresenta, assieme al duodeno, una delle più frequenti sedi di isole di tessuto pancreatico eterotopico.

Questo tessuto eterotopico, definito *pancreas aberrante* o ectopico od accessorio, si localizza costantemente in prossimità della grande curva antrale.

Il pancreas aberrante si presenta radiologicamente come un difetto di riempimento polipoide sessile unico,

Digitized by Google

grande da pochi millimetri a 2 centimetri sulla cui sommità, in circa la metà dei casi, è riconoscibile una piccola ombelicatura centrale corrispondente allo sbocco di un rudimentale dotto escretore.

Ernie

Le ernie dello s. in sacche laparoceliche della parete addominale anteriore sono rare. Le ernie gastriche di gran lunga più frequenti sono quelle transdiaframmatiche, attraverso un orifizio naturale o in soluzioni di continuità di natura traumatica.

Le più frequenti ernie gastriche transdiaframmatiche si verificano attraverso lo *hiatus* esofageo. Le ernie iatali sono fondamentalmente di due tipi: da scivolamento e paraesofagea (v. anche: DIAFRAMMA, *ernie iatali*, IV, 2429).

L'ernia iatale da scivolamento è molto più frequente di quella paraesofagea. Quando l'ernia ha un certo volume, il quadro radiologico è reso molto evidente dalla espansione endotoracica della porzione gastrica erniata e dal decorso tortuoso dell'esofago, che mostra, di regola, evidenti fenomeni discinetici (fig. 14). Può risultare invece difficile il riconoscimento di ernie iatali da scivolamento di piccole dimensioni. La diagnosi radiologica è, in tali casi, basata sul riscontro dei seguenti segni: *a*) visualizzazione dello sfintere esofageo inferiore sotto forma di un anello di contrazione a sede sopradiaframmatica (*B ring*); *b*) riconoscimento, oltre 1 cm sopra il profilo diaframmatico, di pliche mucose gastriche e della linea di giunzione tra queste e la sottile plichettatura mucosa esofagea.

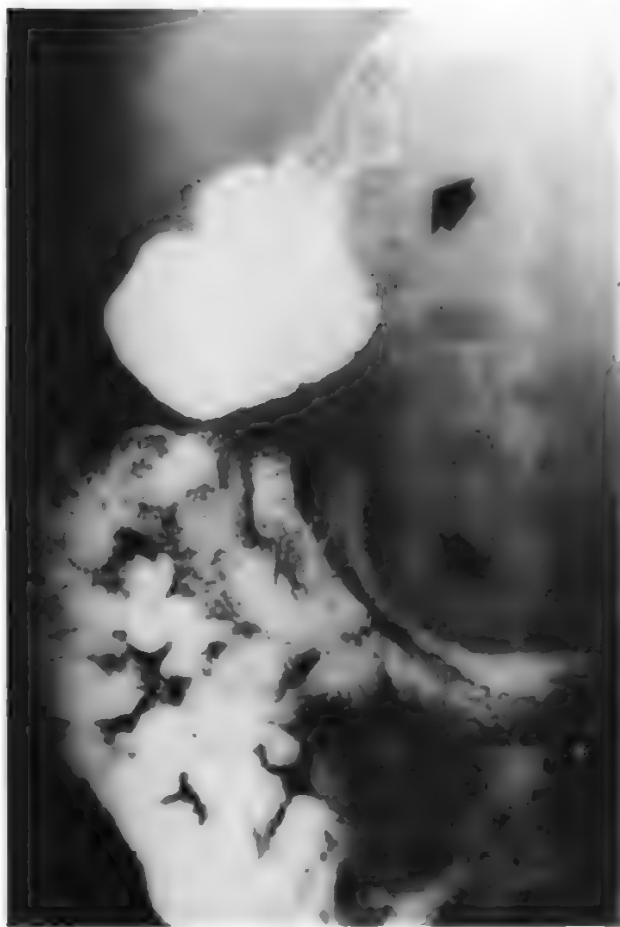



Fig. 15. Voluminoso sarcoma retroperitoneale sinistro. Dislocamento in alto e a destra dello s., dislocamento in basso e verso destra dell'angolo duodenodiguinale (*frecce*). (*Osservazione A. Fanucci*).

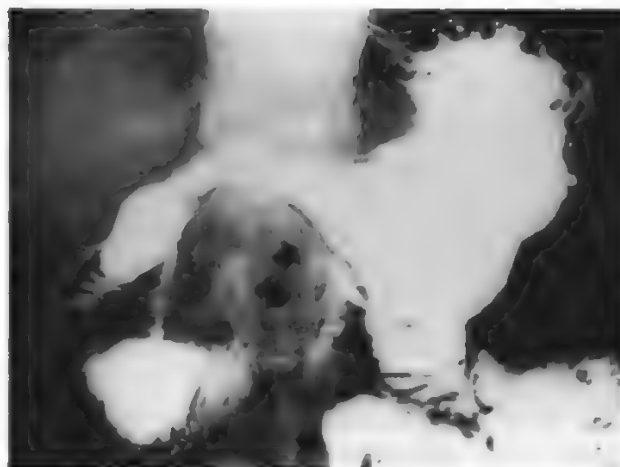



Fig. 16. Pseudocisti del corpo del pancreas. Deformazione arciforme della grande curva dell'antro gastrico e schiacciamento della quarta porzione duodenale (*frecce*). (*Osservazione A. Fanucci*).

Compressioni estrinseche

Per le sue dimensioni, la ricchezza dei rapporti topografici, la deformabilità e la spostabilità passiva che lo caratterizzano, lo s. rappresenta un utile parametro di riferimento nella valutazione radiologica delle tumefazioni addominali.

A titolo d'orientamento è di seguito riportato il significato dei principali vettori di spostamento che può subire lo stomaco. 1) *Dislocamento verso destra con deformazione principale della grande curva del corpo*: *a*) splenomegalia; *b*) tumefazioni del rene sinistro; *c*) tumefazioni della coda del pancreas; *d*) tumefazioni del surrene sinistro; *e*) tumori retroperitoneali (fig. 15). Nelle ultime tre evenienze si associa, di regola, un dislocamento orientato in senso posteroanteriore. 2) *Dislocamento verso sinistra e in avanti con deformazione principale della piccola curva*: *a*) tumori retrogastrici (corpo del pancreas, sarcomi retroperitoneali, tumori renali e surrenalici); *b*) aneurismi dell'aorta addominale. 3) *Dislocamento verso sinistra e posteriormente con slargamento dello spazio gastrodiaframmatico*: epatomegalia e tumori epatici. 4) *Deformazione arciforme della grande curva dell'antro*: tumefazioni della testa e, particolarmente, del corpo del pancreas (fig. 16). 5) *Deformazioni arciformi della piccola curva dell'antro*: masse del corpo del pancreas. 6) *Sollevamento arciforme del viscere con rotazione sull'asse cardiopilorico a tipo di volvolo organoassiale*: voluminose masse endoaddominali a insorgenza o estrinsecazione intra- o inframesocolica.

Un'appropriata analisi delle forze dislocanti sarà naturalmente fondata sul confronto delle alterazioni gastriche con le modificazioni topografiche e morfologiche eventualmente concomitanti di altre strutture anatomiche (duodeno, tenue mesenteriale, colon, fegato; milza, reni, muscoli psoas, etc.).

Digitized by Google

Gastriti

Le classificazioni di volta in volta proposte per le gastriti (v. GASTRITI, VI, 2189; v. sotto, col. 1312) sono varie e in parte discordanti a seconda del metodo diagnostico adottato. Non tutte le alterazioni descritte sono a livello anatomico-macroscopico e hanno quindi rilevanza radiologica.

Indipendentemente dalla variabile etiopatogenesi, i principali, ma non obbligatori, segni radiologici di una *gastrite acuta* sono due: le erosioni mucose e la tumefazione e tortuosità delle pliche.

La dimostrazione delle erosioni è tipico appannaggio dello studio con doppio mezzo di contrasto mentre è estremamente difficile con la tecnica convenzionale. A seconda dell'entità dell'edema reattivo che circonda il piccolo cratere dato dalla perdita di sostanza, l'erosione mucosa può assumere un aspetto varioliforme, «a bersaglio», o, semplicemente, quello, assai meno discernibile, di una piccola raccolta baritata puntiforme o di stria senza bordi sopraelevati (fig. 17). Le erosioni appaiono di regola multiple e disseminate lungo la sommità delle pliche mucose. In pazienti con insistente sanguinamento è possibile la formazione di coaguli: frequentemente piccoli e difficilmente riconoscibili, occasionalmente tanto grandi da creare difficoltà interpretative.

Delle tre forme di *gastrite cronica* generalmente distinte sulla base anatomopatologica (gastrite superficiale, gastrite atrofica e atrofia gastrica), la prima non è identificabile radiologicamente, mentre l'aspetto radiologico della seconda e della terza è praticamente sovrapponibile.

Lo s. mostra frequentemente un aspetto tubulare allungato; le pliche mucose appaiono sottili, poco evidenti, facilmente appianabili, tanto che i profili del fornice e della grande curva perdono il caratteristico aspetto rugoso o dentellato e divengono lisci. Mediante la tecnica di studio a doppio contrasto un altro segno radiologico è stato recentemente valorizzato come significativo di «gastrite atrofica»: la tumefazione delle areole mucose.

Fig. 17. Gastrite acuta erosiva. Aspetto varioliforme delle lesioni (*frecce*). (*Osservazione A. Fanucci*).

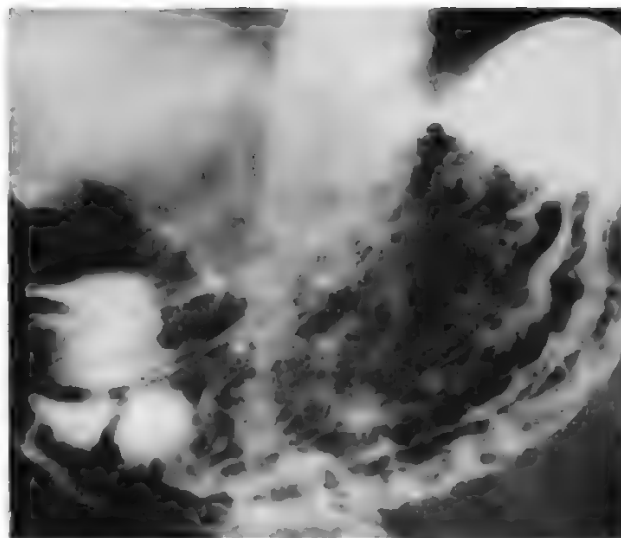



Fig. 18. Gastrite ipertrofica. Pliche mucose gastriche notevolmente ispessite e non appianabili. (*Osservazione A. Fanucci*).

La *gastrite ipertrofica* è caratterizzata dalla tumefazione e tortuosità, circoscritte o diffuse, delle pliche mucose (fig. 18). Nella terminologia radiologica la dizione è divenuta, anche se impropriamente, quasi sinonimo della *malattia di Ménétrier con enteropatia proteinodisperdente* (v. GASTROENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI, VI, 2206). In realtà, identico aspetto ha la cosiddetta *gastropatia ipertrofica ipersecretoria senza perdite proteiche*, da alcuni AA. considerata oggi, peraltro, una variante della prima. Nella malattia di Ménétrier le pliche gastriche hanno uno spessore superiore al centimetro, sono tortuose e poco appianabili. L'alterazione può essere diffusa, ma di regola interessa il corpo gastrico, prevalentemente sul versante della grande curvatura, interrompendosi a livello dell'antro (v. anche sotto, col. 1319).

In alcuni casi la tumefazione plicale appare ancora più circoscritta, tanto da simulare una neoformazione polipoide. Una tumefazione più o meno marcata della plicatura mucosa dello s. può inoltre entrare a far parte del più complesso quadro radiografico di varie altre affezioni (sindrome di Zollinger-Ellison, gastrite eosinofila, gastrite concomitante a ulcera duodenale, etc.).

Con il termine di *gastriti granulomatose* alcuni AA. comprendono una serie di processi flogistici di tipo granulomatoso dello stomaco a varia etiologia.

Alcune forme di gastrite granulomatosa sono oggi rarissime, ad es. quelle da tbc e da sifilide, da istoplasmosi e da sarcoidosi. La più comune forma di gastrite granulomatosa è attualmente considerata la relativamente rara localizzazione gastrica del morbo di Crohn (v. ENTERITE REGIONALE [V, 2168]). Le lesioni gastriche da morbo di Crohn non differiscono da quelle comunemente descritte nelle localizzazioni ileocoliche della malattia. Dalle iniziali ulcere aftoidi, di per sé indistinguibili dalle ulcere mucose varioliformi della gastrite acuta erosiva, si passa alla tumefazione plicale, alle ulcere parietali, alla tumefazione ad acciottolato della superficie mucosa e infine alla fibrosi e alla stenosi. Le lesioni appaiono caratteristicamente localizzate nell'antro, che, nelle fasi tardive, mostra una stenosi graduale conformata a cono, a bordi lisci. Dal

Digitized by Google

punto di vista radiologico, tuttavia, il principale criterio diagnostico differenziale rispetto ad altre malattie, in particolare al carcinoma scirroso, è quello topografico. La lesione gastrica si associa di regola ad altre localizzazioni crohniane del colon e del tenue. Di particolare interesse è la frequente concomitanza di alterazione del duodeno.

Varici

L'aspetto con cui più frequentemente si presentano le varici gastriche è quello di masse lobulate impiantate di solito sul versante superomediale del fornice, talvolta lungo la grande curvatura (fig. 19). In alcuni casi le varici assumono una conformazione serpiginosa, rassomigliante a quella di pliche mucose ipertrofiche e possono interessare il viscere anche estesamente. Nelle sindromi da ipertensione venosa portale le varici gastriche si trovano di regola associate a quelle esofagee. Ma le varici gastriche possono costituire anche un reperto isolato.

Ciò si verifica nelle ostruzioni della vena splenica, di solito secondarie a malattie pancreatiche ma anche possibili a seguito di trombosi, di sarcomi retroperitoneali, di tumori renali, di traumi. Il possibile riscontro di varici venose esclusivamente localizzate nel fornice gastrico va tenuto presente perché il quadro radiografico può essere suggestivo per un tumore e indurre a praticare pericolose manovre endoscopiche e istobioptiche.

Fig. 19. Varici gastriche. Masse lobulate impiantate sul versante mediale del fornice (*freccia*). (*Osservazione A. Fanucci*).

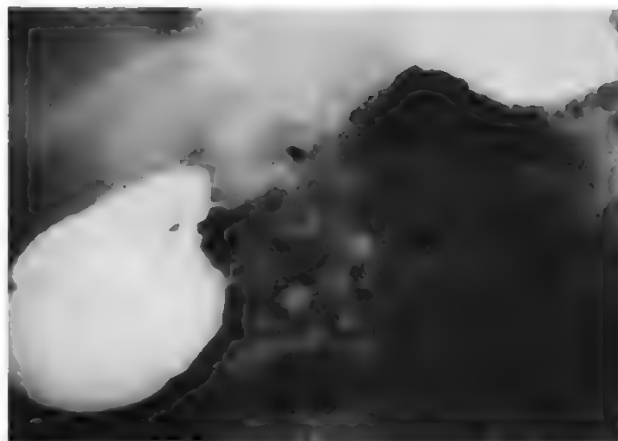



Fig. 20. Poliposi gastrica (*frecce*). (*Osservazione A. Fanucci*).

Lesioni da caustici

È classico in letteratura il detto: gli acidi lambiscono l'esofago e mordono l'antro, al contrario degli alcali che mordono l'esofago. È certo che l'ingestione di alcali o acidi in forte quantità o in forte concentrazione determina gravi danni sia all'esofago che allo s., talvolta anche al duodeno. Le lesioni gastriche da caustici che vengono alla osservazione radiologica sono per lo più tardive ed espressione del processo di fibrosi cicatriziale che segue le ustioni chimiche a iniziare dalla 3ª-4ª settimana dopo l'ingestione.

Per motivi idrodinamici le lesioni gastriche si localizzano elettivamente lungo la piccola curva e nell'antro. Il quadro radiografico è quello di una stenosi progressiva dell'antro con retrazione più o meno marcata della piccola curvatura e irregolarità dei profili. L'aspetto può ricordare quello di una neoplasia maligna di tipo scirroso. Oltre ai dati anamnestici le frequenti concomitanti lesioni dell'esofago costituiscono un utile criterio diagnostico differenziale.

Polipi

I polipi gastrici sono meno frequenti di quelli del colon e spesso costituiscono un reperto casuale isolato o concomitante a quello di una gastrite atrofica o di un carcinoma. Molti polipi sono asintomatici, alcuni possono ulcerarsi e sanguinare, altri prolassarsi attraverso il piloro nel duodeno e causare ostruzione. Dei cinque istotipi nei quali vengono correntemente distinti i polipi gastrici: iperplastici, adenomatosi, amartomatosi, da ritenzione e villosi, i polipi iperplastici e i polipi adenomatosi costituiscono la stragrande maggioranza. È spesso difficile differenziare un tipo di polipo dall'altro esclusivamente in base all'immagine radiologica; solo i tumori villosi, quando raggiungono una certa dimensione, possono essere sospettati per l'aspetto sfrangiato o finemente lobulare della superficie.

I polipi si presentano radiograficamente come difetti di riempimento rotondi e a margini netti oppure, con la tecnica a doppio contrasto, come masserelle rotondeggianti o emisferiche, sessili o peduncolate, di solito a superficie liscia (fig. 20).

Le pliche mucose in corrispondenza del polipo possono apparire parzialmente appianate o discoste. La parete d'impianto non mostra segni di rigidità né difetti marginali.

Digitized by Google

I polipi iperplastici, che rappresentano da soli dal 75 al 90% di tutti i polipi gastrici, non sono vere neoplasie, hanno un potenziale di accrescimento bassissimo e scarsa o nessuna tendenza alla degenerazione maligna. Possono essere sessili o peduncolati, a superficie liscia, di solito più piccoli di un centimetro, unici o più frequentemente multipli, situati in una qualsiasi regione dello s.

I polipi adenomatosi sono vere neoplasie che tendono ad accrescersi e presentano una probabilità di degenerazione maligna valutata fino al 40%. I polipi adenomatosi sono di solito singoli e localizzati nell'antro, raggiungono dimensioni maggiori dei polipi iperplastici, sono sessili o conformati «a fungo» con peduncolo breve e tozzo, possono avere superficie irregolare.

I polipi raramente mostrano ulcerazioni della superficie tali da poter essere evidenziate radiologicamente. Questo dato può costituire un utile criterio diagnostico differenziale dai tumori gastrici ad insorgenza sottomucosa ed estrinsecazione endoluminale.

Tumori

Possono derivare da uno qualsiasi dei tessuti presenti nelle pareti gastriche. I *tumori gastrici sottomucosi* di gran lunga più frequentemente riscontrati sono i leiomiomi. Assai meno comuni appaiono il fibroma, il lipoma, i tumori neurogenici, i tumori vascolari, il carcinoide, i tumori glomici e il granuloma eosinofilo.

Dal punto di vista radiologico, è spesso difficile o impossibile, non solo differenziare tra loro i vari istotipi, ma anche stabilire il generico giudizio di benignità o malignità di una lesione. La natura sarcomatosa di una neoformazione è attendibilmente sospettabile, quando essa è voluminosa, lobata, di forma irregolare o grossolanamente ulcerata.

Il quadro radiologico dei tumori sottomucosi varia in dipendenza del loro prevalente vettore d'accrescimento: intraluminale, intramurale o extragastrico. Le forme a estrinsecazione endoluminale assumono all'inizio un aspetto difficilmente differenziabile da quello di un polipo adenomatoso. Talvolta, per la loro conformazione e lo stiramento esercitato dalla peristalsi gastrica, la loro base si allunga a mo' di peduncolo e possono prolassarsi, attraverso il piloro nel duodeno. I tumori intramurali si presentano sotto forma di difetti di riempimento marginali emisferici grandi anche vari centimetri, differenziabili da un carcinoma soprattutto per l'integrità della superficie mucosa che li riveste. Al contrario dei «polipi», questi tumori mostrano una marcata tendenza a ulcerarsi al centro della loro sommità. I tumori sottomucosi a prevalente estrinsecazione esogastrica raggiungono spesso dimensioni ragguardevoli e si presentano con dei quadri radiologici che mimano deformazioni gastriche da compressione estrinseca.

I *carcinomi* gastrici (adenocarcinomi con aspetti anaplastici più o meno marcati) rappresentano circa il 90% di tutti i tumori maligni dello s. (v. sotto, col. 1337). La sede di predilezione del tumore è la regione antropilorica (45% dei casi nella casistica personale); seguono la localizzazione nel corpo gastrico (24%) e nel fornice (11%).

In circa il 20% delle nostre osservazioni, il tumore, all'atto della diagnosi apparve interessare più di un segmento o tutto il viscere.

Dal punto di vista radiologico, come anche da quello anatomopatologico macroscopico, si è soliti distinguere 3 principali varietà del carcinoma gastrico: infiltrante, vegetante e ulcerato. In realtà, l'infiltrazione, la neoproduzione di tessuto e l'ulcerazione si trovano spesso variabilmente associate (fig. 21).

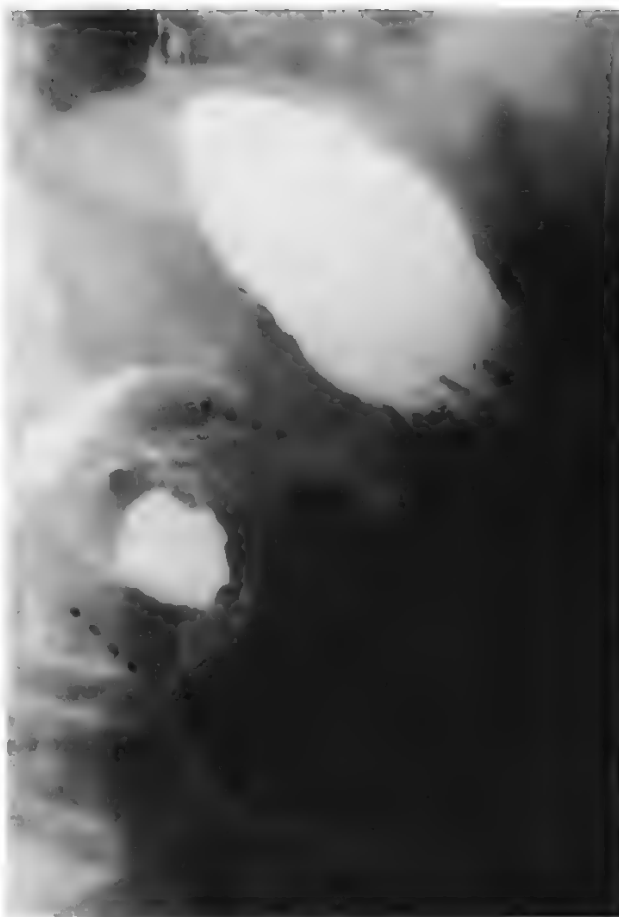



Fig. 21. Carcinoma gastrico. Grande massa ampiamente ulcerata che restringe «a manicotto» l'antro. (*Osservazione A. Fanucci*).

In termini di semeiotica radiologica, il carattere infiltrante si traduce in rigidità parietali e anomalie della peristalsi; quello vegetante in difetti di riempimento; le ulcerazioni in immagini di nicchia.

I carcinomi a prevalente o esclusivo carattere infiltrante, particolarmente se poco estesi, sono i più difficili da riconoscere. Per questo tipo di tumori i principali parametri di valutazione sono l'elasticità e la plasticità delle pareti gastriche e la motilità peristaltica. I citati parametri sono meglio valutabili quando lo s. è ben riempito di mezzo di contrasto.

L'infiltrazione neoplastica, valicata la sottomucosa, causa, di regola, una rigidità della parete che, se la lesione è molto circoscritta, può essere difficile da riconoscere. In tali casi è di grande utilità l'analisi della peristalsi gastrica. Ogni asimmetria del modello fisiodinamico descritto sopra, in particolare la comparsa di contrazioni anomale per topografia o di un tratto di parete d'aspetto incongruamente fisso rispetto alla mutevole conformazione del profilo contrapposto, debbono ingenerare il sospetto di un'infiltrazione.

Quando il processo infiltrante è esteso il quadro radiologico è quello di una stenosi più o meno marcata con tendenza alla concentricità. A livello antrale, l'alterazione morfologica è resa più significativa dalla coesistente assenza di contrattilità. A livello del *sinus* e del corpo, i carcinomi infiltranti possono realizzare aspetti classica-

Digitized by Google

mente noti con la denominazione di «clessidra maligna», a conformazione tipicamente concentrica, espressione di una mancata distendibilità delle pareti lungo tutta la circonferenza del viscere.

Il tipico carcinoma a prevalente carattere infiltrante è lo scirro. In questo tumore la superficie mucosa può talvolta apparire incongruamente conservata, ma un attento esame può sempre dimostrare una serie di alterazioni del rilievo plicale: tumefazione, distorsione, nodularità, anomalo orientamento, mancato appianamento sotto distensione.

Nelle forme infiltranti molto estese la cavità gastrica appare in gran parte quasi uniformemente ristretta (fig. 22). Molto significativo è, in queste evenienze, il confronto con la distendibilità e il calibro dei segmenti a monte e a valle, in particolare dell'esofago, spesso ectasico per la stenosi cardiale concomitante.

Nelle rare forme infiltranti localizzate al fornice, i segni radiologici sono costituiti da una relativa, in genere poco marcata, ectasia esofagea da ostacolato deflusso esofago-gastrico, da un irregolare restringimento del fornice e da uno slargamento dello spazio gastrodiaframmatico.

Quando al carattere infiltrante si associa una componente vegetante «a placca» sarà riconoscibile, in uno o entrambi i versanti della zona infiltrata, una brusca introflessione «a scalino» del profilo della cavità gastrica.

I carcinomi di tipo vegetante si accompagnano quasi sempre ai segni di infiltrazione precedentemente descritti e, nella maggior parte dei casi, a un'ulcerazione espressione della necrosi del tessuto neoplastico. Le forme esclusivamente vegetanti, definite anche «carcinomi polipoidi», sono poco comuni e prevalentemente localizzate nel fornice.

I carcinomi vegetanti si manifestano radiologicamente come difetti di riempimento a superficie lobulata, sfrangiata, irregolare (fig. 23).

Nelle forme ulcerate, i fenomeni di escavazione necrotica della massa prevalgono per evidenza su quelli produttivi e infiltrativi, fino a realizzare il quadro radiografico della cosiddetta «ulcera maligna»: 1) cratere ampio, a pareti irregolari, poco profondo, scarsamente protrudente o proiettantesi all'interno del profilo della cavità gastrica; 2) presenza di cercine periulceroso ampio, nodulare, di spessore disomogeneo, con brusca transizione

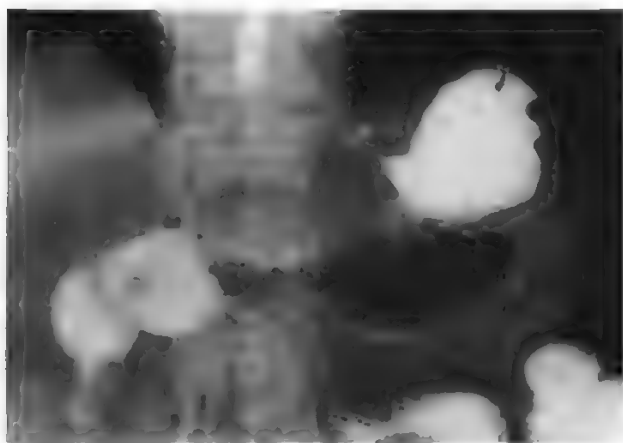



Fig. 22. Carcinoma scirroso. Diffuso interessamento dello s. la cui cavità appare disomogeneamente ristretta. Pliche mucose in gran parte appianate, in parte tumefatte e nodulari. (*Osservazione A. Fanucci*).

Fig. 23. Carcinoma vegetante del corpo gastrico (*frecce*). (*Osservazione A. Fanucci*).

Fig. 24. Quadro radiografico dell'«ulcera maligna»: cratere ampio, cercine periulceroso di larghezza disomogenea, pliche mucose interrotte bruscamente a distanza dal cratere, distorte, ispessite, nodulari. (*Osservazione A. Fanucci*).

Digitized by Google

«a scalino» rispetto alla parete sana circostante; 3) eccentricità del cratere rispetto al cercine periulceroso; 4) pliche mucose periulcerose appianate, claviformi, nodulari, distorte, appuntite, fuse, interrotte a distanza dal cratere (fig. 24).

La presenza di questi segni depone in modo attendibile per un carcinoma ulcerato, ma la loro assenza non consente di escludere in modo assoluto la malignità di una lesione ulcerosa.

È possibile infatti, anche se raro, che un'ulcera apparentemente non circondata da tessuto infiltrato si dimostri di natura neoplastica. È d'altronde noto che un'ulcera benigna può instaurarsi su una zona di infiltrazione neoplastica. Queste constatazioni debbono ispirare un prudente atteggiamento valutativo, che può essere sintetizzato come segue: 1) in presenza di un'immagine di nicchia non limitarsi al rilievo della perdita di sostanza ma ricercare, in corrispondenza della zona d'impianto, l'eventuale concomitante esistenza di segni di infiltrazione o neoproduzione; 2) anche in assenza di segni di malignità, il più sicuro criterio radiologico di benignità di un'ulcera è costituito dalle modalità della sua regressione. È dimostrato che un'ulcera peptica correttamente curata deve ridursi del 50% entro la 3ª settimana, del 90% alla 6ª ed essere scomparsa entro la 12ª settimana. È prudente considerare come «maligna» qualsiasi ulcera si discosti da questo schema evolutivo, qualunque sia stato l'esito degli accertamenti istobioptici eventualmente praticati per via endoscopica; 3) è opportuno il controllo endoscopico di ogni ulcera dimostrata radiologicamente. Il controllo è ancora più necessario quando l'immagine radiologica non presenti segni di malignità.

Con il termine di *early gastric cancer* (EGC) si definisce un tipo di carcinoma gastrico, descritto dagli AA. giapponesi negli anni '60, essenzialmente caratterizzato dalla limitazione dell'infiltrazione neoplastica alla mucosa e alla sottomucosa, indipendentemente dalle dimensioni e dalla presenza di metastasi. In Giappone, secondo i dati della letteratura, il 30-40% di tutti i carcinomi gastrici operati appare costituito da questa forma di carcinoma superficiale a evoluzione relativamente lenta, nel quale la sopravvivenza postgastrectomia supera il 90% a 5 anni (contro il 10% di quella del carcinoma gastrico convenzionale di comune riscontro nel mondo occidentale). I radiologi del mondo occidentale sono invece concordi nel ritenere l'EGC una forma di rara incidenza nei propri paesi. È indubbio che l'alta frequenza dei riscontri giapponesi di EGC sia in parte dovuta alla pianificazione di vaste indagini di massa realizzate con accurate metodiche diagnostiche endoscopiche e radiologiche.

In particolare, il quadro radiografico dell'EGC si è potuto codificare solo grazie all'alta sensibilità della tecnica di studio con doppio mezzo di contrasto.

Vengono distinte 3 basilari varietà macroscopiche di EGC, che possono talora trovarsi variamente associate tra loro: tipo I (polipoide), tipo II (superficiale), tipo III (escavato). Il tipo I deve essere sospettato in presenza di ogni formazione polipoide sessile più grande di 1 cm o, se peduncolata, maggiore di 2 cm. Del tipo II esistono 3 sottotipi, a seconda del grado di protrusione o depressione che mostra la lesione rispetto alla mucosa sana circostante. Il riconoscimento di questo tipo di lesioni è spesso prevalentemente basato sulla documentazione della scomparsa del normale rilievo areolare mucoso, sostituito da una superficie nodulare o grossolanamente granulare, talvolta associata a un'alterazione delle pliche mucose circostanti che appaiono convergenti, bruscamente rastremate, interrotte, claviformi, fuse (fig. 25). Il tipo III si manifesta radiologicamente con un'immagine di nicchia (v. sotto, col. 1343). Queste lesioni talvolta sono difficilmente differenziabili da quelle di una ulcera peptica: è quindi importante, ai fini diagnostici differenziali, una accurata analisi della superficie mucosa circostante.

Per la trattazione clinica dei tumori dello s., v. sotto, coll. 1332; per la trattazione clinica dei linfomi, v. col. 1347.

Fig. 25. *Early gastric cancer* (EGC). Si noti l'alterazione della normale struttura areolare della mucosa sostituita da una chiazza di disomogenee piccole nodularità e l'interruzione delle pliche (*frecce*). (*Osservazione A. Fanucci*).

Corpi estranei

I corpi estranei riscontrabili nello s. sono innumerevoli e varie sono le circostanze nelle quali può essere avvenuta la loro ingestione: età infantile, psicopatie, autolesionismo, accidentalità.

Lo s. è in genere in grado di espellere attraverso il piloro la maggior parte dei corpi estranei. I corpi estranei di forma allungata tendono a disporsi parallelamente all'asse longitudinale del viscere; essi riescono, in genere, a oltrepassare il piloro anche se di lunghezza ragguardevole come: manici di stoviglie, ferri di branda, grossi chiodi, tendendo eventualmente a incastrarsi a livello dell'ansa duodenale (fig. 26). I corpi estranei aghiformi hanno maggiori probabilità di arrestarsi nello s. e di perforarne le pareti fino a fuoriuscirne (fig. 27).

Il sospetto di tale evento può aversi già all'esame radiografico diretto osservando l'immagine del corpo estraneo disporsi perpendicolarmente all'asse longitudinale del viscere. Una certa difficoltà a oltrepassare il piloro è stata notata anche per le monete, particolarmente nei bambini. Di regola, lo studio dei corpi estranei viene realizzato mediante esami radiografici diretti, non solo dell'addome, ma anche della regione cervicale e del torace, dal momento che, in circa il 20% dei casi, essi si arrestano nelle vallecole glossoepiglottiche, nei seni piriformi, nella

Digitized by Google

Fig. 26. Ferro di branda incastratosi nella quarta porzione del duodeno dopo essere riuscito ad oltrepassare il piloro. (*Osservazione A. Fanucci*).

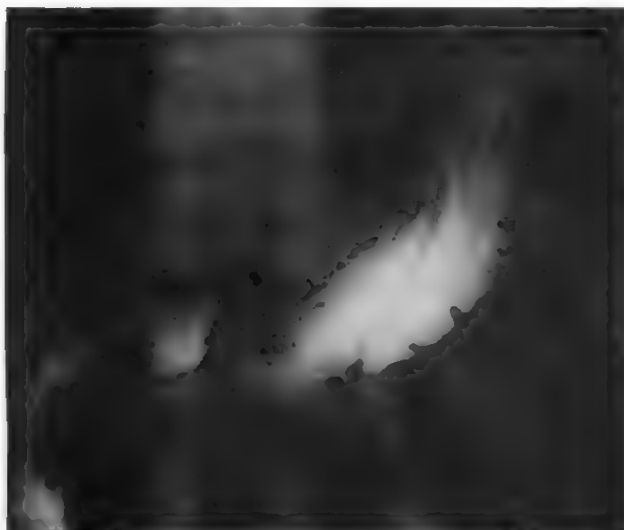



Fig. 27. Spillo da sarta protrudente dalla cavità gastrica dopo aver perforato la piccola curva della regione prepilorica (*freccia*). (*Osservazione A. Fanucci*).

giunzione faringoesofagea o nell'esofago toracico o cardiale. Si ricorre all'impiego del mezzo di contrasto (iodato e in piccole quantità) solo quando è necessario studiare il destino di corpi estranei radiotrasparenti o debolmente radiopachi (spine, frammenti di ossa, frammenti di vetri, noccioli di frutta, pezzi di giocattoli, etc.) o quando esistono dubbi di ordine topografico.

Per la trattazione dei bezoar, v. BEZOAR (II, 2220).

Bibliografia

Carratù R., Delle Fave G. F. *et al.*, *Ital. J. Gastroenterol.*, 1979, Supp. **11**, 136.
Colosimo C., *Tubo digerente*, in Turano L., *Trattato di radiodiagnostica*, 1967, UTET, Torino.
Eisenberg R. L., *Gastrointestinal Radiology*, 1983, Lippincott, Philadelphia.
Malmud L. S., *Radionuclide Evaluation of Esofageal Transit and Gastroesofageal Reflux*, in *New Radioisotope Tests in Gastroenterology*, 1986, Masson, Milano.
Marshak R. H., Lindner A. E., Maklansky D., *Radiology of the Stomac*, 1983, Saunders, Philadelphia.
McKusick K. A., Froelich J. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1981, **137**, 1113.
Meschan I., *Roentgen Signs in Diagnostic Imaging*, **1**, 1984, Saunders, Philadelphia.

ANGELO FANUCCI

PATOLOGIA

SOMMARIO

Digitized by Google

MALFORMAZIONI

Le malformazioni gastriche sono di riscontro poco comune; raramente isolate, sono più spesso associate a malformazioni di altri tratti dell'apparato digerente o dell'apparato cardiocircolatorio; possono essere così schematizzate: 1) agastria; 2) microgastria; 3) duplicazione gastrica; 4) atresia del piloro e dell'antro; 5) membrane gastriche; 6) destrogastria; 7) stenosi ipertrofica del piloro nel lattante e nell'adulto.

Agastria

L'*agastria* è un'anomalia rarissima, sempre associata ad altre gravi malformazioni, per lo più cardiache. È causata dalla mancata differenziazione dello s. dal canale intestinale primitivo ed è incompatibile con la vita.

Microgastria

La *microgastria* è un'anomalia congenita consistente in un arresto del normale processo di differenziazione gastrica; più precisamente, lo s., differenziatosi dal canale intestinale primitivo, non va poi incontro alla normale rotazione longitudinale e non si ha pertanto la sua suddivisione in segmenti (fondo, corpo e antro). Il viscere rimane piccolo, tubuliforme, il cardias non è funzionante e il conseguente ristagno di cibo a livello dell'esofago, che assume la funzione vicariante di serbatoio alimentare, ne determina ben presto la dilatazione con la formazione di lesioni mucose (erosioni, ulcere) e tutte le possibili complicanze (emorragia, perforazione). Questa malformazione, molto rara, è quasi sempre associata ad anomalie cardiache. Dal punto di vista clinico, essa deve essere sospettata in neonati che presentino, già alla nascita, vomito ed ematemesi, alleviati solo inizialmente dalla posizione eretta. L'unica forma possibile di trattamento, seppur palliativo, consiste nell'alimentare il neonato mantenendolo in posizione eretta; in tal modo vengono alleviati i sintomi e si riduce il ristagno di cibo a livello esofageo. La prognosi è rapidamente infausta dal momento che non è possibile una correzione chirurgica dell'anomalia.

Duplicazione gastrica

La *duplicazione gastrica* è una malformazione rarissima, di più frequente riscontro nel sesso femminile (rapporto maschi:femmine 1:8). È definibile come una condizione caratterizzata dallo sviluppo, nello s., di una massa separata dallo s. stesso, ma le cui pareti sono composte da tutte le tonache che compongono la parete gastrica normale. Dal punto di vista anatomopatologico si ha la presenza, all'interno di una cavità gastrica normale per forma e dimensioni, di una sorta di s. accessorio, solitamente di forma sferoidale, fusiforme o tubulare, di piccole dimensioni, in genere localizzato lungo la grande curvatura o a livello pilorico.

Più raramente tale massa è extragastrica, e in tal caso risulta comunicante con il pancreas. In oltre l'80% dei casi lo s. accessorio è chiuso e non è pertanto in comunicazione con lo s. principale. Molto frequentemente in esso si sviluppano ulcere peptiche che possono dar luogo facilmente a emorragie (le quali determineranno ematemesi o melena solo se esiste una comunicazione con la cavità gastrica principale) o perforazione.

Questa patologia può manifestarsi clinicamente in vari modi: come una massa epigastrica asintomatica, come una massa epigastrica associata a vomito e/o sanguinamento gastroenterico, oppure con un quadro di ostruzione pilorica. Non infrequentemente può rivelarsi con un quadro di peritonite conseguente a perforazione dello s. accessorio. La diagnosi è il più delle volte intraoperatoria dato che lo s. accessorio è normalmente chiuso e pertanto non può essere visualizzato con il mezzo di contrasto. Il trattamento è ovviamente chirurgico e consiste nella rimozione dello s. accessorio con successiva gastro-gastrostomia.

Atresia del piloro e dell'antro

L'*atresia del piloro e dell'antro* è una malformazione rara, per la quale si ipotizza una trasmissione ereditaria di tipo autosomico recessivo. Dal punto di vista anatomopatologico, lo s. termina a fondo cieco o a causa di una membrana che separa completamente il corpo e il fondo gastrici dall'antro o per la presenza di un manicotto connettivale ostruente a livello pilorico. Il dubbio diagnostico può essere posto già durante la vita intrauterina per la presenza di polidramnio e, alla nascita, per l'immediata comparsa di vomito non biliare. La diagnosi viene facilmente confermata dalla radiografia dell'addome senza mezzo di contrasto, che evidenzierà uno s. sovradisteso con una totale assenza di gas nell'intestino. Il trattamento è ovviamente chirurgico e consiste nella rimozione della membrana o del manicotto ostruente con successiva gastroduodeno- o gastrodigiunostomia.

Membrane gastriche

Le *membrane gastriche* sono diaframmi connettivali congeniti rivestiti da mucosa gastrica normale, localizzate a livello dell'antro o del piloro. Generalmente non sono di per sé impedimento al passaggio del cibo, in quanto perforate al centro; tuttavia, l'instaurarsi di processi infiammatori a carico della mucosa che le riveste, con conseguente edema e possibili retrazioni cicatriziali, può ridurre il diametro del foro e indurre quindi un ostacolo allo svuotamento gastrico sino a un quadro di franca ostruzione. Raramente le membrane gastriche determinano sintomi nell'infanzia o nell'adolescenza: infatti la diagnosi viene posta generalmente nell'età adulta e talvolta addirittura nell'età avanzata (6° o 7° decennio di vita). I sintomi sono di tipo ostruttivo, scatenati, come già detto, da processi infiammatori a carico della mucosa che circonda il foro centrale della membrana.

La diagnosi viene posta radiologicamente o endoscopicamente. Al pasto opaco si evidenzierà un passaggio filiforme di mezzo di contrasto che corrisponde al foro centrale della membrana. All'endoscopia si osserverà il foro, difficilmente confondibile con il piloro in quanto caratteristicamente immobile e sprovvisto dell'attività muscolare tipica dello sfintere pilorico. La terapia è chirurgica e consiste nell'incisione o nella rimozione completa della membrana; recentemente è stata proposta la resezione perendoscopica delle membrane.

Destrogastria

Raramente isolata, questa malformazione è più spesso associata a *situs inversus* enterico, oppure a destrocardia + *situs inversus* totale. Rappresenta in genere una semplice curiosità anatomica dal momento che è totalmente asintomatica.

Stenosi ipertrofica del piloro del lattante

La *stenosi ipertrofica del piloro del lattante* è senza dubbio la più frequente anomalia congenita dello s. La sua frequenza è infatti di 1 caso ogni 250 nati, con una netta predilezione per il sesso maschile che risulta 3-4 volte più colpito del sesso femminile.

Dal punto di vista anatomopatologico, la malformazio-

ne consiste in un'ipertrofia della tonaca muscolare in corrispondenza del canale pilorico, con massimo interessamento dello strato circolare. È presente, inoltre, edema della mucosa con infiltrato linfocitario sottomucoso. Dal punto di vista macroscopico, ciò determina la formazione di una caratteristica tumefazione che rigonfia *in toto* l'anello pilorico.

La sintomatologia consiste fondamentalmente in rigurgito alimentare, sempre più abbondante e duraturo, fino al vomito dopo ogni poppata e progressivo scadimento delle condizioni generali per disidratazione e denutrizione; la diagnosi viene posta già sulla base dell'esame obiettivo dell'addome, che permette di apprezzare, in sede epigastrica, una tumefazione ovalare e consistente, che corrisponde al piloro ipertrofico, e sul rilievo, soprattutto durante il pasto, di una peristalsi gastrica visibile. La terapia è sostanzialmente di tipo chirurgico. Per maggiori dettagli, v. STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO, *stenosi ipertrofica del piloro del lattante*.

Stenosi ipertrofica del piloro dell'adulto

Molto più rara della corrispondente patologia del lattante, è possibile riconoscere 2 forme di *stenosi ipertrofica del piloro dell'adulto* distinte dal punto di vista anatomopatologico: 1) una forma ipertrofica pura, di probabile origine costituzionale: si pensa infatti che tale forma possa rappresentare la manifestazione tardiva di una malformazione di grado lieve già presente alla nascita; 2) una forma scleroipertrofica o mista, di probabile genesi infiammatoria.

In entrambe le forme la parete gastrica, in corrispondenza del canale pilorico, presenta un ispessimento della porzione circolare della tonaca muscolare.

Generalmente, i sintomi di ostruzione pilorica sono preceduti da una sintomatologia addominale aspecifica datante da lungo tempo e caratterizzata da peso epigastrico postprandiale, nausea, borborigmi, eruttazioni, pirosi e rigurgiti acidi e alimentari; la diagnosi, comunque, è essenzialmente radiologica.

La terapia è chirurgica e consiste nella resezione antropilorica, dal momento che la semplice miotomia pilorica fa correre il rischio di lasciare in sede un processo infiltrante che nemmeno l'endoscopia completata dall'esame istologico consente con certezza di escludere. (Per maggiori dettagli v. STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO, *stenosi ipertrofica del piloro dell'adulto*).

DIVERTICOLO GASTRICO

Il *diverticolo* è una patologia dello s. di riscontro piuttosto raro; la sua incidenza, infatti, è compresa tra lo 0,03 e lo 0,1% delle casistiche radiologiche o endoscopiche e tra lo 0,01 e lo 0,11% delle casistiche autoptiche. Può essere congenito, e in tal caso è legato ad alterazioni circoscritte dello sviluppo della parete gastrica, oppure acquisito, e in questo caso è provocato da fenomeni cicatriziali conseguenti a processi infiammatori o ulcere gastriche, a interventi chirurgici, a deformazioni parietali determinate da processi neoplastici.

Il meccanismo causale di tali diverticoli può essere, a seconda dei casi, la pulsione o la trazione.

La sede più comune di localizzazione (oltre il 70% dei casi) è a pochi centimetri dalla giunzione esofagogastrica (in genere 3-4 cm) sulla parete posteriore dello s., in prossimità della piccola curva. Questi diverticoli sono sempre di tipo congenito. Un altro 20% dei diverticoli è localizzato nella regione prepilorica; questi ultimi sono quasi sempre acquisiti e la causa più frequente è costituita da un'ulcera peptica. Il rimanente 10% dei diverticoli è localizzato a livello antrale e può riconoscere una genesi sia congenita che acquisita.

I diverticoli gastrici congeniti iuxtacardiali vengono anche definiti *diverticoli veri*, in quanto sono considerabili come estroflessioni della parete gastrica; in altre parole, la parete del diverticolo contiene tutte le tonache (dalla mucosa alla muscolare) che compongono la parete gastrica normale. Al contrario, i diverticoli iuxtapilorici o acquisiti vengono definiti come *diverticoli falsi* dal momento che la loro parete risulta costituita solo da mucosa, oltre che da sierosa. In realtà, va detto che questa regola non è affatto precisa, in quanto sono stati descritti diverticoli mucosi iuxtacardiali e diverticoli completi prepilorici.

Il *significato clinico* del diverticolo gastrico è a tutt'oggi piuttosto incerto. Ciò è dovuto al fatto che alcuni studi riportano, in associazione a un diverticolo, la presenza di sintomi digestivi superiori aspecifici, quali dolore o peso epigastrico soprattutto postprandiale, eruttazioni, borborigmi, mentre altri studi descrivono come associati al diverticolo gastrico sintomi completamente diversi, quali dolore epigastrico a digiuno, alleviato dal riposo e dall'assunzione di cibo.

Va detto, tuttavia, che il diverticolo gastrico viene usualmente diagnosticato nel corso di un pasto opaco o di una gastroscopia eseguita in pazienti sintomatici; esso, pertanto viene, in assenza di altre alterazioni documentabili, ritenuto responsabile della sintomatologia riferita dal paziente sebbene tale interpretazione venga data più per esclusione che non per l'effettiva certezza che il diverti-

Fig. 28. Diverticolo gastrico: radiogramma in proiezione sagittale, stazione eretta.

Digitized by Google

colo sia causa dei sintomi. È probabile, infatti, che solo i diverticoli di più grosse dimensioni, con fenomeni infiammatori a carico della mucosa diverticolare, siano in realtà responsabili di una sintomatologia di tipo dispeptico. Raramente i diverticoli possono dar luogo a complicanze, quali emorragia o perforazione.

È importante, inoltre, precisare che non esiste alcuna associazione tra diverticolo gastrico e diverticoli del colon o dell'intestino tenue.

La *diagnosi* è ovviamente radiologica o endoscopica.

Radiologicamente (fig. 28) appaiono come una solitaria e regolare immagine di plus, di forma rotondeggiante, del diametro compreso tra 2 e 4 cm, comunicante con la cavità gastrica mediante un sottile colletto. Endoscopicamente viene visualizzato il colletto del diverticolo, che appare come un forame dal diametro di 1 cm o meno verso il quale si nota spesso una convergenza plicale; il diverticolo vero e proprio non viene solitamente esplorato con lo strumento per il rischio di perforazione.

Il diverticolo gastrico non necessita, in genere, di alcun *trattamento* specifico. Nel caso in cui esso si associ a sintomatologia dispeptica viene instaurato il trattamento farmacologico della dispepsia. Solo nei rari casi in cui esso sia riconosciuto responsabile di emorragia o perforazione è indicata la sua asportazione chirurgica.

VOLVOLO GASTRICO

Definizione e introduzione

Il *volvolo* è una patologia gastrica acquisita dovuta alla rotazione dello s. lungo uno dei propri assi. Allorquando tale rotazione avviene attorno all'asse longitudinale (la linea cardiopilorica), il *volvolo* è detto *organoassiale*, mentre, quando si realizza attorno a un asse immaginario che unisce il punto medio della grande curva al punto medio della piccola curva, il *volvolo* è detto *mesenteroassiale*. È possibile anche un volvolo misto dovuto alla rotazione del viscere lungo ambedue gli assi.

È una patologia estremamente rara: infatti, dalla sua prima descrizione, risalente al 1886 a opera dell'italiano Berti, sono stati riportati sino a oggi in letteratura meno di 400 casi.

Patogenesi

Questa patologia è favorita da una serie di fattori predisponenti, quali: una lassità delle strutture fibrose o «legamenti» gastrici (legamenti gastrocolico, gastroepatico, gastrosplenico), l'ernia iatale paraesofagea, le aderenze tra peritoneo parietale gastrico e altri visceri. Tra tutti questi fattori, comunque, quello di gran lunga più importante è il primo, che rappresenta una sorta di *conditio sine qua non* per lo stabilirsi di un volvolo. Ciò è dimostrato dagli studi autoptici, nei quali si è osservato che lo s. non può essere rotato di 180° lungo uno dei suoi assi a meno che uno dei suoi legamenti non venga sezionato. Se tutti i legamenti sono intatti, una volta rotato, lo s. riprende immediatamente la sua normale posizione.

Anatomia patologica

Nel caso di volvolo organoassiale, la rotazione, come già detto, avviene lungo la linea cardiopilorica e si ha, in genere, l'anteriorizzazione di tutta la faccia posteriore dello s. (volvolo totale), ed entrambi gli orifizi (cardias e piloro) risultano occlusi. Questo tipo di volvolo, che è il più frequente, si realizza, solitamente, in modo acuto, dando luogo a un quadro di addome acuto.

In caso di volvolo mesenteroassiale la rotazione, come già ricordato, avviene lungo l'asse immaginario che unisce grande e piccola curva nei punti medi: ciò determina un avvicinamento del piloro al cardias e della grande curva al diaframma. Questo tipo di volvolo è meno comune e si determina in genere cronicamente dando luogo a una sintomatologia cronica, spesso di modesta entità.

Clinica

Dobbiamo distinguere, dal punto di vista clinico, il volvolo acuto dal volvolo cronico.

Nel primo caso, cioè quello di volvolo acuto, in una situazione di completo benessere compaiono improvvisamente: violento dolore epigastrico, vomito con impossibilità di emettere, a causa della ostruzione, il contenuto gastrico; rapidamente si instaura un quadro di shock; talvolta si può avere ematemesi, espressione della necrosi ischemica della mucosa gastrica conseguente allo strangolamento vascolare.

Caratteristica di questo volvolo è l'assoluta impossibilità di far progredire il sondino nasogastrico oltre l'esofago distale.

Nel caso di volvolo cronico il paziente riferisce di avere da lungo tempo, spesso anni, una sintomatologia cronica aspecifica caratterizzata da lievi epigastralgie postprandiali, nausea, borborigmi, eruttazioni; spesso il malato impara da solo, assumendo determinate posizioni, a favorire lo svuotamento del contenuto gastrico.

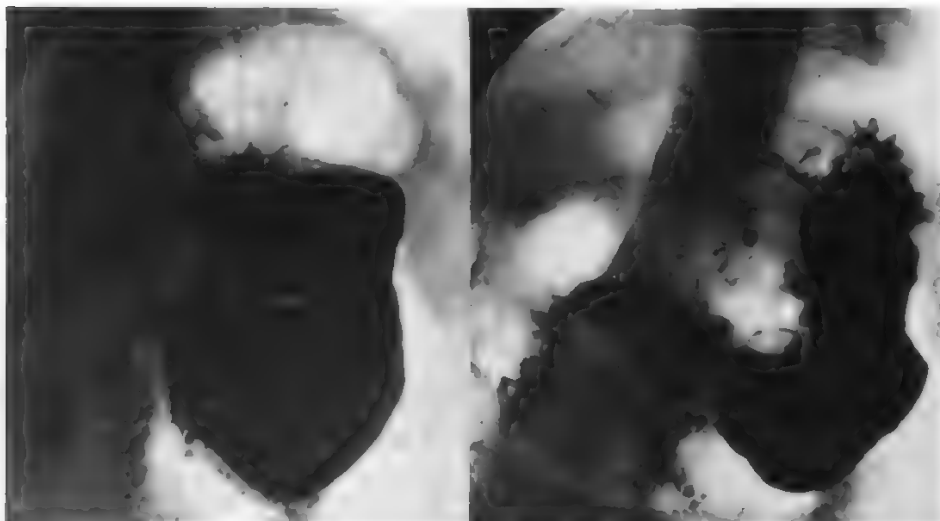



Fig. 29. *A sinistra*: volvolo gastrico cronico intermittente. *A destra*: lo stesso caso esaminato dopo alcune ore: eliminato il meteorismo colico, lo s. ha riacquistato la morfologia normale.

Digitized by Google

Diagnosi
Un volvolo acuto deve essere sospettato clinicamente in soggetti portatori di ernia iatale paraesofagea che sviluppino, improvvisamente, la drammatica sintomatologia sopra descritta, mentre il volvolo cronico viene diagnosticato, in genere, casualmente in un paziente giunto all'osservazione medica per dispepsia (fig. 29).

La radiologia fornisce, comunque, la diagnosi definitiva, dimostrando, in caso di volvolo acuto, distensione gastrica e una brusca interruzione della colonna di bario a livello dell'esofago distale; mentre, nel caso di volvolo mesenteroassiale, si evidenzierà la rotazione gastrica con la comparsa di 2 livelli idroaerei a livello del quadrante addominale superiore sinistro.

Terapia
Il volvolo acuto impone l'immediato intervento chirurgico; nel caso di volvolo cronico l'intervento, invece, è riservato solo ai pazienti fortemente sintomatici e nei quali si dimostri con certezza che la sintomatologia dipende sicuramente dal volvolo; peraltro, in questi casi, è spesso sufficiente un trattamento conservativo basato sulla decompressione gastrica.

CORPI ESTRANEI

Introduzione
Lo s. può, in determinate circostanze, trasformarsi in serbatoio delle più svariate sostanze che sono pervenute nella cavità gastrica attraverso una delle seguenti vie: 1) traumi penetranti (ad es., proiettili in caso di ferite da arma da fuoco); 2) interventi chirurgici addominali (ad es., ferri chirurgici, garze, dimenticati durante l'operazione); 3) l'esofago, per ingestione volontaria, come nei bambini, nei soggetti con turbe psichiatriche o nei soggetti normali allo scopo di ottenere determinati vantaggi (ad es., il ricovero ospedaliero per i carcerati, la licenza o l'esonero da mansioni indesiderate per i militari) o per ingestione involontaria, come, ad es., per cattive abitudini durante lo svolgimento del proprio lavoro (chiodi di tappezziere, tenuti tra le labbra per comodità); 4) il duodeno, come nel caso di parassiti intestinali o calcoli biliari che possono pervenire nello s. risalendo dal duodeno; 5) corpi estranei, infine, possono formarsi direttamente nello s. per agglomerazione progressiva di sostanze vegetali contenute nella dieta (fitobezoari) o di capelli ingeriti (tricobezoari), o, più raramente, di sali metallici assunti come farmaci (sali di bismuto, di alluminio, di magnesio). (V. BEZOAR).

Il destino dei corpi estranei dipende strettamente dalla loro natura e dalle loro dimensioni: gli oggetti di piccole dimensioni, se la forma è tale da consentire loro di superare con facilità il canale pilorico, che rappresenta il passaggio limitante alla loro ulteriore progressione, vengono rapidamente eliminati per via naturale. I parassiti vengono facilmente eliminati dallo s. con secrezione cloridropeptica normale, mentre possono permanere a lungo nello s. achilico. I corpi estranei di grosse dimensioni o in elevato numero, invece, restano nella cavità gastrica finché non si intervenga per eliminarli.

Clinica
I corpi estranei di forma arrotondata, anche se numerosi, possono restare a lungo asintomatici, in quanto non rappresentano un grave ostacolo al passaggio degli alimenti e hanno scarsa azione abrasiva nei confronti della mucosa gastrica. A volte possono dar luogo a una sintomatologia dispeptica, in genere di modesta gravità, costituita soprattutto da dolore o peso epigastrico, nausea e vomito episodici, ed essere casualmente diagnosticati nel corso di indagini diagnostiche effettuate per tali sintomi. I parassiti, invece, potranno causare, oltre a un'aspecifica sintomatologia digestiva, anche i sintomi sistemici dell'infestazione.

Molto più pericolosi sono, invece, i corpi estranei forniti di asperità, i quali possono facilmente ledere la mucosa gastrica, provocando erosioni e ulcere, o addirittura causare perforazione della parete gastrica con conseguente peritonite, più spesso saccata se la perforazione è di ridotte dimensioni e ha dato il tempo sufficiente al crearsi di una circoscrizione aderenziale. Fistole enterocutanee rappresentano, spesso, l'esito di tali peritoniti saccate da corpo estraneo. D'altro canto, va ricordato che anche i corpi estranei a superficie smussa, apparentemente non pericolosi, quando decubitano a lungo sulla mucosa gastrica possono essere causa di lesioni ulcerative con conseguente emorragia. Va ricordata, infine, la possibilità dello stabilirsi di un quadro di ostruzione pilorica.

Fig. 30. Corpo estraneo (moneta) nello s.: esame diretto.

Diagnosi
Molto spesso già l'anamnesi è sufficiente per fare diagnosi di corpo estraneo endogastrico. Nel paziente non collaborante, l'esame radiologico dell'addome senza mezzo di contrasto permette di evidenziare i corpi estranei radioopachi (oggetti metallici [fig. 30] o a elevato contenuto di calcio); negli altri casi sarà necessario il pasto opaco, che li metterà in evidenza come difetti di riempimento di forma caratteristica, in genere mobili. L'endoscopia digestiva superiore rappresenta la metodica diagnostica conclusiva in quanto, oltre a confermare la diagnosi, consente

Digitized by Google

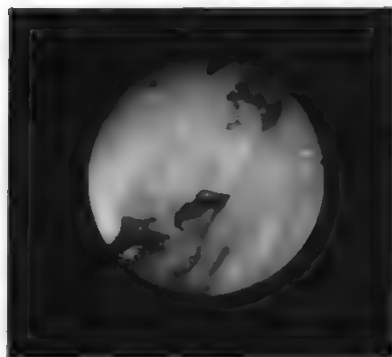



Fig. 31. Immagine endoscopica di fitobezoario del fondo gastrico. (*Osservazione Bianchi Porro*).

anche, se il corpo estraneo è di dimensioni sufficientemente piccole, la sua estrazione. L'esame, inoltre, nel dubbio radiologico di formazione vegetante, che può sussistere soprattutto in presenza di lesioni ulcerative da decubito, consente l'effettuazione di prelievi bioptici.

Terapia

Come già accennato, in presenza di corpi estranei che non possano essere eliminati per via naturale, quando le dimensioni e la forma lo permettano, il trattamento consiste nella loro estrazione perendoscopica, eventualmente dopo frantumazione mediante pinze da biopsia o ansa diatermica per polipectomia. Nei casi in cui ciò non sia possibile, è necessario ricorrere alla gastrotomia. Per favorire l'eliminazione naturale di oggetti acuminati e limitare nel contempo la possibilità che essi ledano la mucosa del tratto digestivo durante il loro passaggio, è consigliabile la somministrazione di farinacei che avvolgono l'oggetto, il cui tragitto verrà seguito radiologicamente.

Cenni sui bezoari

Con il termine *bezoar* viene indicato un particolare tipo di corpo estraneo, che si forma nel canale digestivo (quasi sempre a livello gastrico) per accumulo di sostanze alimentari o estranee ingerite dal soggetto (fig. 31).

Si distinguono classicamente 2 tipi di bezoari: i *fitobezoari*, ovvero agglomerati di sostanze vegetali e i *tricobezoari*, cioè agglomerati di capelli. Per la trattazione dell'argomento, v. BEZOAR (II, 2220).

GASTRITI

Classificazione

Nell'ambito delle patologie digestive superiori, le *gastriti* sono sempre state uno dei capitoli meno ben definiti; ciò in virtù del fatto che, in passato, il termine *gastrite* è stato utilizzato in modo improprio: dal clinico, per indicare qualsiasi tipo di sintomo riferibile al tratto gastroenterico superiore, dal radiologo per definire qualunque alterazione del quadro radiologico gastrico non ascrivibile a ulcera o neoplasia, dall'endoscopista, infine, per indicare alterazioni macroscopiche della mucosa gastrica, quali un apparente assottigliamento della mucosa stessa, eritema diffuso o localizzato, erosioni, emorragie sottomucose.

Oggi è ben definito che il termine *gastrite* debba essere riferito a lesioni infiammatorie della mucosa gastrica, diffuse o circoscritte, dimostrate o confermate mediante esame istologico.

Secondo le più recenti classificazioni, le gastriti vengono distinte in 3 categorie: erosive, non erosive e specifiche.

Nell'ambito delle *gastriti erosive* sono comprese la gastrite acuta emorragica (fig. 32), anche definita *gastrite erosiva da stress*, che rientra nel capitolo delle ulcere ed erosioni gastriche da stress (v. ULCERA GASTRODUODENALE) e la gastrite erosiva idiopatica meglio nota come gastrite varioliforme.

Il capitolo delle *gastriti non erosive* è essenzialmente rappresentato dalla gastrite cronica, caratterizzata, sul piano istopatologico, da 3 distinti stadi: gastrite cronica superficiale, gastrite atrofica, atrofia gastrica.

Nel capitolo delle *gastriti specifiche*, infine, sono comprese particolari forme di gastrite che riconoscono precisi moventi etiologici o sono caratterizzate da peculiari aspetti anatomopatologici: malattia di Ménétrier, gastrite eosinofila, iperplasia linfoide gastrica benigna o pseudolinfoma, gastrite granulomatosa, gastriti infettive, gastriti da agenti fisici.

Gastrite cronica erosiva idiopatica

Si tratta di un'affezione relativamente rara che rientra nel capitolo delle gastriti erosive in quanto è caratterizzata, dal punto di vista endoscopico, da erosioni multiple della mucosa gastrica, del diametro di pochi millimetri, spesso localizzate su piccole rilevatezze della mucosa stessa; vie-

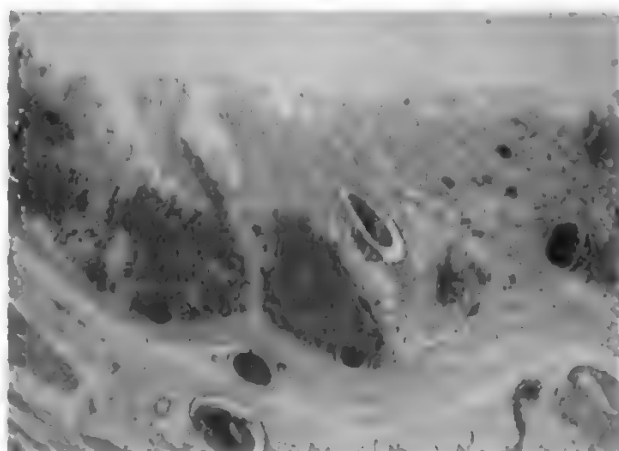
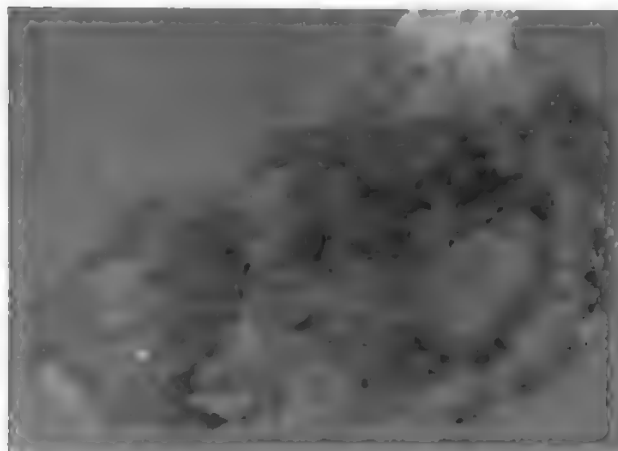



Fig. 32. Gastrite acuta a impronta emorragica. *A sinistra*: aspetto macroscopico; notare che si tratta di s. già sottoposto a resezione. *A destra*: quadro microscopico; sono ben visibili gli stravasi emorragici intramucosi. (*Da Giarelli, Melato e Antonutto*).

Digitized by Google

ne anche definita gastrite varioliforme o gastropatia cronica aftosa o papulosa.

Sebbene l'*etiopatogenesi* di tale affezione sia a tutt'oggi sconosciuta, l'ipotesi più accettata è quella di una genesi immunopatologica. Essa si basa sulle seguenti osservazioni: in primo luogo, la dimostrazione della presenza di un elevato numero di cellule produttrici di IgE nella lamina propria della mucosa di frammenti bioptici prelevati dalle lesioni; in secondo luogo, una frequente positività anamnestica per manifestazioni allergiche; e infine, la dimostrazione, in un'elevata percentuale di soggetti (fino al 50%), di elevati livelli sierici di IgE.

Questa patologia non possiede uno specifico *quadro clinico*; una grossa quota di tali pazienti, infatti, è del tutto asintomatica e, in questi casi, la diagnosi viene quindi posta casualmente nel corso di un'endoscopia digestiva superiore eseguita per altri motivi (ad es., un'anemia).

Una quota altrettanto consistente di pazienti presenta, invece, una sintomatologia aspecifica rappresentata da dolore in regione addominale superiore, anoressia, nausea e vomito, presente, in genere, da pochi mesi, più raramente persistente da anni.

Raramente il paziente giunge all'osservazione clinica per melena o ematemesi, perdita ematica gastrointestinale occulta e importante calo ponderale.

Per la *diagnosi*, il pasto opaco consente di evidenziare un'ipertrofia delle pliche del fondo e del corpo gastrici, ma raramente permette di visualizzare le erosioni mucose.

All'esame endoscopico si osservano pliche gastriche prominenti, più spesso in modo diffuso a livello di fondo, corpo ed antro, più raramente solo antrali. Sulle pliche si apprezzano piccole rilevatezze mucose (papule) che presentano al centro talvolta semplicemente una depressione (probabilmente cicatriziale), in altri casi un'erosione rotondeggiante circondata da un'alone eritematoso (afta). A seconda dei casi il quadro viene definito gastropatia papulosa o aftosa.

L'esame istologico di biopsie della lesione è assolutamente aspecifico, rivelando semplicemente la presenza di un infiltrato infiammatorio nella lamina propria, con prevalenza di linfociti e plasmacellule. La diagnosi differenziale, che in genere non pone problemi, è soprattutto con il linfoma gastrico o una localizzazione gastrica di morbo di Crohn.

Non esiste una *terapia* medica standardizzata per tale patologia. In letteratura, infatti, vengono riportate risposte favorevoli, cliniche ed endoscopiche, ai più svariati trattamenti: corticosteroidi, carbenossolone, disodiocromoglicato, antiacidi.

Anche per quanto concerne la storia naturale della malattia le possibilità sono svariate: in molti pazienti si assiste, per lungo tempo, a un alternarsi di remissioni e riesacerbazioni del quadro endoscopico, che spesso, tuttavia, non hanno alcun rapporto con l'andamento della sintomatologia; in altri casi si osserva la persistenza, immodificata, delle lesioni gastriche per anni. In altri pazienti, infine, si ha una remissione spontanea della malattia dopo pochi mesi dall'esordio.

Gastrite non erosiva idiopatica o gastrite cronica

Generalità

Rappresenta la forma più comune di gastrite interessando, a seconda dell'età, dal 10 al 50% della popolazione. Viene distinta, dal punto di vista istopatologico, in 3 forme: *gastrite cronica superficiale*, *gastrite cronica atrofica* e *atrofia gastrica*, le quali possono essere considerate come le fasi successive di un unico processo patologico che conduce, in ultima analisi, alla progressiva riduzione di numero delle cellule specializzate dell'epitelio ghiandolare gastrico (cellule parietali e principali). Viene anche distinta in gastrite antrale e gastrite fundica, a seconda delle zone di epitelio ghiandolare gastrico coinvolte; in realtà va detto che spesso entrambe le regioni gastriche sono contemporaneamente coinvolte, anche se la severità del processo infiammatorio può variare da zona a zona.

Anatomia patologica

Nella *gastrite cronica superficiale* la mucosa gastrica macroscopicamente appare edematosa e iperemica, diffusamente o ad aree circoscritte di mucosa, particolarmente lungo la piccola curvatura.

All'esame istologico si rileva un'infiltrazione di elementi linfoplasmacellulari nella lamina propria limitata alla metà superiore e in particolar modo in corrispondenza delle fossette gastriche; alterazioni morfologiche possono essere evidenziate a carico delle cellule mucose superficiali che assumono un aspetto cuboidale, con deplezione di muco e aumentata attività mitotica. Le ghiandole gastriche sono, tuttavia, normali.

Nella *gastrite atrofica* e nell'*atrofia gastrica*, all'esame macroscopico la mucosa appare spesso pallida e sottile, soprattutto a livello del fondo e del corpo, lasciando trasparire la sottostante rete vascolare sottomucosa. Talvolta, soprattutto a livello antrale, si possono osservare fini nodularità multiple. Assai spesso, tuttavia, la mucosa gastrica non presenta alterazioni macroscopiche apprezzabili.

All'esame istologico, nella gastrite atrofica si osserva, a livello corpofundico, una netta riduzione di numero delle ghiandole oxintiche, che vengono sostituite da ghiandole di tipo pilorico (metaplasia pseudopilorica), indistinguibili da quelle normalmente localizzate nelle regioni antrale o cardiale. A livello antrale, invece, si osserva un assottigliamento dello strato ghiandolare e alcune ghiandole possono apparire dilatate con aspetto di tipo cistico. In questa fase della malattia è ancora presente un cospicuo infiltrato infiammatorio esteso a tutta la lamina propria, anche in corrispondenza dello strato ghiandolare, e costituito prevalentemente da linfociti e plasmacellule. Un altro aspetto di questa fase è costituito dalla metaplasia intestinale, che consiste nella sostituzione del normale epitelio gastrico di superficie da parte di cellule di tipo intestinale (cellule caliciformi); tale fenomeno può interessare la mucosa in modo diffuso o circoscritto. Nella fase dell'atrofia gastrica, infine, si osserva la pressoché totale scomparsa delle ghiandole gastriche, con marcato assottigliamento della mucosa. L'infiltrazione infiammatoria è modesta o addirittura assente, la metaplasia intestinale o pseudopilorica più estesa. Nella tab. IV abbiamo schematizzato i diversi aspetti istologici delle tre forme di gastrite cronica.

Etiopatogenesi

L'etiopatogenesi della gastrite cronica non è nota; è tuttavia dimostrato che essa si associa a una ben definita serie di situazioni, quali: età avanzata, fattori dietetici e ambientali, ulcera gastrica, gastrectomia, anemia perniciosa essenziale, carcinoma gastrico, colonizzazione gastrica da *Campylobacter*.

TAB. IV. QUADRI ISTOLOGICI DELLA GASTRITE CRONICA NON EROSIVA ASPECIFICA

Tipo	Infiltrato infiammatorio	Ghiandole gastriche
Gastrite superficiale	Confinato alla metà superiore della lamina propria	Indenni
Gastrite atrofica	Esteso alla zona ghiandolare	Riduzione del numero
Atrofia gastrica	Minimo	Ridottissime o assenti

1. *Associazione gastrite-età avanzata.* – La frequenza della gastrite cronica aumenta con l'aumentare dell'età: infatti, per quanto concerne la forma superficiale, la prevalenza oscilla dal 30%, nei soggetti di età superiore ai 30 anni, a oltre il 50% nei soggetti al di là del 4° decennio. La forma atrofica si osserva più tardivamente: meno del 10% della popolazione sotto i 40 anni ne è colpito, mentre al di sopra del 5° decennio interessa circa il 50% della popolazione. L'aumento della prevalenza con l'aumentare dell'età non deve comunque indurre a considerare tale affezione come un processo fisiologico di «senescenza» della mucosa gastrica.

2. *Associazione gastrite-fattori alimentari e ambientali.* – È opinione comune che il fumo di sigaretta e vari fattori alimentari, tra cui, in particolare, l'alcol, siano degli importanti agenti etiologici della gastrite cronica. In realtà va detto che il loro ruolo causale è tutt'altro che dimostrato. Recenti studi hanno evidenziato una più elevata frequenza di gastrite cronica superficiale, soprattutto del corpo-fondo, nei forti bevitori (> 80 g di etanolo/*die*) e nei forti fumatori (> 20 sigarette/*die*) rispetto ai controlli: tuttavia questi risultati sono stati osservati in casistiche molto limitate e necessitano pertanto di ulteriori conferme.

3. *Associazione gastrite cronica-ulcera gastrica.* – Quasi invariabilmente le ulcere del corpo e dell'antro gastrico (ma non quelle prepiloriche) si associano a una gastrite cronica diffusa antrale.

Il quadro istologico è, in genere, quello di una gastrite superficiale o atrofica, spesso accompagnata da estesa metaplasia intestinale. Questo tipo di gastrite appare essere completamente indipendente dall'età e persiste, di solito, anche dopo la cicatrizzazione della lesione ulcerosa. Queste osservazioni hanno fatto ipotizzare che la patologia infiammatoria sia preesistente allo sviluppo dell'ulcera e che i meccanismi patogenetici siano gli stessi di quelli che stanno alla base della malattia peptica (v. ULCERA GASTRODUODENALE).

4. *Associazione gastrite cronica-gastrectomia.* – Dopo gastrectomia parziale per patologia non neoplastica è pressoché inevitabile lo sviluppo di gastrite cronica a carico della mucosa del residuo moncone gastrico. Il processo infiammatorio si instaura più rapidamente ed è di maggior severità dopo resezioni tipo Billroth II (v. sotto, col. 1365); le alterazioni sono di maggior intensità a livello della mucosa immediatamente preanastomotica.

La patogenesi di queste forme di gastrite non è chiara; due sono comunque i fattori principalmente imputati: 1) l'antrectomia e l'eventuale associata vagotomia, che comportano la ridotta o mancata secrezione di ormoni gastrointestinali (quali la gastrina) provvisti di un effetto trofico sulla mucosa corpofundica; 2) il costante reflusso enterogastrico conseguente all'eliminazione dello sfintere pilorico, con il suo potenziale effetto lesivo nei confronti della mucosa gastrica.

5. *Associazione gastrite cronica-anemia perniciosa.* – L'anemia perniciosa è una forma di anemia megaloblastica associata ad acloridria. Il malassorbimento di Vit. B_{12} alla base dell'anemia è conseguente a una riduzione della secrezione gastrica di fattore intrinseco e a una ridotta attività biologica dello stesso (v. sotto).

Dal punto di vista istologico, il quadro è quello di un'atrofia gastrica che interessa essenzialmente la mucosa fundica; la mucosa antrale è, invece, in genere risparmiata o mostra, tutt'al più, minimo infiltrato infiammatorio e aumento del numero delle cellule G dimostrabile con tecniche immunoistochimiche: in oltre l'80% di questi pazienti vi è, infatti, ipergastrinemia.

Caratteristica di questa malattia è una serie di alterazioni immunologiche che fanno ipotizzare una patogenesi autoimmunitaria. Esse sono rappresentate da: 1) autoanticorpi anti-cellule parietali gastriche, riscontrabili, con tecniche di immunofluorescenza indiretta, nel 90% circa dei pazienti; tali anticorpi sono evidenziabili solo nel 2% della popolazione generale al di sotto dei 20 anni e nel 16% dei soggetti di età superiore ai 60 anni; 2) anticorpi anti-fattore intrinseco di 2 tipi: *a*) anticorpi bloccanti in grado di legarsi al fattore intrinseco impedendo il suo legame con la Vit. B_{12}; essi sono riscontrabili nel siero del 65-75% dei pazienti; *b*) anticorpi bloccanti in grado di legarsi al complesso fattore intrinseco-Vit. B_{12} impedendone l'*uptake*: questi vengono riscontrati in circa 1/3 dei pazienti con anemia perniciosa; entrambi i tipi di anticorpi si ritrovano nella saliva e nel succo gastrico e sono responsabili della ridotta attività biologica del poco fattore intrinseco sintetizzato dallo s. di questi pazienti; 3) la frequente associazione tra anemia perniciosa e altre patologie autoimmunitarie, soprattutto tiroidee e corticosurrenali: tale associazione si estrinseca sia nella coesistenza delle due patologie, sia, soprattutto, nella presenza di autoanticorpi verso questi organi; infatti, circa il 50% dei pazienti con anemia perniciosa ha autoanticorpi antitiroide e il 30% dei pazienti con patologie tiroidee autoimmuni ha anticorpi antigastrici; 4) l'osservazione che un trattamento immunosoppressivo è in grado di migliorare, seppur temporaneamente, l'assorbimento della Vit. B_{12} e di aumentare la secrezione cloridropeptica e di fattore intrinseco.

Va infine ricordata l'esistenza di una familiarità per questa affezione, dimostrata dall'osservazione che il 15% circa dei familiari, sebbene asintomatico, ha un quadro di atrofia gastrica e, nel 20-30% dei casi, si riscontra nel siero di tali soggetti la presenza di autoanticorpi antigastrici.

6. *Associazione gastrite cronica-carcinoma gastrico.* – Il carcinoma dell'antro e del corpo è spesso associato a gastrite atrofica antrale e fundica con diffusa metaplasia intestinale. Da questa osservazione è derivata l'ipotesi che la gastrite cronica, associata a una estesa metaplasia intestinale, possa costituire una lesione precancerosa. Evidenze favorevoli in tal senso sono rappresentate da: *a*) l'osservazione che nelle nazioni a più elevata incidenza di carcinoma gastrico la prevalenza e la severità della gastrite cronica appaiono maggiori rispetto a quelle riscontrate nei paesi a bassa incidenza di carcinoma; *b*) i pazienti con anemia perniciosa hanno un rischio circa 3 volte superiore, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare un carcinoma gastrico; *c*) la gastroresezione per patologia gastrica benigna, soprattutto secondo Billroth II, rappresenta un preciso fattore di rischio per lo sviluppo di carcinoma gastrico (fig. 33). Evidenze sfavorevoli per tale associazione sono invece rappresentate dall'osservazione che la gastrite cronica antrale si accompagna pressoché sempre all'ulcera gastrica benigna del corpo e inoltre dalla constatazione che, talvolta, la mucosa circostante il carcinoma è priva di fatti infiammatori o ne presenta solo di minimi. L'attribuzione di un significato di stato precanceroso alla gastrite cronica costituisce un fatto di notevole rilevanza per gli eventuali programmi di sorveglianza endoscopica a lungo termine a cui dovrebbero essere sottoposti i pazienti con gastrite atrofica nel caso che questa ipotesi venga confermata. In mancanza di dati definitivi in tal senso, al momento attuale la sorveglianza a lungo termine (endoscopia + biopsie gastriche multiple ogni 12-24 mesi) è indicata solo nei pazienti con anemia perniciosa e nei gastroresecati da oltre 10 anni per patologia gastrica benigna.

7. *Gastrite cronica e Campylobacter pyloridis.* – Un nuovo elemento emerso del tutto recentemente nel complesso problema dell'etiopatogenesi della gastrite cronica è rappresentato da un microrganismo spiraliforme, descritto per la prima volta da Marshall nel 1983 e definito come *Campylobacter pyloridis*, presente sulla superficie

Fig. 33. Adenocarcinoma gastrico del moncone in gastroresecato. (*Da Giarelli, Melato e Antonutto*).

dell'epitelio gastrico, subito al di sotto dello strato di muco. Molti studi hanno recentemente dimostrato una elevata incidenza (80-90%) di colture positive per *Campylobacter* da biopsie antrali di soggetti con ulcera gastrica, duodenale e dispepsia non ulcerosa, mentre una positività significativamente inferiore (30%) si riscontra nei controlli sani. Ma la cosa più interessante rilevata è che quando le biopsie antrali sono positive per *Campylobacter*, sono sempre riscontrabili, dal punto di vista istologico, alterazioni infiammatorie a carico della mucosa gastrica (costituite da infiltrazione infiammatoria, soprattutto polimorfonucleata, nella lamina propria, e talvolta anche intraepiteliale).

Inoltre è stato osservato che l'eradicazione del microrganismo, ottenibile mediante trattamento con amoxicillina o bismuto colloidale, si accompagna a un miglioramento del quadro istologico gastrico. Tutti questi elementi fanno ipotizzare che il *Campylobacter pyloridis* possa rivestire un ruolo causale nella patogenesi della gastrite; al momento attuale tuttavia, esso non è stato ancora sufficientemente provato.

Classificazione della gastrite cronica atrofica

Nel 1973, Strickland e Mackay hanno proposto una classificazione della gastrite cronica atrofica in 2 tipi, A e B, sulla base di differenze etiologiche, epidemiologiche, istopatologiche e cliniche. Il tipo A è anche detto *ipergastrinemico*, in quanto caratterizzato da aumentati livelli di gastrinemia, mentre il tipo B è detto *normo-* o *ipogastrinemico*. Gli elementi differenziali delle due forme sono riportati nella tab. V.

TAB. V. CLASSIFICAZIONE DI STRICKLAND E MACKAY DELLA GASTRITE CRONICA ATROFICA

Caratteristiche	Tipo A	Tipo B
Frequenza	75%	25%
Distribuzione	Diffusa al corpo-fondo	Multifocale
Interessamento antrale	Occasionale	Costante
Gastrinemia	Aumentata	Normale o ridotta
Autoanticorpi anti-cellule parietali	Positivi	Negativi
Autoanticorpi anti-fattore intrinseco	Occasionalmente positivi	Negativi
Secrezione acida	Anacidità o ipoacidità	Ipoacidità
Probabile etiopatogenesi	Immunitaria	?

Sintomatologia

La gastrite cronica, nella grande maggioranza dei casi, è asintomatica, in particolare quando si associa ad anemia perniciosa. Una quota di pazienti, soprattutto quelli con gastrite antrale, può riferire una sintomatologia di tipo dispeptico, caratterizzata essenzialmente da peso o dolore epigastrico postprandiale, nausea, vomito, borborigmi, eruttazioni, alitosi.

Tuttavia, un sicuro rapporto causa-effetto tra gastrite cronica e la suddetta sintomatologia è piuttosto incerto, dal momento che non esiste alcuna relazione tra gravità dei sintomi e severità delle lesioni anatomiche; inoltre, un quadro istologico di atrofia gastrica può essere osservato in pazienti totalmente asintomatici e, all'opposto, una sintomatologia rilevante può associarsi a quadri istologici di modesta severità. Assai raramente una gastrite cronica può manifestarsi con anemia da sanguinamento occulto, legato, in tal caso, a una patologia gastrica erosiva acuta.

Come conseguenza dell'acloridria si può realizzare una sovraccrescita batterica nell'intestino tenue e quindi instaurarsi il quadro clinico di questa sindrome (V. MALASSORBIMENTO, SINDROME DA).

Diagnosi

Come già detto, la diagnosi di gastrite cronica è esclusivamente istologica, la radiologia e l'endoscopia sono di limitata utilità; il pasto opaco, infatti, in caso di atrofia gastrica fundica potrà evidenziare una scarsità di pliche mucose a livello del fondo e del corpo dello s.; l'esame gastroscopico consente di sospettare una gastrite atrofica allorquando la mucosa corpofundica appare pallida, sottile, e lascia trasparire i vasi della sottomucosa, fornendo un quadro che ricorda quello riscontrabile normalmente nel colon. Tale aspetto, tuttavia, si osserva in non più dell'1-2% delle gastroscopie ed è pertanto piuttosto raro se paragonato alla reale frequenza di tale patologia, che, tra i pazienti sottoposti a endoscopia digestiva superiore, si avvicina probabilmente al 10%. Anche in questi casi, comunque, è sempre necessaria la conferma istologica. Talora si notano all'endoscopia delle «escrescenze» multiple della mucosa che istologicamente si rivelano dei polipi iperplastici.

Digitized by Google

L'acidometria è utile per confermare la diagnosi: nella gastrite atrofica di tipo A la secrezione acida basale e stimolata massimalmente da pentagastrina è marcatamente ridotta o, addirittura, si può avere totale anacidità. Nella gastrite atrofica di tipo B si ha invece solo iposecrezione acida. I livelli sierici di gastrina sono aumentati nella gastrite fundica in quanto le cellule G antrali sono risparmiate e sono anzi marcatamente stimolate dalla ipo- o anacidità. Nella gastrite antrale i livelli gastrinemici sono normali o ridotti. La determinazione dei livelli ematici di pepsinogeno I è di utilità diagnostica: infatti, in caso di gastrite atrofica severa del fondo, tali livelli sono sempre inferiori al limite inferiore di 20 ng/ml.

Terapia

Non esiste un trattamento specifico della gastrite cronica. La sintomatologia soggettiva, quando presente, viene trattata con farmaci sintomatici, quali antiacidi o farmaci stimolanti la motilità gastrica a seconda dei casi. Se è presente anemia sideropenica è indicata una terapia marziale per via parenterale e, in caso di anemia megaloblastica, la somministrazione parenterale di Vit. B_{12}.

Gastriti specifiche

Malattia di Ménétrier

Si tratta di una rara affezione a *etiopatogenesi* sconosciuta caratterizzata da un marcato aumento di spessore e di altezza delle pliche mucose gastriche del fondo e del corpo. È anche definita *gastrite ipertrofica gigante*; tuttavia, il termine di *gastrite* in tal caso è un po' fuorviante in quanto i fenomeni di tipo infiammatorio non rappresentano l'alterazione preminente di tale patologia, tanto che, anche quando sono presenti, sono di modesta entità.

La malattia colpisce esclusivamente l'età adulta, in genere tra il 3° e il 6° decennio, e con maggiore frequenza il sesso maschile.

Dal punto di vista *anatomopatologico*, macroscopicamente le pliche mucose del fondo e del corpo gastrico appaiono voluminose, con un aspetto tortuoso, cerebriforme, la mucosa intensamente edematosa, di color rosso-sangue, talvolta cosparsa di erosioni multiple e petecchie emorragiche (fig. 34). Più frequentemente tali alterazioni interessano il fondo e il corpo dello s., soprattutto lungo la grande curvatura, più raramente si estendono all'antro.

All'esame istologico, la caratteristica preminente della malattia è rappresentata dall'allungamento e dalla tortuosità delle ghiandole gastriche, che assumono una conformazione cistica. Tali cisti possono superare la *muscularis mucosae* estendendosi nella sottomucosa. L'epitelio di rivestimento delle cisti è in genere costituito unicamente da cellule mucipare, ma talvolta possono essere presenti anche cellule parietali e principali. È spesso presente, inoltre, metaplasia intestinale, con cellule caliciformi che sostituiscono le normali cellule mucipare. Nella lamina propria della mucosa si osserva talvolta un modesto infiltrato infiammatorio rotondocellulare.

I *sintomi* più comuni sono rappresentati da dolore epigastrico, generalmente postprandiale, anoressia, nausea, vomito e calo ponderale. In alcuni pazienti la prima manifestazione clinica può essere costituita da edemi periferici, presenti peraltro piuttosto frequentemente, e conseguenza di un'ipoprotidemia da proteinodispersione gastrica (v. anche: GASTROENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI). Raramente si possono osservare episodi emorragici (ematemesi, melena).

L'obiettività clinica è del tutto aspecifica. I dati di laboratorio possono evidenziare anemia sideropenica, ipoalbuminemia (riscontrabile in circa i 3/4 dei casi), positività della ricerca del sangue occulto nelle feci. La *diagnosi* è comunque radiologica e soprattutto endoscopica.

Il pasto opaco metterà in evidenza un marcato ispessimento e disordine plicale a livello di fondo e corpo gastrici, con risparmio dell'antro. Il disegno plicale così scompaginato può dare l'impressione della presenza di multiple e grossolane immagini di plus radiologico. Il tono e la peristalsi gastrici appaiono peraltro conservati.

L'esame endoscopico mette in evidenza pliche mucose assai circonvolute, di aspetto polipoide, intensamente edematose ed eritematose, ma con mucosa soffice al toccamento, facilmente sollevabile a cono (per il quadro endoscopico v. GASTRITI, fig. 2, *C*). Le biopsie prelevate con le normali pinze bioptiche perendoscopiche raramente risultano diagnostiche per malattia di Ménétrier e ciò a causa della superficialità del prelievo così ottenuto, non sufficiente per documentare la patognomonica dilatazione cistica delle ghiandole.

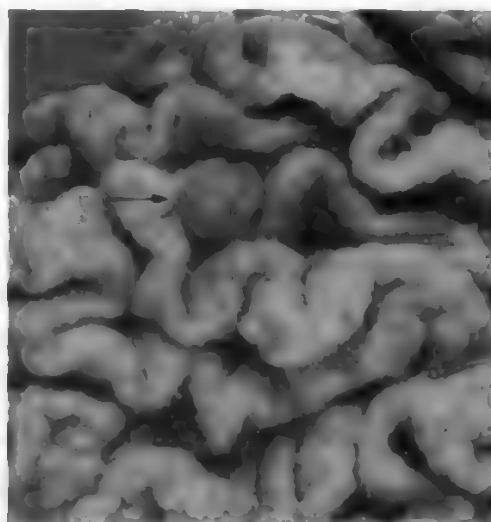
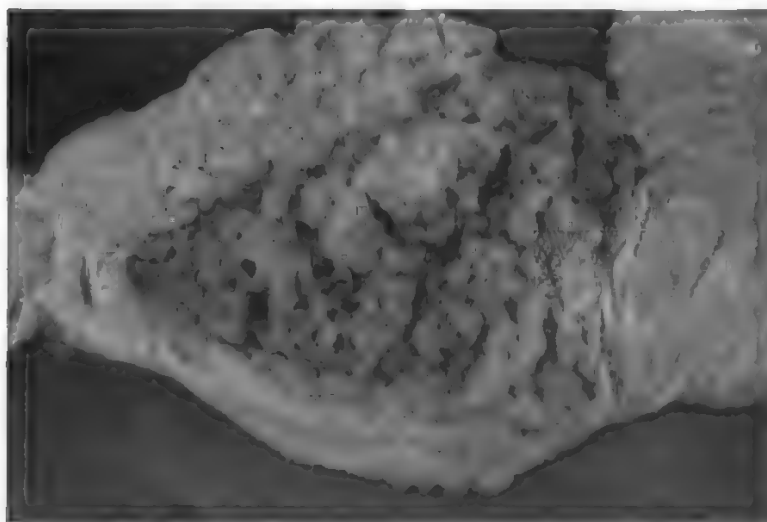



Fig. 34. Malattia di Ménétrier. *A sinistra*: evidente l'iperplasia delle pliche della mucosa. *A destra*: aspetto della mucosa gastrica che richiama le circonvoluzioni cerebrali. La *freccia* indica la presenza di un polipo adenomatoso. (*Da Giarelli, Melato e Antonutto*).

Digitized by Google

L'esame del succo gastrico può fornire utili elementi diagnostici: si può infatti dimostrare in tutti i pazienti un aumento del contenuto proteico. La secrezione acida gastrica, basale e stimolata, è marcatamente ridotta o addirittura assente nei 3/4 dei casi. La diagnosi differenziale deve essere posta con il linfoma e il carcinoma gastrico e anche con la sindrome di Zollinger-Ellison la quale può talora associarsi a gigantismo plicale. In quest'ultimo caso, tuttavia, lo studio della secrezione acida gastrica e la determinazione della gastrinemia consentono facilmente di dirimere il dubbio diagnostico.

Quando la diagnosi differenziale con una delle suddette infiltrazioni gastriche maligne è incerta, soprattutto in presenza di un quadro clinico severo, con notevole calo ponderale, può rendersi necessaria l'esecuzione di una macrobiopsia gastrica con ansa o anche di una laparotomia con prelievo bioptico a tutto spessore.

I pazienti che presentano contemporaneamente lesioni mucose gastriche (erosioni, ulcere) traggono in genere notevole beneficio sintomatico da un *trattamento medico antiulcera*. Nei casi con grave ipoprotidemia può rendersi necessaria la periodica infusione e. v. di albumina, mentre nei casi più lievi è generalmente sufficiente una dieta iperproteica. I pazienti con sintomatologia modesta e minima ipoprotidemia non necessitano di alcun trattamento specifico.

La gastrectomia parziale o totale deve essere riservata esclusivamente ai casi caratterizzati da sintomatologia dolorosa non altrimenti controllabile e grave ipoprotidemia di problematico compenso, oppure ai casi in cui non sia possibile escludere un processo neoplastico.

Per quanto concerne l'evoluzione della malattia, essa può andare incontro a remissione spontanea, dar luogo a una gastrite atrofica, oppure persistere immodificata nel tempo. Non esistono a tutt'oggi sicure evidenze di un aumentato rischio di carcinoma gastrico nei pazienti con malattia di Ménétrier.

Gastrite eosinofila

Costituisce la localizzazione gastrica di un'affezione che può interessare l'intestino tenue isolatamente o in associazione con lo s. e viene pertanto meglio definita con il termine di gastroenterite eosinofila (v. anche: INTESTINO TENUE E CRASSO, *infiammazioni* [VII, 2286]). È caratterizzata da una massiccia infiltrazione di leucociti eosinofili nella parete intestinale e gastrica e da una eosinofilia periferica. Si tratta di un'affezione che predilige l'età giovane-adulta, manifestandosi con la massima frequenza tra il 2° e il 4° decennio di vita.

L'*etiopatogenesi* della malattia non è ben chiara: tuttavia una serie di evidenze suggerisce che la malattia riconosca una genesi allergica o immunopatologica.

Esse includono: 1) la dimostrazione di una marcata eosinofilia nel sangue periferico della quasi totalità dei pazienti; 2) la dimostrazione di un'infiltrazione di leucociti eosinofili nella parete di una porzione del tratto gastroenterico; 3) un'elevata frequenza, in questi pazienti, di malattie di tipo allergico, quali rinite stagionale, asma, orticaria, eczema; 4) la dimostrazione che alimenti specifici sono spesso in grado di precipitare la sintomatologia gastroenterica; 5) la documentazione di un rapido miglioramento della sintomatologia con terapia steroidea; 6) l'evidenziazione di una positività ai test epicutanei per l'allergene alimentare scatenante la sintomatologia, nei casi in cui esso sia identificabile.

Va tuttavia precisato che un'allergia alimentare è sicuramente responsabile delle manifestazioni cliniche ed ematochimiche solo in un limitato numero di pazienti; in questi casi, infatti, si può dimostrare lo sviluppo della sintomatologia addominale (dolori addominali, diarrea) e sistemica (tachicardia) e delle alterazioni dei parametri di laboratorio (leucocitosi, aumento delle IgE) dopo 1 o 2 h dall'ingestione dell'alimento incriminato. Al contrario, in una consistente quota di pazienti non si riesce a identificare un alimento scatenante e tali pazienti non hanno alcun vantaggio clinico dall'instaurare una dieta a esclusione.

A seconda che siano prevalentemente interessate dall'infiltrazione eosinofila la mucosa, la muscolare e la sierosa, si distinguono *diversi quadri clinici e anatomopatologici*.

1. *Gastroenterite eosinofila con interessamento prevalentemente mucoso*. – Questo gruppo di pazienti riferisce per lo più una sintomatologia rappresentata da nausea, vomito, dolore addominale e dorsale, spesso esacerbata dall'ingestione di specifici alimenti. È frequente (nel 50% dei casi circa) un'anamnesi positiva per malattie allergiche, in particolare asma o rinite allergica.

L'esame obiettivo può rilevare la presenza di eczema atopico, orticaria o edema agli arti inferiori. Gli esami di laboratorio evidenziano, in genere, anemia sideropenica, oltre, ovviamente, a una marcata eosinofilia; talvolta si osservano ipoalbuminemia e riduzione dei livelli sierici di IgG, IgA ed IgM come conseguenza di una proteinodispersione intestinale.

I test di assorbimento intestinale sono frequentemente anormali: in particolare si ha spesso una moderata steatorrea e un ridotto assorbimento di xiloso. Lo studio radiologico dell'intestino tenue può risultare nella norma oppure mostrare alterazioni aspecifiche, quali edema e aspetto nodulare delle pliche.

La biopsia digiunale mette in evidenza la caratteristica infiltrazione eosinofila che può variare da una modesta infiltrazione a un'infiltrazione massiva che si accompagna a severe alterazioni dell'epitelio con appiattimento dei villi. Va precisato che le lesioni possono essere circoscritte e pertanto, frequentemente, sono necessarie biopsie intestinali multiple per dimostrarle.

Manifestazioni cliniche inusuali della malattia sono rappresentate da linfoadenopatia cervicale o mesenterica, epatomegalia, coinvolgimento ileale e colico, esofagite eosinofila, cistite eosinofila, versamento pleurico, prostatite.

La diagnosi viene posta sulla base dei seguenti criteri: 1) dimostrazione di un'eosinofilia periferica; 2) presenza di sintomi gastrointestinali; 3) anormalità della biopsia digiunale con infiltrazione eosinofila. La diagnosi differenziale deve essere posta soprattutto con celiachia, linfoma intestinale, morbo di Crohn, connettiviti (soprattutto poliarterite nodosa), linfangettasia intestinale.

Nelle forme in cui sia identificabile un preciso rapporto tra ingestione di determinati alimenti e scatenamento della sintomatologia è giustificato intraprendere, come prima modalità di trattamento medico, una dieta a esclusione. Nei pazienti che non rispondono o in coloro nei quali non sia attuabile tale terapia, viene intrapreso un trattamento steroideo. Cicli a breve termine (della durata di 10 giorni) di prednisone alla dose di 20-30 mg/*die* vanno instaurati in occasione delle esacerbazioni cliniche. La maggior parte dei pazienti diviene rapidamente asintomatica e non necessita di terapia di mantenimento.

2. *Gastroenterite eosinofila con interessamento prevalentemente muscolare*. – Nei pazienti di questo gruppo si osserva un marcato ispessimento con rigidità della parete gastrica, e talora anche di quella intestinale, con sintomi di ostruzione pilorica e/o intestinale. Più precisamente, in tutti i pazienti si ha un interessamento gastrico, usualmente confinato all'antro e al piloro, e nel 30% dei casi a esso si associa un interessamento dell'intestino tenue. Dal punto di vista clinico, i pazienti riferiscono in genere nausea, vomito, dolori addominali di tipo crampiforme. Circa il 40% di essi ha un'anamnesi positiva per malattie allergiche; una percentuale ancora più ridotta riferisce aspecifiche intolleranze alimentari.

L'eosinofilia periferica è pressoché sempre presente. Raramente si osservano anemia sideropenica e positività della ricerca del sangue occulto nelle feci. Il quadro radiologico gastrico può simulare quello di un processo infiltrativo con deformazione e restringimento dell'antro o multipli difetti di riempimento di tipo

similpolipoide. In caso di interessamento intestinale, radiologicamente esso si manifesta con immagini di tipo stenotico. La diagnosi differenziale include il linfoma e il carcinoma gastrico, il morbo di Crohn, la poliarterite nodosa.

La diagnosi viene confermata dalla biopsia gastrica o intestinale a tutto spessore che dimostra un'infiltrazione di leucociti eosinofili nella sottomucosa estendentesi attraverso la muscolare fino alla sierosa.

Il trattamento della malattia limitata all'antro gastrico è usualmente chirurgico ed è rappresentato dalla gastrectomia parziale. Nelle forme a localizzazione gastrica e intestinale è indicato inizialmente un trattamento con steroidi, continuativo o intermittente.

3. *Gastroenterite eosinofila con interessamento prevalentemente sieroso.* – I pazienti di questo gruppo sviluppano classicamente ascite e la diagnosi viene sospettata per la presenza nel liquido, prelevato mediante paracentesi esplorativa, di un elevato numero di eosinofili (la cui percentuale è compresa tra il 15 e il 95%). Questa forma è molto rara: infatti, a tutt'oggi, ne sono state descritte poche decine di casi, con netta predilezione per il sesso femminile.

Alla laparotomia esplorativa si rileva, in genere, interessamento della sierosa, sia gastrica che dell'intestino tenue.

Granuloma eosinofilo

Si tratta di un'entità patologica ben distinta dalla gastrite eosinofila in quanto non è mai associata a eosinofilia nel sangue periferico e appare macroscopicamente come una lesione polipoide singola localizzata nell'antro gastrico. Viene anche definito polipo infiammatorio fibroso facendo riferimento alle sue caratteristiche istologiche; la lesione, infatti, che ha sede nella sottomucosa, risulta costituita da un ammasso di leucociti eosinofili contenuti in uno stroma vascolare e di tessuto fibroso.

L'affezione è, in genere, asintomatica; quando è clinicamente manifesta, dà luogo a sintomi di ostruzione pilorica o di ulcera gastrica (si può infatti avere ulcerazione della superficie).

L'etiopatogenesi dell'affezione è sconosciuta. La diagnosi è difficile in quanto le biopsie perendoscopiche sono troppo superficiali per evidenziare la lesione sottomucosa, e viene pertanto posta sul pezzo di resezione chirurgica.

Gastriti granulomatose

Con questo termine viene definita una serie di patologie gastriche caratterizzate, dal punto di vista istopatologico, dalla presenza di lesioni granulomatose nella mucosa gastrica.

Rientrano pertanto in questo capitolo il *morbo di Crohn gastrico*, la *tbc gastrica*, la *sarcoidosi gastrica* e la *gastrite luetica*.

Morbo di Crohn gastrico

Una localizzazione gastroduodenale nei pazienti affetti da *morbo di Crohn* (v. anche: ENTERITE REGIONALE [V, 2168]) è tutt'altro che frequente, osservandosi in non più del 5% dei casi. L'interessamento è, in genere, limitato all'antro e al piloro e frequentemente si associa a una localizzazione duodenale nell'ambito di una malattia ileale e/o colica; è invece molto raro un morbo di Crohn a localizzazione esclusivamente gastrica.

Frequentemente le lesioni gastriche sono silenti e vengono diagnosticate nel corso degli accertamenti radiologici ed endoscopici effettuati per valutare l'estensione della malattia.

Quando è sintomatico, il morbo di Crohn gastrico si manifesta con una sintomatologia di tipo similulceroso o da ritardato svuotamento gastrico nel caso in cui le lesioni assumano carattere stenosante. All'esame radiologico dello s. si osserva, in genere, una deformazione antrale, spesso con restringimento del lume estendentesi anche al lume duodenale.

L'endoscopia mette in evidenza, oltre alla deformazione parietale, le caratteristiche lesioni mucose, consistenti in ulcere aftoidi o serpiginose e in un'irregolarità della mucosa che assume talvolta il tipico aspetto ad acciottolato. Le biopsie perendoscopiche consentono di evidenziare i granulomi mucosi in non più dei 2/3 dei pazienti. La diagnosi, tuttavia, è in genere facile data la coesistenza di interessamento intestinale.

Problemi diagnostici si possono avere in quei rari casi in cui la malattia esordisca con una localizzazione esclusivamente gastrica; in questi casi la diagnosi differenziale deve essere posta con altre gastriti granulomatose (tbc, sarcoidosi) e lesioni infiltrative maligne.

Il trattamento è quello della malattia di base. Nei casi in cui il paziente riferisce una sintomatologia dolorosa similulcerosa è spesso utile una terapia medica antiulcera.

V. anche: ENTERITE REGIONALE (V, 2168); INTESTINO TENUE E CRASSO (VII, 2295).

Sarcoidosi gastrica

Un interessamento del tratto gastroenterico in corso di *sarcoidosi* è un'evenienza decisamente rara; tuttavia, nei casi in cui ciò si verifica, la localizzazione è pressoché sempre gastrica. La malattia può dar luogo a deformazione antrale e pilorica e in tal caso manifestarsi clinicamente con sintomi di ostruzione pilorica, oppure con ulcera gastrica solitaria e in questo caso dar luogo a una sintomatologia dolorosa similulcerosa. Talvolta, tuttavia, le lesioni gastriche possono essere del tutto silenti.

La diagnosi va ovviamente sospettata sulla base del riscontro, all'esame istologico delle suddette lesioni gastriche, di fenomeni infiammatori della mucosa a carattere granulomatoso in pazienti affetti da sarcoidosi disseminata.

La terapia è, ovviamente, quella della malattia di base (v. anche: SARCOIDOSI [XIII, 2028]).

Tubercolosi gastrica

Raramente lo s. è interessato da una *tbc gastrointestinale.* Nella quasi totalità dei casi la localizzazione digestiva è esclusivamente enterica; nei rari casi in cui si verifica un interessamento gastrico, le manifestazioni cliniche sono del tutto sovrapponibili a quelle già descritte per il morbo di Crohn gastrico; così pure l'aspetto radiologico e parzialmente quello endoscopico.

La diagnosi si basa sulla dimostrazione dei caratteristici granulomi con necrosi caseosa nelle biopsie delle lesioni (fig. 35), o nel riscontro, molto difficile, di bacilli acido-resistenti.

Il trattamento è, ovviamente, medico; i farmaci antitubercolari di scelta sono l'isoniazide e l'etambutolo. Nei casi in cui la diagnosi di tbc gastrica sia fortemente sospettata ma non si riesca a confermarla, è giustificato comunque instaurare, secondo il criterio *ex adiuvantibus*, un ciclo di terapia antitubercolare.

Gastrite luetica

Un interessamento gastrico si può avere in corso di *lue* sia secondaria che terziaria. Il quadro macroscopico può essere vario: erosioni gastriche multiple, ulcera gastrica, ispessimento delle pliche mucose, deformità parietali di vario tipo.

Anche la sintomatologia può essere proteiforme: da una sintomatologia dolorosa addominale similulcerosa a

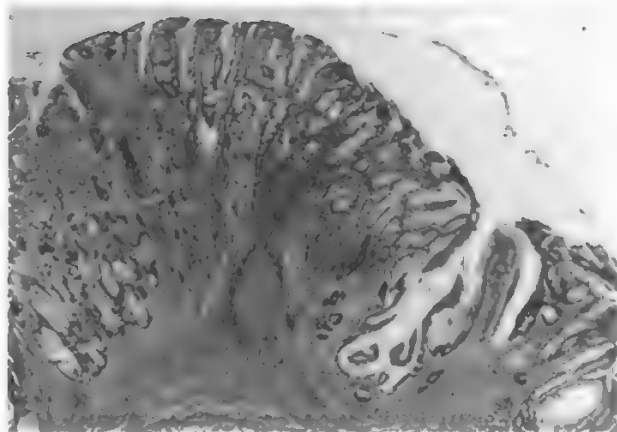



Fig. 35. Tbc dello s. Il preparato mostra una certa iperplasia del sistema delle fossette e delle ghiandole gastriche in corrispondenza di una zona della mucosa nello spessore della quale si trova un piccolo granuloma specifico. Colorazione ematossilina-eosina. (*Osservazione M. Aloisi*).

una sintomatologia da ostruzione pilorica che può far sospettare un processo neoplastico.

La diagnosi si basa sulla dimostrazione del *Treponema pallidum* nelle lesioni gastriche (esso può essere evidenziato nelle biopsie perendoscopiche mediante tecniche di impregnazione argentica), dal momento che l'istologia delle lesioni è aspecifica, sulla sierologia positiva per la lue (v. SIFILIDE) e sulla dimostrazione di una regressione delle lesioni dopo adeguata terapia antibiotica.

Gastrite flemmonosa ed enfisematosa

La gastrite flemmonosa ed enfisematosa è un'affezione estremamente rara; in letteratura, infatti, sono riportate poche decine di casi. Si tratta di un'infezione batterica a carattere suppurativo della sottomucosa gastrica che da un lato si estende sino alla sierosa e dall'altro causa scollamento e necrosi della sovrastante mucosa. In oltre la metà dei casi è stato identificato quale agente responsabile lo streptococco emolitico, ma, presumibilmente, molti altri batteri possono determinarla.

Nella variante enfisematosa (ancora più rara), così definita in quanto si formano delle bolle gassose nella sottomucosa, l'agente causale è il *Clostridium welchii*.

La malattia si presenta clinicamente in modo drammatico con sintomi, segni e dati di laboratorio di addome acuto. Un elemento diagnostico specifico, quando presente, è rappresentato dal vomito di materiale purulento.

La terapia è al contempo medica e chirurgica. Va infatti immediatamente instaurato un trattamento antibiotico ad ampio spettro come per una sepsi a etiologia ignota e il paziente va avviato il più rapidamente possibile a un intervento di gastroresezione parziale o totale a seconda dell'estensione delle lesioni.

Gastriti micotiche

La *Candida albicans* viene frequentemente isolata da lesioni ulcerose gastriche, soprattutto in soggetti immunodepressi. Può venire facilmente isolata dagli s. operati e da lesioni ulcerative nel contesto di un'ernia iatale in soggetti immunocompetenti.

Trattandosi di un comune opportunista è difficile dire se il fungo sia responsabile *ex novo* delle lesioni mucose, oppure ne ritardi semplicemente la guarigione, ovvero ancora colonizzi semplicemente le lesioni stesse non alterandone il naturale decorso.

Benché siano stati riportati casi di ulcere gastriche colonizzate da *Candida* cicatrizzate dopo trattamento antifungino, al momento attuale un trattamento antimicotico (con nistatina o ketoconazolo) associato alla classica terapia antiulcera è giustificato solo nei pazienti immunodepressi con evidenza di infezione da *Candida albicans*.

Ricordiamo che l'esofagite da *Candida* è una delle infezioni opportunistiche più frequenti nei soggetti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita (v.), cui talora si associa la gastrite da *Candida*.

Nell'*istoplasmosi* disseminata vi può essere, eccezionalmente, interessamento gastrico. Esso si estrinseca sotto forma di una plica mucosa gigante a livello del fondo gastrico con mucosa ulcerata ed erosa sì da simulare una neoformazione. La manifestazione clinica più comune è costituita dal sanguinamento.

La diagnosi è istologica e si basa sulla dimostrazione di granulomi non caseosi e l'evidenziazione dei miceti mediante impregnazione argentica. Il trattamento medico antimicotico con anfotericina B non è in genere risolutivo e si rende pertanto necessaria la terapia chirurgica.

Un interessamento gastrico si può avere anche in corso di *mucormicosi*, un'affezione causata da funghi appartenenti al genere *Mucor*. Questi miceti sono abitualmente presenti come saprofiti e divengono patogeni solo nei pazienti immunodepressi.

La lesione tipica è un'ulcera profonda che va incontro a sanguinamento o a perforazione, con margini duri e nerastri. I vasi alla base del cratere ulceroso sono trombizzati e contengono abbondanti ife indivise. L'occlusione vascolare non consente ai farmaci di raggiungere il focolaio d'infezione; per tale motivo gli antimicotici sono, in genere, inefficaci e la maggior parte dei casi, anche per il contemporaneo interessamento polmonare e del S.N.C., è letale. Se diagnosticata in tempo, la patologia gastrica va trattata chirurgicamente.

Gastriti virali

Con relativa frequenza possono essere osservate, in biopsie gastriche perendoscopiche prelevate da lesioni erosive o ulcerative gastriche di soggetti immunodepressi, cellule con le tipiche inclusioni virali intranucleari, o allestite culture positive per citomegalovirus o herpesvirus. Al momento attuale, tuttavia, in mancanza di un'efficace terapia medica per tali infezioni, non è dato di sapere se questi virus siano responsabili delle lesioni gastriche osservate oppure rappresentino un reperto casuale in corso di malattia da citomegalovirus o herpesvirus disseminata.

Gastriti parassitarie

L'*anisachiasi gastrica* (v. ANISACHIASI [I, 2392]) rappresenta la più frequente forma di gastrite da parassiti. È causata da un nematode ascariforme della lunghezza di 2-3,5 cm. L'infezione viene contratta ingerendo pesce crudo o poco cotto ed è pertanto piuttosto diffusa in Giappone date le abitudini alimentari di quella popolazione. La fase acuta della malattia si manifesta con violento dolore epigastrico che insorge bruscamente a 4-6 h dall'ingestione del pesce contaminato. Il pasto opaco evidenzia un difetto di riempimento a morfologia allungata localizzato usualmente al livello antrale, che corrisponde al parassita parzialmente annidato nella mucosa. L'endoscopia, che ne consente, in una certa percentuale di casi, l'asportazione, evidenzia la larva annidata nella mucosa e che sporge per la sua gran parte nel lume gastrico. L'area di mucosa sede dell'annidamento appare edematosa e iperemica.

Se non asportato per via endoscopica, il parassita permane a livello antrale per alcune settimane, dando luogo

Digitized by Google

spesso a una reazione granulomatosa, e andando poi incontro a morte.

Bibliografia

Per la *bibl.*, v. col. 1349.

GABRIELE BIANCHI PORRO E FABRIZIO PARENTE

REFLUSSO GASTROESOFAGEO ED ESOFAGITE PEPTICA

Definizione

Definiamo come reflusso gastroesofageo (r.g.e.) patologico un flusso retrogrado di materiale proveniente dalla cavità gastrica nell'esofago non efficacemente e completamente antagonizzato dalla risposta peristaltica del viscere. È insita in questa definizione una sua valutazione quantitativa, essendo infatti il r.g.e. un fenomeno presente anche in condizioni fisiologiche nel soggetto sano.

L'esofagite peptica (v. ESOFAGO) va invece considerata una complicanza non obbligatoria del r.g.e. patologico, che si instaura quando le caratteristiche lesive del r.g.e. (durata, acidità, eventuale presenza di bile) superano le capacità difensive della mucosa esofagea (motilità, secrezione di muco e bicarbonati di provenienza anche salivare, rigenerazione cellulare, vascolarizzazione, etc.).

Patogenesi della malattia da reflusso

Per molto tempo si è ritenuto, meccanicisticamente, che la pressione basale dello sfintere esofageo inferiore rappresentasse il fattore determinante nella prevenzione del r.g.e.

Vedute più moderne suggeriscono invece l'esistenza di una molteplicità di fattori, difensivi e aggressivi, in equilibrio dinamico tra loro, che possono contribuire alla genesi della malattia.

La barriera antireflusso, il cui determinante maggiore è certamente costituito dallo sfintere esofageo inferiore (SEI) è una struttura anatomofunzionale il cui meccanismo principale è il mantenimento di una pressione cardiale superiore a quella vigente nello s., con rilasciamenti fasici postdeglutitori favorenti il passaggio del bolo dall'esofago superiore alla cavità gastrica e ostacolante il flusso retrogrado. La misurazione della pressione basale dello SEI, tuttavia, di per sé costituisce una misura molto approssimativa della validità dello sfintere, a causa dell'esistenza di una notevole variabilità intraindividuale e interindividuale della pressione.

Per questo motivo, si accetta comunemente che una singola determinazione dei valori pressori dello SEI non costituisca né una valida rappresentazione della situazione pressoria media, né un criterio diagnostico necessario o sufficiente di esofagite o di malattia da r.g.e.

Recenti studi indicano però che lo sfintere è da considerare ancora un fattore primario nella prevenzione della malattia da reflusso, e che l'esistenza di un tono pressorio basale, anche minimo, può impedirne l'insorgenza.

Indipendentemente dal meccanismo con cui si determina il reflusso, il materiale acido che refluisce dallo s., in condizioni normali, viene rapidamente allontanato dall'onda peristaltica; tuttavia, è stato documentato manometricamente un *deficit della funzione peristaltica* nel corpo dell'esofago in pazienti con esofagite.

Tale deficit sembra peraltro particolarmente avanzato nei pazienti che sviluppano la complicanza della stenosi peptica, nei quali si assiste a una notevole alterazione della peristalsi primaria (peristalsi postdeglutitiva).

In alcuni pazienti, può essere un fattore patogenetico importante l'*inefficienza della peristalsi secondaria* (conseguente alla distensione locale), e infatti in alcuni pazienti si osserva, in risposta a un reflusso acido, anziché una normale sequenza peristaltica, una serie di contrazioni segmentarie, inefficienti nel fare progredire verso lo s. il materiale refluito. A sua volta, il danno mucoso che consegue a un'esposizione patologica della mucosa esofagea all'acido refluito, può aggravare lo stesso deficit motorio, innescando così un meccanismo a circolo vizioso.

Il difetto della motilità di cui il r.g.e. è espressione è verosimilmente esteso a tutto il tratto gastroenterico superiore. Così, è stato dimostrato un *ritardo nello svuotamento gastrico* in numerosi pazienti con esofagite da reflusso; il ritardo nello svuotamento gastrico è importante, sia perché aumenta il materiale disponibile per il reflusso, specie nel periodo immediatamente postprandiale (che è anche il periodo in cui fisiologicamente ha luogo la maggior parte del r.g.e.), sia perché aumenta la pressione all'interno della cavità gastrica, rendendo più facile un'inversione del gradiente pressorio.

Infine, resta da citare che uno dei fattori difensivi meno noti, ma sicuramente operanti, è la *neutralizzazione dell'acido* da parte dei bicarbonati di produzione salivare, una cui parziale ipoproduzione è stata postulata da diversi AA.

Per quanto riguarda i fattori aggressivi, il ruolo della *secrezione cloridropeptica e della bile* è sicuramente di importanza fondamentale. Va ricordato inoltre che, sebbene, in media, i pazienti con reflusso non abbiano livelli di secrezione superiori alla norma, livelli normali sono (in certe condizioni) già capaci di determinare un danno mucoso.

Il potere lesivo della secrezione cloridropeptica, inoltre, è assai aumentato dalla contemporanea presenza di bile. Un reflusso duodenale significativo, qual è quello presente nel gastrectomizzato secondo Billroth II, anche in assenza di livelli significativi di acido, può essere assai lesivo per la mucosa esofagea. Recentemente si sta facendo strada la consapevolezza che l'esofagite alcalina sia più frequente di quanto finora sospettato, e che sia causa della frequente risposta insoddisfacente alla terapia antisecretiva con H_2 antagonisti.

Diagnosi di reflusso gastroesofageo

Suddividiamo per semplicità i test diagnostici in test che indicano potenziale reflusso, test che indicano la presenza di reflusso in atto, e test che indicano la presenza del danno esofageo conseguente al reflusso.

Tra i *test di potenziale reflusso* vanno ricordati la radiologia e la manometria: la presenza di un'ernia iatale di per sé non implica l'incompetenza dello SEI, fattore che è invece, come si è detto, causalmente correlato al reflusso e ai suoi sintomi; quindi, è la presenza di sintomi e non di un'ernia iatale, che deve spingere a un approfondimento diagnostico volto ad accertare la possibilità di un r.g.e. patologico.

L'esofagogramma con bario non è in grado di identificare la presenza di danno mucosale, a meno che non venga eseguito con le più moderne tecniche del doppio contrasto. Tuttavia, specialmente da parte di AA. americani, viene suggerito di eseguire un esofagogramma con contrasto di bario come test di primo livello in un paziente con sintomi di reflusso, principalmente allo scopo di escludere la presenza di conseguenze assai avanzate del reflusso stesso, come la stenosi peptica, o altre malattie i cui sintomi sono simili, come la patologia ulcerosa peptica.

Lo studio manometrico della motilità esofagea ha, per le considerazioni fisiopatologiche sopra esposte, scarso o nullo valore nella diagnosi di reflusso, essendo in grado

di discriminare tra sani e normali solo per livelli di pressione dello SEI estremamente bassi ($\leq$ 6 mmHg). Studi di valutazione del rapporto costo/beneficio indicano che la manometria esofagea ha un'indicazione valida solamente nella diagnosi di disturbi motori, quali l'acalasia e lo spasmo esofageo diffuso, ma nessuna indicazione nella diagnosi di reflusso o di esofagite.

Tra i *test diagnostici di reflusso* poniamo al primo posto la pH-metria delle 24 h, consistente nella registrazione per un'intera giornata del pH dell'ultima parte dell'esofago mediante un sondino transnasale. Si tratta, infatti, del test che associa la migliore sensibilità alla più alta specificità, il vero «standard aureo» nella diagnosi. L'introduzione della pH-metria esofagea prolungata ha permesso di documentare che il grado di maggiore gravità nelle lesioni esofagee è generalmente appannaggio degli individui con reflusso misto diurno e notturno (orto- e clinostatico), mentre individui con reflusso patologico confinato al periodo diurno esibiscono in genere le lesioni meno severe. Inoltre, si è evidenziato che il periodo notturno è il più discriminante tra fisiologico e patologico, essendo il reflusso «normale», come si è detto prima, presente praticamente *in toto* nel periodo postprandiale.

Altri test utilizzati nella diagnosi di reflusso sono: la radiologia, in particolare se associata alle manovre cosiddette evocative (manovra di Valsalva, di Müller, Trendelenburg), che tuttavia hanno lo svantaggio di ridurre i falsi negativi aumentando in modo inaccettabile i falsi positivi; il test di Bernstein, o test di perfusione acida dell'esofago, che viene considerato positivo quando i sintomi del paziente sono riprodotti per due volte dopo perfusione acida (HCl 0,1N) e alleviati perfondendo soluzione fisiologica; attualmente, l'indicazione al test è piuttosto vaga, e si riconosce la sua scarsa sensibilità pur con una discreta specificità; infine, lo studio con radioisotopi, in particolare ^{99m}Tc, del r.g.e., la cui indicazione principale ci pare tuttavia rimanere la valutazione del gastroresecato con sintomi di reflusso, e la valutazione di soggetti in cui non è possibile il posizionamento del sondino per una valutazione pH-metrica.

Infine, i più importanti *test diagnostici di danno della mucosa esofagea* già avvenuto sono: l'endoscopia, più o meno associata alla biopsia mucosale, e l'esofagogramma a doppio contrasto. L'endoscopia è il metodo più usato nella diagnosi di esofagite (figg. 36 e 37). Va rilevato, tuttavia, come il grado di specificità della diagnosi vada aumentando con la progressione del danno, per cui nei gradi più severi (erosioni o ulcerazioni di varia morfologia, essudato emorragico, o stenosi peptica), la specificità diagnostica approssima il 100%.

I criteri istologici di diagnosi (classici quelli di Ismail-Beigi, comprendenti un aumento oltre il 50% dello spessore delle papille dermiche, e dello strato basale oltre il

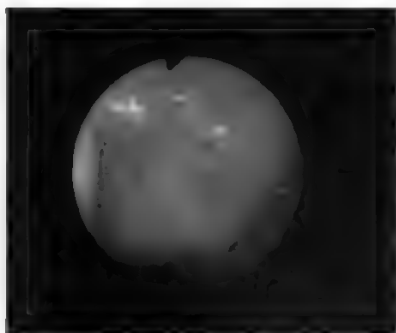
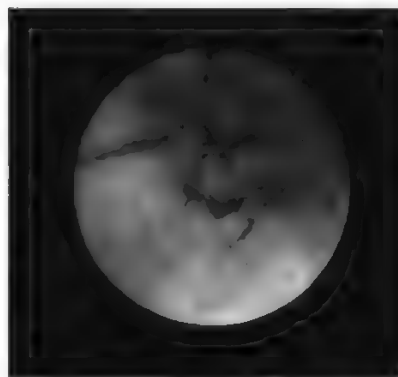



Fig. 36. Esofagite erosiva (II grado). Si apprezzano lesioni erosive di varia morfologia, con mucosa interposta iperemica. (*Osservazione Bianchi Porro*).

Fig. 37. Esofagite ulcerativa (IV grado). Si osservano due ulcere tondeggianti, modestamente escavate, con margini rilevati e fondo parzialmente ricoperto da fibrina. (*Osservazione Bianchi Porro*).

15%, con infiltrazione polimorfonucleata ed eosinofila nella lamina propria) elevano l'accuratezza diagnostica fino a valori di sensibilità del 75%, e di specificità del 90%. Va rilevato che, abbastanza ovviamente, la biopsia va riservata ai casi dubbi, ed è inutile in presenza di lesioni mucosali evidenti (erosioni, ulcere, etc.).

Dell'esofagogramma a doppio contrasto nella diagnosi di danno mucosale si è già parlato; qui val solo la pena di ricordare che, analogamente all'endoscopia, ma in misura ancora maggiore, i gradi più modesti non sono evidenziabili dalla radiologia.

Terapia del reflusso e dell'esofagite

Fino alla metà degli anni '70, la terapia dell'esofagite consisteva unicamente nella modificazione di alcune abitudini di vita, nell'osservanza di alcune norme igienico-dietetiche, e nell'uso di antiacidi.

Tali misure terapeutiche continuano a costituire il primo approccio al trattamento del malato, ma sono state affiancate da una serie di nuovi farmaci attivi sull'esofagite.

Schematicamente, possiamo dividere tali farmaci nelle 3 classi seguenti.

1) Farmaci che riducono o inibiscono la secrezione cloridropeptica (farmaci antisecretivi).

2) Farmaci che migliorano la motilità del tratto digestivo superiore (farmaci procinetici).

3) Farmaci che proteggono la mucosa (farmaci citoprotettivi).

Nel caso di esofagiti refrattarie a ogni terapia, o complicate (da stenosi, o da epitelio di Barrett), esiste infine l'indicazione per una terapia di tipo chirurgico.

1. *Misure «igienicodietetiche».* – Sebbene si tratti di misure la cui documentazione scientifica è assai limitata, per la semplicità di attuazione andrebbero comunque consigliate al paziente. Consistono nell'elevazione della testata del letto (circa 15 cm), nell'assunzione di 3 pasti al giorno, in una dieta priva di cibi troppo grassi, di cioccolata, alcol, nell'interruzione del fumo.

2. *Farmaci antisecretivi.* – Vanno ricordati in primo luogo gli *antiacidi*, farmaci di grande uso comune, la cui efficacia reale sulla guarigione dell'esofagite non è mai stata tuttavia valutata da alcun *trial* clinico; esistono invece delle evidenze controllate circa il loro effetto positivo sulla sintomatologia.

Non superiore agli antiacidi ci sembra l'*ac. alginico*, farmaco usato assai frequentemente, il cui meccanismo d'azione (peraltro non dimostrato *in vivo*) sarebbe la formazione, dopo reazione con la saliva, di una barriera meccanica antireflusso.

La classe di farmaci di gran lunga più efficaci sulla guarigione delle lesioni esofagitiche, nonché sui loro sintomi,

Digitized by Google

è costituita dagli *H_2-antagonisti*, classe che è stata anche quella meglio studiata. Attualmente, ad es., sono disponibili in letteratura circa 20 studi clinici controllati sulla cimetidina nell'esofagite, e la metà sulla ranitidina: entrambi questi farmaci si sono dimostrati assai attivi nel ridurre la sintomatologia, e nel 30-50% dei casi anche nel determinare la guarigione completa delle lesioni endoscopicamente accertate. Risultati assai preliminari con la famotidina, l'ultimo di tali composti, sembrerebbero assai soddisfacenti (v. RANITIDINA, CIMETIDINA, FAMOTIDINA).

Altri composti attivi sull'esofagite sono la *pirenzepina*, un antimuscarinico modestamente efficace alla dose di 100-150 mg/*die*, farmaco, comunque, da prendere in considerazione solo in seconda istanza; e l'*omeprazolo*, un inibitore della pompa intracellulare idrogeno-potassio, atto a ridurre fin quasi a zero la secrezione idrocloridrica, i cui risultati ancora assai preliminari indicano percentuali di guarigione completa, dopo 3 settimane, davvero eccellenti, nell'ordine del 60%.

3. *Farmaci procinetici*. – Si tratta di composti riconducibili ai colinergici (betanecolo) o agli antidopaminergici centrali (metoclopramide, domperidone).

Il *betanecolo* è un farmaco poco usato in Italia in campo gastroenterico (molto usato invece negli U.S.A.), la cui efficacia nel ridurre sintomi e lesioni dell'esofagite appare sufficientemente documentata; va usato al dosaggio di 25 mg/*die*, dosaggio con cui sono piuttosto scarsi gli effetti collaterali (in particolare, crampi addominali, diarrea, pollachiuria e disturbi visivi).

Metoclopramide e *domperidone* sono farmaci indubbiamente attivi sui sintomi, poco o nulla sulle lesioni endoscopiche, il cui uso andrebbe pertanto riservato alle forme più lievi di esofagite, o alla malattia da reflusso non ancora complicata da lesioni. Agiscono aumentando la pressione basale dello SEI e migliorando lo svuotamento gastrico. Vanno usati a un dosaggio tra i 40 e i 60 mg/*die*, e non sono del tutto privi di effetti collaterali.

4. *Farmaci citoprotettivi*. – Nella pratica, è stato finora utilizzato, di questa categoria di farmaci, il *sucralfato*: i risultati sono incerti, ma sembrerebbe che tale farmaco, alla dose di 4 g/*die*, sia significativamente superiore al *placebo*, tanto nel promuovere una guarigione anatomica, quanto nel ridurre la sintomatologia.

5. *Terapia chirurgica*. – Una percentuale, all'incirca il 5-10% dei pazienti con esofagite, è refrattaria alla terapia medica, anche se protratta per periodi prolungati. In questi pazienti, come in quelli portatori delle complicanze di cui si è sopra accennato, è indicata la terapia chirurgica. La scelta del tipo di intervento esula da questa breve rassegna. Vogliamo unicamente ricordare i tipi principali di intervento antireflusso, cioè la *fundoplicatio* per via addominale (operazione di Nissen), la *fundoplicatio* per via transtoracica (operazione di Belsey) e la gastropessi transaddominale (operazione di Hill). Tutti e tre questi interventi hanno dimostrato una notevole efficacia, con una mortalità complessiva piuttosto bassa (tra lo 0,2 e l'1,6%), ma con discreti effetti collaterali postchirurgici. Mancano purtroppo studi clinici recenti di confronto tra terapia medica e chirurgica in pazienti con esofagite cronica (l'unico esistente risale al 1975, cioè a prima dell'introduzione degli H_2-antagonisti).

Da ricordare, completamente in negativo, l'esperienza con la protesi antireflusso di Angelchick, i cui vantaggi sono unicamente rappresentati dalla semplicità esecutiva, mentre gli svantaggi sono la frequentissima dislocazione, gli effetti indesiderati e la scarsa efficacia.

GABRIELE BIANCHI PORRO E FABIO PACE

TUMORI

Tumori benigni

Generalità

Benché considerati rari, i tumori benigni dello s. sono di riscontro abbastanza comune nella pratica clinica. Di solito di piccole dimensioni e nella maggior parte dei casi asintomatici, vengono diagnosticati spesso casualmente nel corso dell'esecuzione di un esame endoscopico del tratto digestivo superiore o di un pasto opaco a doppio contrasto eseguiti per altri motivi (nella maggior parte dei casi per sintomatologia addominale superiore aspecifica).

La classificazione dei tumori gastrici benigni è istologica e prevede le seguenti classi: 1) tumori epiteliali, cioè che originano dagli elementi epiteliali della mucosa e rappresentano i tumori più frequenti; 2) tumori mesenchimali, che originano dagli elementi mesenchimali della parete gastrica e comprendono i leiomiomi, i lipomi, gli angiomi e i neurinomi; 3) le alterazioni di sviluppo rappresentate dalle eterotopie e dagli amartomi; 4) gli pseudotumori infiammatori rappresentati dallo pseudolinfoma e dallo pseudotumore infiammatorio.

Tumori epiteliali

Benché il termine di *polipo gastrico* venga comunemente utilizzato per indicare qualsiasi formazione aggettante nel lume gastrico, per maggior precisione esso dovrebbe essere riferito esclusivamente ai tumori epiteliali benigni dello s. In base alle loro caratteristiche istologiche vengono distinti in 3 tipi: 1) *polipi iperplastici*, 2) *polipi adenomatosi*, 3) *polipi amartomatosi*.

L'incidenza di questi tumori è relativamente elevata, aggirandosi attorno al 2% circa nelle casistiche endoscopiche, allo 0,4% nelle casistiche radiologiche e allo 0,15% nelle casistiche autoptiche. Tale discordanza è comunque spiegabile con la selezione che viene operata negli studi endoscopici: infatti, vengono spesso avviati all'endoscopia digestiva superiore pazienti con reperti radiologici sospetti per polipi, per chiarirne la natura istologica. La frequenza dei polipi gastrici è comunque di gran lunga inferiore rispetto a quella dei polipi del colon, la cui incidenza, nelle casistiche autoptiche, è compresa tra il 10 e il 50%.

1. *Anatomia patologica*. – I *polipi iperplastici* sono il tipo più comune, costituendo, da soli, circa il 75% di tutti i polipi epiteliali.

Macroscopicamente appaiono come escrescenze della mucosa, singole (50% dei casi) o multiple (più spesso in numero inferiore a 5), di piccole dimensioni (< 2 cm nell'85% dei casi), sessili o peduncolate, senza una specifica predilezione di sede: per la metà dei casi, infatti, sono localizzati a livello antrale e per la rimanente metà sono situati nella porzione prossimale dello s.

Istologicamente appaiono costituiti da ghiandole gastriche ben differenziate formate dai normali elementi cellulari, con un aspetto ramificato o semplicemente allungato e talvolta dilatate con una conformazione di tipo cistico. Nell'interstizio si apprezza in genere un infiltrato infiammatorio linfocitario.

Dal momento che il polipo iperplastico è formato dai normali costituenti della mucosa, non può essere considerato una vera neoplasia e pertanto non dovrebbe essere provvisto di potenzialità maligna. In realtà, sono stati riportati in letteratura casi di degenerazione maligna di polipi iperplastici, e pertanto il rischio di neoplasia, pur non essendo ben noto, è ammesso, anche se appare legato più alle modificazioni in senso gastritico della mucosa circostante che al polipo in sé (v. sotto).

I *polipi adenomatosi* (fig. 38) non rappresentano più del 10% dei polipi epiteliali; possono essere sessili o peduncolati, più comunemente localizzati a livello antrale.

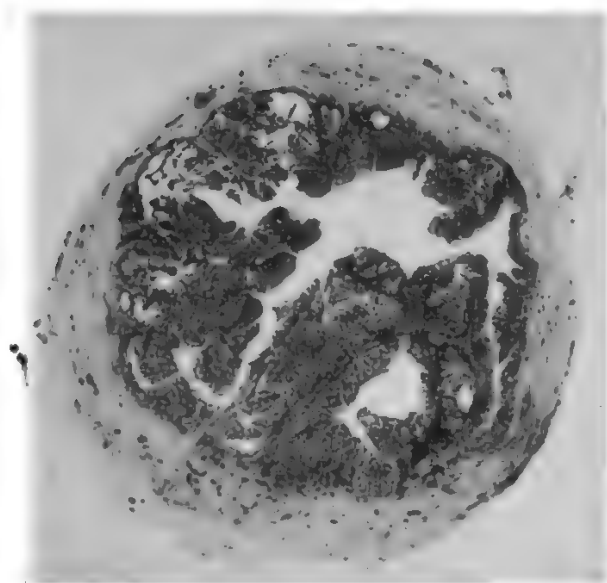



Fig. 38. Polipo adenomatoso dello s. (*Preparato Christeller*).

Macroscopicamente appaiono come escrescenze della mucosa, in genere singole, di dimensioni comprese tra 0,3 e 3 cm (più spesso però > 1 cm), di colorito roseo-grigiastro, ma senza peculiari caratteristiche che consentano di distinguerli macroscopicamente dai polipi iperplastici. Talvolta possono apparire ulcerati e ciò rappresenta un elemento particolarmente preoccupante in quanto è indice di elevato rischio di trasformazione neoplastica. Prendono origine dalle ghiandole gastriche di tipo pilorico o dalle cellule del colletto e hanno una crescita di tipo villoso o tubulovilloso, raramente tubulare.

Istologicamente risultano costituiti da ghiandole gastriche con cellule epiteliali scarsamente differenziate, più alte del comune epitelio di rivestimento, monostratificate, con nuclei ipercromatici, riduzione o assenza di muco, elevata attività mitotica. Talvolta è possibile dimostrare evidenti atipie cellulari espressione di deviazione in senso carcinomatoso.

Dal momento che i polipi adenomatosi sono delle vere e proprie neoplasie, essi sono provvisti di potenzialità maligna. Ciò è confermato da molteplici osservazioni, quali: 1) la dimostrazione di un'infiltrazione carcinomatosa nel 6-75% dei polipi adenomatosi asportati chirurgicamente; 2) l'aumentata incidenza di carcinoma gastrico nei pazienti portatori di tali lesioni; 3) il riscontro di polipi adenomatosi benigni ai margini di un carcinoma gastrico; 4) la frequente presenza di polipi adenomatosi in altre porzioni dello s. in associazione a un carcinoma.

La potenzialità maligna del polipo adenomatoso appare peraltro direttamente proporzionale alle sue dimensioni; infatti, per le lesioni di diametro superiore a 2 cm il rischio di trasformazione maligna viene valutato attorno al 40%, contro l'1,5% per quelli di dimensioni inferiori a 1 cm.

I *polipi amartomatosi* sono, invece, molto rari; nella maggior parte dei casi essi vengono riscontrati nel corso di una poliposi diffusa di tipo amartomatoso (ad es., la sindrome di Peutz-Jeghers); assai raramente sono presenti isolatamente nello s.

Istologicamente appaiono costituiti da un fitto addensamento di ghiandole che presentano le normali caratteristiche della zona mucosa ove il polipo ha origine; talvolta sono visibili, tra gli elementi ghiandolari, cellule muscolari lisce di provenienza dalla *muscularis mucosae* (in tal caso si parla più propriamente di amartomi mioepiteliali). Questi polipi non sono delle vere neoplasie e pertanto non sono probabilmente provvisti di potenzialità maligna.

V. anche: POLIPI E POLIPOSI (XII, 271-295).

2. *Clinica*. – Come già detto in precedenza, la maggior parte dei polipi epiteliali viene riscontrata casualmente nel corso di un pasto opaco o di un'endoscopia digestiva eseguiti per sintomi addominali superiori aspecifici: tuttavia è assai improbabile che tali sintomi siano determinati da quelle lesioni. Più raramente, e solo i polipi di maggiori dimensioni (> 1,5 cm), possono manifestarsi con anemia sideropenica da sanguinamento occulto cronico provocato da lesioni erosive o ulcerative del polipo stesso. Un quadro assai raro che si può osservare in presenza di grossi polipi antrali peduncolati è quello conseguente a un'ostruzione pilorica intermittente dovuta a prolasso del polipo attraverso il piloro.

Va tenuto presente che l'85% circa dei pazienti con polipi gastrici presenta acloridria: ciò si spiega tenendo conto che la gastrite cronica atrofica di tipo A (v. sopra), l'anemia perniciosa e il carcinoma gastrico si associano frequentemente a polipi gastrici, soprattutto di tipo adenomatoso.

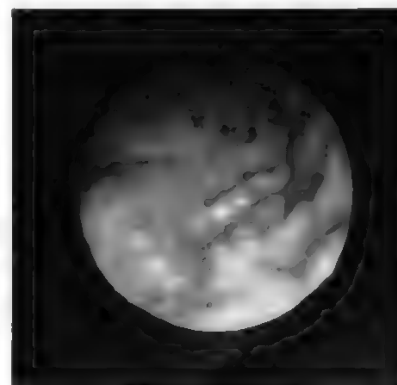
3. *Diagnosi*. – La diagnosi è ovviamente radiologica e soprattutto endoscopica e istologica. Al pasto opaco il polipo si presenta come un difetto di riempimento, in genere rotondeggiante, regolare.

Va tuttavia sottolineato che le lesioni di dimensioni inferiori a 0,5 cm difficilmente possono essere evidenziate radiologicamente; inoltre è talvolta difficile distinguere all'esame radiologico tra polipi veri e pliche mucose ispessite e rilevate. L'endoscopia costituisce quindi la metodica diagnostica di scelta dato che consente anche, attraverso l'esecuzione di biopsie, la tipizzazione istologica della lesione (fig. 39).

4. *Terapia*. – L'approccio terapeutico dipende essenzialmente dalla natura istologica del polipo. La potenzialità maligna del polipo iperplastico risiede, infatti, più nella frequente atrofia della mucosa gastrica circostante la lesione che nel polipo in sé. Pertanto,nel caso di polipi di piccole dimensioni (< 1 cm), considerati sia la scarsissima incidenza di cancerizzazione sia il ruolo marginale della polipectomia nei confronti del rischio neoplastico, è sufficiente la sorveglianza endoscopica a intervalli di 1-2 anni. Nel caso di polipi di dimensioni superiori a 1,5-2 cm è consigliabile, più per i sintomi causati dal polipo (sanguinamento franco od occulto) che per il rischio neoplastico, l'asportazione perendoscopica mediante ansa diatermica.

Nel caso dei polipi adenomatosi, dal momento che si tratta di neoplasie con un ben definito rischio di degenerazione maligna, è, in linea di massima, sempre consigliabile l'asportazione, quando possibile per via endoscopica. Tuttavia, in questi casi vanno anche tenuti presenti i rischi legati a tale metodica. Infatti, nel caso di lesioni di diametro superiore a 2 cm il rischio di sanguinamento per resezione perendoscopica è talmente elevato, 4-6% circa

Fig. 39. Immagine endoscopica di polipi multipli sessili del fondo gastrico in paziente con poliposi familiare del colon. L'esame istologico ne ha dimostrato la natura adenomatosa. (*Osservazione Bianchi Porro*).

Digitized by Google

(e decisamente superiore a quello dei polipi del colon di analoghe dimensioni), da rendere meno rischiosa l'escissione chirurgica.

Inoltre, in pazienti anziani ad alto rischio può essere addirittura meno rischioso tenere il polipo sotto semplice sorveglianza endoscopica e istologica che asportarlo endoscopicamente o chirurgicamente.

5. *Poliposi diffuse.* – I polipi gastrici possono essere riscontrati nelle principali *poliposi diffuse*; in particolar modo sono di riscontro frequente nella poliposi familiare del colon, soprattutto nella sua variante, la *sindrome di Gardner*, nella *sindrome di Peutz-Jeghers* e nella *sindrome di Cronkhite-Canada*.

Nella sindrome di Gardner, un'affezione a trasmissione ereditaria autosomica dominante, è comune la presenza di polipi gastrici multipli di tipo adenomatoso e amartomatoso. Data l'elevatissima potenzialità maligna dei polipi adenomatosi colorettali, sebbene quella dei corrispondenti polipi gastrici non sia dimostrata, è lo stesso indicata la loro asportazione nel caso si tratti di adenomi.

Nella sindrome di Peutz-Jeghers si osservano polipi amartomatosi gastrici nel 25% dei casi. Sebbene, in questi pazienti, sia stato descritto occasionalmente lo sviluppo di carcinoma gastrico, è assai improbabile che esso possa originare da tali lesioni (v. anche: POLIPO E POLIPOSI [XII, 274]).

Tumori mesenchimali

1. *Leiomiomi.* – Si tratta di tumori mesenchimali che hanno origine dalle cellule muscolari lisce dello strato longitudinale e circolare, e rappresentano, in assoluto, i più frequenti tumori benigni dello s. Da casistiche autoptiche risulta, infatti, che essi vengono riscontrati nel 40-50% delle autopsie eseguite in soggetti di età superiore ai 50 anni. Ciò suggerisce che, presumibilmente, la maggior parte di queste neoplasie è clinicamente silente e viene diagnosticata casualmente nel corso di un esame endoscopico del tratto digestivo superiore o di un intervento chirurgico sullo s.

Anatomia patologica. – Nella maggior parte dei casi, la neoplasia ha dimensioni inferiori a 2 cm, ma talvolta può raggiungere un diametro superiore a 5 cm. Originando, come già detto dalla muscolatura liscia, si sviluppa in genere verso il lume gastrico, rimanendo tuttavia ricoperta da mucosa indenne; più raramente si sviluppa verso la sierosa.

Macroscopicamente (fig. 40) appare come una rilevatezza della parete gastrica, in genere indistinguibile da un polipo epiteliale di analoghe dimensioni (per distinguerla da questi ultimi viene definita come polipo sottomucoso), localizzata per lo più nello s. prossimale. Istologicamente appare costituita da fasci di fibre muscolari lisce disposti in modo irregolare e rivestiti da mucosa gastrica normale.

Quadro clinico. – I leiomiomi di piccole dimensioni (< 2 cm) sono abitualmente asintomatici e costituiscono pertanto un reperto accidentale di scarso significato clinico. Quelli di dimensioni superiori a 2 cm, ma soprattutto > 6 cm, possono essere sintomatici; in tal caso si manifestano clinicamente con dolore epigastrico, associato spesso ad anoressia e a calo ponderale oppure con anemia sideropenica da sanguinamento cronico occulto dovuto a ulcerazione della superficie. Molto raramente si manifestano con ematemesi o melena.

Diagnosi. – Nei pazienti sintomatici, date le grosse dimensioni della lesione, il pasto opaco consente in genere la *diagnosi*. L'endoscopia conferma la diagnosi anche se, tuttavia, le biopsie, a meno che la lesione non sia ulcerata, non sono diagnostiche. La diagnosi differenziale con la sua variante maligna, il leiomiosarcoma, in assenza di segni di metastasi, può risultare estremamente difficile.

Fig. 40. Leiomioma gastrico a localizzazione cardiale. (*Da Giarelli, Melato e Antonutto*).

Terapia. – Nei tumori di grosse dimensioni, sintomatici, è indicata la resezione chirurgica della lesione, che non è seguita da recidiva.

2. *Lipoma.* – Trae origine dalle cellule adipose della sottomucosa e ha sviluppo endogastrico. È usualmente solitario e localizzato, nel 75% dei casi, a livello antrale.

Macroscopicamente appare come una rilevatezza mucosa molle, liscia, regolare, di colorito chiaro. Istologicamente appare costituito da cellule adipose normali contenute in una trama di connettivo. Può andare incontro a necrosi e sanguinamento gastroenterico.

3. *Angioma.* – Gli *angiomi gastrici* possono essere di vario tipo: venosi, arteriosi, cavernosi. La sede più abituale della lesione è lo s. distale; appaiono, macroscopicamente, come tumori molli, compressibili; talvolta vanno incontro a ulcerazione della mucosa soprastante, e in tal caso danno luogo a emorragia. La diagnosi differenziale con il carcinoma gastrico può essere talvolta difficile, ma è importante, dal momento che questi tumori richiedono solo un'escissione chirurgica limitata.

Pancreas ectopico

Si tratta di una rara formazione costituita da tessuto pancreatico aberrante localizzato, in genere, a livello antrale, nel tratto

Digitized by Google

distale della grande curvatura, in prossimità del piloro. Macroscopicamente appare come una formazione polipoide di dimensioni inferiori a 2 cm, provvista spesso di un'ombelicatura centrale che rappresenta lo sbocco di un rudimentale dotto pancreatico.

Derivando da un'anomalia embriologica, viene diagnosticato spesso nei primi decenni di vita, a differenza dei leiomiomi, con cui deve essere soprattutto posta la diagnosi differenziale, che si osservano invece, per lo più, nell'età medioadulta.

Può manifestarsi clinicamente con sanguinamento conseguente a ulcerazione della superficie, oppure dar luogo a sintomi di ostruzione pilorica o associarsi a un quadro clinico di pancreatite acuta. Più frequentemente, tuttavia, viene diagnosticato casualmente.

Pseudotumori infiammatori

Il *pseudotumore fibroinfiammatorio* è costituito da una lesione di solito di dimensioni inferiori a 1 cm, più spesso localizzata a livello della sottomucosa antrale, sebbene talvolta possa spingersi fino alla muscolare. Istologicamente, è costituito da elementi fibrosi, cellule infiammatorie e, a volte, plasmacellule. Si ritiene che tale lesione sia in realtà una particolare risposta infiammatoria, forse favorita da una reazione allergica locale.

L'*iperplasia linfoide benigna*, o *pseudolinfoma*, consiste in una massiccia infiltrazione di elementi linfocitari nella mucosa e nella sottomucosa, definita pseudolinfoma in quanto risulta spesso difficile differenziarla dal linfoma gastrico vero e proprio.

Macroscopicamente la lesione, che spesso si associa a patologie gastriche benigne, quali ulcera gastrica e gastrite cronica, appare come una rilevatezza mucosa piatta, talvolta ulcerata, localizzata per lo più a livello della piccola curva.

Radiologicamente ed endoscopicamente la diagnosi differenziale si pone con il carcinoma e il linfoma; l'esame istologico di biopsie perendoscopiche non è in genere sufficiente a dirimere il dubbio diagnostico e pertanto si rende spesso necessario l'esame istologico dell'intera lesione asportata chirurgicamente. In tal caso la presenza di elementi linfocitari organizzati in formazioni follicolari provviste di normali centri germinativi confermerà la diagnosi di pseudolinfoma. Al contrario, la presenza di un interessamento dei linfonodi regionali, un'estensione della lesione alla sierosa o un'invasione vascolare, indicheranno un linfoma. Al fine di discriminare le due lesioni possono essere talvolta utili studi di immunoistochimica: la presenza, infatti, di immunoglobuline monoclonali nelle cellule costituisce un elemento indicativo di linfoma.

Carcinoma gastrico

Introduzione

Rappresenta la più comune neoplasia gastrica maligna e, in assoluto, una delle più frequenti, anche se nell'ultimo ventennio si è assistito a una progressiva e costante riduzione della sua incidenza. Negli anni '40, infatti, negli U.S.A. e nell'Europa occidentale il carcinoma gastrico costituiva una delle più comuni neoplasie maligne, con una mortalità annua globale stimata attorno al 22,5 per 100.000; attualmente essa si è ridotta al 7,2 e al 3,7 per 100.000, rispettivamente nel sesso maschile e in quello femminile, e, nell'ambito dei tumori dell'apparato digerente, viene ormai decisamente superata da quella del carcinoma pancreatico. Lo stesso tipo di andamento si è osservato anche nei paesi a più elevata incidenza, quali il Giappone, che, negli anni '60, deteneva il triste primato di mortalità per carcinoma gastrico con un tasso di 57 e 29 per 100.000, rispettivamente nel sesso maschile e femminile.

In Italia, nonostante l'andamento dei tassi nazionali sia apparentemente rassicurante, esistono alcune aree nelle quali si registrano tuttora livelli di rischio estremamente elevati (Toscana e Emilia-Romagna, Provincia di Cremona) (fig. 41).

Si è invece mantenuta la spiccata predilezione del tumore per il sesso maschile: infatti, l'incidenza della neoplasia nei maschi è da 1,5 a 2 volte superiore a quella osservata nelle femmine. La fascia d'età più colpita è quella tra il 4° e il 6° decennio di vita. Nella tab. VI, abbiamo illustrato l'incidenza del carcinoma gastrico in rapporto all'età e al sesso a paragone delle altre principali forme di neoplasia dello s.

Fig. 41. Distribuzione geografica della mortalità per tumore maligno in Italia dal 1971 al 1974 (popolazione standard europea). (Tassi standardizzati × 100.000 abitanti). (*Da Amadori e Ravaioli*).

Vanno inoltre ricordate le notevoli variazioni di incidenza della neoplasia da continente a continente e anche da una nazione all'altra (i paesi a più elevata frequenza sono il Giappone e la Colombia); ciò ha fornito agli epidemiologi un modello di studio pressoché unico per valutare l'effetto, sulla frequenza del tumore, delle grandi migrazioni da aree geografiche ad alto rischio ad aree a basso rischio. Valutando l'incidenza della neoplasia nei giapponesi immigrati nelle Hawaii ai primi del '900, si è osservato che nelle generazioni successive si aveva una progressiva riduzione della frequenza sinché, alla terza generazione, essa diveniva praticamente sovrapponibile a quella della popolazione nativa.

TAB. VI. NEOPLASIE MALIGNE DELLO STOMACO. ANALISI DI 296 CASI
(da Sleisenger 1983, modificata)

Tipo	% del totale	Età media	Rapporto M:F
Adenocarcinoma	81	65	1,3 : 1
Linfoma	18	62	0,8 : 1
Leiomiosarcoma	1	83	—

Digitized by Google

Peraltro, altri studi suggeriscono che nelle popolazioni che migrano da aree a basso rischio ad aree a elevata incidenza si assiste al fenomeno opposto.

Etiologia

1. *Fattori dietetici e ambientali.* – La dimostrazione di un'influenza dei fenomeni migratori sull'incidenza della neoplasia costituisce una delle più forti evidenze per un importante ruolo etiologico svolto da *fattori alimentari* e *ambientali.* Quali siano, tuttavia, tali fattori non è del tutto chiaro. Un'associazione positiva è stata dimostrata tra dieta ricca di carboidrati, carne, e ad alto contenuto di sale, e carcinoma gastrico, mentre una dieta ricca di verdure, frutta e Vit. C sembra associarsi a una ridotta frequenza. D'altra parte, cancerogeni alimentari possono essere rappresentati dagli additivi e possono anche prodursi durante i processi di cottura dei cibi. Ad es., va ricordato come i Giapponesi consumino abbondantemente riso lavorato con glicoso e talco, composto, quest'ultimo, molto simile chimicamente all'asbesto, noto cancerogeno. Un'altra associazione positiva è stata osservata con un elevato consumo di carni cotte alla brace: durante tale procedimento di cottura, infatti, si sviluppa il 3-4 benzopirene, composto notoriamente cancerogeno. Altre sostanze, infine, sulle quali è stata posta attenzione quali possibili cancerogeni, sono i nitrocomposti, che derivano dai nitrati della dieta. Essi sono dei normali costituenti alimentari che vengono convertiti in nitriti, i quali, a loro volta, vengono legati alle amine e alle amidi a formare le nitrosamine e le nitrosamidi rispettivamente.

La formazione di nitriti a partire dai nitrati alimentari avviene soprattutto in ambiente anacido, ove si determina un'elevata crescita di batteri in grado di catalizzare questo processo di riduzione.

Non è stato ancora con sicurezza dimostrato che i nitrocomposti sono in grado di indurre il carcinoma gastrico nell'uomo, ma essi sono sicuramente cancerogeni nell'animale; inoltre, elevate concentrazioni di nitrocomposti nel succo gastrico sono state evidenziate nei pazienti con la neoplasia o portatori di quelle condizioni che notoriamente si associano ad aumentato rischio di carcinoma, quali atrofia gastrica e gastroresezione.

2. *Fattori genetici.* – L'importanza di fattori genetici nell'etiopatogenesi del carcinoma gastrico è sostenuta sostanzialmente da 2 tipi di osservazioni:

a) la dimostrazione che il gruppo sanguigno A viene riscontrato più frequentemente degli altri gruppi nei pazienti affetti dalla neoplasia; va detto, per la verità, che tale associazione è piuttosto incerta, soprattutto perché gli studi nei quali è stata riscontrata mancano di adeguati gruppi di controllo;

b) la dimostrazione che i familiari di 1° grado dei pazienti affetti da carcinoma gastrico hanno un rischio di ammalare della neoplasia 2-3 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale: in tal caso va però osservato che i fattori ambientali-alimentari a cui sono esposti questi soggetti sono simili a quelli dei pazienti e pertanto risulta difficile separare l'influenza di un possibile fattore genetico da quella dei fattori ambientali che sembra essere, comunque, decisamente più importante.

3. *Possibili lesioni precancerose.* – È opinione comune che l'*atrofia gastrica*, in particolare quando *associata a estesa metaplasia intestinale*, rappresenti una lesione precancerosa. In realtà, va detto che le evidenze a favore di tale ipotesi sono suggestive ma nient'affatto conclusive. Infatti, se è vero, da un lato, che nei paesi a più elevata incidenza di tumore è anche più alta l'incidenza di gastrite cronica atrofica rispetto a quella riscontrabile nelle aree a bassa incidenza, dall'altro, tale lesione viene frequentemente riscontrata, nelle casistiche autoptiche, anche in soggetti deceduti per neoplasia a sede extragastrica o per altra patologia.

D'altra parte, va tenuto presente che è ben documentata una più elevata incidenza di carcinoma gastrico nei pazienti con anemia perniciosa (v. sopra, col. 1315). Si può pertanto ipotizzare che la gastrite cronica possa costituire, non tanto una precancerosi di per sé, ma piuttosto, per i fenomeni rigenerativi e riparativi che la caratterizzano, una condizione predisponente solo se associata all'esposizione, per lunghi periodi di tempo, a ben definite sostanze cancerogenetiche.

È ormai piuttosto ben documentato che la *gastroresezione*, soprattutto secondo Billroth II, da oltre 15 anni, per patologia gastrica benigna, si associa a un aumentato rischio di sviluppare carcinoma gastrico (v. sopra, col. 1316) ed è pertanto indicato, in tali soggetti, un programma di sorveglianza endoscopica e istologica periodica.

Il possibile rapporto tra carcinoma gastrico e *ulcera gastrica benigna dello stomaco* è a tutt'oggi molto dibattuto. Sebbene in entrambe le popolazioni di pazienti vi sia una più elevata frequenza di lesioni ritenute precancerose, quali l'atrofia gastrica, la maggior parte degli studiosi ritiene che l'ulcera gastrica benigna di per sé non predisponga allo sviluppo del carcinoma. Pertanto, quei casi di ulcera gastrica nei quali venga successivamente diagnosticata una trasformazione maligna sarebbero, in realtà, *ab initio*, casi di carcinoma ulcerato sfuggiti inizialmente alla diagnosi.

I *polipi gastrici adenomatosi* sono provvisti di una ben documentata potenziale malignità e devono, pertanto, in linea di massima, essere sempre asportati (v. sopra).

Sono stati riportati numerosi casi di carcinoma gastrico insorti in pazienti affetti da *malattia di Ménétrier*. Va detto, tuttavia, che non è ancora stato dimostrato con certezza che tale lesione rappresenti una vera precancerosi.

Anatomia patologica

Il 50-60% dei carcinomi gastrici è localizzato a livello dell'antro e del canale pilorico, il 20-30% nel corpo gastrico e dal 5 al 20% nella regione cardiale. Nei casi di carcinoma insorgente dopo ga-

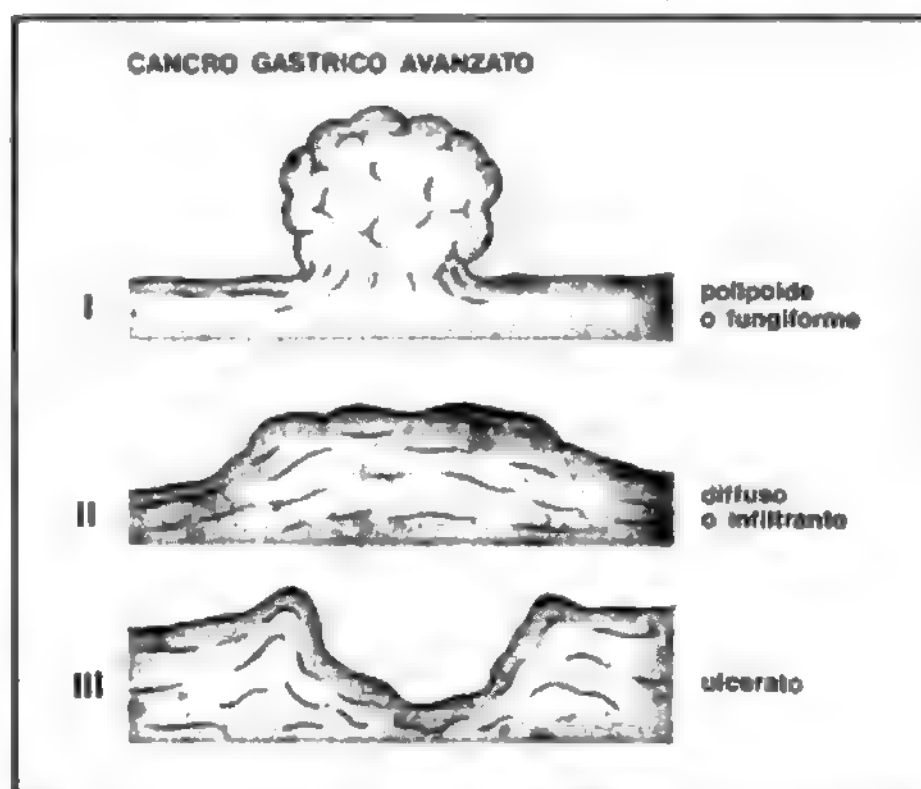



Fig. 42. I tre tipi di cancro avanzato dello s. secondo la classificazione di Borrmann: polipoide o fungiforme (I), diffuso o infiltrante (II), ulcerato (III).

by Google

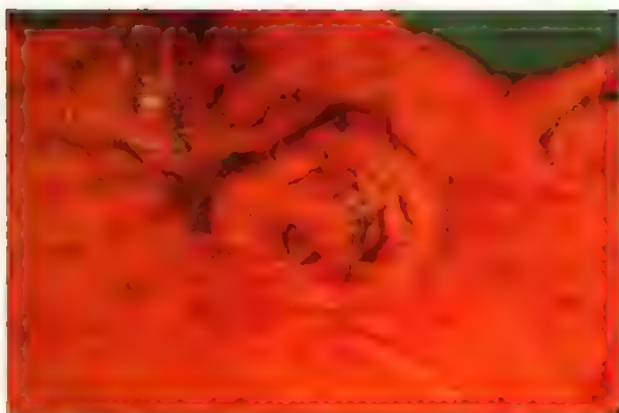



Fig. 43. Adenocarcinoma gastrico fungiforme. (*Da Giarelli, Melato e Antonutto*).

stroresezione parziale, la neoplasia tende a localizzarsi, nella quasi totalità dei casi, in prossimità dell'anastomosi gastrointestinale.

Dal *punto di vista macroscopico* possiamo distinguere 3 forme fondamentali del cancro gastrico avanzato (fig. 42):

1) *tumore fungiforme*, che rappresenta circa il 10% di tutti i tumori; la neoplasia ha in tal caso uno sviluppo verso il lume gastrico apparendo come una massa endoluminale a morfologia fungoide, in genere ben differenziata; invade tardivamente lo strato muscolare e metastatizza altrettanto tardivamente, ha pertanto una discreta prognosi; frequentemente si manifesta clinicamente con sanguinamento gastroenterico data la tendenza ad andare incontro a ulcerazione (fig. 43);

2) *tumore diffuso e infiltrante*, di cui si distinguono 3 tipi: *a*) diffusamente infiltrante; rappresenta il tipo più frequente; diffonde rapidamente a tutte le tonache della parete gastrica e agli organi vicini, metastatizzando molto precocemente; ha prognosi decisamente infausta; *b*) a estensione superficiale: è spesso multifocale e può coesistere con un'ulcera peptica; l'estensione profonda è molto tardiva ma la metastatizzazione può avvenire anche precocemente e indipendentemente da quest'ultima; *c*) linite plastica (fig. 44): in questo caso le cellule neoplastiche invadono diffusamente tutte le tonache della parete gastrica e vi è un'intensa reazione fibroblastica, cosicché si ha un marcato ispessimento parietale e un accorciamento del viscere;

3) *tumore ulcerato*, che ha spesso aspetto indistinguibile da quello di un'ulcera gastrica benigna anche se è spesso di grosse dimensioni (> 2 cm); invade precocemente la tonaca muscolare e altrettanto precocemente metastatizza; rappresenta il 50% delle neoplasie (fig. 45).

Dal *punto di vista istologico* esistono varie classificazioni, ma nessuna di quelle attualmente in uso riesce a soddisfare pienamente le seguenti necessità: *a*) essere di ausilio prognostico, *b*) essere riproducibile, *c*) essere correlata all'etiologia e all'istogenesi.

In linea di massima, comunque, si può affermare che la quasi totalità dei tumori sono adenocarcinomi e che quelli ben differenziati tendono a dar luogo alla forma fungoide e quindi a metastatizzare tardivamente. I tumori anaplastici, invece, sono altamente invasivi e tendono a manifestarsi come forme diffuse e infiltranti metastatizzando precocemente: hanno, pertanto, prognosi infausta.

Uno dei criteri di classificazione istologica correlato alla prognosi e molto impiegato è quello di Eker ed Efskind (tab. VII).

Un'altra classificazione istologica molto utilizzata e dotata di una certa rilevanza prognostica, in quanto riflette, seppur parzialmente, il comportamento biologico della neoplasia, è quella proposta da Lauren nel 1965. Essa distingue il carcinoma gastrico in 2 tipi: il *tipo intestinale* e il *tipo diffuso*.

La *forma intestinale* ha una struttura ghiandolare, con cellule grosse, ben definite, spesso provviste di un orletto a spazzola superficiale, che ricorda, nel complesso, l'aspetto del carcinoma colico. I margini della neoplasia sono, in genere, ben definiti e in tal sede si apprezza una intensa reazione infiammatoria.

Nel *tipo diffuso*, la neoplasia appare costituita da aggregati di piccole cellule non strutturate in formazioni similghiandolari, sprovviste di orletto a spazzola. I margini del tumore sono scarsamente definiti e la reazione infiammatoria diffusa. Queste neoplasie macroscopicamente tendono a manifestarsi con il quadro della linite plastica o della forma a estensione superficiale. Ap-

TAB. VII. CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL CARCINOMA GASTRICO SECONDO EKER ED EFSKIND

Tipo	% del totale	Sopravvivenza a 5 anni
Carcinoma papillomatoso	2	60
Adenocarcinoma	50	25
Carcinoma *simplex*	11	55
Carcinoma colloidale	8	20
Carcinoma scirroso	19	12
Carcinoma anaplastico	10	15

Fig. 44. Adenocarcinoma diffusamente infiltrante lo s. (linite plastica). (*Da Giarelli, Melato e Antonutto*).

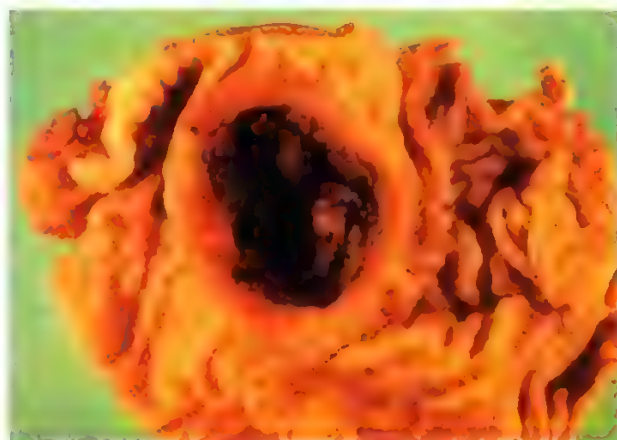



Fig. 45. Adenocarcinoma gastrico con grossa ulcerazione «a scodella». (*Da Giarelli, Melato e Antonutto*).

Digitized by Google

CANCRO GASTRICO PRECOCE

I		polipoide	
II	a	elevato	superficiale
	b	pianeggiante	
	c	depresso	
III		escavato	

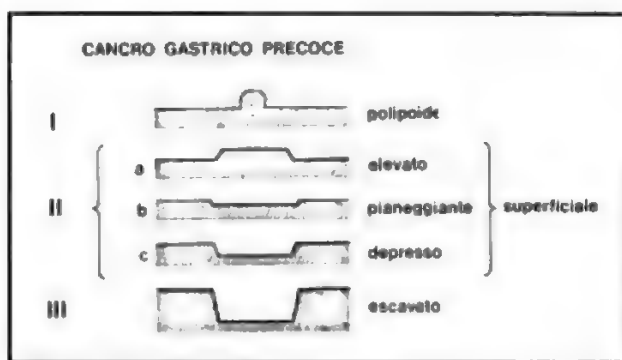



Fig. 46. Cancro gastrico precoce (EGC), neoplasia limitata alla mucosa o alla mucosa e alla sottomucosa. Il tipo II, soprattutto il tipo IIc, è il più diffuso.

prossimativamente, il 50% circa dei tumori è di tipo intestinale e il 30% di tipo diffuso, i rimanenti di tipo misto.

Un cenno a parte meritano le forme seguenti.

a) *Carcinoma in situ.* – Tale termine viene utilizzato per indicare una neoplasia limitata all'epitelio mucoso senza segni di invasione della lamina propria. La diagnosi della lesione è ovviamente basata esclusivamente sulle caratteristiche cellulari. Può essere riscontrata in uno s. in cui è già presente un carcinoma invasivo oppure come lesione isolata: in tal caso va considerata una precancerosi vera.

b) *Adenoacantoma.* – Ha l'aspetto istologico sia dell'adenocarcinoma che del carcinoma a cellule squamose; viene frequentemente dimostrato a livello della giunzione gastroesofagea, ma è eccezionale nelle altre parti dello s.

c) *Early gastric cancer (EGC).* – Si tratta di un carcinoma gastrico in cui la lesione interessa solo la mucosa e la sottomucosa senza raggiungere la muscolare. Descritto per la prima volta in Giappone nel 1976 e considerato raro, è stato successivamente osservato sempre più di frequente con l'affinamento delle tecniche endoscopiche e istologiche. Attualmente si ritiene che costituisca almeno il 10-15% delle neoplasie gastriche. La definizione di EGC trova la sua giustificazione in 2 elementi: 1) nel fatto che questo tumore, essendo una forma a diffusione limitata, consente tassi di sopravvivenza a 5 anni dall'intervento molto elevati (80-90%); 2) trattandosi di una forma localizzata, nella maggior parte dei casi la neoplasia è asintomatica e viene quindi individuata casualmente nel corso di un'endoscopia eseguita per altri intenti. La diagnosi di EGC si basa esclusivamente sull'endoscopia e sul successivo esame istologico delle biopsie della lesione sospetta. È stata pertanto proposta una classificazione che distingue l'EGC in 3 tipi a seconda dell'aspetto endoscopico (classificazione di Johansen): I) lesione polipoide, II) zona focale di depressione della mucosa e/o scolorimento, III) ulcera, in genere associata a escavazione, e/o scolorimento dei margini (fig. 46).

Sintomatologia

La sintomatologia del carcinoma gastrico è varia e nient'affatto specifica, ma è soprattutto tardiva e sovrapponibile nel tumore operabile e in quello inoperabile. Nelle fasi iniziali, infatti, la neoplasia è spesso silente, come dimostrato dall'osservazione che l'80% degli EGC è asintomatico. Il primo sintomo è in genere rappresentato dal *dolore*, che ricalca spesso, nelle sue caratteristiche, quello dell'ulcera peptica: epigastrico, attenuato dall'assunzione di cibo e di antiacidi; altre volte può consistere in senso di fastidio o peso epigastrico postprandiali, descritti dal paziente come un fastidioso senso di sazietà precoce.

Altri sintomi comuni sono rappresentati da: *calo ponderale*, *anoressia*, e, a seconda della localizzazione, da una sintomatologia da *ostruzione pilorica* (nel caso di tumori antropilorici) o *cardiale* (disfagia in caso di tumori cardiali). Un sintomo talvolta presente e che trae in inganno il medico, in quanto causa di ritardi nella diagnosi, è rappresentato da *alterazioni dell'alvo*.

Il tumore può, talora, rivelarsi clinicamente con sintomi legati a localizzazioni metastatiche: ad es., ascite da secondarismo epatico o peritoneale, versamento pleurico per secondarismo polmonare, sindrome nefrosica, tromboflebiti, neuromiopatia.

I sintomi digestivi, come già accennato, compaiono quando la neoplasia è avanzata e un ulteriore ritardo diagnostico è spesso causato dal trattamento medico instaurato dal curante il quale, soprattutto nelle forme caratterizzate da sintomatologia similulcerosa, intraprende un trattamento antisecretivo o antiacido senza far eseguire accertamenti diagnostici. Un carcinoma ulcerato può a volte, infatti, giovarsi clinicamente di un trattamento di questo tipo.

L'esame obiettivo può rivelare (nel 30% circa dei pazienti) una massa palpabile in regione epigastrica, una epatomegalia da secondarismi epatici, ascite. Nel 5% dei casi si può avere interessamento metastatico dei linfonodi superficiali (soprattutto in sede sovraclaveare sinistra o nella regione ascellare anteriore sinistra). L'esame dello scavo pelvico può rivelare ingrossamento ovarico da localizzazione metastatica (*tumore di Krukenberg*); talora vi può essere interessamento cutaneo metastatico oppure osservarsi *acanthosis nigricans*.

Diagnosi

La diagnosi dell'EGC, come in precedenza ricordato, è esclusivamente endoscopica e istologica; la diagnosi di carcinoma avanzato si avvale, invece, della radiologia, dell'endoscopia, della citologia e dell'istologia. Le metodiche radiologica ed endoscopica (v. sopra, col. 1279; v. anche: GASTROSCOPIA E GASTROFOTOGRAFIA) evidenzieranno aspetti che dipendono dalle caratteristiche macroscopiche della neoplasia e che sono sostanzialmente riconducibili a 3 tipi:

1) una massa polipoide o fungiforme endoluminale;

Fig. 47. Immagine endoscopica di un'ulcera maligna dell'*angulus* gastrico. Si noti la morfologia irregolare della lesione con margini rilevati e aspetto nodulare della mucosa circostante. L'esame istologico ha confermato la natura maligna dell'ulcera. (*Osservazione Bianchi Porro*).

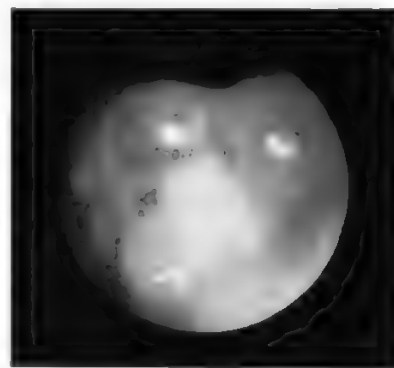
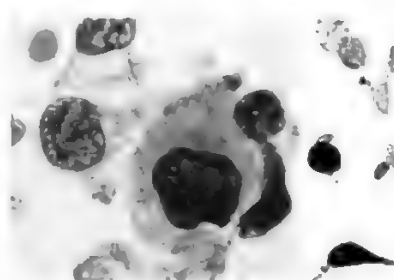



Fig. 48. Cellule neoplastiche da adenocarcinoma (1000 ×). (*Osservazione Amadori e Ravaioli*).

Digitized by Google

2) una lesione infiltrativa localizzata o diffusa;
3) una lesione ulcerativa ben demarcata (fig. 47).

L'associazione endoscopia + istologia o citologia, in caso di lesione sospetta per carcinoma, consente un'accuratezza diagnostica del 50-85%; l'associazione endoscopia, istologia, citologia consente di aumentare l'attendibilità diagnostica al 72-97%. Quando alla biopsia si aggiunge la citologia per *brushing* (fig. 48), la diagnosi si avvicina al 100%. Comunque, va precisato che la diagnosi istologica e citologica è più facile nelle lesioni a sviluppo esofitico, difficile in quelle di tipo infiltrativo diffuso.

Il 65% circa dei pazienti con carcinoma gastrico presenta *acloridria* basale e il 25% la presenta sia basale che dopo stimolazione massimale. Un'anacidità basale e una ipoacidità dopo stimolo sono talora riscontrabili anche nei pazienti con ulcera gastrica benigna; pertanto, la loro utilità nella diagnostica del carcinoma è limitata.

La ricerca dell'*antigene carcinoembrionario (CEA)* è di minore utilità che in caso di carcinoma del colon. Infatti solo il 19-35% dei pazienti con tumore gastrico ha elevati livelli di CEA (> 5 ng/ml). La sua determinazione ha, quindi, scarsa utilità diagnostica, ma può avere un ruolo importante nel *follow-up* postoperatorio, durante il quale un aumento dei livelli può costituire un precoce indice di recidiva.

Nel carcinoma gastrico è necessario un accurato *staging preoperatorio*, che deve comprendere, oltre a un accurato esame obiettivo, test di laboratorio (soprattutto di funzionalità epatica), una radiografia del torace, un'ecografia epatica e una T.A.C. addominale, importante non solo per escludere secondarismi epatici, ma anche per avere un'idea dell'interessamento linfonodale.

TAB. VIII. CLASSIFICAZIONE TNM DEL CARCINOMA GASTRICO

T	**Tumore primitivo**
Tx	Mancanza di requisiti per valutare l'estensione dell'infiltrazione
To	Assenza di segni del tumore primitivo
Tis	Carcinoma limitato alla mucosa senza invasione della lamina propria (carcinoma *in situ*)
T1	Tumore infiltrante la mucosa o la sottomucosa ma non la muscolare propria
T2	Tumore infiltrante la mucosa, la sottomucosa e la muscolare propria fino alla sierosa, senza coinvolgimento di quest'ultima
T3	Tumore infiltrante la sierosa senza invasione delle strutture contigue
T4	Tumore infiltrante la sierosa con invasione delle strutture contigue
N	**Interessamento linfonodale**
Nx	Mancanza di requisiti per determinare l'interessamento linfonodale
N0	Assenza di metastasi linfonodali
N1	Interessamento dei linfonodi perigastrici, entro 3 cm dal tumore primitivo, lungo la piccola e grande curvatura
N2	Interessamento dei linfonodi a una distanza di più di 3 cm dal tumore primitivo asportabili, compresi quelli localizzati lungo le arterie gastrica sinistra, splenica, celiaca ed epatica comune
N3	Interessamento dei linfonodi intraddominali, quali paraortici, epatoduodenali, retropancreatici e mesenterici
M	**Metastasi a distanza**
Mx	Assenza di requisiti per stabilire la presenza di metastasi a distanza
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza; specificare la sede secondo le seguenti indicazioni: peritoneali (per.), polmonari (pol.), ossee (oss.), epatiche (ep.), cerebrali (cer.), linfonodali extraddominali (lin.), midollari (mid.), pleuriche (pl.), cutanee (cut.), altre (al.)

TAB. IX. STADIAZIONE ANATOMOPATOLOGICA POSTCHIRURGICA (pTNM)

Stadio I	pT1, N0, M0 pT2, N0, M0
Stadio II	pT3, N0, M0 pT1-3, N1, M0
Stadio III	pT1-3, N2, M0 (resecato)
Stadio IV	pT1-3, N3, M0 pT1-3, N3, M0 pT4, N0-3, M0 (non resecato) pT1-4, o, pTx o N0-3 o NxM1

L'estensione che il carcinoma gastrico raggiunge al momento della diagnosi costituisce il parametro fondamentale sia ai fini della terapia che della prognosi. *L'American Joint Committe on Cancer* (AJCC) ha adottato il sistema di classificazione TNM che si basa sulla valutazione del grado di penetrazione del tumore nella parete gastrica (T), dello stato di interessamento dei linfonodi regionali (N) e della presenza di metastasi (M) (tab. VIII).

Sulla base della classificazione TNM possono venire stabilite le seguenti principali categorie di stadiazione:

a) stadiazione clinicodiagnostica (cTNM), sulla base dei dati ottenuti dall'anamnesi, dall'esame clinico e dalle indagini strumentali (radiologia, endoscopia, ecografia, laparoscopia);

b) stadiazione anatomopatologica postchirurgica (pTNM), sulla base dell'esame macro- microscopico dello s., dei linfonodi e degli altri tessuti resecati (tab. IX).

Trattamento

La terapia è ovviamente chirurgica. Normalmente l'intervento non viene effettuato in pazienti con manifeste evidenze di metastasi peritoneali, polmonari, cutanee. La presenza di secondarismo epatico, invece, non preclude necessariamente l'operazione dato che metastasi singole o limitate a un segmento epatico possono essere asportate. Inoltre, la resezione gastrica può essere, in pazienti con metastasi ma buone condizioni generali, presa in considerazione per alleviare la sintomatologia. I tipi di intervento proposti sono: 1) la gastrectomia subtotale distale nelle neoplasie antropiloriche; 2) la gastrectomia subtotale prossimale nei tumori cardiali (ma molti chirurghi preferiscono in tal caso la gastrectomia totale); 3) la gastrectomia totale (è l'intervento che dà i migliori risultati a distanza). Per le indicazioni e la chirurgia, v. coll. 1349-1377.

L'efficacia della chemioterapia in caso di carcinoma gastrico inoperabile è controversa. I farmaci più efficaci sembrerebbero, comunque, BCNU, 5 FU e mitomicina C. Ancora *sub iudice* è la chemioterapia adiuvante dopo resezione chirurgica apparentemente radicale.

La radioterapia è di scarsa utilità in quanto sono necessari elevati voltaggi a cui peraltro si osservano modeste risposte; può però avere una utilità palliativa sintomatica.

Linfoma gastrico

Introduzione

Il linfoma primitivo dello s. è un tumore piuttosto raro, rappresentando circa il 5% di tutte le neoplasie gastriche

Digitized by Google

maligne; tale incidenza, tuttavia, è elevata se la si confronta a quella dello stesso tumore in altri organi. Lo s., infatti, costituisce il bersaglio più comune del linfoma primitivo a localizzazione extralinfonodale, mentre è invece raramente coinvolto nel corso di processi linfomatosi sistemici. Pur essendo relativamente infrequente, la sua diagnosi precoce è di estrema importanza, dal momento che la terapia e la prognosi sono molto più favorevoli che nel caso del carcinoma gastrico, con percentuali complessive di sopravvivenza a 5 anni del 50%.

Il tumore ha la massima incidenza tra il 6° e il 7° decennio di vita con una certa predilezione per il sesso maschile (rapporto maschi:femmine 1,6:1).

Anatomia patologica

Il linfoma gastrico origina dagli elementi linfatici della lamina propria o della sottomucosa. È generalmente localizzato a livello del corpo gastrico e appare macroscopicamente come una lesione ulcerativa solitaria, in genere di grosse dimensioni, o come una formazione polipoide singola, o più spesso multipla, o come un'area di aspetto infiltrato. Talvolta, nelle forme più estese, può dare un quadro molto simile a quello della linite plastica.

Dal punto di vista istologico, nella quasi totalità dei casi, si tratta di un linfoma non-Hodgkin la cui classificazione segue quella proposta da Rappaport per i linfomi a partenza linfonodale. Gli studi di tipo immunoistochimico sembrerebbero dimostrare che il tumore deriva da una proliferazione monoclonale di linfociti maligni di tipo B. Dalla sottomucosa il tumore si sviluppa sia verso il lume che verso la sierosa, che raggiunge dando metastasi ai linfonodi locali e regionali. Le probabilità di metastatizzazione linfonodale sono piuttosto ben correlate con le dimensioni della neoplasia: sono infatti rare per i tumori inferiori a 7 cm.

Sintomatologia

La sintomatologia del linfoma gastrico non differisce sostanzialmente da quella del carcinoma. Il sintomo più comune è rappresentato dal dolore epigastrico presente nell'80% dei casi: può essere di tipo similulceroso o postprandiale. Quasi sempre presente è il calo ponderale, in genere di maggior entità che nel caso del carcinoma. Altri sintomi sono: nausea, anoressia, vomito, disfagia, astenia. Più frequente, rispetto al carcinoma, è il sanguinamento macroscopico (ematemesi, melena).

L'esame fisico del paziente evidenzia in 1/3 dei casi una massa palpabile nell'epigastrio. Raro è, invece, il riscontro di una linfoadenopatia superficiale. Agli esami di laboratorio è frequente il rilievo di anemia sideropenica.

Diagnosi

La diagnosi è essenzialmente radiologica ed endoscopica. Al pasto opaco il tumore può apparire come una lesione polipoide, ulcerativa o infiltrativa, con caratteristiche, pertanto, indistinguibili da quelle del carcinoma. Il reperto più tipico e suggestivo di linfoma è rappresentato da un diffuso ispessimento delle pliche gastriche, le quali presentano un aspetto infiltrato, che si estende sino al duodeno incluso (tale fenomeno è raro per il carcinoma), con nodularità mucose e ulcerazioni multiple.

Analogamente, anche all'esame endoscopico risulta, in genere, impossibile differenziare il linfoma dal carcinoma. Le biopsie perendoscopiche non sempre sono diagnostiche data la sede sottomucosa della neoplasia: pertanto, si rende talvolta necessaria l'esecuzione di biopsie con ansa diatermica o mediante intervento chirurgico.

Trattamento

Una volta posta la diagnosi di linfoma primitivo gastrico è necessaria una stadiazione della neoplasia che includa l'esecuzione di una scintigrafia ossea, di una radiografia del torace, di una T.A.C. addominale. Ciò è molto importante, in quanto l'approccio terapeutico è differente a seconda dello stadio (tab. X).

TAB. X. STADIAZIONE DEL LINFOMA GASTRICO PRIMITIVO

Stadio	Interessamento
I_E	Interessamento esclusivamente gastrico
II_E	Interessamento di stazioni linfonodali contigue o non, ma solo sottodiaframmatiche
III_E	Interessamento linfonodale sopra- e sottodiaframmatico
IV_E	Malattia disseminata

Nello stadio I la *terapia* è essenzialmente chirurgica e si basa, sostanzialmente, sulla gastroresezione totale. Negli stadi III e IV il trattamento è chemioterapico. I farmaci di scelta sono le associazioni CHOP (ciclofosfamide, idrossiurea, vincristina [Oncovin®], prednisone) e C-MOPP (ciclofosfamide, mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisone). In questi stadi può essere talvolta necessaria una resezione gastrica palliativa per ostruzione o sanguinamento cronico. L'approccio allo stadio II è chirurgico, seguito da radio- o chemioterapia. La prognosi è buona negli stadi I e II con percentuali di sopravvivenza a 5 anni del 75 e del 40% rispettivamente. Tenuto conto che circa il 50% dei pazienti al momento della diagnosi è inquadrabile nello stadio I, si spiega la prognosi nel complesso favorevole di questo tumore.

Leiomiosarcoma

Rappresenta circa l'1% di tutte le neoplasie gastriche maligne; si manifesta clinicamente in modo simile al leiomioma, anche se in questi pazienti si osserva più frequentemente un importante calo ponderale. Al momento della diagnosi una massa epigastrica palpabile è apprezzabile nel 30-50% dei pazienti. Le dimensioni della neoplasia sono piuttosto ben correlate al grado di diffusione di essa; infatti, le neoplasie di diametro superiore a 8 cm al momento della diagnosi si associano pressoché sempre a una disseminazione metastatica e sono pertanto inoperabili. Un terzo circa dei pazienti è suscettibile di resezione chirurgica potenzialmente curativa. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni dall'intervento si aggira sul 25-30%.

Un'entità patologica distinta, dal punto di vista istologico, sia dal leiomioma che dal leiomiosarcoma, anche se sovrapponibile clinicamente, è il *leiomioblastoma*. Istologicamente è caratterizzato da tipiche cellule a nucleo centrale rotondeggiante circondato da un alone citoplasmatico chiaro che conferisce loro un aspetto definito «a occhio di civetta». Questi tumori hanno potenzialità maligna, e infatti, per circa il 10%, metastatizzano. Anche in questi casi, tuttavia, il decorso clinico è relativamente benigno, consentendo, in caso di resezione chirurgica, una lunga sopravvivenza.

Altri tumori maligni

Le diverse forme di *sarcoma* dello s., con l'eccezione del linfoma (v. sopra), sono rare: si calcola che costituiscano all'incirca l'1% di tutti i tumori dello s., compreso il leiomiosarcoma.

Con estrema rarità possono poi riscontrarsi il sarcoma di Kaposi (v. KAPOSI, MALATTIA DI [VIII, 883]) per lo più

associato alle caratteristiche lesioni cutanee, l'*emangiopericitoma* (v. ANGIOBLASTICI TUMORI [I, 2264]) e, ancor più raramente, il *plasmocitoma isolato* dello s.

Le *metastasi* da altre neoplasie allo s. non sono frequenti, ma possono esser sospettate in presenza di nausea, vomito, dolori epigastrici o emorragie gastrointestinali in pazienti portatori di tumore extragastrico. Le forme più comuni sono il cancro della mammella (12% nelle casistiche autoptiche), del polmone, ovaio, testicolo, fegato, colon e parotidi. Più comune è invece la diffusione dei carcinomi primitivi dell'esofago allo s.

Bibliografia

Amadori D., Ravaioli A., *Medicina-Riv. EMI*, 1987, **7**, in corso di stampa.
Blackstone M. O., *Endoscopic Interpretation. Normal and Pathological Appearances of the Gastrointestinal Tract*, 1984, Raven, New York.
Dent J., Dodds W. J. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1980, **65**, 256.
Editorial, *Medical Therapy for Reflux Esophagitis: 1986 and Beyond*, in *Ann. Intern. Med.*, 1986, **104**, 112.
Giannelli L., Melato M., Antonutto G., *Anatomia Patologica*, 1983, USES, Firenze.
Gray G. M. *et al.*, *Gastroenterology*, 1981, **82**, 143.
Kawai K. *et al.*, *Front. Gastrointest. Res.*, 1980, **6**, 71.
Klein N. C., Hargrove R. L. *et al.*, *Medecine*, 1970, **49**, 229.
Morson B. C., Dawson I. M. P., *Adenomas and the Adeno-Carcinoma Sequence*, in *Gastrointestinal Pathology*, 1979, Blackwell, Oxford.
Parente F., Bianchi Porro G., *Medicina-Riv. EMI*, 1984, **4**, 174.
Richter J. E., Castell D. O., *Ann. Intern. Med.*, 1982, **97**, 93.
Schein P. S., Levin B., *Neoplasms of the Stomach*, in Calabresi P., Schein P. S., Rosenberg S. A. eds., *Medical Oncology*, 1985, Macmillan, New York.
Shearman D. J. C., Finlayson N. D. C., *Diseases of the Gastrointestinal Tract and Liver*, 1982, Churchill Livingstone, Edinburgh.
Siurala M., Lehtola J., Ihamaki T., *Scand. J. Gastroenterol.*, 1974, **9**, 441.
Sleisenger M. H., Fordtran J. S., *Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 1983, Saunders, Philadelphia.

GABRIELE BIANCHI PORRO E FABRIZIO PARENTE

CHIRURGIA

SOMMARIO

Anatomia chirurgica

Introduzione

In questa sede si ricordano soltanto alcuni particolari anatomici d'importanza chirurgica. Per una trattazione più completa della morfologia gastrica, v. sopra: *anatomia* (col. 1251).

Lo s. presenta una faccia anteriore e una posteriore e 2 margini: la piccola curvatura, a concavità volta in alto e a destra, e la grande curvatura, a essa opposta; lo s. è suddiviso in 3 segmenti: fondo, corpo e antro.

Lo s. ha rapporti con organi viciniori ai quali è solidarizzato da foglietti peritoneali, la dieresi dei quali rappresenta un tempo importante della chirurgia gastrica.

Il *legamento gastrocolico*, nel quale decorrono i vasi gastroepiploici, unisce parte della grande curvatura al colon trasverso. Il *legamento gastrosplenico*, comprendente l'arteria gastroepiploica sinistra e i vasi brevi, congiunge la parte più craniale della grande curvatura gastrica alla milza.

Il *legamento gastrofrenico* unisce il polo superiore dello s. al diaframma.

Il *piccolo epiploon*, infine, unisce la piccola curvatura gastrica al fegato. Quest'ultimo legamento può essere suddiviso in una parte più ampia e più sottile, il *legamento epatogastrico*, e in una parte più ristretta e spessa, il *legamento epatoduodenale*, che si impianta sulla regione pilorica e sulla prima porzione duodenale.

Il margine libero del legamento epatoduodenale (nel quale decorrono la vena porta, l'arteria epatica e il coledoco) forma il margine anteriore del *foramen* epiploico di Winslow che dà accesso alla retrocavità degli epiploon o *bursa omentalis*.

La chirurgia dello s. comprende spesso, per motivi tecnici, anche la parte mobile della 1ª porzione duodenale, delimitata dall'arteria gastroduodenale che rappresenta un repere anatomochirurgico essenziale per i rapporti che contrae con il pancreas e il coledoco.

Vascolarizzazione

La vascolarizzazione dello s. è assicurata da 6 arterie principali e da 6 arterie secondarie. Le arterie principali sono (fig. 49): 1) l'*arteria gastrica destra* e 2) l'*arteria gastrica sinistra*, che decorrono lungo la piccola curvatura dello s.; 3) l'*arteria gastroepiploica destra* e 4) l'*arteria gastroepiploica sinistra*, che decorrono lungo la grande curvatura dello s. (ognuno di questi 4 vasi emette rami per le facce anteriori e posteriori dello s. dove si anastomizzano); 5) l'*arteria splenica*, che emette, nel suo terzo distale, in numero variabile (da 2 a 10) le *arterie gastriche brevi* per il fondo dello s. e, da uno dei rami di divisione terminale, l'arteria gastroepiploica di sinistra; 6) l'*arteria gastroduodenale*, con piccoli rami diretti (da 1 a 3) e, spesso, un ramo pilorico.

Le arterie secondarie comprendono: l'*arteria pancreaticoduodenale superoanteriore* (ramo terminale dell'arteria gastroduodenale); l'*arteria sopraduodenale*, l'*arteria pancreaticoduodenale superoposteriore*, quasi sempre primo ramo collaterale dell'arteria gastroduodenale, l'*arteria pancreatica trasversa* (solitamente ramo sinistro dell'arteria pancreatica posteriore), l'*arteria pancrea-*

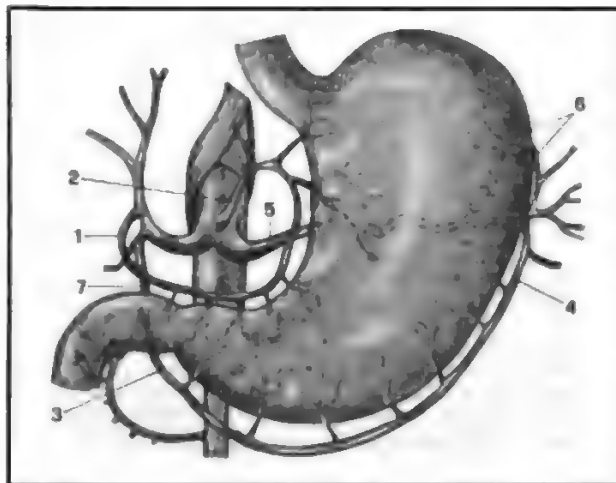



Fig. 49. Arterie dello s. 1) Arteria gastrica destra; 2) arteria gastrica sinistra; 3) arteria gastroepiploica destra; 4) arteria gastroepiploica sinistra; 5) arteria splenica; 6) arterie gastriche brevi; 7) arteria gastroduodenale.

Digitized by Google

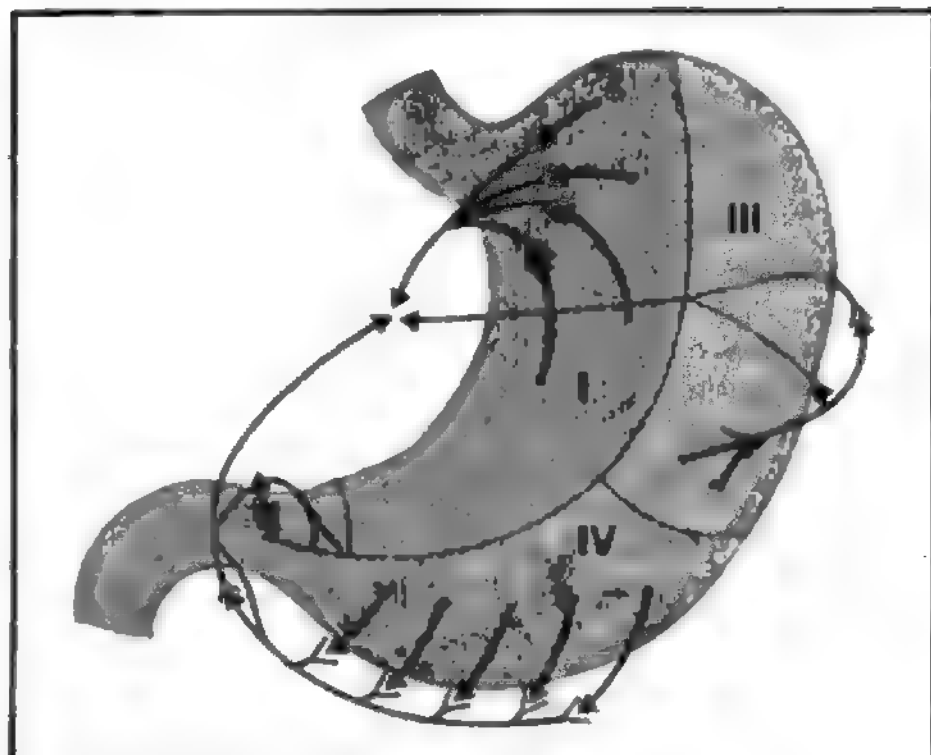



Fig. 50. Aree di drenaggio linfatico dello s.

tica posteriore, di origine varia (dalle arterie splenica, epatica, celiaca o mesenterica superiore), l'*arteria frenica inferiore sinistra*.

Il sangue refluo dallo s. si immette nel sistema portale attraverso le vene gastriche e gastroepiploiche che decorrono unitamente alle arterie.

I *vasi linfatici* dello s. nascono a fondo cieco sotto l'epitelio della mucosa, dove formano una rete che contrae intimi rapporti con le ghiandole gastriche.

Una seconda rete, molto più sviluppata, si trova nella sottomucosa. I vasi linfatici efferenti seguono, in genere, i vasi sanguigni e pervengono quindi alla piccola e alla grande curvatura, dove hanno sede i linfonodi. Nella metà superiore della piccola curvatura, in vicinanza del cardias, sono situati i linfonodi gastrici superiori, collegati ai linfonodi paracardiali. Sulla grande curvatura dello s., lungo il decorso della arteria gastroepiploica di destra, nel legamento gastrocolico, vi sono i linfonodi gastroepiploici di destra. Da questi linfonodi la linfa scorre verso destra nei linfonodi sottopilorici, situati sotto il piloro e la prima porzione duodenale e davanti alla testa del pancreas. Vi sono, inoltre, alcuni piccoli linfonodi gastroepiploici sinistri, sulla parte della grande curvatura dello s. vicino alla milza.

È possibile distinguere pertanto 4 diverse aree di drenaggio linfatico, anche se nella realtà queste aree non possono essere così nettamente separate (fig. 50).

Innervazione

Lo s. è innervato dall'ortosimpatico e dal parasimpatico che comprendono fibre efferenti e afferenti: l'apporto ortosimpatico è fornito dal plesso celiaco e perviene allo s. congiuntamente ai vasi.

Il ruolo che tali fibre esercitano sulla secrezione e sulla motilità gastrica è oggetto di studio; peraltro la dimostrazione di fibre nervose contenenti diversi peptidi (sistema peptidergico), quali la sostanza P, il VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*) etc., ha fortemente modificato i concetti classici che dividevano il sistema nervoso autonomo in orto e parasimpatico; tuttavia tale suddivisione, dal punto di vista chirurgico, ancora mantiene una sua validità. Il parasimpatico (vago), infatti, riveste una grande importanza nell'ambito della chirurgia gastrica conservativa, poiché influenza marcatamente sia l'attività secretoria che quella motoria dello s. Il decorso e la distribuzione territoriale delle fibre vagali sono stati oggetto di attente osservazioni e descrizioni anatomiche dettagliate, in relazione al continuo perfezionamento delle tecniche di vagotomia (v.).

I tronchi vagali emettono rami gastrici, pilorici, epatici e celiaci. Il tronco vagale anteriore, che prende origine dalla riunione delle fibre anteriori del plesso periesofageo, solitamente al di sopra del diaframma, emette i rami gastrici, pilorici, epatici e celiaci. In 1/3 dei casi circa non si presenta come tronco unico, ma diviso in 2 o 3 branche. Al di sopra del cardias, il *vago anteriore* si divide dando origine a: *a*) rami esofagogastrici, che si dirigono all'estremità inferiore dell'esofago e al cardias; *b*) ramo gastrico anteriore (nervo di Latarjet anteriore), prosecuzione diretta del vago anteriore decorre verso il basso, lungo la piccola curvatura dello s., sotto il foglietto peritoneale a 1 cm circa dalla parete gastrica, innervando la parete anteriore dello s. fin quasi al piloro dove termina con una disposizione delle fibre «a zampa d'oca». Il tronco *vagale posteriore* prende origine dalle fibre posteriori del plesso esofageo ed è quasi sempre unico. Decorre posteriormente all'esofago, sul suo margine destro, al davanti del pilastro diaframmatico destro; nel suo decorso posteriore e in basso termina con una voluminosa branca celiaca e con alcuni rami a destinazione gastrica. I rami gastrici che si originano dal tronco vagale, a 3-4 cm al di sopra del plesso celiaco, sono in numero variabile, da 4 a 6. Il più caudale, che è anche il più voluminoso, prende il nome di *nervo gastrico posteriore* (nervo di Latarjet posteriore), decorre lungo la piccola curvatura a 1,5-2 cm da essa, sotto il foglietto posteriore del piccolo epiploon, ed emette esili fibre nervose per la parete posteriore dello s.

È opportuno sottolineare le frequenti variazioni anatomiche, soprattutto a livello sovracardiale, della disposizione dei tronchi vagali: variazioni che bisogna tener presenti per evitare interventi di vagotomia incompleta.

Fisiopatologia gastrica di interesse chirurgico

Le recenti acquisizioni sulla fisiopatologia gastrica hanno consentito di interpretare criticamente alcuni interventi chirurgici eseguiti in passato e hanno nel contempo determinato l'acquisizione e il perfezionamento di particolari tecniche chirurgiche che hanno consentito un maggiore rispetto della fisiologia gastrica; tra esse: la vagotomia acidofundica; le metodiche ricostruttive, dopo gastroresezione, che permettono la conservazione del circuito duodenale, utile per evitare turbe nutrizionali più o meno gravi.

La tonaca mucosa gastrica è composta da un singolo strato superficiale di cellule epiteliali, dalla lamina propria e dalla *muscularis mucosae*. Macroscopicamente appare più o meno marcatamente sollevata a formare pieghe o rughe che si appiattiscono considerevolmente con la distensione gastrica. Nella regione della piccola curvatura, poiché la mucosa è solidamente fissata allo strato muscolare, le pieghe assumono un decorso longitudinale e formano quella che è stata definita, in tedesco, *Magenstrasse*. Le ghiandole gastriche sono tubulari e possono essere suddivise come segue.

1) Ghiandole cardiali situate in una ristretta zona intorno al cardias; producono muco.

2) Ghiandole gastriche propriamente dette, situate nel fondo e nella maggior parte del corpo gastrico; sono rivestite da 3 tipi di cellule: *a*) le cellule mucoidi, presenti nel colletto; *b*) le cellule principali (o zimogeniche), che rivestono la restante porzione del lume ghiandolare e producono il pepsinogeno, precursore della pepsina; *c*) le cellule parietali solitamente non in rapporto con il lume ghiandolare, al quale sono collegate per mezzo di capillari di secrezione extracellulari, che producono l'ac. cloridrico.

3) Ghiandole piloriche, situate nella regione pilorica; producono muco.

Sono presenti inoltre, disseminate su tutta la superficie della mucosa gastrica, cellule con caratteristiche immunoistochimiche particolari appartenenti al sistema APUD (*Amine Precursor Uptake Decarboxylase*) che producono particolari peptidi con attività ormonale presenti anche in altri distretti dell'apparato digerente e in altri sistemi (S.N.C., apparato respiratorio, etc.). Questi peptidi, identificati nella loro sequenza aminoacidica e dosabili mediante tecnica RIA, esplicano, in sinergia con altri mediatori chimici, attività eccitoinibitoria sulla secrezione gastrica, sulla motilità gastrointestinale, etc. Tra i peptidi principali ricordiamo la gastrina, prodotta dalle cellule «G» antrali, principale mediatore ormonale della secrezione gastrica.

Il *release* di gastrina è mediato da fattori chimici e nervosi (vago), è inibito dalla riduzione del pH e da peptidi intestinali, quali il glucagone, la secretina, la somatostatina e il GIP (*Gastric Inhibitory Peptide*). Tra i principali peptidi che influenzano in vario modo la fisiologia gastrica ricordiamo inoltre: il VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*), il GIP, il glucagone, la secretina, la somatostatina, la bombesina, il Polipeptide Pancreatico (P. P.).

Digitized by Google

Nella mucosa gastrica sono presenti, inoltre, diversi tipi di prostaglandine (PG), le quali, secondo osservazioni più recenti, unitamente agli altri fattori che nel complesso costituiscono la barriera mucosa gastrica (*turnover* cellulare, muco, vascolarizzazione), rivestono un importante ruolo nei meccanismi difensivi. È stato infatti dimostrato che tali sostanze esplicano di certo una azione citoprotettiva sulla mucosa gastrica.

La cellula parietale possiede recettori istaminergici, muscarinici e gastrinici che, attivando, attraverso altri mediatori intracellulari, l'AMP ciclico e il GMP ciclico, inducono la secrezione gastrica: nel controllo di questa distinguiamo la fase cefalica, mediata dal vago, che stimola direttamente le cellule parietali e il *release* di gastrina dalle cellule G antrali; la fase ormonale, risultante di stimoli chimici, nervosi e ormonali; la fase intestinale, caratterizzata dal *release* di ormoni stimolanti e inibenti la secrezione gastrica.

Cenni sulle indagini diagnostiche

L'esplorazione dello s. comprende indagini funzionali (col. 1272), radiologiche (col. 1281) e strumentali (col. 1276). Lo studio della secrezione gastrica è possibile attraverso i rilievi funzionali ottenuti con il sondaggio gastrico, basale e stimolato. La stimolazione dell'attività secretiva è ottenuta abitualmente utilizzando sottocute l'istamina (0,024 mg/kg di bicloridrato di istamina) o, più opportunamente, la pentagastrina (6 μg/kg) che può essere somministrata i. m. o sottocute e raccogliendo i campioni ogni 15 min nelle 2 h successive allo stimolo. Attraverso il sondaggio gastrico è possibile quantificare il volume, la concentrazione idrogenionica e l'acidità titolabile e quindi calcolare la portata di acido nei campioni raccolti. La produzione di acidità basale (BAO: *Basal Acid Output*), dopo stimolo massimale (MAO: *Maximal Acid Output*) e il massimo picco acido (PAO: *Peak Acid Output*) rappresentano utilissimi dati nella valutazione della scelta della terapia chirurgica.

Particolare importanza riveste inoltre lo studio radioimmunologico (RIA) delle variazioni sieriche della gastrina, sia in condizioni basali che dopo stimolazione. I test di stimolo della gastrina sono: il test con pasto proteico standard, la secretina (2 U./kg e. v.), il calcio (5 mg/kg/h per 5 h), il glucagone (1 mg e. v.), la bombesina BBS (15 ng/kg/min).

Le modificazioni della gastrinemia basale e particolarmente dopo stimolazione possono risultare utili nel discriminare patologie tra loro molto diverse che presentano il comune riscontro di un'ipergastrinemia. Il test alla secretina se positivo (aumento spiccato dei valori gastrinemici) può indicare la presenza di un gastrinoma. I test del calcio e della bombesina, specie se associati tra loro e con il test del pasto proteico, sono discriminanti nella diagnosi differenziale delle ipergastrinemie sostenute da gastrinomi o da «antro escluso». Nel primo caso, infatti, l'innalzamento dei valori di gastrina immunoreattiva circolante, ottenuti con l'infusione di calcio, sono superiori rispetto a quelli ottenuti con BBS; nel secondo caso si verifica l'evenienza opposta.

Le indagini radiologiche con doppio contrasto e quelle endoscopiche rappresentano, infine, indispensabili presidi diagnostici. Tuttavia tali problematiche esulano dalla presente trattazione e pertanto rimandiamo il lettore ai capitoli precedenti (v. coll. 1281 e, rispettivamente, 1276).

Le suture nella chirurgia gastrica

La possibilità di anastomizzare tra loro con suture vari segmenti gastrointestinali è alla base della chirurgia dello s. I requisiti richiesti per una sicura e funzionale sutura comprendono: solidità ed elasticità (resistenza alle sollecitazioni meccaniche e fisiche), pervietà (non essere stenosanti) e una valida vascolarizzazione dei monconi anastomizzati.

Suture manuali

Le suture possono essere in *unico piano* (sieromuscolare o a tutto spessore), o a *più piani* (abitualmente 2). Le suture a 3 piani utilizzate agli albori della chirurgia gastrointestinale sono state ormai abbandonate. Le suture possono essere continue o a punti staccati, ed essere confezionate con materiale assorbibile organico (catgut, catgut cromato) sintetico (Vicryl®, Dexon®) o non assorbibile (seta, lino, prolene, Tevdek®, Dacron®).

Ormai si preferiscono le suture riassorbibili sintetiche con aghi atraumatici, che sono privi di cruna e con il filo già montato e pertanto meno traumatizzanti i tessuti. Nelle suture a 2 piani, tuttora le più utilizzate, sia il materiale che le tecniche possono essere combinate. Abitualmente per le mucose vengono adoperati filamenti organici (catgut), per lo strato sieromuscolare sono da preferire i fili riassorbibili sintetici. Il piano sieromuscolare è eseguito a punti staccati, il piano mucoso in continua. La sutura a punti staccati non è mai stenosante ed è quindi da preferire in tutte le anastomosi terminoterminali; richiede peraltro un'accurata emostasi dei margini da anastomizzare; quella continua, può essere utilizzata in caso di anastomosi ampie (gastrodigiunostomia), ed è più efficiente nell'emostasi dei monconi, ma riduce inevitabilmente il calibro dell'anastomosi. Le anastomosi possono essere: terminoterminali, laterolaterali, terminolaterali, lateroterminali.

1. *Sutura a strato unico.* – Tecnicamente una sutura in unico piano può essere: *a*) extramucosa, *b*) a tutto spessore.

La sutura in unico piano extramucoso, attualmente spesso utilizzata nella chirurgia gastroenterologica, è confezionata a punti staccati e comprende la tonaca sierosa, la muscolare e la sottomucosa, risparmiando invece la mucosa. I punti, non troppo serrati, sono posti a 3-5 mm di distanza l'uno dall'altro e a circa 3-4 mm dal margine. La sutura in unico piano, a tutto spessore, è stata praticamente abbandonata dalla maggior parte dei chirurghi.

2. *Sutura a due piani.* – La sutura a due piani è quella attualmente più utilizzata nella chirurgia gastroenterologica e può essere realizzata o a punti staccati o con sutura continua. La sutura è confezionata eseguendo un primo piano posteriore sieromuscolare e un secondo piano mucoso. Ultimati i due piani posteriori, si continua con quelli anteriori eseguendo questa volta per primo il piano mucoso e successivamente quello sieromuscolare.

Per favorire l'introflessione della mucosa, il piano mucomucoso può essere confezionato secondo la tecnica di O'Connel-Mayo. L'ago attraversa due volte consecutivamente ogni lembo da suturare secondo la sequenza fuori-dentro, dentro-fuori.

3. *Sutura a tre piani.* – La sutura a tre piani, comprendente un piano mucoso, uno muscolare e uno sieroso, è stata oramai abbandonata dalla maggior parte dei chirurghi poiché le moderne acquisizioni di fisiopatologia intestinale hanno dimostrato, come già detto, che tali suture possono provocare fenomeni ischemici e infiammatori di rilevante importanza.

Suture meccaniche

Le suture meccaniche trovano una vasta e crescente applicazione in tutti i campi della chirurgia generale e in particolare in quella gastroenterologica. Permettono significativi vantaggi in termini di emostasi, di margini di resezione e affrontamento dei due monconi, riducendo spesso notevolmente i tempi operatori. Utilizzando le suturatrici meccaniche, la manipolazione dei tessuti è ridotta, i margini di resezione sono netti, i punti di acciaio inossidabile posti con assoluta precisione non risultano ischemizzanti, inducono una rapida sintesi dei margini ed evitano o limitano i fenomeni necrotici. La quasi assoluta non reattività del metallo riduce infine le reazio-

ni tessutali e diminuisce anche la possibilità di contaminazione dei tessuti perianastomotici. Infine tali suture si dimostrano funzionali in tempi più brevi rispetto a quelle confezionate con altre tecniche. Il mercato offre suturatrici meccaniche monouso o ricaricabili che possono essere utilizzate, non solo nel confezionamento di anastomosi, ma anche nell'emostasi e nella resezione di vasi, nonché nella chiusura della laparotomia (v. SUTURE CHIRURGICHE; STRUMENTARIO CHIRURGICO).

Ad es. la gastroresezione con gastrodigiunostomia può essere realizzata utilizzando esclusivamente suturatrici meccaniche. Lo s. è mobilizzato utilizzando una LDS che lega e seziona i vasi del legamento gastrocolico. La chiusura del duodeno è eseguita con la suturatrice lineare TA55 e quella del moncone gastrico con TA90. Per l'anastomosi gastrodigiunale si utilizza il modello GIA (a doppia sutura), infine, per la chiusura della fascia e della cute il modello SFS e il DFS (per l'iconografia v. STRUMENTARIO CHIRURGICO).

Vie di accesso

È possibile eseguire la quasi totalità degli interventi di chirurgia gastrica attraverso la laparotomia mediana xifombelicale. Per particolari interventi nella regione esofagogastrica è necessario eseguire una toracofrenolaparotomia sinistra.

Laparotomia mediana xifombelicale

Il paziente viene posto in decubito dorsale con rialzo alla base del torace per estrinsecare lo s. Con il tagliente si incide la cute dall'appendice xifoide fino all'ombelico. In pazienti brachitipi può rendersi necessario il prolungamento dell'incisione in alto e a sinistra dell'appendice xifoide, mentre più frequentemente in basso, circondando l'ombelico fino a 2-3 cm al di sotto di esso. Si incide il sottocutaneo e si pratica l'emostasi con il bisturi elettrico o mediante legatura dei vasi sottocutanei. Si reperta la linea alba, che, incisa, permette di raggiungere direttamente il piano peritoneale. Si apre il peritoneo, si attua l'emostasi e si pone un divaricatore autostatico.

La chiusura della laparotomia comprende la sutura del peritoneo con sopraggitto in materiale assorbibile. Il piano aponeurotico viene confezionato abitualmente con materiale assorbibile: il sottocutaneo, se necessario, in catgut; la cute, a punti staccati in seta, prolene od altro filamento non assorbibile (v. anche: LAPAROTOMIA).

Toracofrenolaparotomia

Nella chirurgia neoplastica della giunzione gastroesofagea è spesso necessario eseguire una toracofrenolaparotomia. Il paziente è posto in posizione dorsolaterale destra con piano di appoggio sotto la parte alta dell'ipocondrio sinistro, mentre l'avambraccio sinistro flesso e abdotto è quindi fissato all'archetto dell'anestesista.

La dieresi cutanea addominale inizia 2 cm circa a destra dell'ombelico e con decorso obliquo verso sinistra e in alto si dirige all'apice della VII-VIII costola. Si incide con il bisturi elettrico l'aponeurosi del retto di destra, la linea alba, l'aponeurosi del retto di sinistra con i rispettivi muscoli fino al bordo costale. Aperta la guaina posteriore dei retti e il peritoneo si esplora la cavità addominale. Si prolunga l'incisione cutanea sulla VII o VIII costola fino al margine laterale del muscolo grande dorsale. Con l'elettrobisturi si sezionano, posteriormente il margine anteriore del grande dorsale, anteriormente il grande dentato e il grande obliquo. La costola può venire asportata dopo averla liberata dalle sue connessioni e dopo aver sezionato la cartilagine costale. Per ciò che riguarda la sezione del diaframma, v. TORACOFRENOLAPAROTOMIA.

La chiusura della toracofrenolaparotomia comprende come primo atto la sutura del diaframma partendo dallo iato, con punti staccati in materiale non assorbibile. Vengono posti 2 tubi di drenaggio nella cavità toracica: uno, apicale, assicura il drenaggio aereo; l'altro, inferiore, drena eventuali secrezioni. Chiusura a strati della parete toracica e addominale.

Urgenze in chirurgia gastroduodenale

Le affezioni chirurgiche gastroduodenali che richiedono più frequentemente interventi di urgenza sono rappresentate da: 1) perforazioni e lesioni traumatiche; 2) emorragie; 3) stenosi antropiloriche.

Le *perforazioni* da lesioni ulcerative peptiche o da neoplasie richiedono un diverso approccio terapeutico a seconda del periodo intercorso tra la perforazione e la diagnosi. Se la perforazione è recente, non è presente peritonite, e il paziente è in buone condizioni generali per le lesioni duodenali, si eseguirà una sutura della perforazione associata o meno a un intervento rivolto a ridurre la secrezione acida. La letteratura degli ultimi anni indica la vagotomia acidofundica come l'intervento più indicato anche nelle urgenze, associato o meno alla piloroplastica onde ridurre il rischio di stasi gastrica. Se la perforazione data da parecchie ore, si è instaurata una peritonite diffusa e il paziente non è in buone condizioni fisiche, si procede alla sola sutura proteggendola eventualmente con un lembo di omento. Le lesioni traumatiche dello s. richiedono una semplice sutura, previa detersione della cavità addominale.

Nelle *emorragie* gastroduodenali che non rispondono a tutti i presidi di terapia intensiva l'intervento chirurgico non deve essere differito. Nelle lesioni ulcerative gastriche si eseguirà una gastroresezione, mentre in quelle duodenali si potrà eseguire, in particolare se si tratta del primo episodio, una semplice sutura emostatica sul fondo dell'ulcera (*oversewing*). In casi particolari a questa si potrà associare la vagotomia acidofundica. Solo se gli episodi emorragici si sono ripetuti nel tempo e il paziente non ha risposto adeguatamente alla terapia medica, si eseguirà anche nelle lesioni duodenali l'antrectomia associata alla vagotomia, poiché un eventuale recidiva emorragica potrebbe risultare fatale. Particolarmente difficile è la tecnica operatoria nell'emorragia profusa da ulcera duodenale penetrante e/o in sede insolita (ulcera postbulbare).

Le *stenosi antropiloriche* richiedono, usualmente, un intervento di gastroresezione. Se le condizioni generali e/o locali del paziente non lo consentono, si eseguirà una semplice piloroplastica o, in casi eccezionali, una gastrodigiunostomia.

Gastrotomia

La gastrotomia consiste nella dieresi completa della parete gastrica e nella successiva sutura della breccia. Attualmente l'intervento chirurgico trova limitate indicazioni essendo l'esplorazione diagnostica della cavità gastrica perfettamente condotta incruentemente con l'ausilio dei fibroscopi flessibili. Anche l'asportazione di corpi estranei accidentalmente deglutiti o di formazioni polipoidi è resa possibile dalle nuove metodiche endoscopiche. La gastrotomia è praticamente del tutto abbandonata.

Tecnica

Anestesia generale. Incisione xifombelicale. Sezione della linea alba. Apertura del peritoneo. L'incisione a tutto spessore sulla parete anteriore dello s., della lunghezza di 4-6 cm, viene effettuata parallelamente e a uguale distanza tra la piccola e la grande curvatura gastrica. Dopo

aver sbarrato il campo operatorio, per evitare possibili contaminazioni, con due pinze di Allis si repertano i due estremi della parete gastrica tra i quali verrà compresa la dieresi effettuata mediante bisturi elettrico. L'emostasi della parete è assicurata dal bisturi elettrico o da una preventiva legatura dei vasi sottomucosi. Altre due pinze di Allis possono essere poste ai lati dell'incisione per consentirne un ampliamento e/o per un'adeguata esplorazione endocavitaria del viscere. La chiusura della breccia può essere eseguita in un unico piano extramucoso a punti staccati con materiale assorbibile o in duplice strato con un primo piano mucomucoso introflettente secondo O'Connel-Mayo in catgut atraumatico e un secondo piano sieromuscolare a punti staccati in materiale assorbibile. Chiusura della parete addominale senza necessità di drenaggi endoaddominali.

Gastrostomia

La gastrostomia consiste nel porre in comunicazione la cavità gastrica con l'esterno. Si distinguono due tipi di gastrostomia: *a*) gastrostomia di alimentazione, che può essere definitiva, come in alcune patologie neoplastiche esofagogastriche inoperabili, oppure temporanea, come in lesioni neoplastiche operabili, stenosi cicatriziali, esiti di esofagiti o lesioni da caustici; *b*) gastrostomia di scarico per detendere le pareti gastriche e per aspirare le secrezioni gastriche. La gastrostomia di alimentazione attualmente trova indicazione nei casi nei quali non è possibile porre protesi endocavitarie per via endoscopica nella patologia ostruttiva delle vie digestive superiori: la gastrostomia di scarico (v. sotto) si usa negli interventi che possono provocare una paralisi della peristalsi gastrica (vagotomia tronculare o selettiva), particolarmente in quei pazienti che mal sopportano il sondino nasogastrico e nei quali si renda necessaria un'aspirazione continua per lunghi periodi. Nell'esecuzione tecnica della gastrostomia è indispensabile assicurarne la continenza, la pervietà e la chiusura, anche spontanea, se la stomia è temporanea.

Tecnica

La dieresi cutanea può essere mediana sottoxifoidea, pararettale sinistra alta o sottocostale sinistra. Per evitare reflussi gastrici e un'eccessiva trazione tra la parete gastrica e quella addominale, la sede prescelta per la gastrostomia è di norma la parete anteriore dello s. nella sua regione più craniale.

1. *Gastrostomia secondo Witzel* (fig. 51). – Può essere eseguita in anestesia generale o, per particolari condizioni del paziente, anche in anestesia locoregionale. Aperto il peritoneo, si reperta la regione della parete gastrica più idonea per la gastrostomia e si pratica una borsa di tabacco nella sua parte più vicina all'angolo superiore della ferita e la si incide con il bisturi elettrico. Si introduce nella cavità, dall'alto in basso, una sonda apposita da gastrostomia o, in mancanza, una Petzer o una Nélaton di calibro adeguato. Si repertano due pliche sieromuscolari immediatamente al di sopra della borsa e, con un sopraggitto in continua o con una serie di punti staccati, si tunnellizza la sonda per un tratto di circa 8-10 cm. Il tunnel che in tal modo si costituisce evita il reflusso e favorisce la chiusura spontanea. Si fissa infine la parete gastrica adiacente alla sonda, al peritoneo parietale della breccia laparotomica.

2. *Gastrostomia secondo Fontan* (fig. 52). – Nella gastrostomia secondo Fontan, un cono di parete gastrica di 4-5 cm circa viene esteriorizzato attraverso la laparotomia. La base del cono viene solidarizzata al peritoneo parietale e alla fascia trasversale con punti staccati in materiale non assorbibile. I due punti d'angolo abitualmente comprendono anche la mucosa. A partire dall'apice si praticano una o più borse di tabacco, si esegue un'incisione di minima a tutto spessore attraverso la quale si introduce una sonda da gastrostomia.

Si affondano progressivamente le borse di tabacco, si chiude la parete e si fissa con un punto la sonda alla cute.

3. *Gastrostomia secondo De Nicola*. – Eseguita la laparotomia, si estrinseca un tratto di parete gastrica nella regione più craniale della parete anteriore, si incide con il bisturi la sieromuscolare e si prepara un cono di mucosa. Attraverso una seconda incisione di 3-4 cm, parallela e vicina alla precedente, si introduce una pinza smussa, si apre dall'interno verticalmente il peritoneo parietale, si fissa con punti staccati il margine sinistro del cono mucoso al peritoneo parietale. Si completa l'ancoraggio dello s. alla parete dopo aver lussato la mucosa, che viene quindi fissata, con una serie di punti staccati, alla cute. L'apertura della stomia può essere immediata o differita di qualche giorno. Utilizzando la funzione valvolare delle fibre del muscolo retto, attraverso il quale è stato esteriorizzato il cono mucoso, si otterrebbe, impiegando questa tecnica, una gastrostomia continente.

Fig. 51. Gastrostomia secondo Witzel: avendo la sonda un tragitto angolato nella sottosierosa la gastrostomia è continente.

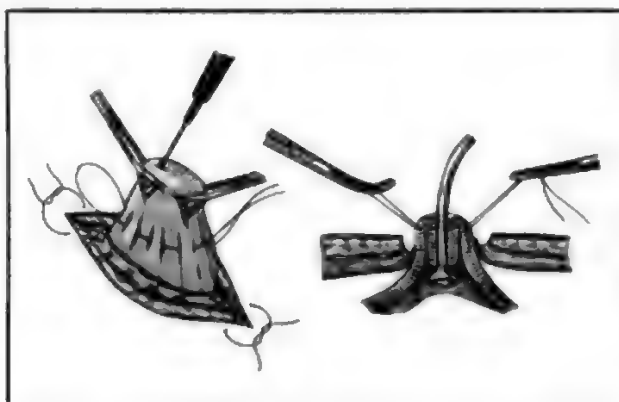



Fig. 52. Gastrostomia secondo Fontan: l'affondamento a borsa da tabacco del cono gastrico rende la gastrostomia continente.

Digitized by Google

Gastrostomia di scarico

La gastrostomia minima di scarico trova indicazione negli interventi di vagotomia che possono determinare paralisi della peristalsi intestinale nei pazienti che non tollerano il sondino nasogastrico, o nei quali la sua applicazione potrebbe facilmente portare a complicanze broncopolmonari. Si esegue una piccola incisione sulla parete anteriore dello s. all'unione del terzo medio con il terzo inferiore. Si introduce, attraverso questa apertura, un sondino tipo Foley o Smith-Farris, si fissa quindi con una borsa di tabacco e si fa fuoruscire la sua estremità distale attraverso una controapertura della parete addominale. La parete gastrica viene quindi fissata al peritoneo parietale; si gonfia poi il palloncino e si fissa la sonda alla cute. Per evitare la formazione di uno pseudodiverticolo gastrico è utile avvolgere con un manicotto di omento la gastrostomia.

Gastropessie

Le gastropessie, utilizzate un tempo per la correzione chirurgica delle ptosi gastriche e successivamente riservate a pazienti con ernie iatali in condizioni generali e/o locali tali da controindicare un trattamento classico, attualmente sono state quasi completamente abbandonate. Potrebbero trovare ancora posto nella terapia dei rari volvoli gastrici e per questa ragione descriveremo le tre tecniche più note, che comprendono tutte, come primo tempo, la riduzione di un'eventuale ernia iatale.

Gastropessia anteriore secondo Boerema: la piccola curvatura gastrica è ancorata con una serie di punti alla guaina posteriore del muscolo retto di destra mentre la grande tuberosità del fondo gastrico è fissata all'emidiaframma sinistro.

Gastropessia secondo Nissen: la piccola curvatura è ancorata con una serie di punti staccati alla linea alba mentre il fondo viene fissato alla guaina posteriore del retto di sinistra.

Gastropessia a ventaglio secondo Grassi: utilizzando questa tecnica si appone una serie di punti staccati, secondo linee di forza a ventaglio capovolte in senso craniocaudale, che fissano lo s. ai muscoli retti di destra e di sinistra.

Piloroplastiche

L'intervento di piloroplastica consiste nella sezione e nell'ampliamento del canale pilorico per consentire un adeguato drenaggio gastrico. La piloroplastica è indicata sempre dopo vagotomia tronculare o selettiva, dopo vagotomia acidofundica quando è stato documentato preoperatoriamente un ritardo dello svuotamento gastrico, quando all'intervento non esiste un'adeguata pervietà del piloro, quando, infine, per ottenere la completezza vagotomica è necessario sezionare le fibre vagali antrali a meno di 6 cm dal piloro, compromettendo in tal modo l'attività motoria dell'antro.

1. *Piloroplastica secondo Heinecke-Mikulicz* (fig. 53). – Anestesia generale. Dieresi cutanea xifombelicale. Si esegue la manovra di Kocher, il più delle volte necessaria onde ottenere un'adeguata mobilizzazione del duodeno. Si reperta il piloro e si pratica con il bisturi elettrico un'incisione a tutto spessore della lunghezza di circa 6-8 cm, estesa per 4 cm sull'antro e per 4 cm sul bulbo nel punto di mezzo della faccia anteriore del duodeno. Se è presente una lesione peptica della parete anteriore, la si escinde comprendendola in una losanga. Facendo trazione con due Allis o due punti di repere posti sul margine superiore e inferiore, nel punto di mezzo dell'incisione si

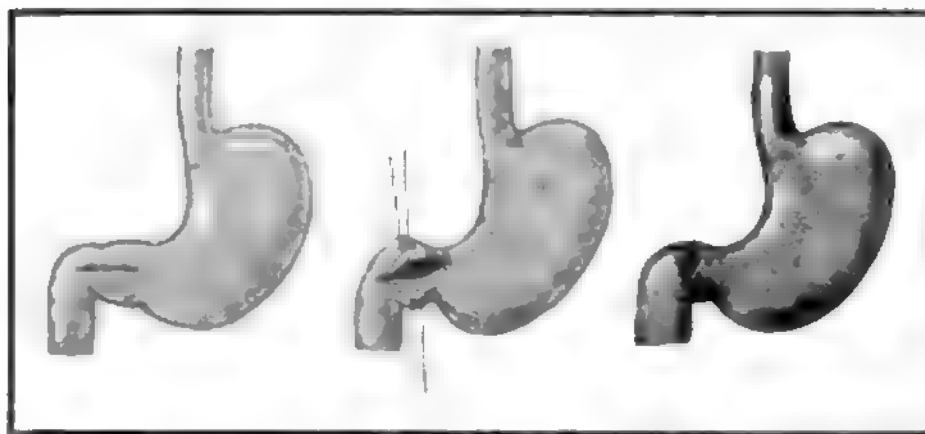



Fig. 53. Piloroplastica secondo Heinecke-Mikulicz.

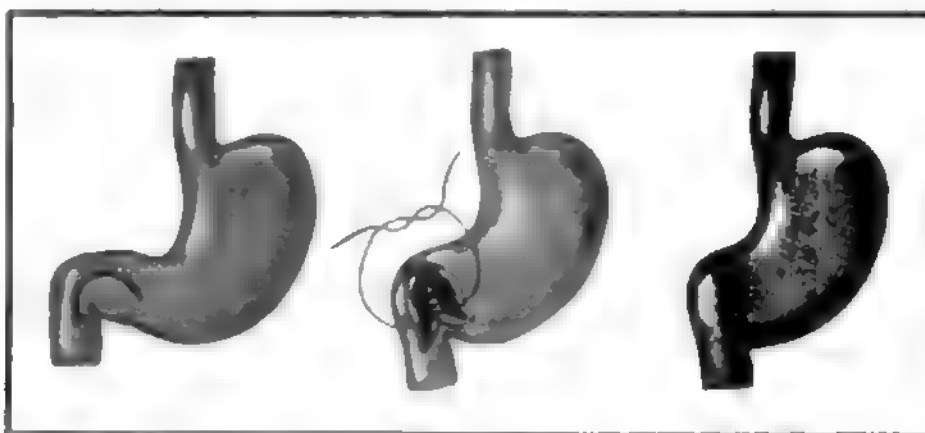



Fig. 54. Piloroplastica secondo Finney: è in verità, più che una piloroplastica, un'ampia anastomosi anteroduodenale aggiunta alla sezione dell'anello pilorico.

trasforma la ferita da longitudinale in trasversale. Si pratica quindi una sutura a punti staccati extramucosi in un unico piano, iniziando dal margine superiore, dopo aver posto il primo punto nel centro dell'incisione.

La piloroplastica secondo Heinecke-Mikulicz è controindicata nelle voluminose ulcere callose, nelle ulcere doppie, nelle retrazioni cicatriziali e infiammatorie del duodeno e della testa del pancreas; in tal caso, a meno di eseguire una gastrodigiunostomia, è preferibile ricorrere a delle varianti tecniche.

2. *Piloroplastica secondo Finney o plastica gastroduodenale* (fig. 54). – Anestesia generale. Dieresi cutanea xifombelicale. Si esegue una parziale mobilizzazione della prima porzione duodenale e si pratica, con il bisturi elettrico, un'incisione a tutto spessore di 8-10 cm in prossimità del margine inferiore del bulbo duodenale e dell'antro gastrico parallela al loro asse. Se è presente una lesione ulcerosa, questa viene compresa nell'incisione ed escissa. Si pongono alcuni punti di sutura extramucosi partendo

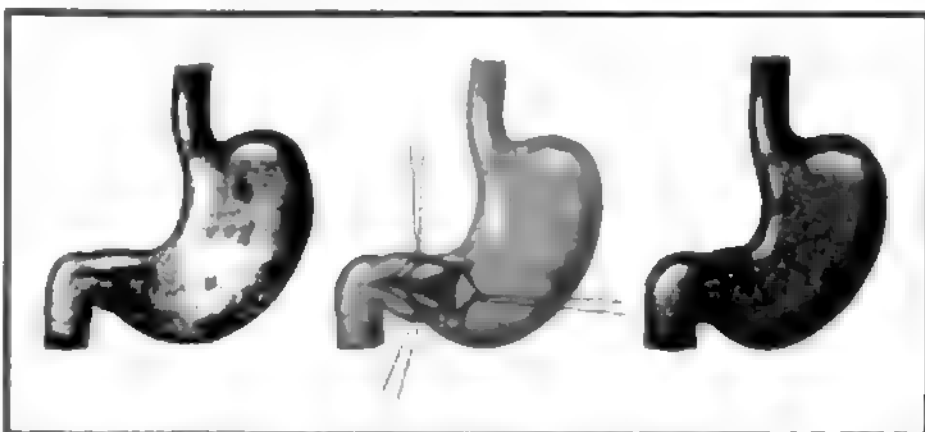



Fig. 55. Piloroplastica secondo Moschel-Walske-Neumayer: è una tipica plastica Y-V.

Digitized by Google

dal punto di mezzo della dieresi fino a giungere sul margine inferiore: in tal modo si forma un modesto sperone posteriore; 2 o 3 punti, sempre extramucosi, posti sul margine superiore formano un piccolo sperone superiore. Si completa poi l'anastomosi antroduodenale con il piano anteriore extramucoso. Caratteristica di questa piloroplastica è la conservazione dell'angolatura gastroduodenale e l'assenza di deformità.

3. *Piloroplastica secondo Moschel-Walske-Neumayer* (fig. 55). – Anestesia generale. Dieresi cutanea xifombelicale. Mobilizzazione del duodeno. Si reperta il piloro e si pratica, sulla faccia anteriore del bulbo e dell'antro, un'incisione a Y con l'asse maggiore parallelo all'asse duodenale. Si suturano quindi i lembi delle incisioni, con punti staccati extramucosi in un unico piano facendo assumere alla dieresi la forma a U. Questa tecnica, che risulta essere una modifica della piloroplastica secondo Heinecke-Mikulicz, ha il vantaggio, rispetto a questa, di non determinare deformazioni.

Gastroenteroanastomosi

La gastroenteroanastomosi è un intervento chirurgico di drenaggio gastrico eseguito anastomizzando lo s. al digiuno e pertanto è più correttamente definita *gastrodigiunostomia*.

Le indicazioni alla gastrodigiunostomia sono attualmente assai limitate poiché le moderne tecniche chirurgiche di piloroplastica consentono un adeguato drenaggio gastrico postvagotomia.

Attualmente, l'indicazione più frequente è rappresentata dalla terapia chirurgica palliativa di neoplasie antropiloriche stenosanti non suscettibili d'asportazione radicale. La gastrodigiunostomia, poiché rappresenta un intervento di drenaggio, deve anche essere confezionata il più possibile vicino al piloro per evitare la formazione di recessi prepilorici, causa di stasi. La gastrodigiunostomia può essere anteriore o posteriore, iso- o antiperistaltica. Per la confezione dell'anastomosi va comunque preferita la parte più declive dello s. e l'ansa afferente dovrà essere la più corta possibile. Descriviamo ora la tecnica della *gastrodigiunostomia posteriore isoperistaltica transmesocolica*, che è indubbiamente quella che va preferita alle altre (fig. 56).

Tecnica

Anestesia generale. Dieresi cutanea xifombelicale. Sollevato e posto in tensione il colon trasverso, si pratica una limitata incisione in un'area avascolare del mesocolon. La parete posteriore dello s. viene fatta passare attraverso la breccia mesocolica e ancorata con alcuni punti al mesocolon. Repertata la prima ansa digiunale, la si dispone in senso isoperistaltico in contiguità con la parete gastrica.

Si pongono alcuni punti di repere tra lo s. e l'ansa digiunale. Si incide con il bisturi elettrico la parete gastrica e quella digiunale secondo il loro asse maggiore per un tratto di 8-10 cm. Previa emostasi dei vasi della trancia, si esegue un'anastomosi in materiale riassorbibile, che può essere in un unico piano extramucoso a punti staccati o in duplice strato con un piano mucoso in catgut e uno sieromuscolare in Vicryl® o Dexon®.

Piloromiotomia

La piloromiotomia consiste nella completa sezione della porzione sieromuscolare del canale pilorico. Trova indicazione nella stenosi ipertrofica del lattante e deve essere eseguita non appena viene posta la diagnosi.

Piloromiotomia extramucosa secondo Fredet-Ramstedt (fig. 57). – Dieresi cutanea sottocostale destra, transrettale destra o mediana sottoxifoidea di 4 cm. Si estrinseca il piloro ipertrofico tra l'indice e il pollice della mano sinistra. Si pratica con il bisturi un'incisione in zona avascolare che comprende la sieromuscolare per tutta la lunghezza del tratto ipertrofico, ponendo attenzione a non ledere la mucosa. Per via smussa si distacca la mucosa dalla muscolare in modo da dar luogo a una ernia mucosa. Si revisiona l'emostasi e si riposiziona il piloro in cavità.

Fig. 56. Gastrodigiunostomia posteriore isoperistaltica transmesocolica: l'anastomosi è confezionata sull'antro, con la prima ansa digiunale portata attraverso il mesocolon trasverso alla parete posteriore dello s., in maniera isoperistaltica.

Resezione gastrica tipica

Le indicazioni alla gastroresezione per lesioni ulcerative peptiche gastroduodenali si sono sempre più ridotte con l'avvento di nuovi e sempre più potenti presidi farmacologici in grado di ridurre drasticamente la secrezione aci-

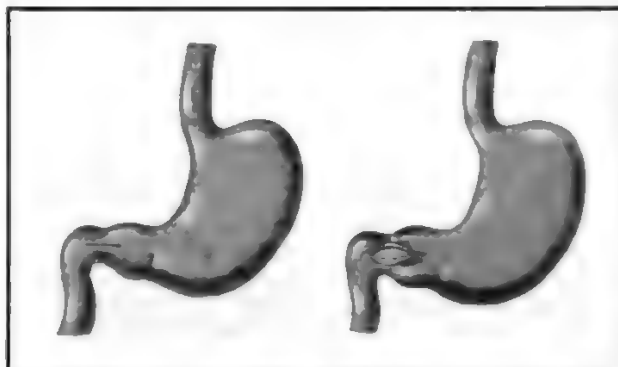



Fig. 57. Piloromiotomia secondo Fredet-Ramstedt: l'incisione sul piloro interessa la sierosa e l'anello muscolare risparmiando la mucosa.

Digitized by Google

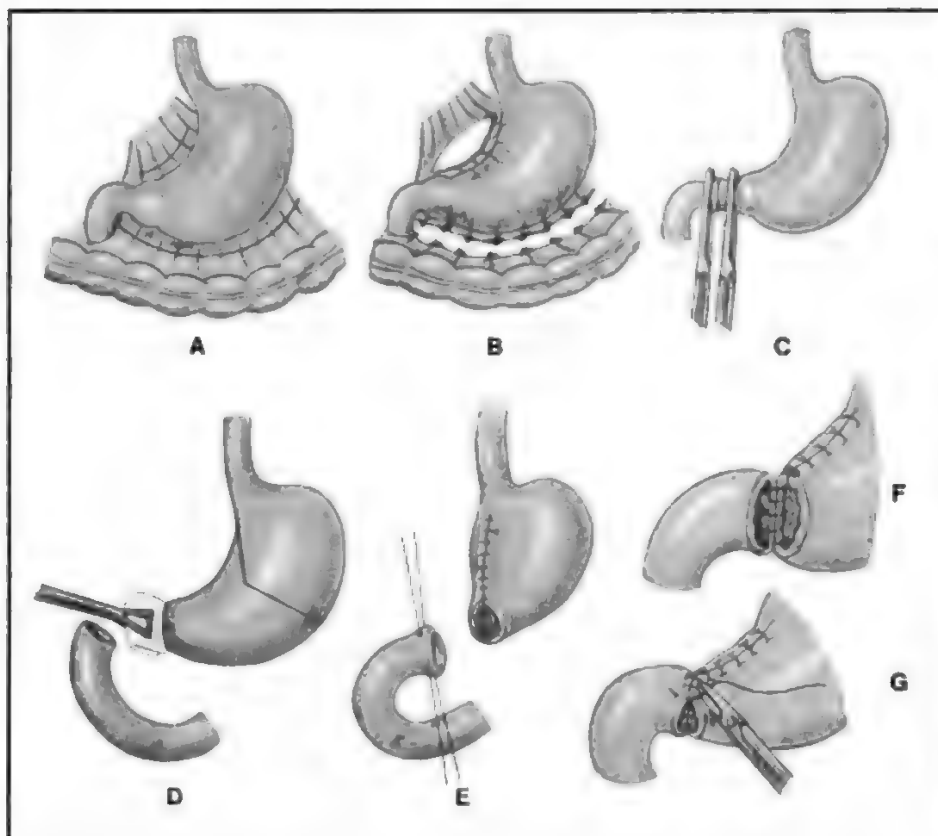



Fig. 58. Gastroresezione con ricostruzione gastroduodenale secondo Billroth I. *A*) e *B*) Interruzione del legamento epatogastrico e gastrocolico. *C*) Sezione sottopilorica. *D*) Estensione della resezione gastrica. *E*) Rifacimento della piccola curva con sutura extrastomale. *F*) e *G*) Gastroduodenostomia.

da gastrica e favorire quindi una cicatrizzazione rapida e completa delle lesioni peptiche.

Attualmente, la gastroresezione è riservata a quelle rare ulcere duodenali o gastriche associate a stenosi antropilorica con notevole ectasia gastrica, od a quelle lesioni ulcerative gastriche che non rispondono ad un'adeguata terapia medica.

Ulteriori indicazioni comprendono: le lesioni ulcerative recidive dopo vagotomia con o senza drenaggio; le emorragie, specie se recidive, da lesioni peptiche; la terapia di neoplasie gastriche con tendenza al facile sanguinamento (leiomioma) o di affezioni con sicura potenzialità neoplastica (poliposi multipla adenomatosa). Indicazioni rare sono rappresentate da: strangolamento gastrico in ernia diaframmatica, volvolo, stenosi estese non neoplastiche o processi infettivi specifici (tbc). Il ripristino della continuità gastrointestinale può essere eseguito o attraverso una più fisiologica gastroduodenostomia o utilizzando una gastrodigiunostomia.

Tecnica

Anestesia generale. Laparotomia cutanea xifombelicale. Apertura del peritoneo. Esplorazione della cavità addominale. Apertura del legamento gastrocolico in una zona avascolare situata al terzo medio dello s. Sezione del legamento gastrocolico previa legatura dei vasi fino a comprendere due o più rami gastrici brevi, o fino al punto di giunzione del ramo destro con il ramo sinistro delle arterie gastroepiploiche (punto di van Goeten) (fig. 58, *A*). Tenendo in tensione il legamento gastrocolico, si completa la sua liberazione fino al piloro, liberando l'antro da eventuali aderenze con il mesocolon. La legatura dei vasi, in caso di resezione gastrica per patologie benigne, è rasente alla grande curvatura (fig. 58, *B*). Si procede quindi alla liberazione verso il basso del bordo inferiore del duodeno; per consentire un'adeguata mobilizzazione duodenale a volte risulta necessario eseguire la manovra di Kocher.

Liberata la grande curvatura dello s., si accede alla retrocavità dell'epiploon, si ribalta in alto il viscere e si sezionano eventuali aderenze con il pancreas.

Dopo aver aperto il legamento gastroepatico in una zona avascolare, si procede alla liberazione della piccola curvatura verso il piloro, dove si isola e si seziona l'arteria pilorica (fig. 58, *B*). Completata la liberazione del duodeno si procede alla sua resezione con bisturi elettrico tra una pinza di Kocher posta sul versante gastrico e uno schiacciatore posto sul versante duodenale (fig. 58, *C*). Questo tempo può essere eseguito dopo la legatura e sezione dell'arteria gastrica sinistra, ma spesso è più agevole repertarla dopo aver sezionato il duodeno e aver ribaltato in alto lo s.; si completa la sezione dei vasi gastrici di sinistra tra due legature. Si procede quindi alla sezione dello s. e la linea di sezione può avere direzione e inclinazione diverse a seconda del tipo di ricostruzione che si effettua; ma l'exeresi deve sempre comprendere sicuramente tutto l'antro, necessariamente con parte del corpo gastrico (fig. 58, *D*). Poiché l'antro può estendersi molto in alto sulla piccola curvatura, è preferibile che l'incisione inizi sulla piccola curvatura, subito al di sotto del cardias. La ricostruzione più fisiologica, che deve essere preferita ogniqualvolta sia fattibile, è la gastroduodenostomia (Billroth I), che consente di non escludere il circuito duodenale e quindi non implica modificazioni ormonali di rilievo. La sezione eseguita molto obliqua dall'alto in basso diviene quasi trasversale nel tratto destinato all'anastomosi con il duodeno (fig. 58, *E*). Non è

Digitized by Google

superfluo ricordare che la trancia gastrica deve sempre comprendere, quando l'indicazione alla resezione è un'ulcera gastrica benigna, la lesione peptica. Con due pinze di Allis si afferra la parte di s. da affrontare al moncone duodenale e si affonda la parte superiore con sutura a strato unico a punti staccati extramucosi in materiale assorbibile, od in duplice strato.

Dopo aver posto due punti di repere agli angoli superiori e inferiori dell'abboccamento gastroduodenale (fig. 58, *E*), si procede a confezionare l'anastomosi a partire dal piano posteriore (fig. 58, *F*). Questa si potrà eseguire in unico piano extramucoso o in duplice strato. Ottimi risultati otteniamo con la semplice sutura in un unico piano extramucoso a punti staccati, anche se altri AA. preferiscono ancora la sutura in duplice strato. Completato il piano posteriore si procede a ultimare il piano anteriore (fig. 58, *G*).

Nella resezione gastrica con ricostruzione gastrodigiunale (Billroth II), dopo la sezione del duodeno si esegue l'affondamento del moncone duodenale eseguendo una sutura continua al di sotto di uno schiacciatore posto sul duodeno. Si sfila lo schiacciatore e contemporaneamente si tirano i due estremi liberi della continua. Si completa l'affondamento con una borsa di tabacco (fig. 59, *A*), ribaltando sul moncone, per ulteriore precauzione, un lembo di omento.

La gastrodigiunostomia può essere antiperistaltica (ansa efferente sulla grande curvatura gastrica) o isoperistaltica, antecolica o transmesocolica, orale o semiorale (quando il moncone gastrico non è totalmente anastomizzato al digiuno). Si pratica una breccia in una zona avascolare del mesocolon trasverso (anastomosi transmesocolica) attraverso la quale si passa la prima ansa digiunale con ansa efferente alla grande curvatura. Si ribalta in alto lo s. e si pongono alcuni punti di sostegno tra la faccia posteriore dello s. e il versante antimesenterico dell'ansa digiunale. Si seziona lo s. e il digiuno con il bisturi elettrico o manuale e si pratica un'accurata emostasi con legatura dei vasi sottomucosi della trancia gastrica.

L'anastomosi può, come di norma, essere confezionata in un unico piano a punti staccati extramucosi o in duplice strato. Nel primo caso si esegue dapprima la sutura posteriormente poi si completa anteriormente. Nel secondo caso, prima di sezionare la parete gastrica, si pone una serie di punti sieromuscolari posteriori tra s. e digiuno (fig. 59, *B*), si incide dapprima posteriormente la sieromuscolare della parete gastrica e poi la si incide anteriormente. L'emostasi dei vasi della sottomucosa si esegue con legature in catgut su «mosquito» o mediante elettrobisturi. Si apre la trancia gastrica e si pratica una sezione del digiuno con bisturi elettrico parallela alla sutura sieromuscolare già eseguita (fig. 59, *C*). Si confeziona quindi una sutura a punti staccati o in continua in catgut della parete posteriore mucomucosa che si continua poi anteriormente (fig. 59, *D*). È necessario, nel confezionare questo strato, introflettere la mucosa e serrare la sutura per garantire una sicura emostasi.

Si pratica, infine, il piano sieromuscolare anteriore a punti staccati o in continua (fig. 59, *E*). Alcuni ulteriori punti di sostegno possono essere posti sulla piccola e sulla grande curvatura per evitare inginocchiamenti e malposizioni delle anse afferente ed efferente, tali da pregiudicare l'efficienza della stomia.

Una entero-enteroanastomosi alla Braun ai piedi dell'ansa trova eccezionali indicazioni in pazienti particolarmente debilitati (neoplastici), nei quali coesiste uno stato di ipocloridria e un possibile ritardo dello svuotamento dell'ansa afferente.

Resezione polare superiore o gastrectomia prossimale

La resezione polare superiore consiste nell'asportazione di un tratto più o meno ampio del terzo inferiore dell'esofago e della parte prossimale dello s. compreso tra

A B C D E

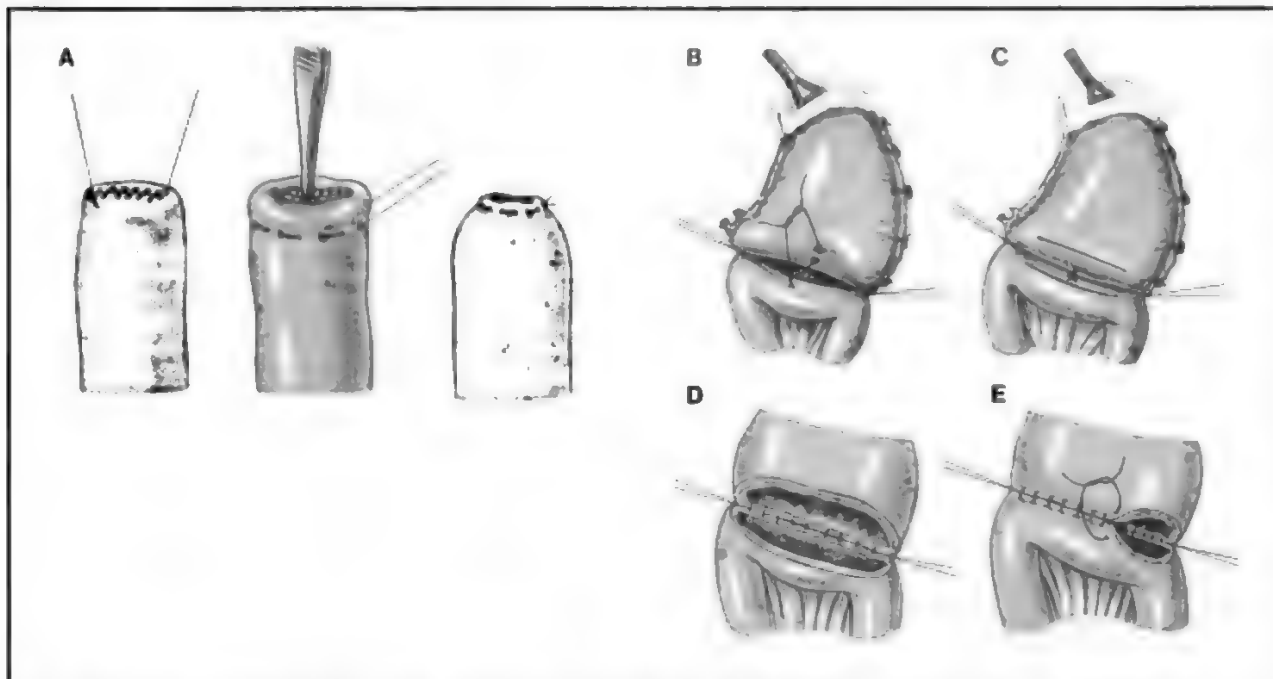



Fig. 59. Gastroresezione con ricostruzione gastrodigiunale secondo Billroth II. *A*) Chiusura e affondamento del moncone duodenale. *B*) Affondamento gastrodigiunale. *C*) Linee di incisione sullo s. e sul digiuno. *D*) e *E*) Anastomosi gastrodigiunale.

Digitized by Google

1/3 e 1/2. Le indicazioni, attualmente assai limitate, comprendono lesioni ulcerative iuxtacardiali di dubbia benignità, neoplasie cardiali con limitata estensione gastrica lungo la piccola curvatura, neoplasie del cardias o neoplasie esofagee iuxtacardiali, stenosi cicatriziali della giunzione gastroesofagea.

Nelle neoplasie gastriche, anche se iuxtacardiali, preferiamo eseguire una gastrectomia totale poiché la radicalità oncologica prevede l'asportazione anche delle stazioni linfatiche piloriche impossibile nella resezione polare. È indispensabile inoltre associare alla gastrectomia prossimale una plastica antireflusso per prevenire i frequenti e gravi inconvenienti di un'esofagite da reflusso peptica o alcalina.

Tecnica

Anestesia generale. Vie di accesso: laparotomia mediana xifombelicale, toracotomia sinistra posterolaterale al VII spazio intercostale, toracofrenolaparotomia. Liberazione distale della grande curvatura gastrica. Si inizia l'interruzione dell'arcata vascolare, dove di inosculano le arterie gastroepiploiche di destra e di sinistra (punto di van Goeten). Sezione del legamento gastrosplenico e gastrofrenico fino a giungere in alto sull'esofago. Sezione del legamento gastrocolico distalmente all'arteria gastroepiploica di destra, che è conservata. Segue la legatura dell'arteria gastrica sinistra all'origine e la sezione del legamento gastroepatico fino a raggiungere il margine destro dell'esofago, la liberazione del quale sarà completa dopo aver inciso il foglietto peritoneale anteriore. Si procede dapprima alla sezione dello s. con modalità diverse in base alla scelta del tipo di anastomosi che verrà eseguita, e quindi dell'esofago dopo aver posto ai suoi lati due fili di repere.

L'esofagogastrostomia potrà essere terminoterminale o terminolaterale. L'anastomosi terminoterminale offre il vantaggio di risparmiare stoffa e di una migliore vascolarizzazione del moncone. Quella terminolaterale è tecnicamente più facile da eseguire, dà maggiore sicurezza per l'assenza di incroci di suture e può essere abbinata a plastiche antireflusso. L'anastomosi gastroesofagea verrà eseguita in un unico piano a punti staccati extramucosi, ponendo però alcuni punti di rinforzo sieromuscolari o in duplice strato.

L'intervento si completa con una *fundoplicatio* antireflusso secondo Nissen, possibile nelle esofagogastrostomie terminolaterali, e con l'esecuzione di una piloroplastica resa necessaria dalla sezione dei tronchi dei 2 vaghi a livello gastrico.

Gastrectomia totale

Indicazioni

Per ***gastrectomia totale*** si intende l'asportazione totale dello s. con la linfoadenectomia locoregionale. Tale intervento trova indicazione nella poliposi gastrica diffusa e nelle neoplasie gastriche localizzate al corpo e al fondo gastrico, mentre, per le localizzazioni antropiloriche, secondo alcuni AA. la resezione gastrica subtotale consente di ottenere per le neoplasie antrali gli stessi risultati a distanza (mediana di sopravvivenza) con sequele postoperatorie minori e migliore qualità di vita.

Secondo alcuni AA., la sola presenza di un cancro gastrico, anche di un *early cancer*, comporta l'indicazione alla gastrectomia totale (gastrectomia totale di principio), mentre secondo altri la gastrectomia totale è riservata ai cancri del corpo o del fondo, o anche antropilorici estesi in alto (gastrectomia totale di necessità). La gastrectomia totale sarà evitata nei pazienti defedati, malnutriti e in età avanzata, nei quali l'intervento è gravato da alta mortalità e non sarà mai eseguita con intento palliativo. Nei casi di *early cancer* localizzato all'antro basta, secondo noi, la resezione gastrica subtotale.

L'indicazione alla gastrectomia totale è posta previa esecuzione di indagini strumentali (ecografia, T.A.C., scintigrafia epatica, arteriografia digitale e selettiva) che lasciano escludere la metastatizzazione polidistrettuale della neoplasia primitiva. Peraltro, in alcuni casi solo alla laparotomia è possibile accertare *de visu* l'operabilità del tumore gastrico.

Tecnica

Anestesia generale. Posizione: decubito supino, leggermente declive, con rialzo sotto le scapole. È peraltro doveroso predisporre per un'eventuale toracofrenolaparotomia. Incisione: mediana xifombelicale, con eventuale asportazione dell'appendice xifoide. Aperto il peritoneo si esaminano accuratamente gli organi endoaddominali e si accerta lo stato di operabilità. L'intervento inizia con lo scollamento coloepiploico effettuato previa emostasi di eventuali piccoli vasi, con forbici dissettrici, nel piano compreso tra la faccia anteriore del colon trasverso e quella posteriore del grande omento. Si libera la grande curvatura e si seziona il legamento gastrosplenico. Durante la preparazione della grande curvatura si isola e si lega la gastroepiploica di sinistra e si asportano eventuali linfonodi satelliti. Ribaltando in alto lo s. con il grande epiploon, si sezionano la vena e l'arteria gastroepiploica di destra, si prepara e si libera il duodeno che viene sezionato 2 cm al di sotto del piloro e si asportano tutti i linfonodi retropilorici. Si procede poi all'asportazione dei linfonodi pancreaticoduodenali inferiori, di quelli della faccia anteriore del pancreas, dei sottopilorici e di quelli situati in corrispondenza dei vasi mesenterici superiori. Si procede con l'ulteriore e ampia mobilizzazione del duodeno, estesa prima lungo il margine inferiore e poi posteriormente. Si sposta verso sinistra il duodeno e si asportano i linfonodi pilorici soprapancreatici di destra, quelli posti in corrispondenza del coledoco terminale e infine i linfonodi retroduodenopancreatici. Si pratica un'ampia incisione del legamento epatoduodenale e si asportano i linfonodi celiaci e dell'arteria epatica che viene accuratamente isolata. Si repertano poi le arterie gastroduodenale e gastrica destra in corrispondenza del margine superiore del pancreas, e successivamente la vena e l'arteria gastrica sinistra.

L'incisione del legamento gastroepatico viene prolungata in alto sino al margine destro dell'esofago dove si lega e si seziona l'arteria cardioesofagotuberositaria anteriore; si isolano i linfonodi del gruppo iuxtacardiale. Si seziona la sierosa anteriore preesofagea per procedere alla vagotomia tronculare anteriore e posteriore che consente di ottenere una maggiore mobilità esofagea. La completa liberazione dello s. si conclude con la sezione del legamento gastrofrenico. Si clampa in alto l'esofago 2-3 cm al di sopra del cardias e in basso il duodeno. Prima di sezionare l'esofago è buona norma apporre i primi punti posteriori dell'anastomosi esofagointestinale per evitare la retrazione dell'esofago nel mediastino.

Tecniche di ricostruzione

Il ripristino della continuità alimentare dopo gastrectomia dovrebbe soddisfare due importanti finalità: 1) sostituire la capacità di contenzione dello s. asportato; 2) mantenere il transito alimentare attraverso il circuito duodenale.

A B C D E

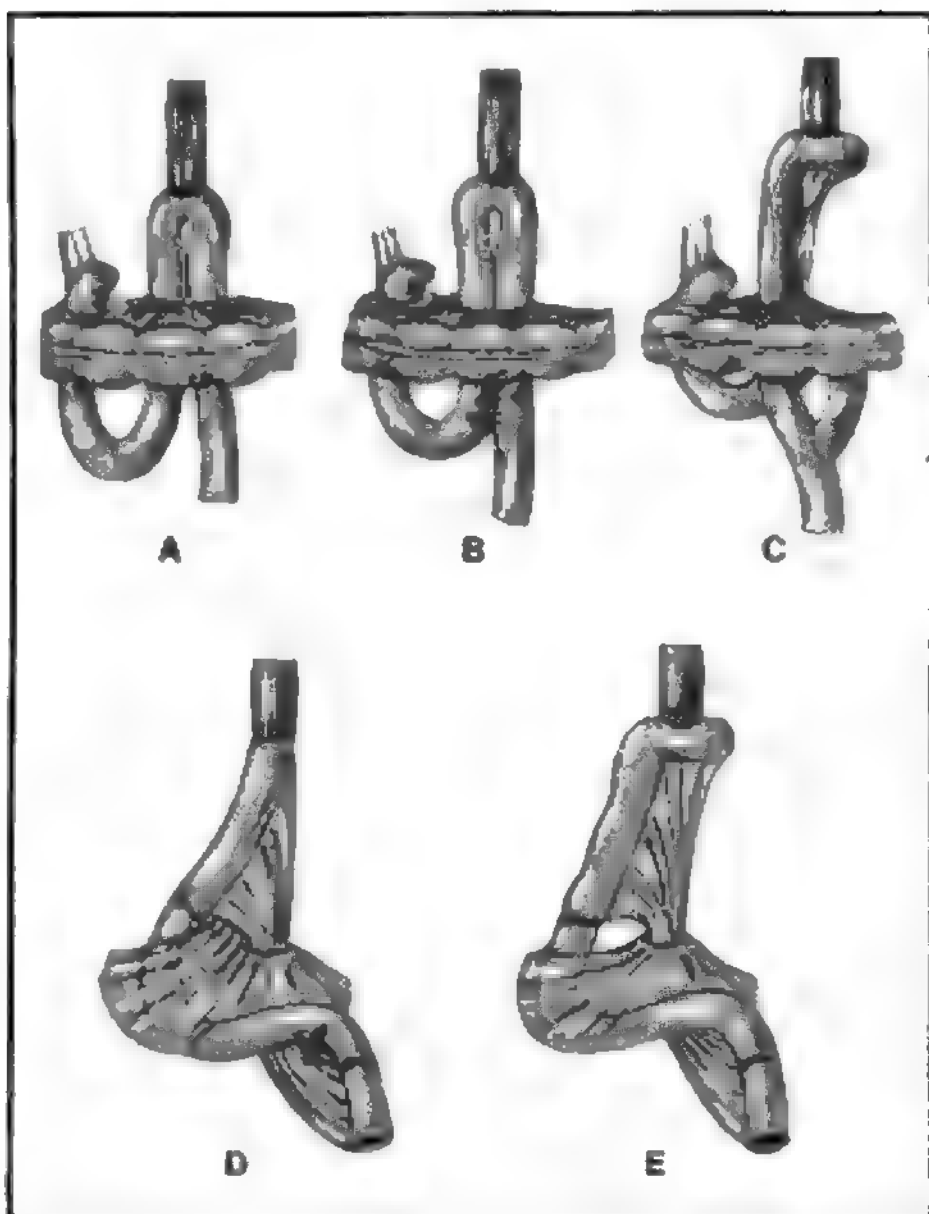



Fig. 60. Tecniche di ricostruzione dopo gastrectomia totale. *A*) Esofagodigiunostomia transmesocolica. *B*) Esofagodigiunostomia transmesocolica con digiunodigiunostomia alla Braun. *C*) Esofagodigiunostomia transmesocolica con ansa digiunale a Y secondo Roux. *D*) Esofagodigiunostomia terminoterminale con ansa interposta. *E*) Esofagodigiunostomia terminolaterale con ansa interposta.

L'esofagoduodenostomia, ormai abbandonata, conserva il transito duodenale ma non consente la formazione di un neogastrio. La semplice esofagodigiunostomia, se da un lato può favorire la formazione di un neogastrio che consente agli alimenti di non «precipitare» nel digiuno, dall'altro salta il circuito duodenale. L'esofagodigiunostomia dovrebbe pertanto essere riservata solo a pazienti in condizioni particolari (cattivo stato generale, altre malattie concomitanti, stato di shock) (fig. 60, *A*, *B*, *C*). Per tali motivi preferiamo sempre i metodi di ricostruzione che prevedono un'ansa interposta (fig. 60, *D*, *E*). Riportiamo comunque schematicamente i principali metodi di ricostruzione esofagodigiunali. La 3ª ansa digiunale è la più frequentemente utilizzata perché facilmente può essere portata in alto fino all'esofago.

La via transmesocolica è la preferita. L'anastomosi esofagodigiunale può essere meccanica, e questa oggi è sempre più frequentemente impiegata, o manuale, confezionata in uno o due piani ed essere terminoterminale o terminolaterale; riteniamo che quest'ultima sia da preferire per motivi di vascolarizzazione del moncone digiunale prossimale.

Gastrectomia totale allargata

La gastrectomia totale allargata comprende, oltre alla asportazione completa dello s., l'exeresi in parte o *in toto* di organi che la neoplasia ha invaso per contiguità. L'esofago, il pancreas, il fegato, la milza, il colon trasverso e a volte anche la parete addominale rappresentano le sedi più frequentemente coinvolte dalla diffusione neoplastica. Descriviamo la tecnica della gastrectomia totale allargata nel caso di coinvolgimento dei linfonodi splenici e della coda del pancreas, che comprende necessariamente la asportazione della milza e della porzione caudale del pancreas essendo la semplice linfoadenectomia in queste sedi più complicata e rischiosa. Alcuni AA. eseguono questo intervento di principio, altri preferiscono praticarlo solo in caso di sicuro coinvolgimento delle catene linfatiche spleniche e della coda del pancreas.

Tecnica

Inizialmente, i tempi tecnici non si discostano da quelli descritti per la gastrectomia totale: in luogo, però, di sezionare il legamento gastrosplenico si seziona il legamento sospensore dell'angolo colico sinistro e si lussa la milza anteriormente e a destra insieme alla grande tuberosità gastrica. Si pratica un'incisione sul peritoneo posteriore della loggia splenica anteriormente al rene sinistro con decorso craniocaudale e da sinistra a destra. In alto l'incisione è praticata in prossimità del margine sinistro dell'esofago e in basso oltrepassa il margine inferiore del pancreas. Si procede, da sinistra a destra, allo scollamento per via smussa, fino alla completa liberazione della milza e della metà sinistra del pancreas. Si isolano e si sezionano i vasi splenici rispettando la confluenza portale, si reseca il pancreas a livello del corpo e si oblitera il Wirsung.

Si procede poi alla sutura a punti staccati in materiale non assorbibile del moncone pancreatico proteggendolo, se possibile, con una zona avascolare di mesocolon.

Dopo aver eseguito la sezione del legamento gastrofrenico e la resezione gastroesofagea, lo s., la milza e la coda del pancreas sono liberi da ogni ulteriore connessione e possono quindi essere asportati «in blocco». I metodi e i tempi ricostruttivi sono simili a quelli descritti per la gastrectomia totale.

Metodi di ricostruzione con ansa interposta

I metodi di ricostruzione che consentono la formazione di un «neogastrio» (cioè di un serbatoio o *reservoir*), di conservare il transito duodenale e di prevenire, infine, una rapida immissione degli ingesti nell'ansa efferente, prevedono un'ansa interposta digiunale.

Esofagodigiunoduodenoplastica. – È la tecnica di gran lunga più usata. L'ansa digiunale prescelta è abitualmente quella in corrispondenza della III e della IV arcata; il segmento da anastomizzare, della lunghezza di 25 cm circa, sezionato a monte ed a valle, viene anastomizzato in senso isoperistaltico per via transmesocolica (o antecolica se il meso è retratto) all'esofago. L'anastomosi esofagodigiunale può essere terminoterminale o terminolaterale, meccanica o manuale, in unico o duplice piano a punti staccati (il primo piano posteriore, muscolare per l'esofago e sieromuscolare per il digiuno, il secondo mucomucoso). L'anastomosi digiunoduodenale è abitualmente terminoterminale in duplice piano.

Complicanze della chirurgia gastrica

Nella chirurgia gastrica le complicanze possono essere suddivise in 2 gruppi: *a*) complicanze peroperatorie; *b*) complicanze postoperatorie (precoci e tardive).

Complicanze peroperatorie

Alcune complicanze possono verificarsi nel corso dell'intervento chirurgico: tra queste ricordiamo le emorragie

by Google

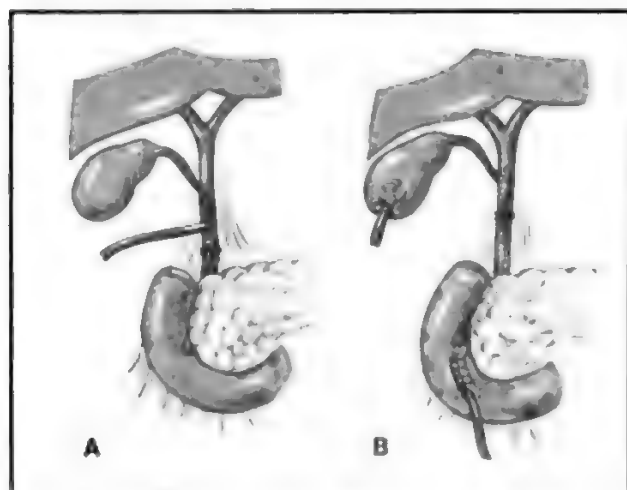



Fig. 61. Riparazione di lesione iatrogena del coledoco: *A*) su tubo a T; *B*) su drenaggio transduodenale secondo Voelker.

dell'ilo splenico, del peduncolo epatico, dei vasi che decorrono nel mesocolon trasverso e le lesioni accidentali della via biliare principale e del Wirsung. Per ciò che riguarda le emorragie, per arrestarle basta di solito la semplice legatura del vaso sanguinante accompagnata da una revisione dell'emostasi locale e da un'accurata ispezione della vitalità tessutale. Talvolta, l'emorragia inarrestabile del parenchima splenico rende necessaria la splenectomia o, in altri casi, l'ischemia di un segmento colico impone la resezione colica parziale. Anche le lesioni iatrogene della via biliare richiedono un immediato intervento ricostruttivo. Questo può, nel caso di una sezione del coledoco, essere costituito da un'anastomosi terminoterminale in un unico piano a punti staccati su tubo di Kehr (fig. 61, *A*) o alla Voelker (fig. 61, *B*) od, infine, richiedere interventi di derivazione biliare interna più complessi (ad es., epaticodigiunostomia, coledocodigiunostomia).

Complicanze postoperatorie

Le complicanze postoperatorie possono essere precoci o tardive. Tra le complicanze *precoci* ricordiamo quelle generali di tutti gli interventi sovramesocolici (ascessi subfrenici, eviscerazioni, flogosi locali e diffuse) e quelle proprie della chirurgia gastrica (emorragie, deiscenze, fistole, alterazioni della canalizzazione). Le emorragie richiedono a volte un reintervento; le fistole si chiudono il più delle volte spontaneamente sottoponendo il paziente a nutrizione parenterale totale, e solo raramente impongono una seconda esplorazione chirurgica. Nelle resezioni gastriche le deiscenze possono interessare più frequentemente il moncone duodenale affondato ed essere precoci o tardive; più raramente interessano l'anastomosi gastrica. Nel primo caso, se la deiscenza è minima si può provvedere alla sutura diretta; se, al contrario, è ampia e il moncone duodenale non consente una sicura riparazione, si applica una Petzer attraverso la breccia viscerale così da drenare all'esterno le secrezioni bilioduodenali (duodenostomia terminale).

Fig. 62. Degastrodigiunostomia e gastroresezione iterativa secondo Billroth II e vagotomia tronculare.

Le *complicanze tardive* comprendono le lesioni ulcerative peptiche postoperatorie, le sindromi nutrizionali e postcibali e il cancro del moncone gastrico residuo.

1. *Chirurgia delle lesioni ulcerative peptiche postoperatorie.* – Le lesioni ulcerative peptiche postoperatorie (UPPO) costituivano, prima della introduzione nella terapia medica degli H_2-bloccanti i recettori istaminici, l'indicazione più frequente al reintervento. La patogenesi delle UPPO riconosce in un inadeguato pregresso intervento il fattore causale principale, ove si escludano particolari patologie (sindrome di Zollinger-Ellison). Una resezione gastrica economica ovvero un'inadeguata asportazione di tessuto acidosecernente o l'aver lasciato l'«antro ritenuto» sul residuo gastrico o sul moncone duodenale affondato («antro escluso»), o il non aver associato un intervento di vagotomia, che può risultare necessario in taluni casi: queste rappresentano le cause principali di UPPO. Mediante metodiche combinate: endoscopiche, funzionali (test del pasto, BBS, calcio), radioisotopiche ^{99m}Tc è possibile diagnosticare una sindrome da antro ritenuto o escluso.

Infine, l'intervento di gastroenterostomia, oggi del tutto abbandonato, può essere causa di UPPO.

L'approccio chirurgico nelle UPPO può configurarsi in: reinterventi diretti (degastroenterostomia [fig. 62], degastroresezione e successiva ricostruzione), reinterventi indiretti (asportazione della lesione peptica associata a vagotomia). L'orientamento attuale è per gli interventi diretti, potendo la vagotomia predisporre a un nuovo insuccesso chirurgico, o utilizzando la vagotomia, quale intervento associato ai primi.

2. *Degastroenterostomia* (fig. 62). – *Tecnica.* Anestesia generale. Laparotomia mediana xifosottombelicale con escissione della cicatrice. Apertura del peritoneo. Lisi delle aderenze e individuazione della lesione ulcerativa. Liberazione e sezione delle anse digiunali subito al di sotto dell'anastomosi con ricostruzione digiunodigiunale terminoterminale. Resezione della stomia gastrica e affondamento in duplice strato. L'intervento può, a questo punto, concludersi con una vagotomia e con una piloroplastica o, come è prassi, può procedersi a una resezione gastrica tipica con gastroduodenostomia o gastrodigiunostomia.

3. *Degastroresezione.* – *Tecnica.* Anestesia generale. Laparotomia xifosottombelicale. Apertura del peritoneo, lisi delle aderenze, esplorazione e ricerca della lesione ulcerativa. Le tappe successive differiscono a seconda del pregresso intervento chirurgico (Billroth I o Billroth II). Nel caso che la UPPO si sia sviluppata su uno s. operato con la Billroth I si procede a vagotomia e riresezione ampia del moncone gastrico, della lesione ulcerativa e di una piccola parte del duodeno (fig. 63). La ricostruzione

Digitized by Google

potrà essere effettuata nuovamente secondo Billroth I o, più frequentemente, secondo Billroth II. Nei pregressi interventi di resezione gastrica secondo Billroth II, dopo aver individuato la sede della lesione ulcerativa, aver isolato l'esofago e aver praticato la vagotomia tronculare, si esegue la degastrodigiunostomia; si può poi ripristinare la continuità intestinale o con anastomosi digiunodigiunale, e si procede pertanto alla ricostruzione gastrodigiunale (fig. 64, *a destra e al centro*), o come preferiamo, previa mobilizzazione del duodeno, a una gastroduodenostomia (fig. 64, *a destra*). La degastroresezione è infine indicazione assoluta nelle fistole gastrodigiunocoliche postgastrectomia.

4. *Chirurgia delle sindromi postcibali e nutrizionali.* – L'indicazione chirurgica nelle sindromi postcibali e nutrizionali è posta dopo il fallimento della terapia medica. Le sindromi postcibali comprendono: sindrome del piccolo s., sindrome dell'ansa afferente, sindrome dell'ansa efferente, *dumping syndrome*, sindrome ipoglicemica tardiva, sindromi miste e sindromi associate a processi flogistici perianastomotici. Le sindromi nutrizionali sono determinate, nella maggioranza dei casi, dalle modificazioni fisiopatologiche indotte dall'esclusione del circuito duodenale in casi di Billroth II, che si riflette negativamente sull'assorbimento di proteine, grassi, Vit. C, A, vitamine del gruppo B, ferro e calcio. L'intervento chirurgico di riconversione è indicato, in questi casi, solo se la terapia

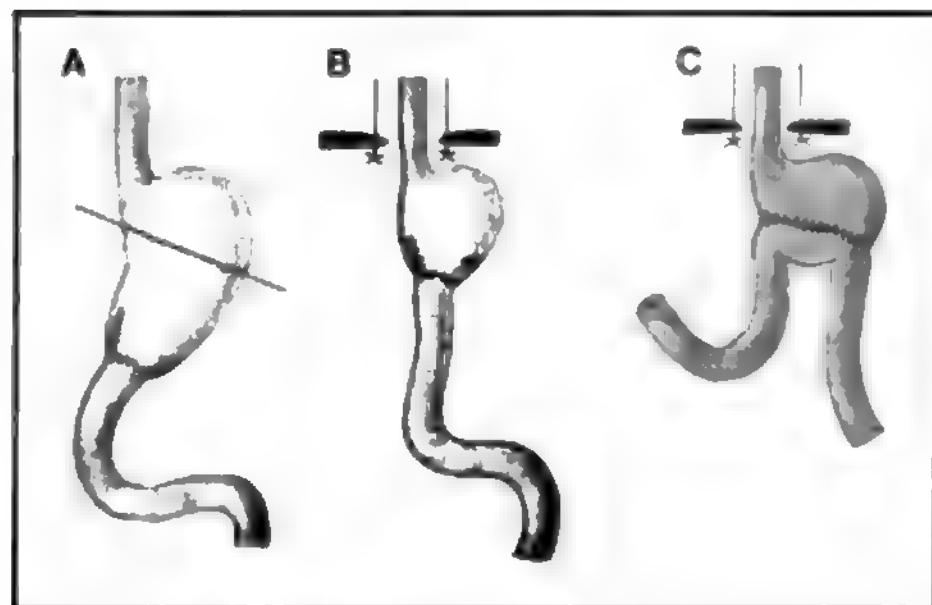



Fig. 63. *A*) Gastroresezione tipo Billroth I. *B*) Degastroresezione, vagotomia e ricostruzione secondo Billroth I. *C*) Degastroresezione, vagotomia e ricostruzione secondo Billroth II.

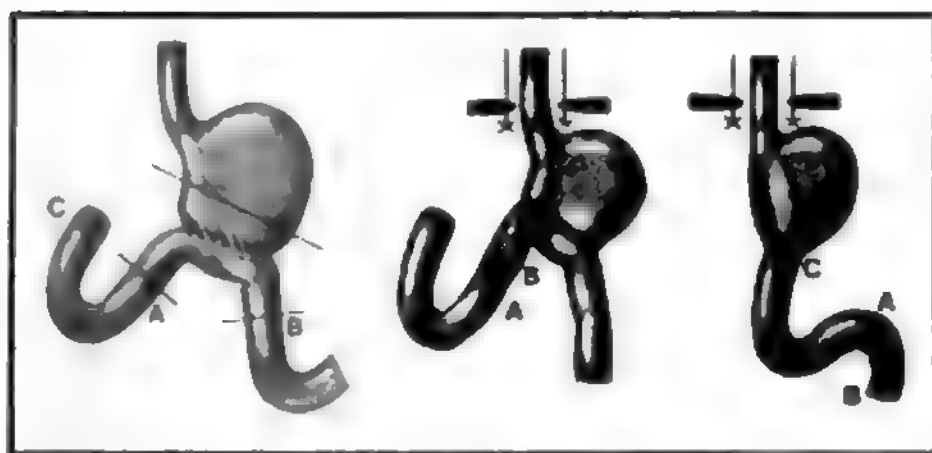



Fig. 64. *A sinistra e al centro*: degastroresezione e gastroresezione iterativa con gastrodigiunostomia secondo Billroth II + vagotomia. *A destra*: degastroresezione e gastroresezione iterativa con gastrodigiunostomia secondo Billroth I. Le lettere indicano i punti di affrontamento intestinale dopo resezione.

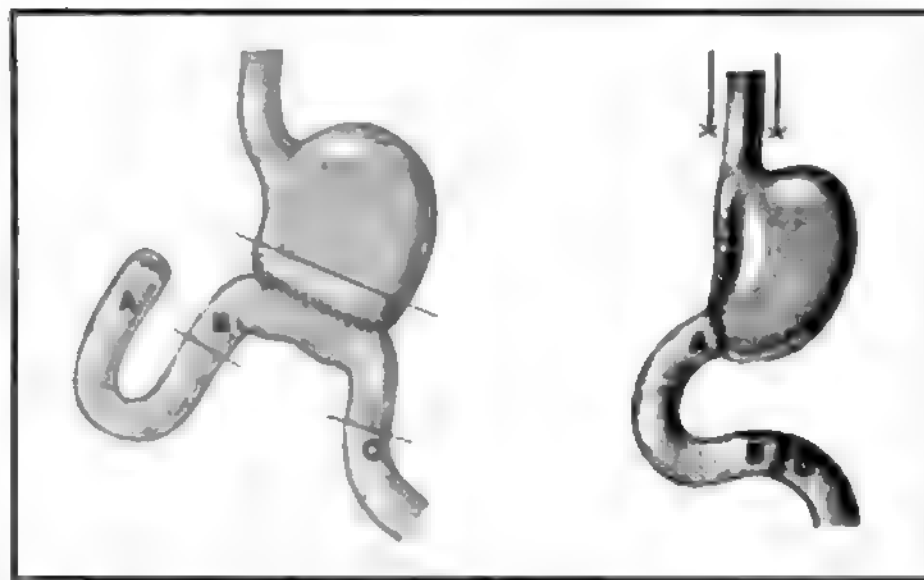



Fig. 65. Riconversione di Billroth II a Billroth I.

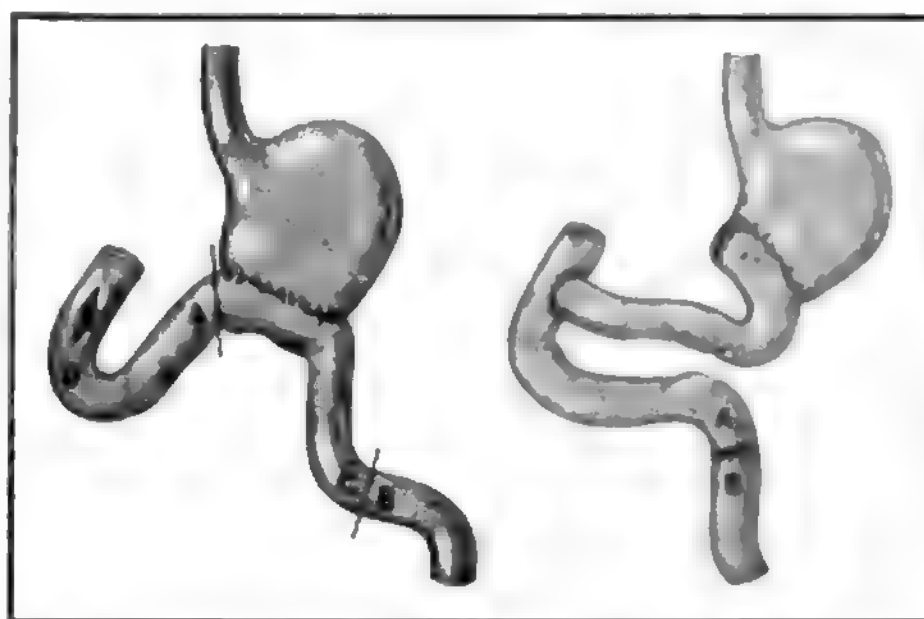



Fig. 66. Riconversione con interposizione dell'ansa digiunale efferente secondo Henley-Soupault-Bucaille.

medica sostitutiva è vanificata dalla presenza di sindromi miste o associate.

5. *Riconversione gastroduodenale* (fig. 65). – *Tecnica.* Anestesia generale. Incisione xifosottombelicale. Apertura del peritoneo. Lisi delle aderenze visceroparietali e visceroviscerali. Liberazione della gastrodigiunostomia, dell'ansa afferente ed efferente. Resezione gastrica in prossimità della stomia, dell'ansa afferente ed efferente. Anastomosi digiunodigiunale, terminoterminale in duplice piano. Mobilizzazione del duodeno mediante manovra di Kocher. Isolato e liberato il moncone duodenale si procede, dopo aver ristretto la bocca anastomotica sulla piccola curvatura gastrica, all'anastomosi gastroduodenale terminoterminale (o terminolaterale se risulta difficoltoso l'isolamento del moncone duodenale affondato).

6. *Riconversione con interposizione di ansa digiunale secondo Henley-Soupault-Bucaille* (fig. 66). – *Tecnica.* Anestesia generale. Incisione xifombelicale. Apertura del peritoneo. Lisi delle aderenze. Sezione dell'ansa afferente a livello gastrico con sutura della breccia residua. Sezione dell'ansa efferente e del suo meso a 15 cm circa dal margine gastrico.

Si pratica un'anastomosi digiunodigiunale terminoterminale tra i due capi distali dell'ansa afferente e di quella efferente. Se la precedente gastrodigiunostomia era transmesocolica, si pratica un'incisione nella zona avascolare del mesocolon attraverso la quale si porta nella loggia sovramesocolica il capo prossimale dell'ansa efferente,

Digitized by Google

che invece è posto al davanti del colon in caso di gastrodigiunostomia antecolica. Il capo prossimale dell'efferente è quindi anastomizzato al duodeno con sutura terminolaterale.

7. *Riconversione con interposizione di ansa digiunale isolata* (fig. 67). – Questa metodica trova indicazione nei casi di *dumping syndrome* di notevole entità.

Tecnica. Dopo aver praticato la degastroresezione e ridotta la trancia del residuo gastrico, si isola un segmento digiunale di 15 cm circa a livello della IV arcata vascolare; esso, attraverso una breccia transmesocolica è portato in alto e anastomizzato terminoterminalmente in senso iso- (fig. 67, *al centro*) o antiperistaltico (fig. 67, *a destra*) allo s. e al duodeno.

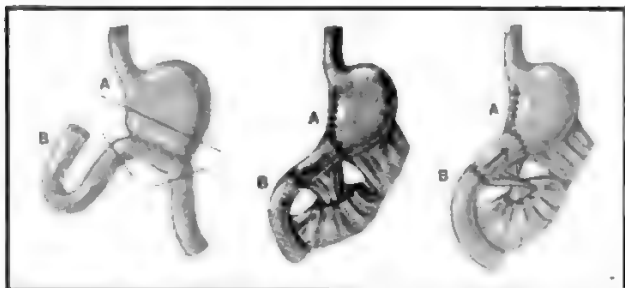



Fig. 67. Riconversione con ansa digiunale isolata interposta in senso isoperistaltico (*al centro*) e antiperistaltico (*a destra*).

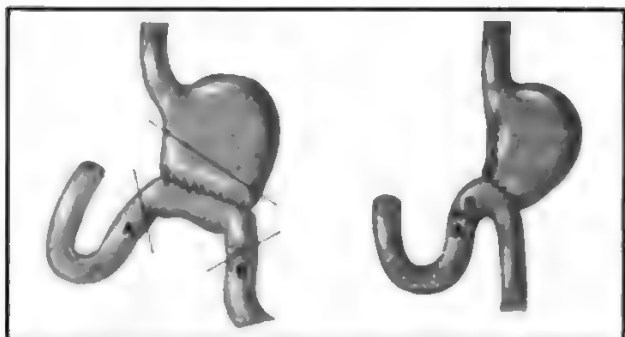



Fig. 68. Degastroresezione e trasformazione di anastomosi orale totale in anastomosi semiorale inferiore.

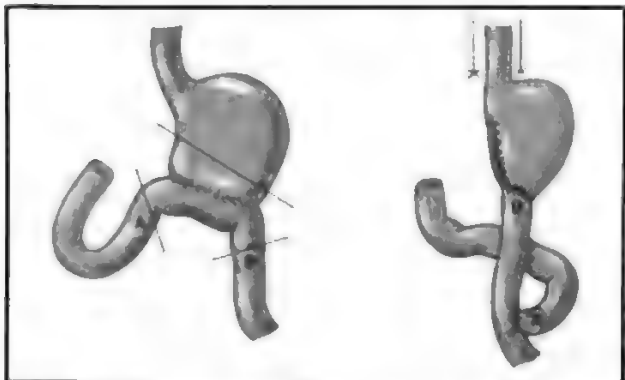



Fig. 69. Degastroresezione e trasformazione di anastomosi orale totale in anastomosi semiorale inferiore su ansa a Y di Roux.

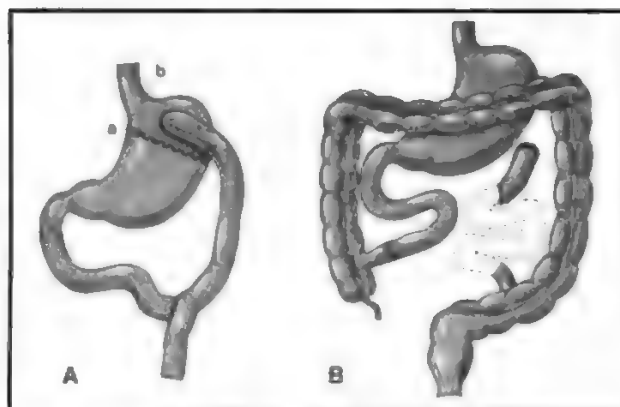



Fig. 70. *A*) *Bypass* gastrico secondo Mason per la cura dell'obesità patologica (a: sutura meccanica; b: neogastrio). *B*) *Bypass* intestinale.

8. *Interventi per alterato transito gastrodigiunale e duodenodigiunale.* – Le alterazioni del transito gastrodigiunale e duodenodigiunale comprendono: la *dumping syndrome*, la sindrome da stasi dell'ansa afferente e la sindrome dell'ansa efferente. Tra gli interventi correttivi per alterazioni del transito gastrodigiunale, uno di quelli suggeriti oltre l'intervento di riconversione è la trasformazione di una gastrodigiunostomia orale totale (Reichel-Polya) in una semiorale inferiore (Hoffmeister-Finsterer).

Tecnica (fig. 68). Degastroresezione. Anastomosi digiunodigiunale terminoterminale. Riduzione della bocca anastomotica gastrica lungo la piccola curvatura. Si esegue un'anastomosi semiorale inferiore con ansa afferente corta e posta più in alto dell'efferente ed evitare pericolose angolature.

La correzione del transito duodenodigiunale trova indicazione principalmente nella sindrome dell'ansa afferente, e, raramente, nella *dumping syndrome*, nella quale è da preferire l'intervento di riconversione.

Tecnica (fig. 69). Degastroresezione. Riduzione della trancia gastrica sul versante della piccola curvatura. Gastrodigiunostomia terminoterminale. Digiuno-digiunostomia terminolaterale. È opportuno associare a questo intervento la vagotomia tronculare o meglio selettiva per ridurre ulteriormente la secrezione acida gastrica che, per la diversione delle secrezioni alcaline biliopancreatiche, può provocare lesioni peptiche nella sede della stomia.

Chirurgia gastrica per obesità patologica: *bypass* gastrico

Si definisce obesità patologica un peso reale doppio rispetto a quello considerato «ideale» I pazienti affetti da obesità patologica presentano un'incidenza particolarmente elevata di malattie delle vie biliari, ipertensione, infarto miocardico, diabete, insufficienza respiratoria, *ictus*, neoplasie della mammella, dello s., della prostata, dell'endometrio e, probabilmente, dell'ovaio. La mortalità per ogni fascia di età è superiore rispetto a quella della popolazione normale e, oltre a problemi organici, questi pazienti presentano anche modificazioni psicopatologiche riferibili alla difficoltà di instaurare normali rapporti sociali.

Il *bypass* gastrico descritto da Mason, rappresenta la metodica più efficace nel controllo dell'obesità patologica (fig. 70, *A*). Il *bypass* intestinale ottenuto anastomizzando il digiuno prossimale (25 cm) con gli ultimi 10 cm dell'ileo, è efficace nel controllo dell'obesità, ma si associa a

Digitized by Google

una mortalità e soprattutto a una morbilità inaccettabili (fig. 70, *B*).

Tecnica. Anestesia generale. Decubito supino, dieresi cutanea xifopubica.

Apertura del peritoneo. Preparazione della giunzione esofagocardiale per via smussa utilizzando l'indice della mano destra e circondando l'esofago addominale da sinistra a destra attraversando il legamento gastroepatico a sinistra della branca ascendente della gastrica sinistra 2,5-3 cm al di sotto della giunzione esofagogastrica. La confezione del neogastrio con capacità di circa 30 ml può essere effettuata o con suturatrice meccanica TA90™ o con sutura manuale.

Si seziona il digiuno a 30 cm circa dal Treitz, si affonda in duplice strato il capo distale che, attraverso una breccia avascolare del mesocolon, si trasloca a livello del neoserbatoio gastrico. Si pratica una gastrodigiunostomia laterolaterale in duplice strato. Attraverso la stomia si fa progredire un sondino nasogastrico n. 18 e si chiude la breccia mesocolica attraverso la quale passa l'ansa alla Roux. Si confeziona, infine, una digiunodigiunostomia terminolaterale o laterolaterale.

Bibliografia

Amdrup E., *Br. J. Surg.*, 1981, **68**, 679.
Devin R. *et al.*, *Nouveau traité de technique chirurgicale*, X, 1968, Masson, Paris.
Henley F., *Br. J. Surg.*, 1952, **40**, 118.
Hepp J. *et al.*, *Arch. Mal. App. Digest.*, 1957, **46**, 59.
Ivy A. C. *et al.*, *Peptic Ulcer*, 1950, Blackiston, Philadelphia.
Mason E. E., *Arch. Surg.*, 1982, **117**, 701.
Mason E. E. *et al.*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1980, **33** (Suppl.), 395.
Nyhus L. M., Wastell C. eds., *Surgery of the Stomach and Duodenum*, 1986, Little, Brown, Boston.
Paletto A. E. ed., *Trattato di tecnica chirurgica*, V, 1983, 2 ed., UTET, Torino.
Saupault R., Bucaille M., *Arch. Mal. App. Digest.*, 1955, **44**, 129.
Visick A. H., *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 1948, **3**, 266.
Williams J. A., Cox A. G., *After Vagotomy*, 1969, Buttersworth, London.

VINCENZO SPERANZA,
EMANUELE LEZOCHE E VINCENZO VAGNI

STOMATITI

F. *stomatites*. - I. *stomatitises*. - T. *Stomatitiden*. - S. *estomatitis*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Col termine *stomatite* si designa la flogosi della mucosa orale. Indubbiamente il termine può applicarsi alla flogosi delle gengive. La loro compartecipazione motiva la dizione di *gengivostomatite*. Può discutersi se una glossite isolata rientri fra le s.; ma l'argomento non supera i limiti della precisione nosografica e ha mero valore terminologico.

Più arduo può essere identificare quanto di flogistico, in senso stretto, vi possa essere in un'affezione della mucosa orale (od orogengivale) comunemente classificata come s. che viceversa poggia primitivamente su una turba trofica della mucosa stessa. Se non vi è dubbio che sogliono essere flogistici i processi batterici o virali, le lesioni emorragiche orogengivali scorbutiche o un'infiltrazione leucemica sono, invece, almeno inizialmente, processi distrofici; la flogosi consegue abitualmente all'impianto secondario di germi su queste lesioni, primitivamente non infiammatorie. Eppure sono comunemente applicate le definizioni di s. (o gengivite) scorbutica o leucemica. Analoga riflessione potrebbero suggerire le s. «professionali» e quelle da medicamenti. I dismicrobismi da antibiotici, al limite le «moniliasi» (si pensi soprattutto al mughetto), comportano, di regola, espressioni di flogosi assai modeste o, addirittura, inapparenti sul piano obiettivo.

Quando le madri e i pediatri ritenevano che fosse buona prassi eseguire la pulizia della bocca dei lattanti da residui di latte, o addirittura da mughetto, col dito o con garze, erano facilmente osservabili le *afte di Bednar*, simmetriche, al limite fra palato duro e palato molle con fondo giallo-grigiastro, a torpido decorso soprattutto nei distrofici. Di questa patologia non rimane che il ricordo; la nistatina suole aver ragione del mughetto e la garza, aspersa, o meno, di bicarbonato, non varca più la rima orale. Solo un cenno meritano ancora, in quanto ormai anch'essi obsoleti, il *granuloma del frenulo linguale*, attribuito dai vecchi pediatri (Riga-Fede) ad attrito sugli incisivi inferiori e l'*ulcerazione* dello stesso frenulo, di analogo significato, osservabile in corso di pertosse.

Classificazione

Come per molte altre patologie, anche per quella inerente alle s., l'*età* esplica, quanto a prevalenza delle varie forme, un ruolo assai importante. Fin troppo ovvie (e superflue) apparirebbero le constatazioni che un bambino non ammalerà mai di una s. da fumo né di una forma «traumatica» da disodontiasi del III molare, o che gengiviti da tartaro non potranno mai verificarsi nel 1° anno di vita, né, in ogni caso, nei soggetti edentuli; che le s. concomitanti con le malattie esantematiche prediligono invece di gran lunga il bambino; che la gestante (e ovviamente solo lei) può contrarre una stomatite «gravidica». Al di là di queste considerazioni e, ancora, come per molte altre patologie, sembra opportuno, anche per le s., orientarsi sull'*etiopatogenesi* per procedere a una *classificazione*.

D'altra parte, una compiuta diagnosi non può prescindere, fin dove possibile, da una corretta interpretazione causale, e una classificazione che si ispiri a semplici criteri obiettivi non aiuterebbe nelle scelte terapeutiche. Forme etiologiche diverse possono manifestarsi con obiettività abbastanza uniforme (Re; Laufer): si pensi soltanto alle forme eritematocatarrali batteriche (e di solito polibatteriche), talora aspecificamente concomitanti con varie malattie infettive, alle s. aftose (ne è ben nota la molteplice etiopatogenesi), per cui poca utilità avrebbe una classificazione che tenesse conto soltanto della morfologia della flogosi. Molto più valore ha invece tener in grande considerazione la storia e l'esame del malato nel suo insieme, bambino o adulto che sia.

In realtà non poche «s.» esprimono *sofferenze generali*, di base, a volta a volta di natura emopatica, tossica (professionale o iatrogena), metabolica (diabete, gotta, uremia cronica), allergica (o concomitante con una patologia immunomediata in senso lato), da grave immunodepressione.

L'anamnesi, l'esame obiettivo generale (e non soltanto quello della bocca), assai spesso non vanno disgiunti da esami di laboratorio di varia indole nelle varie prospettive d'interpretazione delle singole patogenesi.

L'esame obiettivo della bocca fa sempre parte di una compiuta visita medica: trascurarlo significa perdere l'occasione di valutare in maniera semplice e comoda (anche per il malato) un'estesa superficie mucosa; oltre tutto una mucosa abbondantemente sanguificata, su cui possono quindi esprimersi *noxae* dall'interno, ma anche straordinariamente «esposta» e a contatto con il mondo esterno; l'unica del corpo con queste caratteristiche.

Digitized by Google

Per questo insieme di considerazioni proponiamo anzitutto una *classificazione etiopatogenetica* delle s. alla quale ci atterremo per la *clinica* (v. sotto).

Senza volere qui richiamare l'incidenza di particolari forme in particolari età, potremmo fare le distinzioni seguenti.

a) Forme infettive d'origine batterica, virale, micotica, parassitaria, spesso da immunodeficienza (o nel corso di infezioni debilitanti e di lunga durata).

b) Forme secondarie a disturbi trofici della mucosa: dismetaboliche, in corso di emopatie (o di oncoemopatie), iatrogene, o da tossici «professionali», da agenti fisici, avitaminosiche, disormonali, da cardiopatia congenita, da neuropatia (qualche altra di incerta origine: «lingua villosa», «lingua a carta geografica»).

c) Forme immunomediate e/o allergiche: in parte, almeno, quelle aftose o altre inerenti a collagenopatie e/o a dermatopatie.

d) Forme traumatiche (specie da protesi), da disodontiasi del III molare o, comunque, da cause meccaniche.

In una classificazione alternativa a questa, etiopatogenetica, che intenda privilegiare il criterio della *morfologia della lesione*, si potrebbero fare, invece, le seguenti distinzioni.

a) Forme eritematocatarrali e/o fibrinosoessudative (in prevalenza da batteri).

b) Forme emorragiche: eccezionalmente da scorbuto, molto più comunemente nel corso di emopatie varie, non di rado associate ad altre turbe «trofiche» della mucosa, ora di tipo infiltrativo, ora di tipo ulcerativo o ulceronecrotico e con frequente componente infiammatoria (specie batterica) sovrapposta, talora da virus.

c) Forme con deposizioni micotiche (patina miceliale), spesso per immunodeficienza.

d) Forme vescicobollose (virali, specie da herpesvirus, o concomitanti a tossicodermie: quindi eminentemente distrofiche; o inerenti a «pemfigo» di varia natura).

e) Forme aftose (su base avitaminosica o allergica, o immunomediata; spesso, invero, d'incerta interpretazione).

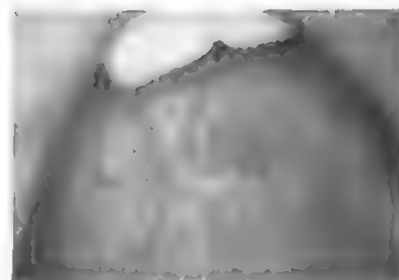
f) Forme ulcerose o ulceronecrotiche: per intossicazione professionale, specie da piombo o da mercurio (bismuto o arsenico) o forme iatrogene (ad es., da idantoinici); ma anche per oncoemopatie, immunodeficienze e/o gravi infezioni (fino al «noma»).

g) Forme da macerazione (cheiliti, cheilosi) o da turbe «primitive» della mucosa (specie della lingua: abrasioni, solcature).

Clinica

Forme infettive

L'espressione più semplice della flogosi della mucosa orale (soprattutto gengivale) da *infezioni batteriche* acute è quella della *s. eritematocatarrale*. Nell'adulto suole iniziare in netta adiacenza al colletto dentario ed è favorita dalla carie dentaria e da varia patologia del periodonzio; la gengiva diviene iperemica e può ricoprirsi di un tenue essudato sieromucoso. La lesione può estendersi rapidamente guadagnando anche verso le guance; è sostenuta soprattutto da condizioni irritative locali (fumo, tartaro, placca batterica dentaria) favorite da defedamento organico, dal diabete, dalla gravidanza. Nel bambino prevalgono, nella patogenesi di queste forme batteriche, le malattie defedanti di base (una sepsi, una febbre tifoide, una brucellosi, uno stato di immunodeficienza, un'emopatia cronica) e, spesso, la flogosi, da eritematocatarrale, già inizialmente estesa, evolve in una forma francamente *essudativofibrinosa* in cui essudato biancastro (di morfologia difteroide) tappezza più o meno limitatamente la mucosa dei prolabi, delle gengive (specie a ridosso dei fornici), delle guance; allora è spesso in causa un diplococco grampositivo. Lasciate a sé, queste forme, nella loro storia naturale, potevano assumere un decorso grave

Fig. 1. Mononucleosi infettiva: emorragie puntiformi multiple al palato.

(era così nell'era prepenicillinica): potevano sovrimpiantarsi molti altri batteri (spesso la simbiosi fusospirillare di Plaut-Vincent) responsabili di necrosi della mucosa e quindi dell'evoluzione in s. *ulcerose* o anche *ulcerativonecrotiche* con gravi disepitelizzazioni, e quindi perdite di mucosa e sottomucosa, sanguinamenti, lesioni gangrenose, con caratteristico *foetor ex ore* e il grave rischio del *noma* (o «cancro acquatico»): una lesione necrotica a tutto spessore della guancia. Adenopatie satelliti caratterizzano queste varie s. batteriche (fatta eccezione per quelle in corso di grave immunodeficienza, quindi con grave ipo-aplasia delle strutture linfatiche). Sono presenti febbre, anche elevata, leucocitosi neutrofila (salvo che non coesistano gravi depressioni midollari) e, in genere, sono ben espresse tutte le note bioumorali della flogosi acuta. La s. *difterica* tipicamente fibrinosa (pseudomembranosa) non suole più osservarsi, mentre la *scarlattina* può ancora dare (a parte una possibile flogosi orale, banale, eritematocatarrale) l'eritema scarlatto del faringe e/o la tonsillite essudativa con più o meno intensa adenopatia satellite, una «lingua lampone», scarlatta anch'essa, con edema e notevole turgore delle papille. Oggi, tuttavia, nei pazienti trattati precocemente con penicillina questa glossite si osserva di rado. Non si dimentichi, piuttosto, che una lingua con analoghe caratteristiche si osserva nella *malattia di Kawasaki*, più propria del piccolo bambino (2° semestre-4° anno) (Burgio, Martini, Magrini).

Venendo dalle flogosi batteriche acute a quelle croniche non andrebbero trascurate né quella *luetica* né quella *tubercolare*. Per la prima (al di là della possibile localizzazione in bocca del sifiloma primario e delle gomme del periodo terziario) contano

Fig. 2. S. varicellosa: vescicole sul palato.

Digitized by Google

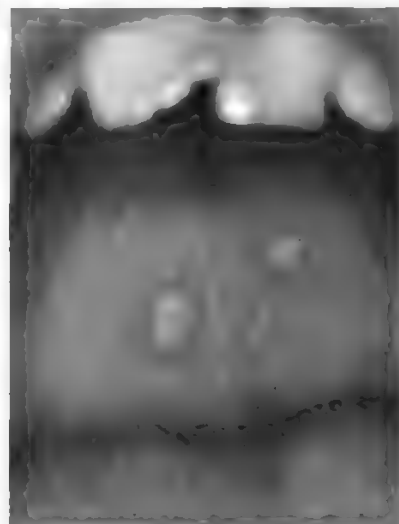
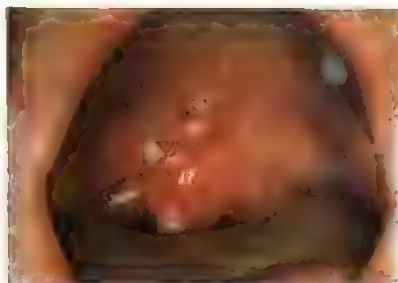



Fig. 3. S. erpetica (HSV-1).

Fig. 4. Candidiasi mucocutanea cronica: interessamento della lingua e del cavo orale.

soprattutto le manifestazioni (eritemi, papule, ulcerazioni) del periodo secondario; i pediatri ricordano le «ragadi del Fournier» come esiti di ulcerazioni angololabiali. Della seconda è eccezionale la localizzazione primaria (ulcerazione primaria) alla mucosa orale, o quanto meno essa non raggiunge una rilevanza clinica obiettiva, mentre conglomerati di tubercoli possono, in fase postprimaria, localizzarsi anche alla mucosa orale ed esitare in ulcerazioni; ma questi quadri sono diventati eccezionali, come lo sono (al limite dell'interesse attuale) quelli da *s. leprosa*.

Le più tipiche *s. virali* sono causate dai seguenti 3 tipi di virus erpetici: virus dell'*herpes simplex* (HSV), Herpesvirus Varicella-Zoster (HZV), virus di Epstein-Barr (EBV), nonché dal virus Coxsackie A (*sindrome mano-piede-bocca*, *herpangina*).

La morfologia degli elementi è francamente vescicolosa nelle forme da HSV, addirittura microvescicolosa in quelle da Coxsackie A (*herpangina* che si limita al retrobocca, ai pilastri, al velo pendulo) e macrovescicolosa in quelle da HZV. È viceversa petecchiale in quella da EBV. Quest'ultima (a parte la flogosi eritematoessudativa tonsillare caratteristica, con adenomegalia) è inerente alla *mononucleosi infettiva* (non essendone tuttavia una delle manifestazioni più comuni) e predilige il palato molle, la cui mucosa appare uniformemente e fittamente disseminata da emorragie puntiformi (fig. 1).

Ovviamente anche la s. da HZV (fig. 2) è di regola concomitante con una franca *varicella*; tutti i segmenti della mucosa orale possono presentare vescicole, compresa la lingua; quando, viceversa, questo virus sostiene uno *zoster* la localizzazione orale (di vescicole piuttosto piccole e assai ravvicinate o confluenti) si limita rigorosamente a un lato della bocca non superando la linea mediana.

Per la *s. erpetica da HSV* (fig. 3) converrà più particolarmente ricordare che essa costituisce la più frequente e spesso la più vistosa manifestazione viremica-postviremica «primaria», sostenuta dall'HSV sia del tipo 1 (HSV-1) che del tipo 2 (HSV-2) (Burgio).

Dall'1 al 15% della popolazione suole manifestarne un episodio e l'età più colpita è quella da 1 a 5 anni. Non vi è protezione transplacentare (Shore), ma è eccezionale che di s. erpetica ammalino lattanti del 1° semestre (questa limitazione, tuttavia, non vale per la Jugoslavia). Come per altre virosi da agenti a estesissima diffusione, vi è un alto indice di contagi (o di immunizzazioni silenti), cioè di forme cliniche inapparenti. La suscettibilità a contrarre l'infezione da HSV-1 sembra riconoscere un carattere genico parzialmente dominante veicolato dal cromosoma 3. Il passaggio da un'infezione inapparente alla malattia è, come di solito, il risultato di un gioco di forze aggressive del virus e difensive del macro-ospite; ma resistenze genetiche assolute (come per un'ipotetica mancanza di dispositivi recettoriali a livello delle cellule epiteliali per l'HSV) sono anche possibili.

L'incubazione è di 2-14 giorni, media 4. L'esordio clinico è altamente febbrile e comporta spesso malessere, cefalea, nausea e vomito. La caratteristica eruzione delle vescicole in bocca può seguire a distanza di 1-2 giorni, ma può invece anche coincidere con l'inizio della febbre. In ogni caso la localizzazione più o meno estesa delle vescicole alla mucosa orale, e soltanto a essa (spesso con predilezione gengivale), è propria di un'«infezione primaria»; una s. non suole, cioè, far parte di reinfezioni esogene o di riattivazioni endogene da HSV, pure frequenti, che si esprimono però, di solito, in localizzazioni che non colpiscono più la mucosa orale. Un secondo episodio di gengivostomatite erpetica presuppone abitualmente una depressione immunitaria, specie dei T-linfociti.

Soprattutto all'apice dell'eruzione, la s. erpetica evoca dolore di tipo urente, con serie difficoltà nell'alimentazione, e non mancano le adenopatie satelliti, sottomandibolari. La febbre suole regredire in 4-5 giorni; le lesioni vescicolose si ulcerano rapidamente e poi riparano in 1-2 settimane.

Soggetti con normali difese immunitarie sviluppano un movimento anticorpale che suole già dimostrarsi in ascesa all'inizio della convalescenza della s. primaria. Significativi sono, precocemente, gli anticorpi anti-*Herpesvirus* della classe IgM, mentre poi, e stabilmente, l'anticorpopoiesi è IgG. In ogni caso, com'è proprio della fisiopatologia delle infezioni da *Herpesvirus* in generale, anche l'HSV-1 permane silente nell'organismo, in specie nei gangli dei nervi (dopo s., di regola, in quelli del trigemino) e può riscatenare episodi sintomatici. Un «dopo-stomatite erpetica» non è comunque di scarsa rilevanza. Esso consiste sia nella possibilità, addirittura frequente, di episodi erpetici successivi, soprattutto cutaneomucosi, specie labiali, scatenati da fattori immunolabilizzanti, sia in una patologia immunomediata: si pensi principalmente alla *sindrome di Stevens-Johnson*, floridamente cutanea e cutaneomucosa («ectodermosi pluriorifiziale») e insorgente dopo 7-10 giorni da un'eruzione erpetica labiale o in altra sede. Ma una sindrome di Stevens-Johnson può riconoscere una sensibilizzazione a più di un virus (non solo a quello erpetico), al *Mycoplasma pneumoniae*, ad altri microrganismi e soprattutto a farmaci. Per la s. erpetica la *terapia* sfrutta accorgimenti sintomatici o anche l'acyclovir topico in crema; il metisoprinolo (Viruxan®: 50, 100 mg/kg/*die*) e l'acyclovir (Zovirax®: 5 mg/kg/*die* e. v., per 5 giorni) risultano vantaggiosi nelle forme più severe.

Una localizzazione cutanea (palmare, plantare) delle vescicole, più o meno concomitante cronologicamente con l'eruzione orale, costituisce la «sindrome mano-piede-bocca» da Coxsackie A16, A4, A5, A9. Ma l'eruzione vescicolare della bocca può spesso precedere quella cutanea. Anche l'herpangina è sostenuta dal virus Coxsackie A16, raramente in causa in altre autentiche s. vescicolose e ulcerose (Robinson).

Al di fuori di ogni morfologia erpetica e vescicolare in senso stretto, bambini che succhiano il pollice sede di *verruche virali* possono trapiantarsi il virus sulla mucosa orale; ma anche qui l'aspetto è di papule similverrucose,

Digitized by Google

non di vescicole, né di afte. Si tratta di un «papillomavirus». Se ne conoscono 11 tipi «umani» (Wright). Questa è anche l'etiologia propria del *condiloma anogenitale*, anch'esso possibilmente propagabile alla mucosa orale.

Fra le *s. micotiche* primeggia per frequenza e importanza il *mughetto*, tipicamente caratterizzato da più o meno estese deposizioni miceliali bianco-nivee sulla mucosa orale (od orolinguale). Si ricorda che la s. e, soprattutto, la esofagite da *Candida* sono manifestazioni molto frequenti della sindrome da immunodeficienza acquisita (v.).

Comune nelle prime settimane di vita, il mughetto può invece orientare a una ben precisa *patologia di base*, immunodeficitaria, se si presenta oltre il 6° mese, o comunque se assume decorso cronico o ricorrente, o se ampiamente deborda dalla bocca divenendo invasivo, magari nell'ambito di una *candidiasi mucocutanea cronica* (fig. 4). Richiede talora pronta *terapia* con nistatina per via topica associata a chetoconazolo o anfotericina B e 5-fluorocitosina per via sistemica, oltre agli eventuali e più radicali interventi terapeutici sollecitati, appunto, dalla patologia di base (Ugazio).

Altri miceti, molto più raramente responsabili di s. sono l'*Histoplasma* (lesioni granulomatose nodulari vegetanti che si ulcerano), il *Blastomyces* (lesioni papulose e ulcerazioni vegetanti pseudocarcinomatose).

Un *dismicrobismo da antibiotici* con cospicua componente micotica può essere facilmente sospettato nell'adulto come nel bambino di fronte a una *lingua nigra*, o anche in presenza di *glossite atrofica*; analogamente, una candidiasi può facilmente instaurarsi dopo antibioticoterapia molto protratta. Menzione particolare merita la *candidiasi atrofica cronica*, propria dell'adulto; predilige la gengiva a ridosso dei denti.

Altre forme di candidiasi cronica riproducono, invece, un autentico *mughetto cronico*, specie alle guance, alla lingua, al palato duro. Altre ancora sostengono una macroglossite o una macrocheilite.

Fra le forme da *microparassiti* vi sono: la *toxoplasmosi* acquisita (lesioni similaftose con linfopatie satelliti) e la *leishmaniosi* (infiltrati, ulcerazioni e vegetazioni pseudoneoplastiche); alcune parassitosi intestinali possono decorrere con s. eritematose o eritematopoltacee (Cotin e Kuffer).

Forme secondarie a disturbi trofici della mucosa

Turbe del *metabolismo* possono sfociare in autentiche flogosi o, comunque, in *disturbi trofici* della mucosa orale su cui hanno poi facile presa microrganismi patogeni e/o saprofiti non più contenuti dall'omeostasi immunitaria. In senso stretto possiamo qui riferirci alla *s. uremica* (intensa iperemia e turbe del trofismo mucoso fino alle ulcerazioni; l'alito è urinoso), a quella *diabetica*, alla *gengivite dismenorroica* e a quella *gravidica* (iperemico-iperplastica).

Anche l'effetto di farmaci (*s. iatrogene*) può seriamente alterare il trofismo della mucosa orale con varia motivazione (tossicità primaria, intolleranze, dismicrobismo, ipo-ascialia). Oggi (praticamente scomparse quelle da mercurio e bismuto) meritano menzione la gengivite da difenilidantoina (gravemente iperplastica, fino alla necessità d'indicazione alla gengivectomia), le s. da antibiotici (per intolleranze immunoallergiche o per dismicrobismo) e quelle da sali d'oro, antimalarici di sintesi (lichenoidi), ac. nalidissico, butazolidina, sulfamidici, amidopirina (bollose), fenotiazine, antitiroidei, cloramfenicolo (ulcerose) (Laudenbach).

L'arrivo alla mucosa di *tossici professionali* motiva le rispettive s. da arsenico (tendenzialmente ulcerativa), cromo, piombo (orletto blu sotto il margine gengivale libero), nichel, fosforo (necrosi del mascellare inferiore), rame e benzolo; non sono da sottovalutarsi gli agenti fisici (specie i raggi X) quali causa di gengiviti.

Si vorrà ricordare che nel bambino che lecca o mordicchia giocattoli colorati con vernici al *piombo* può realizzarsi questa intossicazione con la rispettiva s.

Alla nicotina si riconosce una franca azione irritante e facilitante un processo distrofico e poi infiammatorio.

Essenzialmente infiltrativoemorragiche *d'emblée* sono le gengivostomatiti sostenute da *oncoemopatie*: qui le profonde turbe trofiche della mucosa sono inerenti sia all'infiltrato neoplastico (leucemico) sia al grave defedamento e — sempre — alla severa immunodepressione che caratterizzano queste forme, in qualunque età esse si svolgano.

Fra le *carenze vitaminiche* è classico annoverare la gengivite scorbutica (dapprima squisitamente emorragica e poi anche infiltrativa), con predilezione per le zone iuxtadentarie, mentre l'ariboflavinosi dà soprattutto la «lingua magenta» e le ragadi labiocommessurali, per altro da interpretare correttamente nei confronti di quelle analoghe conseguenti a carenza di ferro (si ricordi la sindrome di Plummer-Vinson, che presenta disfagia, ragadi labiali, anemia sideropenica).

Nella patologia delle *anemie carenziali* aveva assunto valore di sintomo caratteristico delle *perniciose* la *glossite atrofica* di Hunter, in realtà su base distrofica e non flogistica.

Analogamente, su base distrofica per asincronie fra allungamento delle papille piliformi linguali e desquamazione della loro parte terminale sembrano svolgersi le condizioni di *lingua villosa bianca* e *lingua villosa nera*; in quest'ultima la pigmentazione è attribuita o allo sviluppo di batteri e funghi o a processi ossidativi a carico della cheratina delle papille piliformi (Borio).

La *lingua geografica* è così definita per le disepitelizzazioni a zone irregolarmente marginate di mucosa che ricordano la morfologia di una carta geografica. Tra le cause di questo processo, innocuo, esfoliativo e precipuamente distrofico, si invocano sia allergie e neurodistonie, sia l'eredità.

Forme immunomediate e/o allergiche

Fra le *forme allergiche*, più che la *glossite esfoliativa a carta geografica*, può trovare giustificata menzione la *s. aftosa*, anche se altre patogenesi, oltre quella allergica, sono state via via accreditate per essa; le ipotesi vanno dalle cause traumatiche a quelle carenziali (segnatamente per Fe, Zn, Vit. B_{12} o ac. folico), a quelle infettivo-immunomediate, laddove, oggi, oltre a qualche virus, si accreditano le forme L di streptococco alfa-emolitico (*Streptococcus sanguinis*), possibilmente responsabili di meccanismi autoimmuni (linfocitomediati, IV tipo) citotossici, crossreagenti contro la mucosa orale (Greenspan).

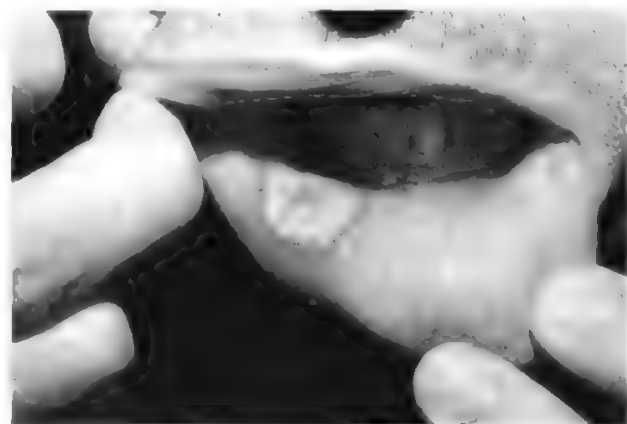



Fig. 5. S. aftosa ricorrente.

Digitized by Google

Fig. 6. S. in corso di lupus eritematoso sistemico: oltre alle lesioni eritematose del palato duro è anche visibile l'eritema a farfalla.

A volte, una s. aftosa si associa a una neutropenia ciclica, a una malattia di Behçet (con uveite e ulcerazioni dei genitali) e, non meno, a una colite ulcerosa o a una malattia di Crohn; ma anche a una celiachia (da intolleranza al glutine) o a una dermatite erpetiforme di Duhring e la concomitanza non sembra di certo casuale; forme «neurogene» sono state peraltro, anche di recente, ammesse. Una predisposizione familiare, o una franca ereditarietà, sono accertate. In ogni caso, la prevalenza della s. aftosa ricorrente (nella popolazione generale) è stata valutata fino al 20% con picco nell'età scolare. Ha, di solito, decorso episodico, ma recidiva con estrema frequenza (talora 10-12 episodi all'anno).

L'ulceretta rotonda, crateriforme, con infiltrazione del bordo, sempre arrossato con fondo biancastro, non segue di norma a una precedente fase di vescicola (Wright); isolata, unica o plurima, si tratta, comunque, di non più di 4-5 elementi, non si localizza mai in sede labiocutanea (ove invece incidono i ricorrenti episodi erpetici) e suole risparmiare le gengive, mentre predilige i fornici gengivolabiali e la mucosa delle labbra (fig. 5). È ovvio che la disepitelizzazione porti a dolore urente esacerbato da cibi sapidi; tuttavia l'esiguità degli elementi rende questo aspetto meno drammatico di quanto possa essere nella s. erpetica. Ancora, a differenza di questa, non vi è febbre o compare, in pochi casi (20% circa), solo una febbricola. La riepitelizzazione delle ulcere si verifica in capo a 1-2 settimane. L'ostinatezza del loro ricorrere pone differenziate *indicazioni terapeutiche*. Gioveranno, per le forme miti, blandi trattamenti antisettici, decongestionanti; i «lenitivi» locali, come gli sciacqui con camomilla; un trattamento con Fe, Zn, ac. folico e/o Vit. B_{12} risolverà le forme sostenute dalla rispettiva carenza; le ipotesi di una patogenesi immunomediata, allergica o autoimmune, hanno suggerito l'impiego, ora del cromoglicato disodico (DSCG) (20 mg/volta per sciacqui, prima dei pasti) e di diete di eliminazione (le forme concomitanti a celiachia si potranno avvantaggiare del trattamento di questa), ora di corticosteroidi (che però non limitano le ricadute) o di levamisolo (nell'adulto, 150 mg/*die* in 3 somministrazioni; 3 giorni di seguito alla settimana per 4 mesi); questa sarà, comunque, l'ultima istanza terapeutica per le forme irresponsive al DSCG.

Il *lupus eritematoso sistemico* può accompagnarsi a una stomatogengivite fortemente eritematosa a larghe zone e margini piuttosto netti (fig. 6); altrettanto può verificarsi per varie altre analoghe patologie collagenovascolari immunomediate: dalla connettivite mista alla sclerodermia (Burgio, Martini, Magrini).

Quale che ne sia il meccanismo etiopatogenetico non sono poche, né poco importanti, le s. che fanno parte di un folto gruppo di *dermatopatie*: dalla epidermolisi bollosa tossica alla psoriasi, dal *lichen ruber planus* (*atrophicans*, pemfigoide, *acuminatus*, etc.) alle varie forme di pemfigo, alla epidermolisi bollosa ereditaria, all'eritema essudativo polimorfo (per questo si ricordino gli eventuali rapporti con l'HSV da una parte e la frequente predilezione per le sedi periorifiziali, non solo per quella periorale, dall'altra).

Forme traumatiche

La patogenesi delle *forme traumatiche* è insita nella continua stimolazione meccanica che le determina; microlesioni croniche della mucosa motivano il facile impianto di saprofiti e patogeni con ovvie conseguenze flogistiche.

Conclusioni

Da quanto detto è facile dedurre che le s. vanno considerate, a volta a volta, come entità nosologiche autonome o secondarie a patologie organiche più complesse e che una corretta semeiotica clinica non può prescindere da un semplice e spesso decisivo esame obiettivo della cavità orale.

Bibliografia

Borio P. S., *Le glossopatie*, in De Michelis B., Re G., *Trattato di clinica odontostomatologica*, 1, 1981, Minerva Medica, Torino.
Burgio G. R., *Medico e Bambino*, 1984, **9**, 600.
Burgio G. R., Martini A., Magrini U., *Minerva Pediatr.*, 1983, **35**, 155.
Cotin G., Kuffer R., *Problèmes de pathologie buccale*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*; *Oto-rhino-laryngologie*, 1980, 20624, A10, Paris.
Greenspan J., *Oral and Dental Diseases*, in Stites *et al.* ed., *Basic and Clinical Immunology*, 1984, Lange, Los Altos.
Laudenbach P., *Rev. Prat.*, 1978, **28**, 1613.
Laufer J., *Rev. Prat.*, 1978, **21**, 155.
Re G., *Le stomatomucositi*, in De Michelis B., *Trattato di clinica odontostomatologica*, 1, 1981, Minerva Medica, Torino.
Robinson C. R., Rhodes A. J., *N. Engl. J. Med.*, 1961, **265**, 1104.
Shore S. L., Nahmias A. J., *Immunology of Human Infection*, in Nahmias A. J., O'Reilly, *Comprehensive Immunology*, vol. 9, 1982, Plenum, New York, p. 21.
Ugazio A. G., *Selecta Paediatr.*, 1983, **4**, 68.
Wright J. M. *et al.*, *Pediatr. Infect. Dis.*, 1984, **3**, 80.

G. ROBERTO BURGIO

STP

Nome di un additivo che si aggiunge alla benzina (*Scientifically Treated Petroleum*): tale nome è stato impiegato dai tossicomani per indicare il DOM (2,5-dimetossi-4-metilanfetamina), sostanza ad azione euforizzante e allucinogena. Gli effetti del DOM sono simili a quelli dell'anfetamina (v.) e della mescalina (v.).

V. MESCALINA, *DOM* (IX, 941).

RED.

STRABISMO

F. *strabisme*. - I. *strabismus*; *squint*. - T. *Strabismus*; *Schielen*. - S. *estrabismo*.

SOMMARIO

Digitized by Google

DEFINIZIONE, GENERALITÀ E CLASSIFICAZIONE

I movimenti dei bulbi oculari sono assicurati dall'azione coordinata e dal sinergismo di 4 muscoli retti (superiore, inferiore, mediale e laterale) e di 2 muscoli obliqui (superiore e inferiore) (v. OCULOMOZIONE).

Le stimolazioni nervose sono condotte fino ai muscoli oculomotori da 3 nervi (il III, il IV e il VI paio di nervi cranici) e si generano, sotto il controllo dei centri cerebrali superiori e con la mediazione di centri sopranucleari, a livello dei nuclei situati nel tronco cerebrale in prossimità dell'acquedotto di Silvio.

Il bulbo oculare, circondato dai muscoli oculomotori, si trova come sospeso all'interno dell'orbita e i suoi movimenti, avvolto com'è dalla capsula di Tenone, avvengono per rotazione attorno a un centro ideale posto a circa 13 mm al di dietro del polo anteriore della cornea lungo l'asse anteroposteriore. I movimenti di lateralità si compiono attorno all'asse verticale, quelli di verticalità (elevazione, abbassamento) attorno all'asse trasversale e quelli di rotazione (all'interno o *intorsione* e all'esterno o *extorsione*) attorno all'asse sagittale.

Quando avviene un movimento dell'occhio, esso non è frutto della contrazione di uno solo dei suoi muscoli, dato che tutti in qualche modo vi partecipano, alcuni contraendosi, altri rilasciandosi.

Secondo la legge di Hering, che regola l'equilibrio motorio oculare, tutti gli oculomotori sono raggiunti da una qualche stimolazione nervosa in occasione di ciascun movimento del bulbo. D'altra parte, per la legge dell'innervazione reciproca di Sherrington, allorché un muscolo si contrae, il suo antagonista si rilascia. Onde evitare l'esecuzione di movimenti troppo bruschi, a una data stimolazione nervosa non rispondono tutte le fibre muscolari di un oculomotore, ma soltanto un certo numero di esse; queste poi si rilasciano per consentire ad altri contingenti di fibre di entrare in azione.

Naturalmente i due occhi hanno un'attività motoria perfettamente sinergica e armonica, come se fossero un unico organo, così da assicurare la piena sovrapposizione delle immagini e la loro fusione a livello delle aree visive cerebrali. L'attività oculomotoria è quindi al diretto servizio della visione e si attua in funzione della visione binoculare. Perché questa possa esistere, è necessario che le immagini di un punto oggetto cadano su punti corrispondenti delle retine dei due occhi, cioè su punti che abbiano lo stesso valore spaziale. Se, a causa di una deviazione dell'asse visivo di uno dei due occhi che ne alteri il normale parallelismo (*ortoforia*), le immagini di un oggetto stimolano la fovea di un occhio e contemporaneamente un punto eccentrico rispetto alla fovea dell'altro, si genera nell'adulto il fenomeno della visione doppia o *diplopia* (v.).

Nel bambino, viceversa, un alterato allineamento degli assi visivi, e la conseguente anomala corrispondenza a livello retinico, non danno luogo a una diplopia grazie all'intervento, a livello cerebrale, di meccanismi di soppressione delle informazioni sensoriali meno corrette che provengono dall'occhio deviato (v. sotto). Questo processo, che è, in prima istanza, di tipo difensivo nei confronti della diplopia, diviene causa, se la deviazione persiste nel tempo, di involuzione del potere visivo dell'occhio deviato o di suo mancato sviluppo funzionale (*ambliopia*).

Il bambino, oltre a perdere o a non sviluppare una parte della sua acutezza visiva, presenta naturalmente una serie di alterazioni della visione binoculare, alcune delle quali sono di tipo compensatorio mentre altre compromettono gravemente questa importante funzione cerebrale.

Per *strabismo* si intende una condizione patologica in cui esiste una deviazione dell'asse visivo di un occhio (rispetto a quello dell'altro) dalla quale deriva un'alterazione della visione binoculare diversa a seconda dell'età del paziente e dell'entità della deviazione strabica.

Esistono diverse forme cliniche di s. La prima è rappresentata dallo *s. latente*, o *eteroforia*, nella quale, a fronte di una più frequente ortoforia dovuta a uno sforzo fusionale, si verifica talora una deviazione strabica dovuta all'interruzione del potere di fusione.

Lo *s. manifesto* o *eterotropia* è viceversa caratterizzato da una deviazione strabica sempre evidente e costante. Esso si distingue in *paralitico* (col. 1406), associato per lo più a una diplopia, e in *concomitante* (col. 1392); ad esso consegue, oltre a una turba della visione binoculare, un'ambliopia più o meno grave.

Va ricordato anche il cosiddetto *pseudostrabismo*, nel quale l'anomalia oculomotoria è soltanto apparente e si associa a diverse condizioni cliniche (epicanto, ipertelorismo, alterazioni dell'angolo K).

In rapporto alla posizione che assume l'occhio deviato, si parla di *s. convergente*, o *esotropia*; *s. divergente*, o *exotropia*; *s. verticale* con *ipertropia* o *ipotropia*; *s. rotatorio*, o *ciclotropia*.

VISIONE BINOCULARE E SUE ANOMALIE. AMBLIOPIA STRABICA

La visione binoculare è una funzione cerebrale altamente specializzata che consiste nella capacità di fondere e di valutare come unica le immagini di un oggetto che la retina dei due occhi invia alle aree visive corticali. Essa esiste soltanto in condizioni di *ortoforia*, ovvero di parallelismo degli assi visivi dei due occhi, quando cioè è presente di norma una normale *corrispondenza retinica*. I punti retinici corrispondenti principali sono rappresentati dalle due fovee. Ugualmente corrispondenti sono però, in condizioni di ortoforia, anche i recettori retinici che si trovano, ad es., a 3° o a 5° nasalmente rispetto alla fovea dell'occhio destro e quelli che si trovano a 3° o a 5° temporalmente rispetto alla fovea del sinistro. Le stimolazioni luminose che interessano i punti retinici corrispondenti dei due occhi sono accoppiate e fuse a livello cerebrale, così da averne una rappresentazione unica.

Il primo livello della visione binoculare è rappresentato dalla *percezione simultanea*, che consente al cervello di sovrapporre immagini simili o dissimili che si formano sulle due retine in punti corrispondenti; il secondo livello è rappresentato dalla *fusione*, per la quale il cervello «vede» come unica l'immagine di due oggetti simili, ma con particolari diversi, inviata dalle due retine; il terzo e ultimo livello è la *visione stereoscopica*, o *stereopsi*, grazie alla quale il cervello è in grado di apprezzare il rilievo o la diversa profondità di un oggetto.

Il bambino comincia a sviluppare una visione binoculare dal momento della nascita, ma ne consegue la piena maturità funzionale soltanto intorno ai 5-6 anni di età.

In presenza di una deviazione strabica che si verifichi

nell'età infantile, a differenza di quanto avviene nell'adulto o nell'adolescente, nei quali essa dà luogo a diplopia, quest'ultima è impedita da alcuni meccanismi cerebrali resi possibili dall'estrema plasticità dei centri corticali sede della visione binoculare. Questi ultimi, per evitare la molestia di una visione doppia (*diplopiafobia*), mettono in atto in modo progressivo due processi: la neutralizzazione, o soppressione patologica, e la corrispondenza retinica anomala. La *neutralizzazione* consiste nella scotomizzazione, o cancellazione attiva, in visione binoculare, dell'immagine proveniente dall'occhio deviato. Questo scotoma non è presente in visione monoculare, mentre la sua ampiezza e intensità in visione binoculare sono direttamente proporzionali all'entità della deviazione strabica. Se quest'ultima è cospicua, costante e rigidamente monoculare, compare col tempo un'ambliopia.

La *corrispondenza retinica anomala* può essere considerata, a differenza della neutralizzazione, un meccanismo antidiplopia positivo. Essa, infatti, rappresenta una sorta di adattamento sensoriale per il quale il cervello cerca di instaurare una nuova corrispondenza tra due punti retinici che hanno, in sé, un diverso valore spaziale, ma che, per effetto della deviazione motoria, vengono stimolati da uno stesso punto-oggetto. Questo tentativo di creare una nuova visione binoculare, pur in presenza di una anomalia oculomotoria, non è naturalmente in grado di consentire al bambino una buona fusione, o stereopsi, ma gli consente di sovrapporre in qualche modo le immagini inviate alle aree visive cerebrali dalle due retine.

Come già ricordato, una deviazione strabica dà luogo nel bambino, oltre a un'alterazione più o meno grave della visione binoculare, a un deficit dell'acutezza visiva. Alla base di questo sono la densità dello *scotoma da neutralizzazione* e l'anomalia della corrispondenza retinica generate dalla deviazione oculomotoria. È verosimile che l'ambliopia sia legata a una sorta di inibizione attiva a livello cerebrale dell'elaborazione sensoriale delle informazioni inviate dall'occhio deviato a beneficio di quelle, più chiare e dettagliate, fornite dall'occhio fissante. Un elemento di grande importanza nello studio dell'occhio ambliopico è rappresentato dal tipo di *fissazione*. Questa può essere *centrale*, se è la fovea che la detiene, *parafoveale* o *paramaculare*, se la detengono fotorecettori posti rispettivamente a 2° o 4° dalla fovea, infine *di tipo eccentrico*, se riguarda fotorecettori posti a più di 4° dalla fovea (v. sotto). La terapia dell'ambliopia è diversa a seconda del tipo di fissazione, dato che la semplice occlusione, che è molto utile in caso di fissazione centrale, di solito non riesce da sola a risolvere i problemi che si hanno in caso di fissazione eccentrica.

METODICHE D'ESAME DELLO STRABISMO

L'esame clinico di un caso di s. deve necessariamente riguardare non soltanto l'elemento motorio, vale a dire la natura e l'entità della deviazione oculare che è causa, oltre a tutto, di un danno estetico, ma anche l'elemento sensoriale, cioè le alterazioni della visione binoculare. Inoltre, esso ha come tappe obbligate ed essenziali l'anamnesi (che indicherà la data d'inizio della patologia, la sua evoluzione, la costanza o l'intermittenza di essa, le eventuali patologie associate, etc.), l'esame della refrazione oculare in cicloplegia atropinica e quello dell'acutezza visiva, lo studio della posizione del capo, per apprezzare l'esistenza di eventuali attitudini viziate (torcicollo oculare), l'esame obiettivo oculare, allo scopo di valutare se esistano o meno alterazioni dei mezzi diottrici oculari che possano aver causato di per sé l'insorgenza dello s., e lo studio delle condizioni generali per escludere eventuali patologie neurologiche o sistemiche che possano causare una turba dell'oculomozione.

L'esame dell'alterazione motoria di uno s. si avvale, in primo luogo, della *prova dello schermo* o *cover test* (fig. 1), che può essere eseguita con un cartoncino o con le dita della mano dell'esaminatore poste a coprire un occhio dell'esaminato mentre l'altro fissa una mira a 5 m o a 30 cm. L'esame comprende due fasi: la *prova binoculare* e quella *monoculare*. Nella prima lo schermo viene anteposto prima a un occhio, poi all'altro, allo scopo di provocare tra i due un'eventuale dissociazione, favorita dal fatto che il paziente è costretto a fissare con uno solo dei due occhi. Se gli occhi, quando sono coperti dallo schermo, non deviano ma rimangono in posizione primaria esiste una condizione di *ortoforia*; se invece deviano, o all'interno o all'esterno, quando sono coperti e riprendono la fissazione (movimento di restituzione) dopo l'allontanamento dello schermo, esiste un'*eteroforia* o un'*eterotropia*. Grazie alla prova monoculare dello schermo si differenziano queste due condizioni, coprendo e scoprendo uno solo dei due occhi. Le possibilità sono le seguenti: 1) l'occhio fissante rimane immobile e l'altro, dopo aver deviato sotto lo schermo, ritorna in posizione primaria appena viene scoperto: in questo caso esiste un'*eteroforia*; 2) non si verifica alcuna deviazione dei due occhi : esiste una *eterotropia monoculare* dell'occhio che è stato schermato; 3) sotto lo schermo avviene un movimento nella stessa direzione di entrambi gli occhi, mentre alla sua rimozione essi tornano nella posizione di partenza: è il caso dell'*eterotropia monoculare* dell'occhio che non è stato coperto dallo schermo; 4) entrambi gli occhi deviano nella stessa direzione quando uno di essi viene coperto, ma alla rimozione dello schermo non si verifica alcun movimento oculare: si tratta di una *eterotropia alternante*.

Utilizzando delle lenti prismatiche anteposte ai bulbi oculari si può misurare l'entità dell'angolo di deviazione. La base del prisma va posta nella medesima direzione del movimento che l'occhio compie per riprendere la fissazione allorché viene rimosso lo schermo: essa va dunque posta all'esterno per un movimento dall'interno all'esterno come si ha nell'esotropia, all'interno nel caso opposto, come nell'exotropia, in basso o in alto in caso, rispettivamente, di ipertropia o di ipotropia.

L'angolo di deviazione corrisponde al valore in gradi del prisma capace di neutralizzare o impedire lo spostamento degli occhi alla rimozione dello schermo.

La prova deve essere fatta nello sguardo per lontano e in quello per vicino, e non soltanto in posizione primaria, ma in tutte le altre direzioni di sguardo (sindromi A e V, valutazione di una componente verticale).

La prova dello schermo consente di ottenere dei buoni risultati soltanto quando esiste una discreta acutezza visiva nei due oc-

Fig. 1. Questa fotografia mostra un *cover test* su di un paziente con esotropia manifesta dell'occhio destro; l'occhio fissante è coperto, forzando quindi l'altro a prendere la fissazione (bisogna usare una mira di fissazione che interessi il paziente e non una sorgente luminosa). Rimuovendo il *cover*, l'occhio destro non riuscirà a mantenere la fissazione, che ritornerà all'occhio sinistro. La conclusione è che l'acuità visiva sull'occhio sinistro è migliore di quella sull'occhio destro. La velocità e l'accuratezza dei movimenti rifissazionali forniranno dati sulla differenza tra l'acuità dei due occhi, mostrando anche la direzione e il grado di s. (*Da Spalton et al.*).

chi. Se essa, invece, è ridotta, perché esiste, per es., una fissazione eccentrica, il grado di deviazione può essere misurato, un po' approssimativamente, con l'esame comparato dei riflessi luminosi corneali (*test di Hirschberg*) facendo fissare al soggetto la luce di un oftalmoscopio, oppure con un test similare associato all'impiego di prismi (*test di Krimsky*).

L'angolo di deviazione oggettiva può essere anche misurato utilizzando un *sinottoforo* (v. ORTOTTICA E PLEOTTICA, figg. 7 e 8) con mire da percezione simultanea, anche se tale metodo è meno preciso del test dello schermo con i prismi perché implica una certa quota di accomodazione e quindi di convergenza.

Particolarmente importante è lo *studio dei movimenti oculari* (v. OCULOMOZIONE). Questi vanno esaminati, sia monocularmente (*duzioni*), sia binocularmente (*versioni*). I primi si possono studiare impiegando un perimetro e una mira che viene mossa lungo il suo arco; i secondi, cioè le versioni, possono essere esaminati utilizzando una mira e la semplice ispezione. Un test spesso utile è quello della *duzione forzata* con il quale si studia passivamente, spostando cioè il bulbo oculare in anestesia locale mediante una pinza da fissazione, la capacità del bulbo oculare di compiere un certo movimento che volontariamente il soggetto non riesce a ottenere (*sindrome di Brown, di Duane*, etc.).

La misurazione dell'*angolo soggettivo* di deviazione oculare fornisce importanti informazioni sulle condizioni sensoriali dello strabico. Essa può essere effettuata con la *croce di Maddox* (fig. 2) e un *vetro di Maddox* o un *vetro rosso-scuro*, oppure con il *sinottoforo*. Se l'angolo soggettivo risulta uguale a quello oggettivo la corrispondenza retinica è normale; è invece anomala, se l'angolo soggettivo è inferiore a quello oggettivo (*corrispondenza retinica anomala di tipo disarmonico*) oppure è uguale a 0° (*corrispondenza retinica anomala di tipo armonico*).

Lo *studio della corrispondenza retinica* viene effettuato con diversi metodi, tra i quali ricordiamo quello delle *postimmagini di Hering* e quello, più valido, dei *vetri striati di Bagolini* (v. ORTOTTICA E PLEOTTICA, fig. 5). Quest'ultimo si basa sull'impiego di vetri bianchi, adattabili a un portalenti, sui quali sono presenti delle striature parallele molto fini, tali quindi da non ridurre l'acutezza visiva quando sono anteposti ai due occhi e da trasformare l'immagine di un punto luminoso in una linea retta perpendicolare alle striature. Il metodo, proprio perché è pochissimo dissociante, dà informazioni preziose sullo stato della corrispondenza retinica e sulle condizioni della visione binoculare.

L'*esame della soppressione* o *neutralizzazione patologica*, che, come già detto, è essenzialmente un fenomeno attivo cerebrale antidiplopia messo in atto nello s., può essere eseguito con lo *studio del campo visivo in visione binoculare*, con il *sinottoforo* e con altri metodi, quali la *stecca-filtri di Bagolini*, con la quale si riesce anche a misurarne l'entità. L'impiego dei *dischi di Worth*, molto semplice anche se talora poco attendibile, dà informazioni sull'esistenza o meno di una visione binoculare singola o di una soppressione patologica.

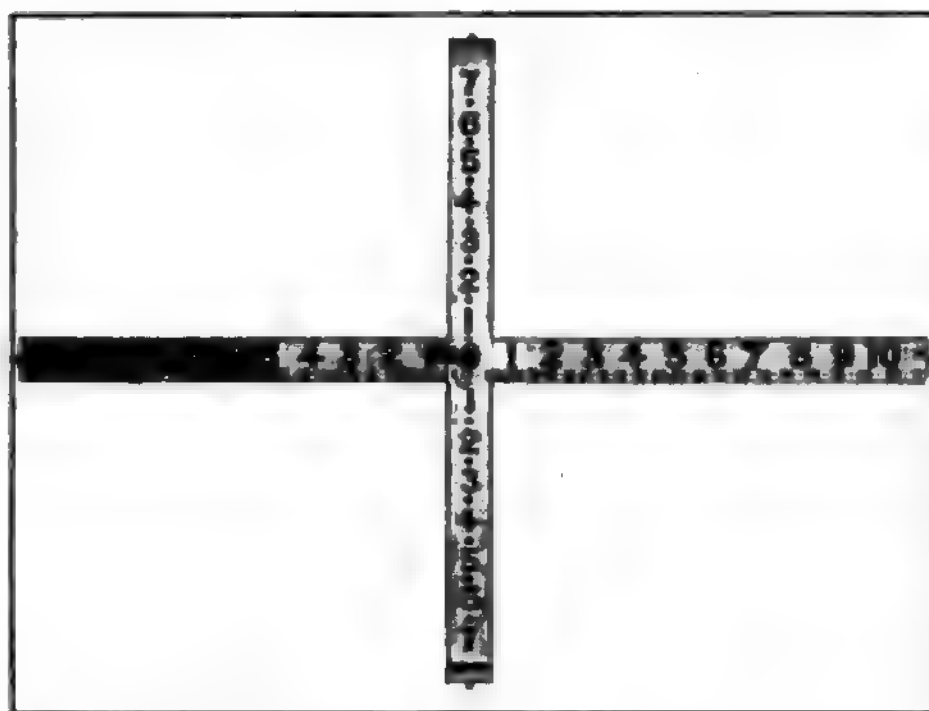



Fig. 2. Croce di Maddox.

Un esame assai utile e nello stesso tempo di semplice esecuzione è quello della *stellina del Visuskop* per la diagnosi di *fissazione centrale* o *eccentrica*; la prima esiste quando, invitando il soggetto a fissare la stellina proiettata dall'oftalmoscopio, si osserva la sua immagine cadere esattamente al centro della fovea, mentre, se essa si rileva in sede parafoveale o paramaculare, esiste una fissazione eccentrica.

V. anche: ORTOTTICA E PLEOTTICA (X, 2014).

Bibliografia

Duane T. D., *Clinical Ophthalmology*, 1976, Harper & Row, New York.

Giardini A., *Strabismo*, 1975, Noseda, Como.

Hugonnier R. & S., *Strabismus. Hétérophories, paralysies oculomotrices*, 1970, Masson, Paris.

Quéré M. A., *Le traitement précoce des strabismes infantiles*, 1973, Doin, Paris.

Spalton D. J., Hitching R. A., Huntu P. A., *Atlante di oftalmologia clinica*, 1986, USES, Firenze.

BENEDETTO RICCI

STRABISMO CONCOMITANTE

Etiologia

Sulle cause che portano taluni individui a essere strabici si discute da più di due secoli e nessuna delle molte teorie proposte è applicabile a tutti i differenti tipi di s. La causa della deviazione oculare va ricercata, in ultima analisi, tra i seguenti tipi di ostacoli.

1) *Ostacoli ottici*: impediscono la formazione di immagini retiniche nitide e simili nei due occhi, per cui esse non possono venire sintetizzate in un'immagine unica (ametropie elevate, anisometropia, aniseiconia, opacità dei mezzi diottrici, etc.).

2) *Ostacoli sensoriali*: lesioni retiniche maculari e delle vie ottiche. Se congeniti e bilaterali, al pari di quelli ottici, possono causare nistagmo, perché impediscono un'adeguata realizzazione del riflesso di fissazione.

3) *Ostacoli motori*: possono essere: *a*) anatomici o statici, e comprendono la posizione degli occhi nelle orbite e lo stato dei muscoli; *b*) cinetici, e riguardano l'associazione accomodazione-convergenza: quando un soggetto accomoda per avere una visione nitida per vicino, viene stimolata anche la convergenza (convergenza accomodativa; v. sotto); il rapporto (AC/A) tra questi due meccanismi può essere normale, alto o basso; *c*) nervosi, riguardanti i centri oculomotori e il neurone periferico.

4) *Ostacoli centrali o psicologici*: impediscono, a livello corticale, la realizzazione della visione binoculare singola.

5) *Nistagmo*: può essere causa di uno s. convergente, in quanto il paziente cerca di bloccare le scosse oculari mediante una contrazione dei retti mediali, realizzando un'iperconvergenza, nel tentativo di migliorare la visione.

Per quanto riguarda il problema dell'ereditarietà dello s., si può dire che la trasmissione ereditaria è dimostrata per le condizioni favorenti lo s. stesso, come le ametropie, le anomalie muscolari, etc., essendo quindi a espressività molto irregolare.

Classificazione dello strabismo concomitante

Una prima classificazione distingue gli s. a seconda della deviazione degli assi visivi: se essi convergono si parlerà di *esotropia*; se divergono di *exotropia*; se la deviazione si ha nel senso della verticalità, di *iper-* o di *ipotropia* a seconda che l'occhio sia deviato in alto o in basso rispetto a quello fissante; se la deviazione avviene per torsione attorno all'asse anteroposteriore dell'occhio, si parlerà di *ciclotropia*.

Esistono poi *s. monoculari*, in cui un solo occhio è sempre deviato, e *s. alternanti*, in cui la fissazione può es-

Digitized by Google

Fig. 3. Epicanto: l'anomala larghezza della piega cutanea alla radice del naso simula uno s. convergente. (*Originale Chiesi*).

sere assunta indifferentemente da uno dei due occhi. Nel primo caso l'occhio deviato sarà, per lo più, ambliope, nel secondo caso l'acutezza visiva sarà invece uguale nei due occhi.

Esotropia o strabismo convergente

In questo capitolo va innanzi tutto ricordata la *pseudoesotropia* (o *s. apparente*). Questa falsa apparenza di s. può essere dovuta a una base del naso troppo larga , o a un epicanto (fig. 3). Si potrà tranquillizzare i parenti sollevando con due dita in una plica la cute tra i due canti interni e dimostrare così che i due occhi sono perfettamente allineati.

Fig. 4. Esotropia congenita (s. convergente). L'occhio sinistro appare nettamente deviato verso l'interno. (*Originale Ricci*).

La vera *esotropia congenita* è presente fin dalla nascita, anche se non è sempre facile stabilire la reale età d'insorgenza con le semplici notizie anamnestiche. È comunque da considerarsi tale ogni forma di s. convergente insorto prima dei 6 mesi di vita. Va tenuto altresì presente che i neonati, specie entro le prime settimane di vita, non avendo ancora una perfetta coordinazione motoria oculare, possono presentare uno s. estremamente variabile (dall'esodeviazione all'exodeviazione), alternato a momenti in cui gli occhi sono perfettamente allineati. Per questo motivo ci si dovrà preoccupare solo quando una deviazione in un neonato sia costante e sempre nella stessa direzione. Di regola, con la crescita i movimenti oculari divengono man mano più coordinati, tanto da giungere alla normalità entro il 3° mese di vita. Nell'esotropia congenita il vizio di refrazione non è di solito elevato, potendosi peraltro riscontrare qualsiasi tipo di ametropia. Anche se spesso non sono forme di tipo accomodativo, la componente innervazionale, dipendente dall'associazione accomodazione-convergenza, va accuratamente valutata prima della correzione chirurgica. La collaborazione binoculare è di solito totalmente assente. Conseguentemente, anche dopo trattamento chirurgico, sarà estremamente difficile, se non impossibile, ottenere una visione binoculare normale (fig. 4).

Nel gruppo delle esotropie congenite vanno comprese le *sindromi retrattive*. Di esse, la più frequente è la *sindrome di Stilling-Duane-Turk* in cui, a causa di una fibrosi del retto laterale (e a volte anche del retto mediale omolaterale), si ha assenza dell'abduzione (fig. 5). L'inestensibilità del retto laterale porta altresì a un restringimento della rima palpebrale in adduzione. Recenti studi elettromiografici hanno dimostrato una cocontrazione del retto mediale e laterale, come se vi fosse un'innervazione di quest'ultimo da parte di fibre aberranti del III nervo cranico.

Un tipo particolare di esotropia della prima infanzia è quella associata alla miopia congenita. Causa il vizio refrattivo non corretto, il bambino ottiene una visione distinta solamente nel punto remoto, che si trova, essendo miope, a una distanza finita e tanto più vicino quanto più

Fig. 5. Sindrome di Stilling-Duane-Turk dell'occhio sinistro. Nell'immagine *al centro* è evidente l'esotropia in posizione primaria. Nell'immagine *a destra* si può notare l'incapacità ad abdurre l'occhio sinistro. Nell'immagine *a sinistra* si evidenzia il restringimento della rima palpebrale e l'enoftalmo in adduzione dell'occhio sinistro, che contemporaneamente si eleva. (*Originale Chiesi*).

Digitized by Google

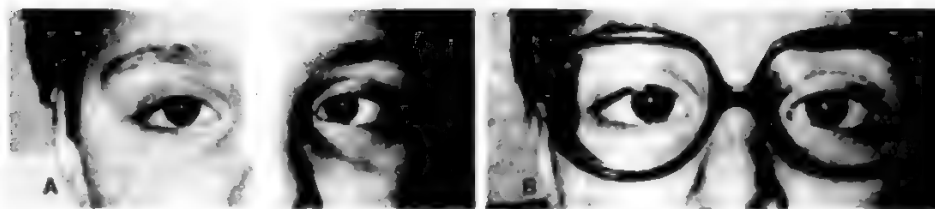



Fig. 6. Esotropia accomodativa refrattiva pura. Senza correzione ottica è evidente un'esotropia dell'occhio sinistro (*A*), che scompare con l'uso degli occhiali (*B*). (*Originale Chiesi*).

elevata è la miopia. Per evitare la diplopia egli cercherà di raggiungere una posizione degli occhi che gli consenta una visione distinta al punto più remoto. Tale posizione, necessariamente in convergenza, verrà poi mantenuta in maniera costante.

Nel gruppo delle esotropie acquisite si comprendono un'*esotropia accomodativa refrattiva* (pura e parziale), un'*esotropia accomodativa non refrattiva* e un'*esotropia non accomodativa*.

Il primo tipo insorge di solito entro i primi anni di vita. In tale epoca, infatti, i bambini incominciano ad avere interessi che li impegnano nella visione per vicino. Se il bambino è ipermetrope, sarà combattuto tra l'accomodare esattamente e l'iperconvergere, oppure l'ipoaccomodare e il convergere opportunamente. Solitamente è preferita la prima soluzione, per cui il paziente si abituerà a escludere un occhio per evitare la diplopia. È probabile che un deficit fusionale sia parte integrante, quale concausa, di questo tipo di s. Di solito, l'ipermetropia non è superiore alle 7-8 diottrie, perché oltre tale limite lo sforzo accomodativo è eccessivo e il bambino preferisce ipoaccomodare. Nell'esotropia accomodativa pura tutta la deviazione riconosce la sua causa nello sforzo accomodativo, tanto che la correzione totale del vizio di refrazione elimina lo s. (fig. 6). Nella forma parziale, invece, solo una parte della deviazione ha un'«origine innervazionale» e quindi eliminabile con le lenti. L'angolo di s. residuo ha invece un'origine meccanica.

L'*esotropia accomodativa non refrattiva* è caratterizzata da una deviazione molto maggiore nello sguardo per vicino che in quello per lontano. Anche se è possibile in associazione con qualsiasi tipo di ametropia, essa è rilevabile un poco più frequentemente in soggetti con un modesto grado d'ipermetropia. L'etiologia non è in relazione col vizio di refrazione, ma piuttosto con un'anomala sincinesia tra accomodazione e convergenza accomodativa. Lo sforzo che il paziente compie nell'accomodare durante la fissazione per vicino, porta a un'eccessiva risposta della convergenza accomodativa. Si ha, cioè, un rapporto tra convergenza accomodativa e accomodazione (AC/A) eccessivamente alto. Se la fusione motoria può far fronte all'aumentato tono in convergenza nella visione per vicino, si avrà un'esoforia; in caso contrario si realizzerà un'esotropia. Tale tipo di s. si manifesta solitamente in età comprese tra gli 8 mesi e i 7 anni. La diagnosi si basa sulla presenza di un'esodeviazione rilevante per vicino, con il vizio di refrazione totalmente corretto. È però anche possibile avere un rapporto AC/A eccessivamente basso, per cui si verificherà il caso di un'esotropia con angolo di deviazione maggiore per lontano che per vicino.

L'*esotropia non accomodativa* compare di solito dopo i primi 6 mesi di vita e, all'inizio, è intermittente, tanto da sfuggire all'osservazione dei genitori. Diventa poi stabile col passare del tempo, ma l'entità della deviazione è in genere inferiore a quella delle forme congenite, tanto da non essere talvolta rilevante dal punto di vista estetico. Esistono forme secondarie di esotropia non accomodativa, che riconoscono la loro origine in disturbi visivi monoculari, quali leucomi corneali centrali, cataratta, retinoblastoma, toxoplasmosi, etc. (*s. sensoriali*).

S. acuto: è a insorgenza acuta e si ha di solito in soggetti adulti (dal punto di vista della visione binoculare è adulto chi abbia superato i 7-8 anni). La concomitanza è perfetta in tutte le direzioni di sguardo ed è sempre presente una diplopia. Se ne distinguono 2 tipi: *a*) il *tipo Bielschowsky*, che si osserva in soggetti miopi, con, inizialmente, diplopia solo per lontano e buona fusione per vicino; *b*) il *tipo Franceschetti*, che colpisce individui emmetropi, di solito dopo un trauma. La sola terapia è quella chirurgica, che, nel secondo tipo, dove la regressione può essere spontanea, va eseguita almeno 6 mesi dopo l'insorgenza.

Esotropia ciclica: in casi molto rari, la deviazione si manifesta a intervalli ciclici assolutamente regolari, di solito di 48 h. Negli intervalli liberi i soggetti sono normali. Non è necessario alcun tipo di terapia, a meno che il disturbo non tenda a divenire costante o vi sia un debole potere fusionale, nel qual caso sono utili esercizi ortottici.

Microtropia: la microesotropia rappresenta la stragrande maggioranza dei casi di microtropie, anche se tale forma di s. può essere anche di tipo divergente o verticale. La deviazione esteticamente non è evidente (sempre inferiore alle 10 Δ [diottrie prismatiche]) e l'occhio deviato è generalmente ambliope. La collaborazione tra i due occhi si svolge in modo anomalo (corrispondenza retinica anomala o CRA), tanto da consentire anche una visione stereoscopica rudimentale. Il vero microstrabismo è sempre primitivo, ma a esso si può anche giungere come esito chirurgico di uno s. a grande angolo.

Exotropia o strabismo divergente

Le exodeviazioni (fig. 7) sono meno frequenti delle esodeviazioni (rapporto 1:4). I vizi di refrazione svolgono un ruolo meno importante. Peraltro, i miopi sono più spesso exotropici, ma anche un'ipermetropia elevata può portare, con lo sviluppo, a un'exotropia. Spesso tali forme si instaurano gradatamente, derivando da un'exoforia che progressivamente si scompensa. In genere, l'insorgenza più tardiva delle exodeviazioni fa sì che, una volta instaurata la terapia opportuna, la prognosi, per quanto riguarda la visione binoculare, sia migliore di quella che si ha

Fig. 7. Exodeviazione verso l'esterno dell'occhio sinistro. (*Originale Chiesi*).

Digitized by Google

nell'esotropia. Accettato il principio che la divergenza è un meccanismo attivo nell'equilibrio degli occhi, divideremo le exotropie in 3 gruppi.

1) *Exotropia da eccesso di divergenza*: l'angolo per lontano è maggiore di quello per vicino. Nella misurazione per vicino l'uso di lenti sferiche di +3 diottrie, o l'occlusione prolungata di un occhio, non modifica l'entità della deviazione; cosa che la differenzia dalle forme da pseudoeccesso di divergenza. 2) *Exotropia da insufficienza di convergenza*: l'angolo per vicino è superiore a quello per lontano, perché è la convergenza accomodativa a essere bassa (per *convergenza accomodativa* si intende quella parte del meccanismo della convergenza sostenuta dall'accomodazione). I movimenti di adduzione sono peraltro normali. 3) *Exotropia di base*: in essa le deviazioni per lontano e per vicino sono identiche o quasi e non vengono influenzate da fattori dinamici come la convergenza accomodativa e quella fusionale.

Strabismo verticale: iper- e ipotropia

Lo s. concomitante verticale puro è molto raro: di solito esso si associa a una deviazione orizzontale. È più facile trovare un'ipo- o un'iperforia normalmente compensata dai movimenti fusionali (non oltre 4-5 Δ), che si scompensa, dando luogo a un'eterotropia vera e propria (fig. 8). La deviazione sarà costante in tutte le direzioni di sguardo. Si hanno s. verticali essenziali (o anatomici) e innervazionali. Spesso si hanno forme divenute concomitanti da un'originaria paresi di un muscolo ad azione verticale. È questo il caso dell'ipertropia dovuta a iperfunzione dell'obliquo inferiore, conseguente a un'originaria paralisi o paresi del suo antagonista omolaterale (l'obliquo superiore). L'associazione con una deviazione orizzontale è quasi la regola. Una forma a se stante è lo *s. sursumadduttorio*. Esso è caratterizzato da un'ipertropia mono- o bilaterale in adduzione, conseguente a un'iperfunzione primaria di uno o di entrambi gli obliqui inferiori, cioè non secondaria a una paresi inveterata dell'obliquo superiore. In posizione primaria la deviazione verticale è praticamente assente. È possibile anche uno *s. deorsumadduttorio*, conseguente a un'iperfunzione degli obliqui superiori, in cui si ha un'ipotropia in adduzione. Se questi due tipi di s. verticale si associano a una deviazione orizzontale si realizzerà un cosiddetto atteggiamento ad A o a V.

Un tipo di s. particolare e ben poco conosciuto è la *deviazione verticale dissociata* (DVD), caratterizzata da un'ipertropia che si realizza, o spontaneamente quando il paziente è, ad es., affaticato, o quando la fusione viene artificialmente interrotta occludendo un occhio. Una volta che venga tolta l'occlusione, l'occhio ipertropico ridiscende lentamente tornando a riallinearsi all'occhio fissante. Tale fenomeno, quando è bilaterale, è presente su entrambi gli occhi. Occasionalmente, però, può essere anche a carico di un solo occhio, che di solito è ambliopico. La DVD è altresì spesso caratterizzata anche da un'exciclotropia e da un nistagmo latente.

Tale forma di s. può essere un fenomeno isolato in un paziente con normali funzioni binoculari oppure associarsi ad altre forme di s., specie l'esotropia congenita.

Fig. 8. S. verticale. Ben evidente la deviazione verso l'alto dell'occhio sinistro. (*Originale Chiesi*).

Fig. 9. Atteggiamento ad «A» associato a s. orizzontale. La deviazione passa da una modesta convergenza nello sguardo verso l'alto, a una notevole divergenza nello sguardo verso il basso. (*Originale Chiesi*).

Fenomeni «A» e «V»

A causa della prevalenza dell'azione dei retti mediali nello sguardo verso il basso e dei laterali in quello verso l'alto, nel movimento coniugato dall'alto al basso gli occhi tracciano un'ideale V. Nelle sindromi ad A si ha una

Fig. 10. Atteggiamento a «V» associato ad esotropia. L'entità della esodeviazione aumenta facendo guardare il paziente dall'alto verso il basso. (*Originale Chiesi*).

Digitized by Google

condizione di prevalenza muscolare. Se la differenza di deviazione tra lo sguardo in alto e quello in basso è limitata (fino a 10-15 Δ), il fenomeno è considerato fisiologico. Nondimeno, esso può assumere valori maggiori, o anche contrari, e associarsi a eso- o exodeviazioni, complicandone il quadro (figg. 9 e 10). Dal punto di vista etiologico si possono chiamare in causa, sia alterazioni anatomiche, come la posizione delle orbite, difetti dei muscoli orizzontali, iperfunzioni di quelli verticali (obliqui inferiori per le V, obliqui superiori per le A), sia fattori innervazionali, sia deficit fusionali. A essi può conseguire un torcicollo oculare, dovuto alla tendenza che ha il paziente a mantenere quella posizione del capo che consenta una minore deviazione e quindi una visione binoculare, sia essa normale o anomala (v. sotto; v. TORCICOLLO).

Ciclotropia

Raro, e raramente diagnosticato, lo *s. concomitante rotatorio* è di solito secondario a una paresi di un muscolo ad azione rotatoria, divenuta concomitante dopo la guarigione del deficit primitivo. L'effetto consiste in una conclinazione o declinazione dei meridiani retinici.

Fisiopatologia della visione binoculare e sequele dello strabismo

La *macula* e quindi la regione foveale, deputata alla visione distinta, raggiungono il loro sviluppo anatomico completo solo nei primi mesi di vita extrauterina. Da allora, e progressivamente, si svilupperà il riflesso di fissazione che tende a portare sulla fovea l'immagine dell'oggetto fissato attraverso movimenti equilibrati degli occhi. Qualsiasi ostacolo che impedisca il normale atto visivo nei primi 5-6 anni di vita, non solo impedisce il normale sviluppo dell'acuità visiva (ambliopia da arresto), ma ne provoca una regressione (ambliopia da estinzione), quasi fosse un riflesso condizionato che, non più rinforzato, andasse incontro a un fenomeno d'inibizione interna. Se la visione è impedita fin dalla nascita, non si ha neppure lo sviluppo di determinate strutture delle vie ottiche (le cellule dei corpi genicolati laterali rimangono di volume minore, come pure quelle della corteccia striata nel lobo occipitale), per cui l'ambliopia che ne deriva (ambliopia da deprivazione) diventa un deficit di natura anche anatomica oltre che funzionale (Wiesel e Hubel). Nel complesso atto della percezione visiva l'individuo pone se stesso al centro del campo visivo circostante, dà all'oggetto fissato con la fovea la direzione principale di «tutto dritto» e localizza gli altri oggetti relativamente a questa direzione principale. Ogni punto retinico acquisisce, perciò, una sua propria e ben precisa direzione di rappresentazione nello spazio (segno locale). Si formano, inoltre, dei riflessi oculomotori che regolano l'esatto equilibrio dei muscoli oculari estrinseci. Sono queste le basi di una corretta visione monoculare, ma anche il presupposto indispensabile della visione binoculare singola. Attraverso un'integrazione corticale, le immagini ricevute dalle due retine vengono fuse e percepite come una sola (fusione sensoriale). Tra i due occhi si stabilisce un particolare rapporto anatomofunzionale detto *corrispondenza retinica normale*, per cui a ciascun punto retinico di un occhio corrisponde un punto retinico dell'altro occhio con identica localizzazione spaziale (punti retinici corrispondenti). L'equilibrio dei muscoli oculoestrinseci agirà in modo da portare l'immagine dell'oggetto fissato sulle due fovee.

Tutti gli oggetti posti nello spazio che stimoleranno aree retiniche corrispondenti verranno visti singolarmente, mentre quelli che cadranno su aree non corrispondenti (disparate), se sufficientemente disparate, verranno visti doppi. Per essere viste singole, le immagini che stimolano aree retiniche corrispondenti devono inoltre essere molto simili fra loro per grandezza, forma, luminosità e colore (immagini fusionabili). Due immagini che ottemperino a tali caratteristiche, ma che cadano su aree retiniche disparate, e che quindi vengano percepite doppie, provocheranno, normalmente, un movimento disgiuntivo dei due occhi (cioè in direzione opposta), tale da portarle su aree corrispondenti, perché possano essere percepite singole. È questa la fusione motoria e il movimento attivo e volontario suddetto si chiama *movimento fusionale*. Il grado più elevato della visione binoculare è la visione stereoscopica. La pur lieve distanza che separa i due occhi fa sì che l'oggetto fissato venga visto da due angolazioni leggermente diverse a causa della parallasse binoculare. Questa diversità delle due immagini, se contenuta in limiti accettabili, darà luogo alla sensazione della profondità, o stereopsi.

Lo s. dell'infanzia porta a sequele sensoriali (soppressione, corrispondenza retinica anomala e ambliopia) e sensoriomotorie.

V. anche: ORTOTTICA E PLEOTTICA (X, 2014).

Soppressione

Quando gli assi visivi dei due occhi non sono allineati verso l'oggetto di fissazione, si verificherà una situazione abnorme caratterizzata da diplopia e confusione. La prima è dovuta alla stimolazione di aree retiniche disparate da parte dell'oggetto fissato; la seconda alla stimolazione delle due fovee da parte di immagini diverse. Il bambino strabico reagirà a questa situazione anomala eliminando le immagini percepite dall'occhio deviato (*soppressione*). È questo un fenomeno che si realizza solo in condizioni di visione binoculare, attraverso la formazione di aree scotomatose, cioè zone di non visione funzionale del campo visivo. L'inibizione alla base della soppressione è un fenomeno corticale.

Corrispondenza retinica anomala

In determinati casi, in condizioni di visione binoculare, una zona retinica eccentrica rispetto alla fovea assume la direzione visiva principale della fovea dell'occhio deviato. Si ha così un rapporto di corrispondenza, anche se anomala, tra la fovea dell'occhio fissante e un'area retinica periferica dell'occhio deviato, che localizzano gli oggetti nella stessa direzione. Questo scivolamento della localizzazione spaziale coinvolge tutta la retina dell'occhio deviato. In visione monoculare, invece, la proprietà localizzativa di ciascun punto retinico resta normale. Questo nuovo rapporto di collaborazione tra i due occhi, detto, appunto, *corrispondenza retinica anomala* (CRA), consente un certo grado di visione binoculare, anche se rudimentale, e in determinati casi, come le microtropie, consente pure un'acuità stereoscopica grossolana. Esaminando i pazienti con test poco dissocianti, che, cioè, modifichino il meno possibile le condizioni di visione abituale, è stato rilevato che la CRA si trova soprattutto negli s. a piccolo angolo (inferiori alle 20-25 Δ), mentre in quelli ad angolo maggiore prevale la soppressione.

Ambliopia

Per *ambliopia* s'intende una riduzione dell'acuità visiva di un occhio in assenza di lesioni organiche osservabili, o quando tali lesioni non siano sufficienti a giustificare l'entità del deficit visivo. Peraltro, in animali resi sperimentalmente ambliopi è stata notata un'alterazione istologica e funzionale a livello dei corpi genicolati laterali e della corteccia striata.

L'ambliopia è una sequela dello s. rilevabile in visione monoculare. I fenomeni della soppressione e della corrispondenza retinica anomala, se lo s. non è alternante, portano a un disuso o a un uso patologico dell'occhio deviato, con conseguente ambliopia. A essa si può associare un fenomeno particolare, detto *fissazione eccentrica*. Quando il *visus* è molto basso in visione monoculare, l'occhio può non avere un punto centrale foveolare di maggior acuità visiva, per cui tenderà a fissare un punto qual-

siasi di un'area retinica perimaculare. La fovea può mantenere la sua direzione visiva principale, oppure perderla, mentre tale direzione visiva principale viene assunta da un punto retinico eccentrico. Nel primo caso, il paziente, guardando l'oggetto fissato, avrà la sensazione di guardare di lato, mentre nel secondo caso ciò non accadrà.

Le sequele binoculari descritte, e cioè la soppressione e la CRA, possono essere più o meno radicate. Nello stesso individuo, a seconda che i mezzi d'indagine tendano a modificare in modo più o meno rilevante le condizioni di visione abituale, si potranno avere risposte completamente diverse.

Esistono inoltre delle sequele sensoriomotorie. Si è visto che, correggendo l'angolo di deviazione per mezzo di prismi in pazienti con CRA, esso tende a riaumentare più o meno rapidamente quasi per riportare l'immagine nella zona retinica che ha assunto una nuova corrispondenza con la fovea dell'occhio fissante. Si realizza così un movimento che è molto simile a quello fusionale della visione binoculare normale. Tale sequela sensoriomotoria, detta *movimenti fusionali anomali*, sta alla base di molti insuccessi della terapia chirurgica dello s.

Diagnosi

La semeiotica della motilità oculare ci dà informazioni sia sullo stato sensoriale che su quello motorio della cooperazione tra i due occhi. Tale cooperazione può esistere, può mancare o essere patologica. La determinazione dell'allineamento oculare può essere verificata (v. sopra, col. 1391): *a*) con il riflesso corneale (test di Hirschberg) eventualmente associato all'uso di una barra di prismi (test di Krimsky); *b*) con il test dello schermo (*cover test*) associato all'uso di una barra di prismi; *c*) con il sinottoforo.

Sarà importante effettuare una misurazione dell'angolo di s. in tutte le posizioni di sguardo e soprattutto sia nella fissazione per lontano che in quella per vicino. Non meno importante è poi un'accurata analisi delle duzioni e delle versioni. Fondamentale è la determinazione di un eventuale vizio di refrazione mediante un esame di questa in cicloplegia. È poi da valutarsi lo stato sensoriale del paziente. Possono essere trovate sia una corrispondenza retinica normale che una soppressione o una corrispondenza retinica anomala. A tale scopo si possono usare numerosi test, che possono essere più o meno dissocianti. Un test è tanto più dissociante quanto maggiore è la differenza delle immagini retiniche dei due occhi, con conseguente stimolazione della rivalità retinica, che porta a fenomeni di soppressione anche nei soggetti normali. Si deve, cioè, cercare di alterare il meno possibile le condizioni di visione abituale del paziente.

Vetri striati di Bagolini	Test meno dissocianti
Test della congruenza di Tschermak-Seysenegg	
Test a luce polarizzata di Burian	
Aploscopio a differenza di fase di Aulhorn	
Sinottoforo	
Test del vetro rosso	
Test delle quattro luci di Worth	
Postimmagini di Hering-Bielschowsky	Test più dissocianti

Di particolare utilità sono i vetri striati di Bagolini (v. ORTOTTICA E PLEOTTICA, fig. 5), che alterano minimamente le condizioni di visione abituale del paziente fornendo dati più corrispondenti alla realtà. In essi l'elemento fusionabile è dato dalla mira luminosa verso cui guarda il paziente mentre l'elemento di controllo è costituito dalle striature da cui sono solcate le lenti che, per effetto prismatico, fanno sì che la mira luminosa sia attraversata da una striscia luminosa perpendicolare alle striature stesse. I vetri striati hanno inoltre il vantaggio di essere un test che può essere eseguito a tutte le distanze e in tutte le posizioni di sguardo. In associazione a essi si può usare una barra di filtri rossi a densità crescente per valutare quanto sia radicata la situazione sensoriale del paziente (v. ORTOTTICA E PLEOTTICA).

Considerando le differenti risposte ottenibili ai vari test, è fondamentale, quando si parli dello stato sensoriale di uno strabico, specificare come e con quale metodo esso è stato misurato. Si deve poi determinare l'acutezza visiva in entrambi gli occhi. Per la frequente concomitanza di un'ambliopia nei pazienti strabici, essa va misurata sia con gli stimoli uniti che con quelli separati (preferibilmente E di Snellen o C di Landolt).

Prognosi

Per quanto riguarda l'ambliopia, essa può essere risolta con l'opportuna terapia solo se questa viene correttamente iniziata il più precocemente possibile e comunque non oltre il 6°-7° anno di età. Solo fino a questa età, infatti, si ha una plasticità del sistema visivo che, se da una parte consente l'instaurarsi dell'ambliopia stessa, dall'altra ci dà la possibilità di curarla con l'opportuna terapia riabilitativa. Due sono comunque i fattori da ritenersi fondamentali: l'età d'insorgenza dello s. e il tempo trascorso tra questa e l'inizio del trattamento. Un'ambliopia strabica iniziata nei primi mesi di vita ben difficilmente potrà essere risolta dopo anche pochi anni di attesa. Al contrario, un'ambliopia insorta tardivamente, ad es. a 6 anni di età, sarà recuperabile anche dopo un certo periodo di tempo. Una prognosi certamente sfavorevole si ha nei casi complicati da fissazione eccentrica. Una situazione prognostica del tutto simile si ha nei confronti della visione binoculare. Nelle forme congenite, o della primissima infanzia, non vi è possibilità alcuna di recuperare una visione binoculare normale, in quanto il paziente non l'ha mai avuta. Le migliori possibilità si hanno negli s. tardivi, in cui il paziente ha potuto sviluppare una situazione sensoriomotoria normale. Anche in questi casi, comunque, il successo dipende notevolmente dalla precocità d'inizio della terapia. È certo che molto frequentemente, tra la possibilità di facilitare l'instaurarsi di una soppressione, e quella di consolidare una visione binoculare anomala, va scelta quest'ultima strada, come quella che può fornire al paziente un minimo di conforto binoculare, anche se di tipo anomalo.

Terapia

La migliore terapia è la profilassi. Solo con una valida prevenzione delle cause favorenti lo s. se ne potranno evitare i danni che, come si è visto, oltre che estetici sono sia sensoriali che sensoriomotori. Per essere veramente efficace la prima visita dovrebbe essere fatta entro il 1° anno di vita. Si deve distinguere una terapia della deviazione oculare e una delle sue sequele.

La terapia della *deviazione oculare* si divide nelle seguenti possibilità.

a) *Terapia non chirurgica*: il primo passo terapeutico è la correzione ottica di un eventuale vizio refrattivo. L'esame della refrazione va eseguito in cicloplegia farmacologica (atropina, omatropina, ciclopentolato). Talvolta la correzione ottica elimina la deviazione per lontano, ma non per vicino; sarà utile, in questi casi, prescrivere lenti bifocali aggiungendo una lente sferica positiva di 3 diottrie per vicino al fine di eliminare totalmente ogni sforzo accomodativo. Esistono anche metodi farmacologici atti a ridurre l'effetto dello sforzo accomodativo sulla convergenza: ad es., l'instillazione di colliri miotici. Particolar-

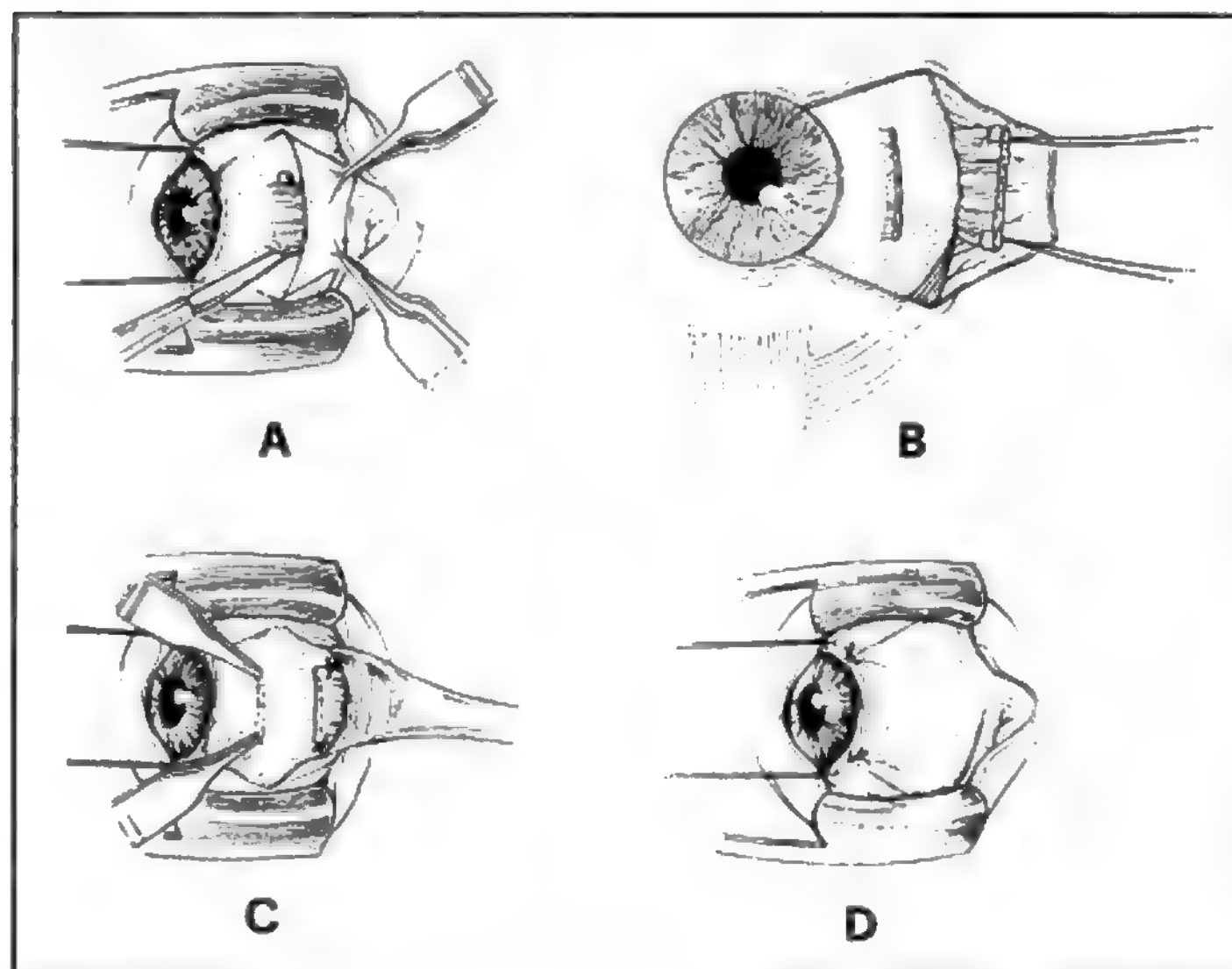



Fig. 11. Retrocessione muscolare. *A*) Una volta aperta la congiuntiva, viene agganciato con un uncino il muscolo. *B*) Il muscolo viene staccato dall'inserzione sclerale e viene agganciato con due punti alla sua estremità tendinea. *C*) Mediante i suddetti punti di sutura, la sua inserzione sclerale viene spostata all'indietro dell'entità opportuna. *D*) Da ultimo viene richiusa la congiuntiva.

mente in Europa ha avuto un grande sviluppo la terapia prismatica della deviazione oculare, anche se è applicabile con successo solamente in pochi casi.

b) *Terapia chirurgica*: la chirurgia dei muscoli oculari non riveste particolari difficoltà tecniche. Tutt'al più esse sono in rapporto alla scelta dei muscoli da operare e all'entità dell'intervento. La chirurgia muscolare non si propone solo lo scopo di raddrizzare gli occhi in posizione primaria, ma anche di regolarizzarne la rotazione in modo da renderla il più simmetrica possibile. I dodici muscoli su cui si può intervenire dovranno quindi essere rinforzati o indeboliti nella loro azione in modo da rendere simile l'escursione dei muscoli agonisti e antagonisti omo- e controlaterali. Per ottenere ciò abbiamo a disposizione l'indebolimento dei muscoli iperfunzionanti, che consiste nella retrocessione della loro inserzione sclerale (fig. 11), e il rinforzo di quelli ipofunzionanti, tramite la resezione della parte terminale, costituita in gran parte da tendine (fig. 12). Lo spostamento in alto o in basso, in rapporto all'inserzione originale, di muscoli orizzontali,

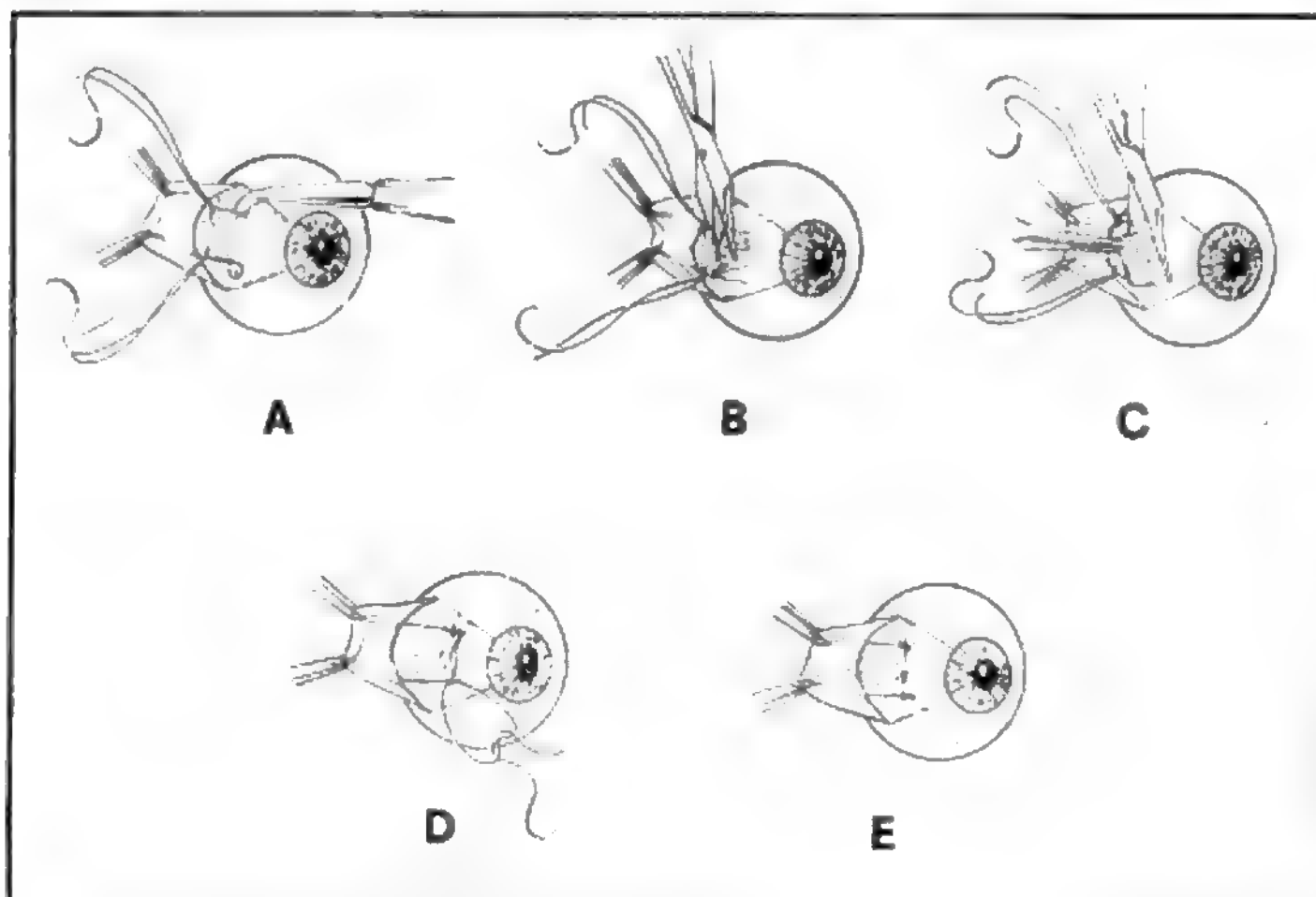



Fig. 12. Resezione muscolare. *A*) Dopo aver aperto la congiuntiva ed aver agganciato il muscolo con un uncino, si posizionano due punti di sutura nel corpo muscolare alla distanza opportuna dall'inserzione sclerale. *B*) Il muscolo viene tagliato al davanti dei punti suddetti. *C*) Si asporta il pezzo di muscolo fino all'inserzione tendinea sclerale. *D*) ed *E*) Si riaggancia il muscolo alla inserzione sclerale originaria mediante i punti di sutura precedentemente posizionati.

Digitized by Google

oppure in senso temporale o nasale di muscoli verticali, può aumentare o indebolire l'effetto rotatorio in certe posizioni di sguardo.

La chirurgia a volte deve risolvere un altro problema: la variabilità dell'angolo di s. Per es., nelle forme dovute a nistagmo, l'angolo può essere minimo quando il paziente non si applica e invece aumentare notevolmente quando, per vedere meglio, egli iperconverge al fine di bloccare le scosse di nistagmo. In questi casi, oltre agli interventi tradizionali, si può rendere paretico il muscolo mediante un ancoraggio sclerale dello stesso posteriormente all'equatore bulbare (*faden operation* di Cuppers o *miopessia retroequatoriale*). Il nistagmo potrà essere bloccato poiché l'impulso nervoso agisce sul muscolo, ma l'iperconvergenza è diminuita dall'effetto paretizzante della miopessia. Sul momento più opportuno per l'esecuzione dell'intervento i pareri sono discordi. Alcuni AA. sono favorevoli a intervenire precocemente (6° mese di vita); secondo altri, invece, è più corretto attendere fino al 3° anno, quando il bambino sarà in grado di collaborare. Non si può comunque generalizzare, in quanto esistono casi in cui è conveniente un intervento precoce, come quando è possibile restituire una visione binoculare normale, mentre in tanti altri è più prudente attendere che il quadro sia chiaro. Dopo i 10-15 anni va poi sempre valutata la possibilità di una diplopia postoperatoria.

La *terapia dell'ambliopia* (v. ORTOTTICA E PLEOTTICA) può essere eseguita con metodi passivi, come l'occlusione dell'occhio fissante e la penalizzazione ottica e/o farmacologica, oppure con metodi cosiddetti attivi o pleottici (ad es., di Bangerter e di Cuppers). I risultati a distanza di questi ultimi sono tuttavia scoraggianti. Esiste anche una terapia ortottica per le sequele sensoriomotorie (movimenti fusionali anomali) conosciuta come *temporizzazione prismatica*.

STRABISMO PARALITICO

Le paralisi o le paresi di uno o più muscoli oculoestrinseci provocano una deviazione oculare più o meno evidente, con caratteristiche proprie che la distinguono dallo s. concomitante.

Etiologia

La *noxa* etiologica può interessare: i muscoli, le giunzioni neuromuscolari, i nervi periferici, i nuclei oculomotori, la regione sopranucleare. Essa può essere imputabile a traumatismi, tumori, alterazioni vascolari, meningiti, alterazioni metaboliche (diabete), malattie del S.N.C., neuriti periferiche, malattie infettive, etc. In particolare, le paralisi miogeniche riconoscono come cause più frequenti: le miositi, le fibrosi muscolari, gli ostacoli meccanici (cicatrici, fratture dell'orbita con incarceramento muscolare) l'ipoplasia o aplasia muscolare. La maggior parte dei casi però rimane a etiologia sconosciuta.

Classificazione

Si distinguono: *a*) *paralisi isolate*, che colpiscono un solo muscolo; quella del retto laterale (VI nervo cranico) è la più frequente; seguono poi quelle dell'obliquo superiore (IV nervo cranico) e di uno dei muscoli innervati dal III nervo cranico, più spesso l'elevatore palpebrale e il retto superiore; *b*) *paralisi multiple*, tipica la paralisi totale o parziale del III nervo cranico, che può colpire solo i muscoli estrinseci (oftalmoplegia esterna [fig. 13]) o quelli intrinseci (oftalmoplegia interna), oppure entrambi (oftalmoplegia totale); in quest'ultima condizione si rilevano i seguenti fatti: ptosi della palpebra superiore (fig. 14), exotropia con lieve ipotropia, limitazione delle duzioni verso l'alto, l'interno e parzialmente verso il basso, pupilla midriatica non reagente, paralisi dell'accomodazione e

Fig. 13. S. paralitico. Paralisi del III nervo cranico di sinistra. In posizione primaria (foto *al centro*) è evidente la deviazione dell'occhio sinistro verso il basso e l'esterno; nello sguardo in destroversione si nota l'impossibilità di addurre l'occhio paretico; nello sguardo verso l'alto è rilevabile l'incapacità di elevare l'occhio sinistro. In questo paziente non è presente una ptosi, segno evidente di un mancato interessamento dell'elevatore palpebrale. (*Originale Chiesi*).

Digitized by Google

Fig. 14. S. paralitico. Paresi estrinseca del III nervo cranico di sinistra. Evidente la deviazione dell'occhio verso l'esterno e il basso, cui si associa una ptosi per l'interessamento del muscolo elevatore palpebrale. (*Originale Chiesi*).

lieve esoftalmo; *c*) *paralisi associate*, sono paralisi binoculari le quali possono colpire i movimenti coniugati di lateralità, di verticalità, di convergenza e di divergenza (v. SGUARDO); *d*) *paralisi alterne*, che sono rappresentate da combinazione di emiplegia o emianestesia con paralisi di un nervo oculomotore del lato opposto (v. ALTERNE SINDROMI).

Diagnosi di sede

1. *Paralisi orbitarie*. – Unilaterali, si presentano sotto forma di paralisi isolate o multiple del III, IV, VI nervo cranico. Eccezionale la paralisi totale del III perché, al suo ingresso nell'orbita, il nervo è già diviso in alcune sue branche. Frequente l'esoftalmo. Sono in genere provocate da lesioni traumatiche, da processi flogistici o neoplastici endorbitari.

2. *Paralisi basilari*. – Sono colpiti i nervi oculomotori nel tratto compreso fra la loro origine apparente e l'ingresso nell'orbita attraverso la fessura sfenoidale. Le cause più frequenti sono rappresentate da traumi, meningiti, neoplasie, emorragie, aneurismi. Fra le sindromi più tipiche ricordiamo quelle del crocevia petrosfenoidale (Jacob), del seno cavernoso e della sua parete laterale (Foix), della fessura orbitaria superiore, dell'apice orbitario.

3. *Paralisi radicolari*. – I nervi oculomotori sono colpiti nel tratto compreso fra il nucleo e l'origine apparente, ove contraggono rapporti con le vie piramidali e con le radici del VII nervo cranico. Si presentano quindi in genere sotto forma di paralisi alterne (v. ALTERNE SINDROMI).

TAB. I. DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA STRABISMO PARALITICO E STRABISMO CONCOMITANTE

	Strabismo paralitico	Strabismo concomitante
Insorgenza	subitanea o presente alla nascita	graduale o presente alla nascita
Età	qualsiasi	di solito precoce
Deviazione	secondaria > primaria	secondaria = primaria
Diplopia	frequente	rara
CRA, ambliopia	rare	frequenti
Concomitanza	stadi finali; rara	stadi iniziali; frequente
Torcicollo	frequente	raro
Ciclotropia	frequente nelle paresi dei muscoli verticali	rara se non in atteggiamenti A e V
Sintomi neurologici	possono esserci	di solito assenti
Past-pointing (prova della localizzazione)	frequente nelle paresi recenti	assente

4. *Paralisi nucleari*. – Possono essere mono- o bilaterali. Loro caratteristica principale è quella di presentarsi sotto forma di paralisi isolate (sebbene non sia questo un criterio assoluto) perché i nuclei sono ben distinti fra loro.

5. *Paralisi sopranucleari*. – Per le paralisi sopranucleari si rinvia alla voce SGUARDO.

Sintomatologia e diagnosi

La diagnosi si basa sul reperimento di alcuni sintomi sia soggettivi che obiettivi e sull'esecuzione di alcuni esami (tab. I).

a) *Deviazione oculare*. – La deviazione è tanto più marcata quanto più gli occhi vengono portati nel campo d'azione del muscolo paralizzato, mentre diminuisce o scompare quando essi guardano in senso opposto al precedente. La deviazione primaria (entità di s. esistente quando fissa l'occhio non paralizzato) è inferiore alla deviazione secondaria (entità di s. esistente quando fissa

Fig. 15. S. paralitico. Paresi del VI nervo cranico di sinistra. Nell'immagine *a sinistra* «deviazione primaria» con occhio destro fissante; nell'immagine *al centro* «deviazione secondaria» con occhio sinistro (occhio paretico) fissante (in questo caso la deviazione oculare è maggiore); *a destra* si nota la posizione di torcicollo assunta dal paziente per evitare la diplopia. (*Originale Chiesi*).

Digitized by Google

l'occhio paralizzato) (fig. 15). Ciò si verifica per la legge di Hering, secondo la quale un impulso che parte dal S.N.C. arriva ai due occhi con la stessa intensità. Il fenomeno si ha quindi perché l'impulso superiore al normale, richiesto per mettere l'occhio paretico in condizione di fissazione, si trasmette con ugual forza al sinergista controlaterale, provocando un'iperfunzione di questo muscolo e quindi una deviazione più elevata di quella primaria.

b) *Limitazione di movimento dell'occhio paralizzato.* – Si verifica quando il paziente guarda in direzione del campo d'azione del muscolo paretico. Tale limitazione può essere così lieve da passare inosservata. Può comunque essere studiata mediante una coordimetria (test di Hess-Lancaster), con cui, tra l'altro, si evidenziano le eventuali contratture muscolari conseguenti. Ricordiamo che l'antagonista omolaterale va incontro a contrattura, l'agonista controlaterale presenta iperattività, mentre l'antagonista controlaterale è ipofunzionante (paralisi inibitoria di Chavasse). Altro test utile per la determinazione del muscolo paretico è l'*head-tilt test* di Bielschowsky, specifico per le paresi dell'obliquo superiore.

c) *Posizione anomala del capo.* – Viene definita come *torcicollo oculare*. Soprattutto per evitare la diplopia, il paziente pone il capo in posizione tale da evitare l'entrata in funzione del muscolo paretico (fig. 15). Nei bambini, se la paralisi è diventata concomitante, si può avere ugualmente un torcicollo per far sì che lo sguardo rimanga nell'area di visione binoculare anomala. Ciascun tipo di paralisi muscolare ha una particolare posizione del capo preferita, più o meno inconsciamente, dal paziente. Se non si hanno modificazioni muscoloscheletriche essa scompare occludendo l'occhio paretico. Una forma particolare di torcicollo oculare, descritta per primi da Bagolini, Campos, Chiesi, è quella associata alla plagiocefalia. Questa disostosi cranica è data da una precoce saldatura di una delle due suture coronariche, per cui si hanno iposviluppo e schiacciamento dell'osso frontale omolaterale. Conseguentemente si ha una retroposizione della troclea che renderà meno efficace l'azione dell'obliquo superiore, per cui l'effetto finale sarà quello di una paralisi del IV nervo cranico.

d) *Riduzione del campo di sguardo monoculare.* – Si verifica nel settore corrispondente al campo d'azione del muscolo paralizzato. Può essere negativo in forme lievi.

e) *Riduzione del campo di visione binoculare singola.* – È questo un esame spesso trascurato, importante, invece, per controllare l'andamento dei fatti paretici e il risultato di un eventuale atto operatorio, eseguito a paralisi stabilizzata. Si rileva a un comune perimetro utilizzando una mira luminosa.

f) *Riduzione della velocità dei movimenti saccadici.* – Si ha specialmente nella direzione del campo d'azione del muscolo paralizzato. Essi possono essere sostituiti da movimenti oculari di inseguimento che si realizzano a scatti e non uniformemente, detti «a ruota dentata».

g) *Diplopia.* – È presente nelle forme acquisite dell'adulto. In quelle acquisite dell'infanzia, come in quelle congenite, essa è rapidamente eliminata o da fatti di soppressione localizzata o da un riadattamento del potere di localizzazione spaziale della retina dell'occhio deviato detto *corrispondenza retinica anomala* (v. sopra: *strabismo concomitante*).

h) *Falsa proiezione dell'immagine e falsa localizzazione dell'oggetto (past-pointing).* – Sono provocate da un abnorme impulso nervoso che giunge al muscolo deficitario nello sforzo di determinare una sua contrazione e quindi un movimento più o meno insufficiente o nullo del bulbo oculare in direzione del campo d'azione del muscolo colpito. Per mettere in evidenza questo sintomo si prega il paziente, con un occhio chiuso, di portare rapidamente il dito indice su una mira posta davanti a esso, in modo tale da non vedere la propria mano. Quando è occluso l'occhio sano, il paziente porta il dito lateralmente alla mira in direzione del campo d'azione del muscolo paretico. È comunque un fenomeno che tende a scomparire nel tempo.

i) *Andatura incerta e difficoltà di orientamento.* – Sono secondarie ai fatti di cui sopra e scompaiono quando è occluso l'occhio sede di paralisi.

l) *Vertigini e nausea.* – Sono secondarie alla diplopia e alle altre alterazioni. Si manifestano più frequentemente quando sono colpiti i muscoli verticali, a causa del loro effetto torsionale.

m) *Test della duzione forzata.* – Serve per stabilire la presenza di contratture o di ostacoli meccanici. Molto utile, ad es., nei sospetti incarceramenti di un muscolo in linee di frattura delle pareti orbitarie.

n) *Elettromiografia.* – Ha valore solo in associazione ad altre metodiche per stabilire se la paralisi sia di origine miogena o neurogena.

Terapia

Si fonda sulla diagnosi etiologica e su quella di sede, giacché bisogna agire soprattutto sull'affezione che ha provocato la paralisi oculomotoria. Peraltro un intervento volto alla correzione o eliminazione del disturbo di base non dà sempre risultati soddisfacenti. In questi casi, quando, a dispetto dei nostri tentativi, la paralisi persiste, si deve prendere in considerazione l'ipotesi di un intervento chirurgico, che comunque non dovrà essere eseguito fino a quando essa non si sia stabilizzata (almeno 6 mesi). Lo s. paralitico ha infatti un decorso molto più dinamico di quello dello s. concomitante, andando incontro nel tempo a variazioni anche notevoli.

In attesa dell'intervento chirurgico, si può alleviare il paziente dalla diplopia con vari sistemi che vanno dall'uso di prismi a quello di lenti polarizzate, o, più semplicemente, all'occlusione di un occhio, preferibilmente quello sede di paralisi.

La terapia chirurgica, oltre a eliminare il fatto estetico costituito sia dalla deviazione oculare che dall'eventuale torcicollo, elimina la diplopia tendendo a ottenere una visione binoculare singola in tutte le posizioni di sguardo, o, per lo meno, in un'area la più ampia possibile. I muscoli su cui si può intervenire dovranno quindi essere rinforzati o indeboliti nella loro azione in modo da rendere il più simile possibile l'escursione dei muscoli agonisti e antagonisti omo- e controlaterali. Oltre ai vari interventi di recessione e resezione, è possibile agire mediante interventi detti «di supplenza» in cui si esegue una trasposizione di una parte dei muscoli adiacenti a quello paretico, reinserendoli nelle vicinanze della sua inserzione. Ad es., in caso di paralisi del retto laterale si possono usare per la supplenza il retto inferiore e quello superiore (interventi di Jensen, Hummelsehin, O'Connor e altre varianti).

È inoltre possibile ridurre l'inconcomitanza dello s. paralitico mediante un ancoraggio sclerale retroequatoriale del muscolo agonista controlaterale a quello paretico (intervento di Cuppers). Ci si può avvalere, infine, della recessione con suture aggiustabili dell'antagonista del muscolo paretico. Con questo tipo di intervento si può regolare l'entità della recessione in un momento successivo all'atto chirurgico vero e proprio, basandosi sulle indicazioni stesse del paziente.

STRABISMO LATENTE (ETEROFORIA)

Quando una deviazione oculare non è costantemente manifesta, ma diviene tale solo occasionalmente, quando, cioè, la fusione motoria non è più sufficiente a mantenere gli occhi in asse, si parlerà di *s. latente* o *eteroforia*. Come le eterotropie, anche queste forme di s. possono essere di tipo convergente, divergente, o verticale, più raramente di tipo rotatorio. In quest'ultimo caso, l'occhio è ruotato attorno al suo asse anteroposteriore e il più delle volte ciò si accompagna a uno s. verticale più o meno evidente. Lo s. latente può essere dovuto a una non corretta posizione di riposo degli assi oculari, in quanto gli occhi si trovano anatomicamente in una posizione di non parallelismo (teoria sostenuta principalmente da Bielschowsky). Tale non corretta posizione di riposo può essere secondaria a un angolo o troppo grande, o troppo piccolo degli assi orbitari (compreso di solito entro i 45°), a seconda della quantità di tessuto grasso orbitario e di altre situazioni anatomiche particolari. A seconda che lo s. sia dovuto a una predominanza degli impulsi della divergenza su quelli della convergenza o viceversa, si avrà, nel primo caso un'exoforia (s. latente divergente), nel secondo un'esoforia (s. latente convergente) (teoria sostenuta soprattutto da Duane). Molto probabilmente entrano in gioco sia i fattori anatomici che quelli innervazionali. È facile che un ruolo importante venga svolto da un'erronea distribuzione del tono muscolare. Comunque lo s. latente più frequente è l'exoforia (divergente). Questo tipo di s., contrariamente all'eterotropia, presenta una visione binoculare normale, quando gli occhi si trovano in posizione di parallelismo. Tuttavia, il dover mantenere costantemente tale parallelismo in un'exoforia, o la necessità di dover mantenere gli occhi in convergenza nella visione per vicino (ad es., lettura), possono provocare nel paziente un certo sforzo e un affaticamento oculare detto *astenopia*.

Generalmente queste forme di s. latente si manifestano quando il soggetto è stanco e non riesce più a mantenere gli occhi paralleli. Il test dello schermo (*cover-uncover test*) è una semplice manovra per mettere in evidenza questa deviazione saltuaria. Si pone uno schermo davanti a un occhio per interrompere la fusione motoria: essa è infatti l'espressione di un riflesso di origine binoculare. Interrompendosi, quindi, il riflesso fusionale, l'occhio sotto lo schermo devia, mentre, togliendo lo schermo, lo stesso riflesso fusionale riporterà l'occhio in posizione di parallelismo.

Lo s. latente può essere causa di disturbi astenopeici come la cefalea e, nei casi più gravi, anche la nausea e il vomito. Occludendo l'occhio non dominante, e impedendo così lo sforzo fusionale, i disturbi, se sono dovuti realmente allo s. latente, cesseranno.

L'intervento chirurgico di solito risolve questi disturbi. Esso, poi, non solo è indicato da motivi di ordine estetico, ma anche, in assenza di astenopia, dall'evenienza che la deviazione tenda a divenire sempre più manifesta. In effetti, il paziente, se tende a evitare lo sforzo fusionale utile a mantenere il parallelismo oculare, abbandona l'occhio non dominante e lo s. è sempre più frequentemente manifesto. Nei bambini al di sotto degli 8-10 anni si ha la tendenza allo sviluppo di uno scotoma da soppressione che tende a evitare la diplopia quando l'occhio è deviato. Di conseguenza si potrà avere il graduale sviluppo di tutte quelle alterazioni sensoriali precedentemente descritte, come la corrispondenza retinica anomala e l'ambliopia. Ritardare eccessivamente l'intervento può rendere difficile reinstaurare una corrispondenza retinica normale, se ha fatto in tempo a svilupparsi una CRA fortemente radicata.

Come si è dunque visto, non sempre si hanno limiti ben definiti tra le forme manifeste di s. (eterotropie) e quelle latenti (eteroforie), ma spesso le prime possono lentamente sostituirsi alle seconde. In questi casi, sono molto utili gli esercizi ortottici che tendono a migliorare la capacità di fusione del paziente (ampiezza fusiva).

Bibliografia

Bagolini B., *Doc. Ophthalmol.*, 1967, **23**, 346.
Bagolini B., *Doc. Ophthalmol.*, 1976, **41**, 1.
Bagolini B., *Prospett. Pediatr.*, 1975, apr. giu.
Bagolini B., Campos E. C. *et al.*, *Arch. Ophthalmol.*, 1982, **100**, 1093.
Burian H. M., *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 1945, **81**, 373.
Campos E. C., *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, 1978, **15**, 8.
Cuppers C. in Fells P. ed., *2° Congr. Int. Strabismus Assoc.*, 1976, Diffusion Générale de Librairie, Marseilles, p. 394.
Noorden G. K. von, *Burian-von Noorden's Binocular Vision and Ocular Motility. Theory and Management of Strabismus*, 1979, Mosby, St. Louis.
Spalton D. J., Hitching R. A., Hunter P. A., *Atlante di oftalmologia clinica*, 1986, USES, Firenze.
Wiesel T. N., Hubel D. H., *J. Neurophysiol.*, 1963, **26**, 978.

BRUNO BAGOLINI E CARLO CHIESI

STRAMONIO

Sin.: pomo spinoso; datura. - F. *stramoine.* - I. *stramonium; thorn-apple.* - T. *Stechapfel.* - S. *estramonio.*

Foglie e semi della *Datura stramonium* L., grande erba annuale, appartenente alla famiglia delle Solanacee, molto diffusa nei luoghi incolti e aridi, talvolta coltivata.

Le foglie contengono circa 0,2-0,5% di alcaloidi, i semi fino a 0,4%. Gli alcaloidi sono costituiti in prevalenza da L-*iosciamina* con piccole quantità di *atropina* e di *scopolamina* (= ioscina) nella droga fresca, mentre nella droga secca sono contenute quantità maggiori e variabili di *atropina*, che si forma per la racemizzazione della iosciamina. Oltre ad alcaloidi, si trovano olio etereo, olio grasso e nitrato di potassio.

Lo stramonio possiede le stesse proprietà farmacologiche della belladonna (v.), per cui sia le due droghe che i loro preparati galenici si usano per le stesse indicazioni e nelle stesse proporzioni. Lo s. è però noto specialmente per l'uso che se ne è fatto in forma di sigarette nella cura dell'asma. Quest'uso deve probabilmente essere attribuito al fatto che la terapia con sigarette allo s. è stata introdotta in Europa dalle Indie Orientali, dove si usa la *D. ferox*, specie che è stata poi in Europa sostituita dalla *D. stramonium*. L'azione di questa terapia è dovuta certamente all'azione parasimpaticolitica dell'atropina, idonea a produrre un rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale. È stato infatti dimostrato che il fumo delle sigarette, che contengono 1,25 g di foglie di s., contiene più di 0,5 mg di atropina. Sembra però che l'azione sia transitoria e che anzi possa essere seguita da un altro accesso asmatico, dovuto all'irritazione bronchiale provocata dal fumo. Le sigarette allo s. non sono più impiegate nell'asma bronchiale.

Per le indicazioni terapeutiche e per la posologia v. BELLADONNA.

Bibliografia

Martindale-The Extra Pharmacopoeia, 1981, 28 ed., The Pharmaceutical Presse, London.
Negri G., *Nuovo erbario figurato*, 1943, Hoepli, Milano.
Palma L., *Le piante medicamentose d'Italia*, 1964, SEI, Torino.

RENZO BENIGNI*

STRANGURIA

[ripreso modern. dal lat. *stranguria*, latinizz. del gr. *stranguria* difficoltà d'urinare, comp. di *stranx* goccia e *-uria*, cfr. *ūron* urina]. F. *strangurie*. - I. *strangury*. - T. *Strangurie*. - S. *estranguria*.

Con il termine *stranguria* si intende il passaggio doloroso e difficoltoso delle urine, con sensazione di spasmi vescicali e dolore di tipo urente riferito all'uretra distale, prossimalmente al glande (per gli uomini), o prettamente uretrale (per le donne).

Tale sensazione dolorosa è solitamente riferita all'atto della minzione, ma può essere più marcata all'inizio, durante, o alla fine della stessa. Occasionalmente viene avvertita dopo il termine della minzione.

Tale sintomo è, nella maggioranza dei casi, la risultante dei processi infiammatori e infettivi localizzati all'uretra, alla prostata o alla vescica. In ogni caso la presenza di s., specie se associata a uretrocoltura, urinocoltura e prostatocoltura sterili, può far sospettare la presenza di altre entità patologiche quali la calcolosi vescicale, il carcinoma transizionale *in situ* della vescica (associato a pollachiuria), la sindrome uretrale nella donna, il sarcoma botroide della vescica nei bambini.

Dal punto di vista terapeutico va ricordato che la s. è un sintomo e non un'affezione morbosa ben precisa; per cui ne vanno individuate le cause, a seconda delle quali scegliere il trattamento (medico e chirurgico) più adeguato.

VITO PANSADORO E FRANCESCO DE PAULA

STRATIGRAFIA

F. *stratigraphie*. - I. *stratigraphy*. - T. *Stratigraphie*. - S. *estratigrafia*.

Termine tuttora comunemente usato in Italia, in alternativa a quello, più corretto, di «tomografia», per indicare una tecnica radiografica in grado di ottenere immagini di sezioni prestabilite del corpo umano.

In realtà, già nel 1962 è stato istituito un Comitato *ad hoc* della ICRU (*International Commission on Radiological Units*) dell'*International Society of Radiology* per identificare un termine di accettazione universale, sostitutivo delle denominazioni in uso nei vari Paesi per designare la tecnica radiografica suddetta (stratigrafia).

Il Comitato, composto dai professori Vallebona (Italia), Ziedses des Plantes (Olanda), Stieve (Germania), De Vulpian (Francia) e Watson (Gran Bretagna), dopo ampia discussione ha deciso di definire *tomogramma* la radiografia di una sezione del corpo umano e *tomografia* la tecnica che ne consente la realizzazione.

Per la trattazione dell'argomento si rimanda pertanto alla voce TOMOGRAFIA.

ANTONIO CHIESA

STREPTOBACILLUS GENERE

Genere di schizomiceti la cui unica specie è rappresentata da *Streptobacillus moniliformis*; questo è uno degli agenti della *febbre da morso di ratto* (*rat-bite fever*) e, nel caso di assunzione di cibi contaminati, soprattutto latte, causa la cosiddetta *febbre di Haverill*.

Per la trattazione delle caratteristiche microbiologiche di *S. moniliformis* e della conseguente patologia, v. SODOKU.

RED.

STREPTOCHINASI E STREPTODORNASI

F. *streptokinase et streptodornase*. - I. *streptokinase and streptodornase*. - T. *Streptokinase und Streptodornase*. - S. *estreptokinasa y estreptodornasa*.

La streptochinasi e la streptodornasi sono due enzimi prodotti da alcuni ceppi di streptococco β-emolitico (v. STREPTOCOCCUS GENERE).

Streptochinasi

È un enzima proteolitico della classe delle idrolasi che catalizza la conversione del plasminogeno in plasmina, anche se in maniera indiretta.

Sono andate moltiplicandosi negli ultimi anni le ricerche su un sistema enzimatico capace di digerire la fibrina, che, inattivo in condizioni normali, si attivi in condizioni patologiche caratterizzate dalla formazione di fibrina, per processi flogistici o coagulativi. La plasmina (o fibrinolisina) è una proteasi capace di agire appunto sulla fibrina, digerendola fino ad aminoacidi, dissolvendo quindi i coaguli formati da fibrina altamente polimerizzata. La plasmina non è normalmente presente come tale nel sangue, ove esiste invece un suo precursore provvisto di massa molecolare maggiore, il plasminogeno.

La trasformazione del plasminogeno (inattivo) in plasmina avviene mediante idrolisi enzimatica, che porta al distacco dalla molecola del plasminogeno di un frammento inibitore dell'azione proteolitica.

L'idrolisi del plasminogeno può essere determinata da proteasi di diversa origine. Ne sono state descritte alcune endogene e altre prodotte da microrganismi. Tra quelle presenti nell'organismo, normalmente in forma inattiva, ma attivabile in condizioni patologiche, ne sono state descritte alcune derivate dal danneggiamento dei tessuti, altre presenti nelle urine (urochinasi [v.]) o nel sangue. Tra quelle di origine batterica, sono state studiate soprattutto quelle prodotte da streptococchi (v. STREPTOCOCCUS GENERE).

A queste particolari proteasi è stato dato il nome di *chinasi*, per lo più preceduto da un prefisso ricordante l'origine: l'istochinasi è quindi una proteasi attivante prodotta dai tessuti, l'urochinasi è quella urinaria, la streptochinasi quella streptococcica.

L'esistenza della streptochinasi venne dapprima dimostrata da Tillett e Garner, nel 1933, nei filtrati di colture di alcuni streptococchi emolitici. Quelli che ne producono di più sono gli streptococchi emolitici dei gruppi A, G e soprattutto C.

La streptochinasi è una proteina a catena singola con p. m. di 48.000. Data la sua provenienza, la streptochinasi è immunogena nell'uomo e provoca la formazione di anticorpi neutralizzanti. Diversamente dall'urochinasi, la streptochinasi non attiva il plasminogeno a plasmina in maniera diretta, ma forma dapprima un complesso equimolecolare con il plasminogeno. Questo comporta un cambiamento conformazionale del plasminogeno complessato che espone un sito attivo in grado di convertire in plasmina il plasminogeno non complessato attraverso la rottura di un legame arginina-valina. Pertanto, la quantità di plasmina generata e quindi l'entità dell'attività fibrinolitica dipendono dalla disponibilità relativa di streptochinasi e plasminogeno nel circolo. Quando sono presenti modeste quantità di streptochinasi in rapporto alla disponibilità di plasminogeno, solo una piccola parte del plasminogeno si complessa con la streptochinasi e la maggior parte di esso rimane disponibile per essere convertita in plasmina. Al contrario, in presenza di notevoli quantità di streptochinasi, gran parte del plasminogeno si complessa con la streptochinasi e solo una piccola parte rimane disponibile per la conversione in plasmina.

Digitized by Google

La streptochinasi non viene assorbita attraverso il tubo digerente e pertanto deve essere somministrata per via e. v.

La streptochinasi viene allontanata dal circolo attraverso due meccanismi: il primo prevede la formazione di un complesso streptochinasi-anticorpo che viene allontanato rapidamente (circa 20 min); il secondo, meno noto, prevede la metabolizzazione e l'escrezione del farmaco. La streptochinasi eliminata attraverso questo secondo meccanismo ha un'emivita di circa 90 min.

Le principali indicazioni all'impiego della streptochinasi (Streptase®) sono costituite dalla terapia della trombosi venosa profonda, dell'embolia polmonare, delle occlusioni arteriose acute, della trombosi venosa retinica, dell'infarto miocardico in fase acuta precoce (entro 3-6 h dall'inizio della sintomatologia). In merito a quest'ultimo sono in corso numerosi studi di grande interesse: la terapia si realizza mediante bolo e. v. unico di 1.500.000 U. in 100 ml di soluzione fisiologica, infuso in 60 min.

Nel trattamento delle tromboembolie si impiega una dose iniziale di 250.000 U. infusa in 30 min, seguita da una nuova infusione di 100.000-150.000 U./h. La dose di mantenimento va individualizzata in modo da conseguire un allungamento del tempo di trombina pari a 4-5 volte il valore pretrattamento. È altrettanto necessario controllare che la fibrinogenemia non scenda al di sotto dei 100 mg/dl.

La durata del trattamento è in relazione alla affezione da trattare. Essa è, in genere, di 12-24 h nell'embolia polmonare e di 24-96 h nelle trombosi venose profonde.

Tra le controindicazioni citiamo: stati di sanguinamento in atto, accidenti cardiovascolari recenti, malattie emorragiche, gravidanza (soprattutto verso la XX settimana) per il rischio di distacco di placenta.

Nel caso di complicazioni emorragiche, si ricordi che la sospensione del trattamento comporta una pronta scomparsa dell'attività fibrinolitica; il riscontro di una grave ipofibrinogenemia o di una grave coagulopatia indotta dalla plasmina circolante richiede l'infusione di plasma fresco. Il trattamento con antifibrinolitici, quali ac. tranexamico e ac. ε-aminocaproico, è talvolta necessario.

Si possono avere anche reazioni di ipersensibilità, fino allo shock anafilattico.

L'impiego in terapia della streptochinasi allo scopo di rimuovere cotenne fibriniche nelle sierositi e nelle sinoviti fibrinose ha dato risultati negativi, così come il suo uso nella meningite tubercolare, per applicazione endorachidea, allo scopo di digerire i reticoli fibrinici che si formano nel liquor (Cathie).

Streptodornasi

La streptodornasi è una desossiribonucleasi prodotta dallo streptococco emolitico (v. STREPTOCOCCUS GENERE), quasi sempre insieme alla streptochinasi. Venne scoperta nel 1948 da Tillett *et al.*, i quali usarono, per indicare l'enzima, la sigla DORNA (DesOxyRiboNucleicAcid), anomala rispetto a quella (DNA) già allora usata per l'ac. desossiribonucleico, preceduta dal prefisso *strepto-* e seguita dalla desinenza propria degli enzimi, *-asi*. Non c'è dubbio che per lo streptococco questa DNAasi sia un fattore diffusore, in quanto fa diminuire la viscosità degli essudati (specialmente di quelli purulenti) che contengono spesso quantità rilevanti di ac. desossiribonucleico provenienti dai nuclei delle cellule (granulociti, cellule parenchimali morte, cellule batteriche morte, etc.). La diminuzione della viscosità degli essudati favorisce la propagazione dei microrganismi verso le zone vicine. D'altra parte, l'elevata viscosità dell'essudato ne favorisce il ristagno nella sede di formazione e ne ostacola il deflusso verso l'esterno nei casi in cui il processo flogistico si sia formato in zone in normale comunicazione con l'esterno, oppure sia contenuto in raccolte apertesi all'esterno.

Per questo motivo l'impiego della streptodornasi, da sola, ma soprattutto in associazione con la streptochinasi (Varidase®), è riservato al trattamento locale di cavità contenenti essudati purulenti (ad es., empiema, emotorace, sinusite cronica, osteomielite).

Il farmaco non deve mai essere inoculato per via e. v. per le gravi reazioni che di solito provoca; anche l'impiego per via i. m. è da proscrivere in quanto non ha giustificazioni terapeutiche.

Le soluzioni impiegate localmente (empiemi, etc.) contengono generalmente 200.000 U. di streptochinasi e 50.000 U. di streptodornasi da iniettare più volte nella cavità. Si possono avere reazioni generali da pirogeni e fatti irritativi locali.

Controindicazioni all'uso si hanno in caso di emorragia attiva o quando esista una fistola broncopleurica.

Bibliografia

Agnelli G., Hirsh J., *Medicina-Riv. EMI*, 1985, 5, 143.
Cathie J. A., *J. Clin. Pathol.*, 1949, **256**, 441.
Dianzani M. U., *Trattato di patologia generale*, 1984, 5 ed., UTET, Torino.
Marder V. J., *Ann. Intern. Med.*, 1979, **90**, 802.
Tillett W. S., Garner R. L., *J. Exp. Med.*, 1933, **58**, 485.
Tillett W. S., Garner R. L., Christensen L. R., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, **68**, 184.

MARIO U. DIANZANI

STREPTOCOCCIE

F. *streptococcies.* - I. *streptococcal infections.* - T. *Streptokokken-Infektionen.* - S. *estreptococias; estreptococicosis.*

SOMMARIO

Definizione

Le streptococcie sono le malattie causate dagli streptococchi sia per invasione dei tessuti che per azione delle loro tossine o per una reazione dell'organismo di probabile natura immunoallergica.

Etiopatogenesi generale

La classica distinzione degli streptococchi in base al loro potere emolitico sulla piastra di agar-sangue in streptococchi viridanti o alfa-emolitici, anemolitici e beta-emolitici, oggi è affinata dalla possibilità di classificare gli streptococchi in diverse specie o tipi in base alle loro proprietà biochimiche e antigeniche. Questo permette di individuare più precise correlazioni clinicomicrobiologiche e di riconoscere alcuni fattori patogenetici batterici (v. STREPTOCOCCUS GENERE).

Gli *streptococchi beta-emolitici* sono considerati altamente patogeni, ma questa considerazione è valida quasi esclusivamente per gli streptococchi di gruppo A, che contengono l'antigene polisaccaridico A nella loro parete cellulare: essi sono responsabili dell'angina streptococcica (v. FARINGE [VI, 679]), dell'erisipela (v.), della scarlattina (v.), della malattia reumatica (v. REUMATICA MALATTIA), della glomerulonefrite acuta (v. NEFROPATIE MEDICHE [X, 98]), di sepsi (v. SETTICEMIE) acute e di affezioni acute suppurative a livello cutaneo e di organi interni. Il potere patogeno degli streptococchi del gruppo A è legato a una speci-

fica proteina, la proteina M, contenuta nella parete cellulare: la risposta immunitaria contro la proteina M è protettiva.

Gli streptococchi beta-emolitici di gruppo C e G hanno una patogenicità modesta, mentre quelli del gruppo B, avendo come habitat preferenziale l'apparato genitale femminile, infettano il neonato al momento del parto e possono causare in esso affezioni gravi, quali setticemie, meningiti e polmoniti.

Gli *streptococchi viridanti* e *anemolitici* colonizzano abitualmente il cavo orale e sono dotati di scarsa patogenicità e invasività. Ciò non impedisce loro di attaccare la dentina e causare carie (specie *Streptococcus mutans*, un anemolitico), di intervenire nella formazione dei granulomi dentari e di entrare nel torrente circolatorio soprattutto nel corso di interventi odontoiatrici. In quest'ultima evenienza sono rapidamente eliminati, salvo nei casi in cui è presente un vizio cardiaco (congenito, reumatico, ateromasico, una protesi valvolare) e in tal caso hanno una particolare propensione a impiantarsi sulla valvola lesa e a dare l'endocardite batterica subacuta. È questo un tropismo proprio del batterio, legato alla sua capacità adesiva verso la valvola alterata, capacità che oggi è stata valutata quantitativamente.

Se poniamo eguale a 1 il potere adesivo valvolare dello streptococco beta-emolitico di gruppo A abbiamo questa graduatoria in termini di adesività al tessuto valvolare:

S. mutans 473
S. bovis 197
S. mitior 110
S. sanguis 100
S. faecalis 28
S. milleri 13

Questo spiega perché l'endocardite batterica subacuta è sostenuta in netta prevalenza da streptococchi viridanti o anemolitici.

Un gruppo a parte di streptococchi è il *gruppo D*, rappresentato da quegli streptococchi che sono dotati dell'antigene di gruppo D, costituito da ac. teicoico invece che da un polisaccaride (tutti gli altri gruppi hanno antigeni di gruppo polisaccaridici). Sono raggruppati tra i beta-emolitici, ma di regola danno colonie viridanti e anemolitiche.

Il loro habitat è l'intestino, sono di solito poco patogeni, ma possono talvolta virulentarsi invadendo la cavità addominale, l'apparato urinario e genitale e dando infezioni generalizzate, ad es. endocarditi batteriche subacute. Tra gli streptococchi di gruppo D gli *enterococchi* sono particolarmente resistenti (al calore, alle alte concentrazioni di NaCl) e sono poco sensibili agli antibiotici e in particolare alla penicillina G. Le loro infezioni, specie le setticemie, rappresentano perciò ancora oggi un problema serio.

Ricorderemo gli *streptococchi anaerobi* obbligati, di regola anemolitici (peptostreptococchi). Sono normali saprofiti del cavo orale, intestino, genitali femminili. Possono virulentarsi e infettare soprattutto tessuti necrotici.

L'unico, importante, quadro di infezione streptococcica a patogenesi tossinica è la *scarlattina* (v.). L'esantema e l'enantema tipici della malattia sono causati dalla tossina eritrogenica, prodotta da streptococchi beta-emolitici di gruppo A (eccezionalmente di gruppo C o G). I ceppi di streptococco produttori di tale tossina sono tutti dotati di un particolare fago temperato (ceppi lisogeni di streptococco) e provocano la malattia quando colpiscono bambini privi di anticorpi neutralizzanti la tossina (Dick-positivi).

Un altro importante gruppo di malattie è intimamente correlato agli streptococchi beta-emolitici di gruppo A: la *malattia reumatica* (v. REUMATICA MALATTIA), la *glomerulonefrite acuta* (v. NEFROPATIE MEDICHE); alcuni casi di *eritema nodoso* (v.), di *linfoadenite benigna* (v. LINFANGITE E LINFADENITE), di *porpora di Schoenlein-Henoch* (v. SCHOENLEIN-HENOCH, MALATTIA DI).

Si ammette che queste malattie non siano dovute a proprietà invasive o tossiche del batterio, ma a una particolare risposta immunoallergica dell'organismo umano infettato.

A favore di questa ipotesi stanno anche alcuni dati immunologici: le reazioni crociate tra alcuni antigeni del miocardio e dell'endocardio e antigeni della parete e della membrana plasmatica batterica, che darebbero ragione dell'abnorme risposta immunitaria nella malattia reumatica; gli immunocomplessi di antigeni streptococcici che si depositano nella membrana basale del glomerulo renale e sono in tale sede documentabili: tali immunocomplessi scatenerebbero la glomerulonefrite.

Degno di nota è che, mentre tutti gli streptococchi beta-emolitici di gruppo A che danno faringotonsillite possono essere causa di malattia reumatica e sono in genere forniti di proteina M, provocano glomerulonefrite acuta solo alcuni tipi «nefritogeni» di streptococco A: i tipi 1, 4, 12, 25, 49, 52-70, o alcuni tipi apparentemente privi di proteina M e dotati di proteina T. La glomerulonefrite acuta è sostenuta da casi di infezione streptococcica non solo faringea, ma anche cutanea (piodermiti: queste ultime non danno mai malattia reumatica). Inoltre la malattia reumatica e la glomerulonefrite acuta sono di solito mutuamente esclusive.

Principali localizzazioni e forme cliniche

Limitandoci a un inquadramento generale di queste malattie, ricorderemo, tra le s. a patogenesi invasiva la faringotonsillite acuta (angina streptococcica) causata dagli streptococchi beta-emolitici di gruppo A, di rado da quelli del gruppo C e D. La forma tipica è un'angina essudativa «follicolare», ma in oltre 1/3 dei casi è presente solo un'angina eritematosa. Le complicanze acute dell'angina streptococcica sono: la sinusite, l'otite media purulenta, la mastoidite, la linfoadenite suppurativa laterocervicale, le complicanze metastreptococciche.

L'angina streptococcica è responsabile di circa il 2% di tutte le forme di infezione respiratoria acuta delle prime vie aeree e del 10% di quei casi di questa sindrome che richiedono l'intervento del medico.

Lo streptococco beta-emolitico di gruppo A può colpire la cute, con le piodermiti (v.) streptococciche (impetigine contagiosa [v. IMPETIGINE], ascessi e flemmoni) e l'erisipela.

L'erisipela (v.) è un'infezione suppurativa del derma cutaneo (dermite), caratterizzata da febbre elevata e da una lesione cutanea estesa, arrossata, rilevata, dolente spontaneamente e alla pressione. Le età interessate mostrano una incidenza bimodale: sono colpiti i bambini nella prima infanzia e gli adulti tra i 25 e i 50 anni.

L'erisipela tende alle recidive e può portare alla pachidermia, per interessamento e occlusione dei vasi linfatici.

La tendenza a colpire i vasi linfatici, fino a causare vere e proprie linfangiti e linfoadeniti consensuali, anche suppurative, è una costante delle infezioni da streptococchi beta-emolitici di gruppo A.

Le piodermiti streptococciche e l'erisipela danno con una certa frequenza, come complicanze, setticemia e glomerulonefrite acuta, non malattia reumatica.

Lo streptococco di gruppo A può esser causa di setticemie (v.): il focolaio sepsigeno che porta alla generalizzazione dell'infezione al torrente circolatorio può essere costituito sia da una tromboflebite che da una linfangite. Una particolare sepsi streptococcica è la sepsi puerperale, a partenza dall'endometrio, una volta frequente nei reparti di ostetricia, oggi praticamente scomparsa. Rare sono oggi diventate anche le polmoniti, le broncopolmoniti, e le meningiti purulente streptococciche.

La scarlattina (v.) è caratterizzata da tonsillite essudativa, che rappresenta il focolaio di infezione streptococci-

ca, dal tipico esantema generalizzato (salvo la regione circumorale: maschera del Filatow) a piccoli elementi eritematopapulosi confluenti, del diametro di 1 mm, che recede con desquamazione furfuracea (tronco) e lamellare (mani e piedi); e da un enantema altrettanto caratteristico alla lingua e alla mucosa orofaringea (lingua «a fragola», «a lampone», «verniciata»). La febbre e l'esantema insorgono quasi contemporaneamente: il periodo di invasione, cioè, è inesistente o ridotto a poche ore.

Tra le affezioni causate da streptococchi viridanti e anemolitici ricorderemo l'endocardite batterica subacuta (v. ENDOCARDITI), una setticemia a focolaio sepsigeno endocarditico, caratterizzata sul piano clinico da segni tossinfettivi attenuati (febbricola!) in soggetti con preesistente vizio valvolare cardiaco organico, da variazioni del timbro del soffio cardiaco (causate dall'endocardite di tipo vegetante), da splenomegalia — indice della generalizzazione del processo infettivo —; e da segni di metastasi infettive: petecchie e macule mucose e cutanee, pseudopatereccio di Osler, macchie di Janeway, emorragie sottoungueali a scheggia, segno di Roth a carico della retina, microematuria da glomerulonefrite parcellare di Löhlein; microemboli nei *vasa vasorum* con ischemia nel territorio del vaso colpito o emorragie per diabrosi, ad es. emorragia subaracnoidea; macroemboli, con emiplegia, infarto cardiaco, infarto splenico, infarto renale, etc. Il decorso è subacuto: 2-8 mesi di decorso spontaneo; la prognosi è letale nel 100% dei casi senza una terapia antibiotica appropriata.

Tra le malattie metastreptococciche, ricordiamo la malattia reumatica (v. REUMATICA MALATTIA) e la glomerulonefrite acuta poststreptococcica che insorgono a distanza di 2-3 settimane da un'infezione da streptococco beta-emolitico A.

La malattia reumatica è caratterizzata, sul piano clinico, da febbre di solito elevata, poliartrite migrante delle grosse articolazioni, cardite che può interessare sia il pericardio che il miocardio e l'endocardio, noduli sottocutanei, eritema marginato di Leiner, corea, e da segni clinici batteriologici e sierologici di infezione recente da streptococchi di gruppo A. La glomerulonefrite acuta è caratterizzata da febbre, edemi diffusi, ipertensione arteriosa, insufficienza renale con oliguria, alterazioni urinarie (proteinuria, cilindruria, ematuria).

Principi generali di diagnosi e terapia

Nelle forme invasive da streptococco beta-emolitico A l'esame dell'essudato prelevato dal focolaio infettivo mostra già all'esame diretto la presenza esclusiva o preponderante di catenelle di streptococchi grampositivi e l'esame colturale su agar-sangue rivela le caratteristiche piccole colonie di streptococchi con alone beta-emolitico. L'appartenenza dello streptococco al gruppo A può essere dimostrata con il test di inibizione alla bacitracina (0,2 U. di tale antibiotico) e con la dimostrazione della presenza del polisaccaride A, previa sua solubilizzazione dal corpo batterico, mediante precipitazione con antisiero monospecifico.

Le sepsi endocarditiche subacute da streptococchi viridanti e anemolitici richiedono l'isolamento del germe mediante emocoltura. Vanno effettuate almeno 3 emocolture, prima dell'impiego di qualsiasi antibiotico.

Al laboratorio sierologico va richiesta la dimostrazione nella fase di convalescenza, 2-3 settimane dopo la fase acuta della malattia, dell'incremento degli anticorpi specifici antistreptococcici: antistreptolisina O o TAOS (= titolo antistreptolisinico: titoli significativi ≥ 250 U.); agglutinazione di emazie sensibilizzate con 5 antigeni streptococcici: streptolisina O, streptochinasi, ialuronidasi, NADasi (nicotinamide-adeninadinucleotidasi), DNAasi B (test Streptozyme®). Nelle malattie metastreptococciche i livelli anticorpali specifici sono elevati fin dal 1° giorno di malattia.

La terapia si basa sull'impiego di penicillina in tutti i casi di infezioni invasive da streptococco beta-emolitico A. Non esistono ceppi di tale batterio resistenti alla penicillina: l'estrema sensibilità del germe è rimasta invariata dal 1940 a oggi; 1.000.000-2.000.000 U. di penicillina G *pro die* sono sufficienti per le forme meno gravi di malattia. La terapia deve mantenere, anche nell'angina streptococcica, livelli adeguati di antibiotico per almeno 10 giorni: nelle forme meno gravi essi possono essere assicurati anche con la benzatina-penicillina. In caso di allergia alla penicillina si può far ricorso all'eritromicina. Verso le tetracicline lo streptococco di gruppo A ha sviluppato resistenza: perciò, in una non trascurabile percentuale di ceppi, il loro impiego è sconsigliabile.

Nell'endocardite batterica subacuta da streptococchi viridanti o anemolitici 20.000.000 U. di penicillina G *pro die*, in 4-6 dosi refratte e. v., per 1 mese, sono sufficienti a portare a guarigione il 99% dei casi. Importante è che la terapia antibiotica sia guidata dall'isolamento del batterio dal sangue e dai risultati dell'antibiogramma: le endocarditi subacute da enterococco hanno una prognosi peggiore e richiedono un diverso schema terapeutico.

Oltre gli enterococchi (*S. faecalis*, *S. faecium*, *S. durans*) anche *S. mutans* (uno streptococco anemolitico) è in parte penicillinoresistente.

Gli antibiotici non hanno alcuna efficacia sulla malattia reumatica e sulla glomerulonefrite acuta, che, anche se scatenate dallo streptococco di gruppo A, rientrano nel quadro delle cosiddette «connettiviti». La benzatina-penicillina, alla dose di 1.200.000 U. ogni mese, ha tuttavia la massima efficacia nel *prevenire* le recidive di queste affezioni, soprattutto della malattia reumatica.

Bibliografia

Braude A. I., Davis C. E., Fierer J., *Medical Microbiology and Infectious Diseases*, 1981, Saunders, Philadelphia.
Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, 1973, Vallardi, Milano.
Mandell G. L., Douglas R. G., Bennett J. E., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1985, Wiley, New York.
Pauluzzi S., *Lezioni di malattie infettive*, 1979, Galeno, Perugia.

SERGIO PAULUZZI

STREPTOCOCCUS GENERE

(gr. «cocco a collana»)

SOMMARIO

Premessa

Il genere *Streptococcus* è il più importante, dal punto di vista medico, tra quelli della famiglia *Streptococcaceae* ed è costituito da schizomiceti di forma sferica od ovoidale, grampositivi, immobili (con rare eccezioni), di diametro inferiore a 2 μm, disposti prevalentemente in catene più o meno lunghe, soprattutto nei preparati microscopici allestiti da materiali patologici o da colture in terreni liquidi (fig. 1). Tale disposizione è conseguenza delle successi-

Fig. 1. Osservazione al microscopio elettronico di un ceppo di streptococco coltivato in brodo-siero. Sono bene evidenti i singoli elementi disposti a catena (circa 4000×). (*Osservazione Scanga*).

ve divisioni cellulari secondo uno stesso asse spaziale.

In questo genere, che è caratterizzato da una percentuale di basi G + C (guanina + citosina) del DNA compresa fra 33 e 42 moli%, sono riconosciute, secondo l'8ª ed. del «Bergey's Manual», 21 specie omologate (e altre cosiddette *incertae sedis*), tra le quali la 7ª è rappresentata da *S. pneumoniae* (pneumococco), considerato in passato come appartenente al genere *Diplococcus* (successivamente soppresso) e ritenuto ancor oggi, da alcuni AA., per caratteristiche colturali, biochimiche, patogenetiche e clinicoepidemiologiche, meritevole di trattazione autonoma (svolta, in questa Enciclopedia, sotto la voce DIPLOCOCCUS GENERE e ripresa anche in questa sede [v. sotto, col. 1430]).

Gli streptococchi posseggono una capsula che non è però visibile nei comuni preparati microscopici; per costituzione chimica essa è diversa da quella dello pneumococco, essendo composta da ac. ialuronico polimerico.

I vari componenti del g. *S.* sono comunemente riscontrabili nei diversi distretti mucosi dell'uomo e di animali a sangue caldo, come anche sulla cute e in prodotti di secrezione e di escrezione; alcune specie si ritrovano abbondantemente nel latte ove pervengono dai dotti galattofori, venendo a far parte della flora specifica del latte e di alcuni suoi derivati.

Gli streptococchi sono, pertanto, microrganismi parassiti, configurabili talora come componenti commensali della flora normale di alcuni distretti corporei, talaltra come patogeni, primari od opportunisti, per l'uomo e gli animali.

Proprio nel loro ruolo di agenti patogeni furono per la prima volta descritti nel 1874 da Billroth, che li osservò in essudati di ferite suppurate e in casi di erisipela, mentre Pasteur, nel 1879, li evidenziò nella sepsi puerperale.

Il termine *Streptococcus* fu coniato da Rosenbach che, nel 1884, ottenne in coltura pura, da una lesione purulenta umana, uno stipite da lui definito, proprio per la capacità piogenica, come *S. pyogenes*, nome con il quale viene ancora indicata la specie tipo del genere.

Negli anni successivi, mentre da un lato veniva confermato il rapporto etiologico di streptococchi con varie malattie dell'uomo e di animali, emerse dall'altro la loro importanza nell'industria lattierocasearia, tanto che l'aumentato interesse verso di loro portò, nel 1906, al primo tentativo classificativo su base morfologico-colturale-biochimica di Andrewes e Harder, i quali riunirono questi microrganismi (compreso lo pneumococco) in 8 gruppi. Nel 1919 Orla-Jensen, allargando la serie dei caratteri distintivi con l'inclusione di prove di tolleranza al calore e al cloruro di sodio, propose una suddivisione in 9 gruppi.

La prima classificazione sistematica risale a Sherman che, nel 1937, introdusse i criteri addizionali della sensibilità alla bile e al blu di metilene, della capacità di crescita a differenti temperature e a pH 9,6, come pure dell'attività reduttasica, per distinguere 4 divisioni primarie degli streptococchi, e cioè i «piogenici», i «lattici», i «viridanti» e gli «enterococchi».

Il riconoscimento, da parte di Rebecca Lancefield, della specificità immunologica dei vari polisaccaridi di superficie aveva aperto intanto, già dal 1933, un nuovo indirizzo di differenziazione di questi schizomiceti in gruppi diversi, non sempre correlabili con quelli costituiti secondo i precedenti criteri.

Classificazione

La classificazione degli streptococchi, che, come già visto, fu in passato oggetto di continui rimaneggiamenti, è ancora non del tutto soddisfacente e pertanto suscettibile di evoluzione. Troppo vasto è, infatti, il gruppo dei microrganismi afferenti a questo genere che sono anche molto eterogenei sotto vari aspetti, non ultimo quello del rapporto con l'uomo, che oscilla da situazioni di notevole utilità a quelle, avverse, di responsabilità patogena.

Altro motivo di difficoltà è rappresentato dall'impiego di criteri classificativi nettamente diversi, singolarmente validi per particolari aspetti (ecologico, clinicoepidemiologico, colturale, sierologico e diagnostico-laboratoristico), ma integrabili solo parzialmente tra loro e sempre attraverso artificiose schematizzazioni. Anche l'acquisizione di nuove conoscenze in merito al complesso mosaico antigenico non sembra aver portato a una semplificazione, ma piuttosto a ulteriore complicazione del problema classificativo.

Un accettabile schema di classificazione, che rappresenta al tempo stesso testimonianza eloquente della suddetta complessità, è quello riportato nella tab. I, da considerare come un tentativo di raccordare i differenti criteri di raggruppamento delle varie specie tassonomicamente riconosciute o proposte.

Nella tab. I le specie sono singolarmente citate con la denominazione attuale e aggregate nei 5 gruppi principali dei «piogenici», «orali», «fecali», «lattici» e «anaerobi» (oltre a «pneumococco» e a un sesto gruppo miscellaneo: «altri streptococchi») in base a loro caratteristiche intrinseche o all'habitat; sono anche riferiti, per alcune specie, precedenti sinonimi o attribuzioni controverse.

Gli streptococchi piogenici sono caratterizzati da emolisi definita come «β», con alone di totale chiarificazione intorno alle colonie su agar-sangue per completa lisi delle emazie. Emolisi di tipo β è solo eccezionalmente riscontrabile in singoli stipiti di altri gruppi, nei quali prevale invece la condizione di assenza di emolisi (impropriamente definita emolisi «γ») oppure di emolisi «α», o «incompleta», o «viridante»; questo tipo di emolisi corrisponde alla presenza di un alone verdastro intorno alle colonie su agar-sangue, per riduzione dell'emoglobina a metaemoglobina, con persistenza in esso di alcuni eritrociti integri, osservabili microscopicamente (fig. 2).

I cosiddetti streptococchi «viridanti» appartengono alla normale flora microbica dell'orofaringe e dell'intestino e afferiscono infatti principalmente ai gruppi «orale» e «fecale».

L'alternanza del tipo di emolisi è prerogativa di alcune specie di streptococchi, relativamente a singoli stipiti o anche a tempi diversi di coltura.

Nella stessa tab. I è anche riportato il gruppo antigenico delle singole specie, secondo Lancefield; questo crite-

Digitized by Google

TAB. I. SUDDIVISIONE DEI MEMBRI DEL GENERE *STREPTOCOCCUS*
(da D. Jones, modificata)

Categoria di streptococchi	Specie	Altre denominazioni	Gruppo di Lancefield	Emolisi	Tropismo d'ospite e manifestazioni patologiche
Piogenici	*S. pyogenes*		A	β	*S. pyogenes*, ad habitat specificamente umano (orofaringe), provoca processi suppurativi o sierofibrinosi su mucose (specialmente respiratorie), cute, sierose, articolazioni, endocardio, meningi e organi interni; setticemia; febbre puerperale; scarlattina; febbre reumatica; glomerulonefrite.
	S. agalactiae		B	β	
	S. equi		C	β	
	S. zooepidemicus		C	β	
	S. equisimilis		C	β	
	S. dysgalactiae		C	α	
	S. anginosus		F,G	β	
	S. sp.	«Large colony»	G	β	
	S. sp.	*S. infrequens*, *S. subacidus*, *S. lentus*	E,P,U	β	*S. agalactiae*, per lo più ad habitat genitale, provoca nell'uomo (specialmente nel neonato) setticemia e meningite.
	S. sp.	*S. suis*	R,S,T,D	β	Gli altri streptococchi piogenici sostengono forme morbose in animali diversi (suini, bovini, equini) e raramente nell'uomo (*S. equisimilis* e *S. anginosus*).
	S. sp.		L	β	
	S. sp.		V	β	
Pneumococco	*S. pneumoniae*	*Diplococcus Pneumococcus*	—	α	Ad habitat essenzialmente umano. Provoca polmonite lobare e processi suppurativi a carico delle vie aeree superiori, nonché setticemie e meningite.
Orali	*S. salivarius*		K o —	neg.	Normali commensali dell'orofaringe dell'uomo (e occasionalmente delle vie digerenti). A seguito di batteriemia causano, in ospiti compromessi, sepsi lenta ed endocardite subacuta.
	S. milleri		A,C,F,G o —	neg.	
	S. mitior	*S. mitis*, *S. viridans*	O,K,M o —	α	
	S. sanguis		H o —	α	*S. mutans* è coinvolto nel determinismo della carie dentaria.
	S. mutans	*S. mutans*	—	neg.	Varie specie sono causa di granulomi e ascessi dentari.
	S. rattus				
	S. cricetus				
	S. sorbrinus				
	S. ferus				
Fecali	*S. faecalis*	Enterococchi	D	β o neg.	Albergano nell'intestino dell'uomo e di animali diversi. Nell'uomo possono causare setticemia, endocardite e, frequentemente, infezioni delle vie urogenitali.
	S. faecium		D	α, β o neg.	
	S. avium		D,Q	α o neg.	
	S. faecium var. *casseliflavus*		D	α o neg.	
	S. bovis		D	α o neg.	
	S. equinus		D	α o neg.	
Lattici	*S. lactis*		N	neg.	—
	S. diacetylactis		N	neg.	
	S. cremoris		N	neg.	
Anaerobi	*S. intermedius*	*Peptostreptococcus*	—	neg.	Si ritrovano nell'intestino dell'uomo e di animali, come pure nelle vie genitali femminili. Nell'uomo possono causare peritonite, setticemia, flebite, tromboflebite.
	S. morbillorum	*Diplococcus*	—	neg.	
	S. constellatus	*Peptococcus*	—	neg.	
	S. hansenii		—	neg.	
	S. pleomorphus		—	β o neg.	
Altri	*S. uberis*		E,C,D,P,U	neg.	Ritrovati esclusivamente nei bovini e nel latte. *S. uberis* può causare mastite.
	S. acidominimus		— o E	neg.	
	S. thermophilus		—	neg.	

Digitized by Google

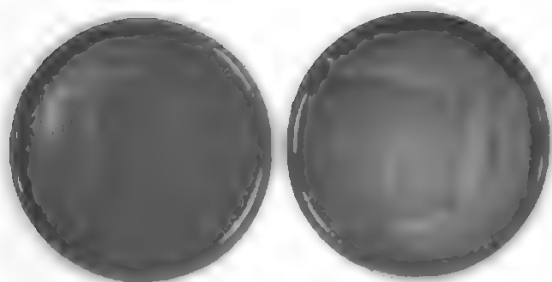



Fig. 2. Streptococchi piogenici coltivati su agar-sangue. *A sinistra*: α-emolisi; *a destra*: β-emolisi.

rio è oggi giustamente ridimensionato rispetto a un passato in cui a esso sembrava doversi attribuire un peso tassonomicamente più rilevante. Se, infatti, sono evidenti corrispondenze tassonomiche pressoché assolute, come nel caso di *S. pyogenes* e gruppo A di Lancefield (rara eccezione è costituita da qualche stipite di *S. milleri*), di *S. agalactiae* e gruppo B, di streptococchi fecali e gruppo sierologico D, come anche dei «lattici» e gruppo sierologico N, sono però frequenti le specie streptococciche sierologicamente eterogenee.

Pur non risultando nella tab. I, un dato da segnalare riguarda gli streptococchi piogenici di gruppo A, per i quali sono oggi riconoscibili, con antisieri specifici, oltre 70 tipi in base alla diversa antigenicità della proteina M posseduta; oltre che ai fini classificativi, questa tipizzazione degli streptococchi di gruppo A è di utilità epidemiologica non trascurabile. Anche nell'ambito del gruppo B è di recente introduzione un criterio di ulteriore suddivisione nei tipi B I, B II, B III, etc.

È sembrato, infine, conveniente completare la tab. I con un sommario riferimento ai principali quadri patologici corrispondenti agli streptococchi dei vari gruppi.

Metabolismo

Gli streptococchi sono microrganismi chemio-organotrofi che vengono comunemente indicati come aerobi-anaerobi facoltativi: in realtà, incapaci come sono di sintetizzare il gruppo «eme» e perciò sprovvisti di citocromi, non hanno, da un punto di vista metabolico, il corredo idoneo per sostenere un completo attacco ossidativo del substrato, efficiente ai fini energetici; anche se alcuni di essi sono in grado di operare singole tappe ossidative, per attività catalitica di enzimi flavoproteici, su qualche substrato organico (ad es., alcuni ceppi di *S. faecium* nei riguardi del glicerolo), non si verifica, in effetti, sintesi di ATP nel corso del processo.

La vera e unica via energeticamente valida è, per essi, quella anaerobica che porta, nella degradazione dei carboidrati, all'accumulo esclusivo di ac. lattico come prodotto finale di quella fermentazione che è appunto definita «omolattica». Per tale proprietà, alcuni streptococchi cosiddetti lattici (*S. lactis*, *S. cremoris*, etc.) sono impiegati, insieme a numerosi lattobacilli metabolicamente loro affini, nella produzione di vari alimenti da parte dell'industria e in particolare da parte di quella lattierocasearia.

Ciò premesso, è comprensibile la preferenza degli streptococchi per uno sviluppo in anaerobiosi, condizione che è però indispensabile solo per alcuni di essi, cosiddetti «anaerobi» (*S. constellatus*, *S. morbillorum*, etc.), la cui stessa posizione tassonomica è piuttosto controversa, operando essi una fermentazione diversa dalla omolattica.

Tutti gli altri streptococchi sono invece in grado di svilupparsi anche in presenza di ossigeno, comportandosi, in realtà, come aerotolleranti, nonostante siano sprovvisti di catalasi, enzima contenente «eme» necessario per la scissione dei perossidi (H_2O_2, etc.), tossici prodotti, appunto, nella condizione aerobia. La spiegazione di questa tolleranza all'ossigeno può essere riportata a 2 diversi meccanismi e cioè: 1) documentata presenza di enzimi non eminici, quali le flavoproteine, che mediano l'ossidazione di eventuali accettori organici trasferendo a questi elettroni provenienti dall'H_2O_2 e distruggendo così il perossido (è questo il caso di streptococchi fecali in presenza di substrati organici quali il glicerolo, l'esitolo, etc.); 2) verosimile sintesi nelle cellule di una proteina che può combinarsi con emina esogena (ad es., di emazie animali) per formare una proteina coniugata che funziona come la catalasi. Ciò giustifica la favorevole situazione per la crescita di streptococchi piogenici e viridanti, nonché dello pneumococco, rappresentata dai terreni al sangue.

Gli streptococchi mostrano particolari esigenze nutrizionali, richiedendo disponibilità di vitamine del complesso B e di numerosi aminoacidi (a eccezione di alcuni enterococchi), che possono essere forniti dall'inclusione nei terreni di coltura di speciali peptoni e altri idrolisati proteici, estratto di lievito, siero animale, etc. Nei più diversi terreni colturali sono solitamente aggiunti carboidrati fermentabili come principale sorgente di energia.

Caratteristiche colturali e biochimiche; variazioni

Di impiego universale per la coltura degli streptococchi sono i terreni contenenti sangue di varie specie animali (di solito il 5%); il classico agar-sangue sopperisce ottimamente alle esigenze nutrizionali e metaboliche e consente inoltre l'apprezzamento diretto del tipo di emolisi. L'eventuale aggiunta di sostanze inibitrici nei riguardi di altri microrganismi (azide di sodio 0,02%, etilvioletto 0,000083%, etc.) può rappresentare utile condizione selettiva per l'isolamento di certi streptococchi da materiali polimicrobici.

La crescita degli streptococchi in terreni liquidi, quale, ad es., il Todd-Hewitt, è caratterizzata da formazione di fini aggregati visibili a occhio nudo, con tendenza a formare un sedimento, che, per agitazione, dà intorbidamento granulare e non polidisperso.

Le colonie in agar-sangue sono di solito estremamente piccole (1-2 mm), non pigmentate, poco rilevate, a margini netti, diafane. Sono note variazioni di morfologia delle colonie: quelle tipiche dei ceppi virulenti, se osservate, come di norma, a 20-24 h di coltura a 37 °C, appaiono con superficie piatta, a «vetro smerigliato», come conseguenza dell'autodigestione e collabimento della capsula per opera della ialuronidasi, enzima prodotto in tempi successivi rispetto al poli-ialuronato capsulare. Esse sono definite *matt* o *postmucoidi*, rappresentando, in effetti, il risultato di variazione delle iniziali microcolonie capsulate, lisce, osservabili nelle prime ore di crescita e definite *mucoidi*. Un terzo tipo di colonia, puntiforme anche a 24 h, lucente, liscia, corrispondente a cellule non capsulate e definita *glossy*, è tipica di ceppi avirulenti, sprovvisti come sono di proteina M.

Alcuni streptococchi possono dar luogo a colonie particolarmente grandi in presenza di saccaroso; tale insolita dimensione è da riportare all'accumulo extracellulare di glicani (levano o destrano) che vengono sintetizzati appunto a partire dal saccaroso, ma non da altri zuccheri.

La temperatura ottimale per lo sviluppo si aggira sui 37 °C per la maggior parte degli streptococchi, ma intorno ai 30 °C per i lattici e ai 40-45 °C per *S. thermophilus*. Il *range minimum-maximum* delle temperature idonee alla crescita rappresenta un utile criterio differenziale essendo, ad es., solo gli enterococchi e gli streptococchi lattici capaci di sviluppo anche alla temperatura di 10 °C e, d'altro lato, solo gli streptococchi fecali anche a quella massima di 45 °C. *S. faecium* e *S. thermophilus* crescono persino a 50 °C.

Le proprietà biochimiche degli streptococchi sono piuttosto incostanti e largamente variabili nelle diverse spe-

Digitized by Google

cie, tanto da essere di scarso valore pratico ai fini identificativi, a differenza della sostanziale importanza che esse rivestono in relazione a molti altri microrganismi.

Solo alcune proprietà biochimiche sono, in effetti, utilizzabili accanto a test di altro tipo, ben più significativi, nella differenziazione di streptococchi di gruppi diversi: tra queste è da ricordare la produzione di glicani come caratteristica importante di molti streptococchi viridanti, l'attacco dell'inulina per il riconoscimento dello pneumococco (di solito positivo) rispetto ai viridanti (negativi). Una certa utilità pratica è anche da riconoscere all'idrolisi dell'arginina, dell'esculina e dell'amido, mentre scarso significato hanno le prove di fermentazione di vari zuccheri, che sono attaccati con produzione di acido, ma non di gas.

Caratteristiche di resistenza

In riferimento ai vari agenti antimicrobici, naturali e artificiali, vi è ampia eterogeneità di comportamento tra i vari gruppi di streptococchi, essendo quello dei cosiddetti «fecali» caratterizzato da prerogative di resistenza ben più elevate.

La sopravvivenza degli streptococchi nelle colture è molto breve, tanto che queste devono essere frequentemente replicate per il mantenimento degli stipiti. Ciò è comunemente riferito all'accumulo di cataboliti e di ac. lattico, che porta il pH al disotto del valore critico di 5; sperimentalmente è infatti possibile prolungare la sopravvivenza neutralizzando il mezzo con soluzioni debolmente alcaline. La conservazione degli stipiti per lungo tempo è invece agevole a mezzo del congelamento e soprattutto della liofilizzazione.

Al di fuori dell'ospite, gli streptococchi sono in genere da definire come microrganismi a media resistenza ambientale. La sopravvivenza sugli oggetti e nella polvere per alcune settimane, come di solito riferito, è da ascrivere probabilmente a un effetto protettivo da parte dei materiali biologici inglobanti. Gli streptococchi sono facilmente inattivati dalle radiazioni U. V. e ionizzanti, come pure dai comuni disinfettanti.

Con l'eccezione degli «enterococchi», ampio è il *pattern* di sensibilità degli streptococchi a chemioterapici (sulfamidici) e antibiotici (sono, ad es., sensibili alle penicilline e all'eritromicina, mentre una certa resistenza è nota per le tetracicline).

Alcuni farmaci antimicrobici sono impiegati in laboratorio a scopo diagnostico: così, la sensibilità alla bacitracina (0.2 U. I.) caratterizza, nell'ambito degli streptococchi β-emolitici, gli stipiti di *S. pyogenes*, mentre i viridanti sono distinguibili dallo pneumococco, oltre che per la sopravvivenza in presenza del 10% di bile, anche per la resistenza all'optochina. A concentrazioni ben più elevate di bile (40%) sono invece in grado di resistere gli streptococchi fecali i quali, a differenza degli altri, crescono in presenza di NaCl al 6,5% e di blu di metilene allo 0,1% (a tale sostanza resistono pure i «lattici»). Anche queste proprietà, insieme alla capacità dei «fecali» di crescere a pH alcalino fino a 9,6 e di resistere per 30 min alla temperatura di 60 °C, vengono utilizzate ai fini tassonomici e identificativi.

Antigeni, tossine ed esoenzimi

Gli streptococchi sono dotati di numerosi antigeni costitutivi, presenti, cioè, nelle loro strutture superficiali. Tra questi è da ricordare in primo luogo il già citato antigene sulla cui specificità è fondata la classificazione sierologica di Lancefield. Di tale antigene sono oggi distinte 20 entità immunologiche, denominate con lettere maiuscole (da A a V, eccettuate I e J) come nella tab. I; non sempre un certo antigene è esclusivo di una specie streptococcica e, del resto, alcuni streptococchi ne possono essere sprovvisti: è il caso di molti «viridanti» orali.

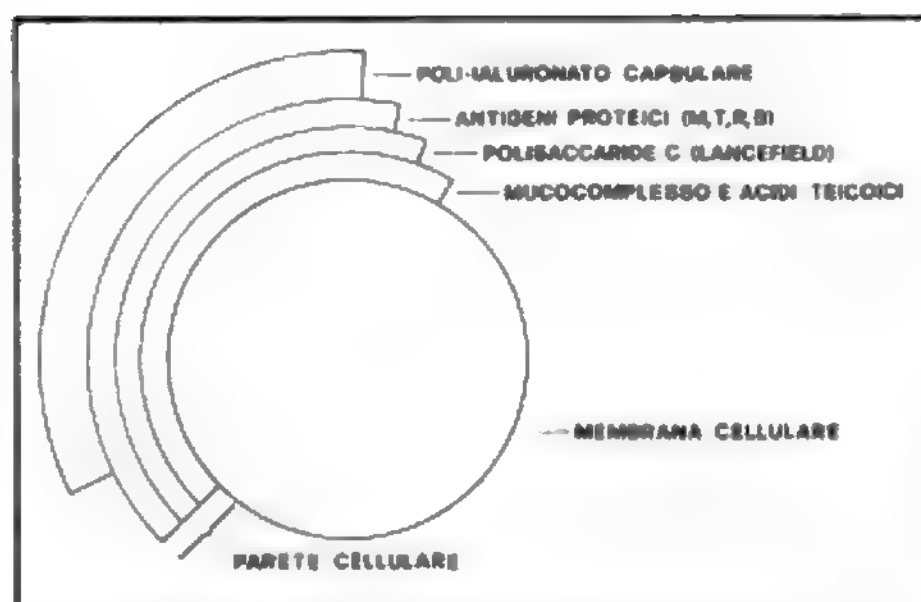



Fig. 3. Rappresentazione schematica degli strati della parete dello streptococco e localizzazione dei principali antigeni.

Tale antigene è localizzato nello strato profondo della parete (fig. 3) e può essere estratto con metodiche diverse; esso è chimicamente di natura polisaccaridica (da cui la denominazione di antigene C per carboidrato), almeno nella maggior parte dei casi, essendo rappresentato da uno scheletro di L-ramnoso, legato al mucocomplesso, e da catene laterali di esosamina che gli conferiscono la specificità. Negli streptococchi «fecali» e nei «lattici» l'antigene di gruppo, rispettivamente D e N, è invece costituito da acidi teicoici più profondamente localizzati, a ridosso della membrana.

Sono inoltre presenti nella parete cellulare, ma in posizione superficiale, vari antigeni proteici, il più importante dei quali è certamente la già citata *proteina M*, relativamente termostabile, posseduta quasi esclusivamente dagli streptococchi di gruppo A, dei quali costituisce il più noto fattore di virulenza.

Un altro antigene superficiale è la *proteina T*, presente in streptococchi di gruppi antigenici diversi, dimostrabile dopo rimozione della proteina M con tripsina e di cui sono noti almeno 25 tipi immunologici, che sembrano non essere associati alla virulenza.

Solo in determinati stipiti del gruppo A è poi conosciuta un'altra *proteina*, detta *R*, differenziata in 2 tipi antigenici (R3 e R28); inoltre, in tutti i ceppi di certi tipi M (circa il 50%), e non di altri, è presente una proteina tripsinolabile, ad attività α-lipoproteasica, definita *Opacity Factor* (OF) per la sua capacità di opacizzare il brodosiero di cavallo.

Un'ulteriore proteina di recente individuazione è l'*antigene B*, isolato da alcuni stipiti di gruppo A, che sembra ricoprire la proteina M mascherandola.

Proprietà antigeniche sono poi riconosciute anche a numerosi prodotti extracellulari elaborati dagli streptococchi, specialmente di gruppo A, *in vivo* e *in vitro*. Per molte di queste sostanze è difficile differenziare tra l'attività enzimatica e quella tossica perché esse sono ritenute intimamente interconnesse. Sono certamente da considerare come tossine le due emolisine, *streptolisina O* e *streptolisina S*, delle quali solo la prima è immunogena, oltre a essere suscettibile di variazione dalla forma ossidata a quella ridotta. La streptolisina O è una proteina

Digitized by

termolabile di p. m. intorno a 60.000 ad azione cardiotossica negli animali di laboratorio. La ricerca nel siero dei pazienti di anticorpi verso di essa (ASO) è di importante valore diagnostico (v. STREPTOLISINE).

Tre diversi tipi antigenici (A, B, C) sono poi noti per la cosiddetta *tossina eritrogenica*, responsabile del tipico esantema scarlattinoso.

Dotati di potere immunogeno sono anche vari esoenzimi, quali la *ialuronidasi* (v.; detta in passato *fattore diffusore*), la *streptochinasi* (o fibrinolisina), la *streptodornasi* (o DNAasi; v. STREPTOCHINASI E STREPTODORNASI), una proteinasi e la *NADasi* della quale sono noti la capacità di scindere la nicotinamide dall'adenindinucleotide e anche un effetto tossico come leucocidina.

Patogenicità per l'uomo e gli animali

Gli streptococchi sono responsabili di patologia multiforme nell'uomo ancor più che negli animali, in virtù delle numerose tossine e dei fattori di virulenza in loro dotazione.

Come risulta dalla tab. I, nella colonna «tropismo d'ospite e manifestazioni patologiche», numerose sono nell'uomo le entità nosologiche riferibili agli streptococchi piogenici e in particolare a quelli β-emolitici di gruppo A (v. STREPTOCOCCIE). Le localizzazioni più frequenti sono nella cavità orofaringea (angina) e in sedi a essa strettamente collegate (sinusiti, otiti, mastoiditi); è però da rilevare che, nel distretto orofaringeo, è anche frequente la condizione di «portatore» dovuta a colonizzazione senza espressione patologica. I portatori rivestono ovviamente notevole importanza come serbatoio e sorgente di infezione.

Tra le sindromi a interessamento cutaneo sono da segnalare l'erisipela (v.) e le piodermiti (v.), nonché la scarlattina (v.), malattia connessa con tossiemia sistemica conseguente ad angina. Forme sistemiche da streptococchi β-emolitici sono poi le setticemie (v.) di varia origine, tra cui la classica sepsi puerperale.

Correlate con etiologia riferibile a streptococchi di gruppo A sono alcune entità nosologiche che si conclamano dopo infezioni focali (tonsilliti, granulomi apicali, etc.) con una latenza di 1-3 settimane, per meccanismi immunologici legati a disreattività, reazioni crociate o formazione di immunocomplessi e che sono note come malattie poststreptococciche (glomerulonefrite [v. NEFROPATIE MEDICHE], febbre reumatica [v. REUMATICA MALATTIA], etc.).

Sono, infine, da annoverare come patologia emergente le forme particolarmente gravi di setticemia e di meningite da streptococchi piogenici di gruppo B (*S. agalactiae*) nel neonato, per infezione contratta durante il parto.

La modalità di contagio nelle infezioni da streptococchi piogenici è prevalentemente quella per aerodiffusione; propagazione per tale via può anche verificarsi per gli streptococchi orali, normali saprofiti, che talora, per autoinfezione in ospiti compromessi, sono in causa nel sostenere la grave sindrome della sepsi subacuta e dell'endocardite lenta (cosiddetti *streptococchi viridanti*: v. ENDOCARDITI; STREPTOCOCCIE). Una via alternativa di contagio può essere, raramente, quella alimentare, che è invece abbastanza comune per gli streptococchi fecali; questi ultimi sostengono con discreta frequenza processi a carico delle vie urinarie per autoinfezione a partenza intestinale.

Una patologia *sui generis*, caratterizzata da sepsi che si complica spesso con fatti trombotici e flebitici o con peritonite, è quella sostenuta dai cosiddetti streptococchi anaerobi ad habitat vaginale e intestinale.

Nel complesso, la patologia umana da streptococchi è in larga misura riportabile ad alcuni sierogruppi di Lancefield e in particolare a quelli A, B, C, D, F e G, nei riguardi dei quali devono essere, perciò, correntemente disponibili nei laboratori di microbiologia clinica adeguate dotazioni diagnostiche.

Negli animali, alcuni streptococchi mostrano uno spettro d'ospite altamente specifico, come, ad es., *S. equi*, che causa ascessi e linfoadeniti sottomascellari nei cavalli. Altri streptococchi presentano, invece, uno spettro d'ospite molto ampio: ad es. *S. zooepidemicus*, come pure streptococchi dei gruppi G e L, causano infezioni respiratorie e genitourinarie e altresì mastiti ed endocarditi nei bovini e in altri animali. Anche i suini risultano recettivi alle infezioni streptococciche: è nota, in questi animali, la possibilità di meningiti, meningoencefaliti e otiti da streptococchi di gruppo C (*S. equisimilis*), D, R, S, T (*S. suis*), e così pure di linfoadeniti da membri del gruppo E ed endocarditi da gruppi C, D e L. Streptococchi di questi ultimi gruppi sono stati riscontrati quali agenti di poliartrite suppurativa e di endocardite degli ovini; rare streptococcie da membri dei gruppi C, D, E, G e P sono state descritte anche nel pollame.

Circa, infine, eventuali rapporti con la malattia umana, si ritiene che la sorgente animale rivesta un ruolo di scarsa rilevanza e che sia, per lo più, in causa in infezioni a carattere professionale (in veterinari, allevatori, macellai, etc.): sono, ad es., descritte infezioni da streptococchi di gruppo R derivanti dal suino. Sono poi documentati episodi umani conseguenti a consumo di latte crudo proveniente da mucche con mastite da *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. zooepidemicus* o *S. uberis*.

Nel determinismo del fatto patologico, gli streptococchi si avvalgono, come detto, di numerosi fattori di virulenza e patogenicità. La proteina M rappresenta la principale componente per l'estrinsecazione dell'aggressività degli stipiti di *S. pyogenes*: essa è implicata, infatti, sia nella adesività dei microrganismi alle superfici epiteliali, sia nell'azione antifagocitaria. Il destrano elaborato da *S. sanguis* e *S. bovis* è ritenuto capace di agevolare l'aderenza delle cellule microbiche alla superficie delle valvole cardiache, esplicando così un ruolo importante nella genesi dell'endocardite.

Attività antifagocitaria svolgono poi il materiale capsulare e soprattutto l'enzima NADasi, identificabile in una vera e propria leucocidina.

Nella tendenza alla progressione verso i tessuti sani, caratteristica di molte infezioni streptococciche, svolgono certamente un importante ruolo gli altri esoenzimi prodotti da tali microrganismi: la DNAasi partecipa al processo attraverso la fluidificazione dei viscosi e densi accumuli nucleari dei leucociti degenerati, la fibrinolisina attraverso la demolizione dei coaguli e dei trombi del focolaio, la ialuronidasi, infine, attraverso la depolimerizzazione della sostanza fondamentale del tessuto connettivo.

Vere e proprie attività tossiche esercitano, come già detto, le streptolisine O e S e la tossina eritrogenica dei tre tipi antigenici noti.

Streptococcus pneumoniae

Si ritiene infine opportuno richiamare le principali caratteristiche della specie *S. pneumoniae* (pneumococco), entità microbica solitamente ritenuta degna di una descrizione a parte (v. DIPLOCOCCUS GENERE), sia per le peculiarità clinicoepidemiologiche della patologia a essa riferibile, sia per la sua rilevanza storica quale modello di studio che ha portato a fondamentali acquisizioni in biologia.

Sono da citare a questo proposito le esperienze di Griffith (1928) e quelle successive di Avery, MacLeod e McCarty (1944)

che permisero di individuare nel DNA il depositario delle informazioni genetiche e perciò il responsabile della trasmissione ereditaria dei caratteri (trasformazione batterica). Ancora attraverso esperimenti condotti *in vitro* da Wood su pneumococchi, posti in contatto con fagociti in differenti condizioni, fu possibile riconoscere nella capsula microbica l'effettore della virulenza e comprendere il meccanismo patogenetico della polmonite lobare che poggia sul binomio: pneumococco capsulato - presenza di liquido a livello polmonare.

Lo pneumococco è microrganismo tipicamente provvisto di capsula di natura polisaccaridica antigenicamente distinta in almeno 83 tipi (esistono stipiti non capsulati avirulenti o varianti R). Esso è simile agli altri streptococchi dal punto di vista metabolico e colturale e, sostanzialmente, anche per molte proprietà biochimiche. Morfologicamente appare spesso nella tipica disposizione a coppia di cocchi lievemente ovoidi, allineati secondo l'asse maggiore come due fiamme di candela contrapposte (o a doppia lancia, onde la denominazione *Diplococcus lanceolatus*), inglobati in un'unica matrice di materiale capsulare.

S. pneumoniae è α-emolitico e per tale proprietà si pongono problemi di accertamento diagnostico differenziale rispetto agli streptococchi viridanti; a questo proposito sono di notevole aiuto la sua già citata sensibilità all'optochina e ai sali biliari, la fermentazione dell'inulina (positiva per quasi tutti gli stipiti di pneumococco) e soprattutto il ricorso a sieri anticapsulari polivalenti e monospecifici nel test di rigonfiamento capsulare (*Quellung reaction* o *prova di Neufeld*).

Lo pneumococco mostra spiccata specificità d'ospite per l'uomo ed è riscontrabile, a mezzo di tampone, nella flora orofaringea di una notevole percentuale di soggetti sani. Esso è il classico agente della polmonite lobare (v. POLMONITI, XII, 596; 605), per il cui determinismo si avvale del concorso di fattori diversi (cardiopatie, infezioni virali respiratorie, esposizione a gas irritanti o al fumo di incendi, inalazione di liquidi [polmonite *ab ingestis*], etc.), ma tutti capaci di indurre accumulo di liquido a livello alveolare; in questa condizione, infatti, viene a essere annullata l'azione dei fagociti nei riguardi degli pneumococchi capsulati, con conseguente moltiplicazione microbica *in loco*, essudazione, accumulo di pus ed epatizzazione polmonare.

S. pneumoniae è responsabile anche di processi suppurativi a carico delle vie aeree superiori e in particolare di sinusiti, otite media, mastoidite, come pure di setticemia e di meningite purulenta.

Anche se tutti i tipi antigenici possono essere implicati nella patologia umana, in realtà questa appare prevalentemente associata ad alcuni sierotipi; a poco più di una dozzina è infatti riferibile più dell'80% della globale patologia. È anche documentata una diversa distribuzione di essi in differenti aree geografiche, come pure una prevalenza di alcuni tipi (3, 19, 23 e soprattutto 14) in soggetti in età pediatrica.

Proprio in considerazione di particolari ospiti a rischio sono in corso sperimentazioni che valorizzano l'impiego, come vaccino, di materiale capsulare corrispondente a un *pool* di sierotipi epidemiologicamente più importanti; nel 1977 fu, ad es., autorizzato negli U.S.A. un vaccino polivalente costituito dai seguenti sierotipi: 1, 2, 3, 4, 6A, 7F, 8, 9N, 12F, 14, 18C, 19F, 23F e 25, consigliato per ospiti immunodepressi, pazienti con morbo di Hodgkin, cardiopatici cronici, diabetici, nefropatici, splenectomizzati, soggetti istituzionalizzati, etc. Questa misura di immunoprofilassi attiva tiene conto della elevata letalità che caratterizza le forme pneumococciche iperattive, sempre più frequentemente sostenute da stipiti resistenti alla penicillina e ad altri antibiotici di corrente impiego.

Gli animali domestici, quali cani, gatti, polli, etc. sono relativamente resistenti all'infezione naturale, come pure scimmie, cavie e ratti che possono risultare portatori «sani»; nei bovini sono stati descritti episodi di mastite pneumococcica epizootica.

È possibile indurre gravi infezioni sperimentali, locali e poi generalizzate, a seguito di inoculazione di sospensioni pneumococciche per vie diverse (endovenosa, sottocutanea, inalatoria, intradermica). Particolarmente sensibile all'infezione intraperitoneale, anche con esigue cariche batteriche, risulta il topolino, che ha rappresentato, per la sua suscettibilità, un classico modello sperimentale.

Bibliografia

Austrian R., *Rev. Infect. Dis.*, 1981, **3**, S1.
Buchanan R. E., Gibbons N. E. eds., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1974, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Gabrielli G., Armani G., Saletti M., *Atti X Congr. Lega Int. contro il Reumatismo*, II, 1961, Minerva Medica, Torino, p. 1.
Jones D., *Composition and Differentiation of the Genus Streptococcus*, in Skinner F. A., Quesnel L. B. eds., *Streptococci*, 1978, Academic Press, London, p. 1.
Lennette E. H. ed., *Manual of Clinical Microbiology*, 1980, American Society for Microbiology, Washington.
Orefici G., *Streptococchi*, in La Placa M. ed., *Principi di microbiologia medica*, 1985, Esculapio, Bologna, p. 306.
Parker M. T., *The Pattern of Streptococcal Disease in Man*, in Skinner F. A., Quesnel L. B. eds., *Streptococci*, 1978, Academic Press, London, p. 71.
Sherman J. M., *Bacteriol. Rev.*, 1937, **1**, 3.
Whittenbury R., *Biochemical Characteristics of Streptococcus Species*, in Skinner F. A., Quesnel L. B. eds., *Streptococci*, 1978, Academic Press, London, p. 51.

GIUSEPPE ARMANI E GIUSEPPE CAROLI

STREPTOLISINE

F. *streptolysines*. - I. *streptolysins*. - T. *Streptolysinen*. - S. *estreptolisinas*.

Sono definite con tale termine due tossine ad attività emolitica, rispettivamente la O-streptolisina e la S-streptolisina, che figurano come le prime individuate tra le varie sostanze elaborate dagli streptococchi (v. STREPTOCOCCUS GENERE). Infatti, già nel 1895 Marmorek osservò che alcuni streptococchi erano capaci di lisare globuli rossi di varie specie animali in virtù di prodotti filtrabili, e intorno agli anni '30 furono distinte le due lisine, denominate da Todd come O (ossigenolabile) e S (sierosolubile).

I vari stipiti di streptococco possono diversificarsi ampiamente tra loro per la capacità di produrre queste e anche altre tossine, sicché, accanto a ceppi che liberano contestualmente le emolisine O e S, ne esistono alcuni che elaborano solo l'una o l'altra. La O-streptolisina è prodotta esclusivamente dagli streptococchi piogeni dei gruppi A, C e G di Lancefield, mentre la S è formata, oltre che da molti stipiti dei suddetti gruppi sierologici, anche da membri di altri gruppi.

Entrambe le emolisine possono essere responsabili degli aloni di emolisi α e β riscontrabili intorno alle colonie streptococciche in agar-sangue (v. STREPTOCOCCUS GENERE), anche se nell'incubazione in ambiente aerato si estrinseca soprattutto l'azione di quella stabile all'ossigeno, cioè la S, mentre l'effetto della O-streptolisina è ben valutabile nelle colture anaerobiche o per infissione profonda.

O-streptolisina

La O-streptolisina è di natura proteica ed è termolabile, venendo inattivata dall'esposizione a 56 °C per 30 min; ha p. m. 60.000-80.000 e punto isoelettrico variabile

tra pH 5,8 e 7,5, in preparazioni con diverso grado di purezza. Essa è, come detto, ossigenolabile, ma riattivabile a mezzo di sostanze riducenti quali la cisteina e l'idrosolfito sodico ($Na_2S_2O_4$), essendo sotto questo aspetto assimilabile ad altre tossine batteriche emolitiche, quali la pneumolisina, la tetanolisina e la θ-tossina di *Clostridium perfringens*, che vengono, fra l'altro, neutralizzate da siero anti-O-streptolisinico, per somiglianza antigenica.

È da notare che la O-streptolisina, pur perdendo per ossidazione la capacità emolitica, mantiene invece inalterato il proprio potere antigenico. La O-streptolisina è, d'altra parte, inattivata nella sua proprietà emolitica dall'aggiunta di colesterolo, presumibilmente per interferenza di questo con i recettori cellulari per la tossina, indentificati, appunto, nelle molecole colesteroliche di membrana. È interessante, però, il fatto che il colesterolo normalmente legato alle proteine sieriche non esercita tale inibizione, così da non compromettere la ricerca, nel siero dei pazienti, di anticorpi anti-O-streptolisinici.

La tossina è stabile se congelata, mentre viene irreversibilmente inattivata a temperatura ambiente, probabilmente per azione di proteinasi presenti nelle preparazioni non purificate. Per la sua produzione sono usati terreni liquidi tra i quali sono preferiti terreni sintetici con ottimali concentrazioni di glicoso, impiegati eventualmente in coltura continua, con progressiva neutralizzazione dei cataboliti acidi prodotti. Indifferente, allo scopo, è il ceppo streptococcico prescelto, essendo in grado i diversi tipi del gruppo A o C o G di elaborare tossina che risulta identica per caratteristiche elettroforetiche, biologiche e immunochimiche.

Vari sono i metodi utilizzati per la purificazione della O-streptolisina, quali il trattamento dei filtrati colturali o dei sovranatanti con solfato d'ammonio al 70%, e, più modernamente, la separazione su colonne di Sephadex G-100. Le preparazioni a scopo sierodiagnostico vengono messe in commercio solitamente sotto forma liofila, in flaconcini di vetro, standardizzate secondo Todd in unità emolitiche (l'Unità corrisponde alla più piccola quantità che, nel volume di 0,5 ml, emolizza completamente in 1 h, a 37 °C, 0,5 ml di sospensione al 5% di emazie di coniglio).

Molte sono le sperimentazioni condotte *in vivo* e *in vitro* sugli effetti biologici della O-streptolisina, volte soprattutto a chiarire il suo ruolo patogenetico nella malattia umana.

Somministrata per via e. v., la tossina risulta letale per vari animali di laboratorio, quali cavie, conigli e topi, con un effetto di tipo «tutto o nulla». Con dosi di 100 μg/kg il topo muore rapidamente, in preda a sintomatologia convulsiva per massiva emolisi intravasale, cui si associa un forte innalzamento dei livelli plasmatici del potassio. In animali trattati con dosi di tossina più basse e tali da determinare la morte dopo una certa latenza, sono state anche osservate alterazioni ultrastrutturali della fibrocellula muscolare cardiaca. L'azione cardiotossica della O-streptolisina è stata studiata anche *in vitro* sul cuore isolato di vari mammiferi perfuso con soluzioni contenenti la tossina: l'azione principale si attua sul ventricolo, che si blocca in stato di contrattura sistolica per alterazione irreversibile del sistema di conduzione.

Sempre *in vitro* è stata dimostrata un'azione citotossica della O-streptolisina su varie cellule, tra cui i neutrofili polimorfonucleati, i macrofagi, i megacariociti, le piastrine e anche particolari cellule microbiche, purché dotate di recettori colesterinici di membrana, quali i micoplasmi. Anche numerosi tipi di cellule di mammiferi coltivate *in vitro* vanno incontro a rapida degenerazione, con evidenti effetti su certi organuli intracellulari, come, ad es., i lisosomi. Per quanto riguarda, poi, gli eritrociti, essi vanno incontro a lisi con cinetica che risulta in rapporto alla temperatura, nel senso che la tossina si fissa ai recettori anche a 0 °C, ma l'emolisi si verifica in maniera tanto più completa e rapida quanto più la temperatura si avvicina all'*optimum* di 37 °C.

Nonostante il progredire delle conoscenze sulla O-streptolisina, si è ancora lontani da una definizione del ruolo che essa svolge nel determinismo delle lesioni locali nella malattia umana e nel condizionarne le eventuali sequele. Alcune ipotesi patogenetiche coinvolgono la tossina nell'insorgenza della malattia reumatica sia attraverso un danno diretto sui tessuti cardiaci, sia per deposizione di immunocomplessi, sia per fenomeni autoimmuni riferiti, in particolari pazienti, a reazioni crociate tra antigeni tessutali e O-streptolisina. È comunque certo che la determinazione del titolo degli anticorpi anti-O-streptolisinici (ASO) rappresenta, da tempo, un valido presidio diagnostico e un mezzo di valutazione del decorso della malattia reumatica e di altre affezioni a etiologia streptococcica (v. STREPTOCOCCIE); da parte di vari AA. si consiglia di associare a questa titolazione quella degli anticorpi verso altri antigeni streptococcici (antistreptochinasi, anti-ialuronidasi, anti-DNAasi, antileucocidina, etc.), per un'ampia panoramica sierologica che può risultare, in alcuni casi, di maggiore utilità interpretativa.

La determinazione del titolo ASO poggia sul principio che gli anticorpi sierici verso l'O-streptolisina neutralizzano l'attività emolitica della stessa sui globuli rossi di coniglio. Il test ASO si esegue ponendo in reazione un volume costante di O-streptolisina con varie diluizioni di siero scomplementato e incubando poi le miscele per 15 min a 37 °C, prima di aggiungere a ciascun tubo un volume costante di sospensione al 5% di eritrociti di coniglio. Dopo ulteriore incubazione per 45 min a 37 °C e blanda centrifugazione, il titolo anticorpale sarà espresso, in unità antistreptolisiniche, dal reciproco della più alta diluizione del siero ancora in grado di neutralizzare la tossina, impedendo la comparsa di emolisi, anche in tracce.

Come in ogni altro saggio sierologico, il risultato assume particolare affidabilità, ai fini diagnostici, quando emerga dalla comparazione di successive determinazioni; un titolo ASO che risulti aumentato dopo 4-6 settimane è indicativo di infezione streptococcica in atto o recente, mentre il suo decremento è espressione del superamento dell'infezione oppure significativo di un'evoluzione favorevole delle sequele.

Il ricorso a successive titolazioni è di particolare aiuto quando un primo risultato sia di difficile interpretazione, rientrando nel *range* di quelli ritenuti ai limiti della norma (da 100 a 250 unità ASO).

S-streptolisina

La S-streptolisina appare oggi sicuramente identificabile in quel prodotto scoperto da Todd nel 1928, ossigenoresistente e con azione emolitica, la cui comparsa nelle brodocolture di streptococchi diversi veniva stimolata dall'aggiunta di siero animale. Lo stesso termine di S-streptolisina è infatti in rapporto con la sua estraibilità dalle cellule batteriche a mezzo di siero, anche se successivamente varie altre sostanze sono risultate efficaci a questo scopo, quali l'albumina, l'RNA di lievito, alcuni oligo- e polinucleotidi sintetici, la lecitovitellina, le lipoproteine e sostanze tensioattive quali i *tweens*. Con i suddetti induttori vengono estratte, in realtà, diverse s. simili tra loro, ma differenti per caratteri chimicofisici e per suscettibilità a vari inibitori, forse in rapporto a differenze tra gli induttori stessi, che hanno anche funzione di *carrier*. Il frammento ad attività emolitica legato ai vari *carriers*

sembra essere un peptide di 28-32 aminoacidi, con basso peso molecolare e privo di antigenicità.

La S-streptolisina è sensibile all'azione degli acidi e al calore e deve pertanto essere conservata a basse temperature. Essa viene demolita da enzimi proteolitici, quali la papaina e la ficina, a seconda della sua associazione con differenti sostanze.

È da tener presente, d'altra parte, il fatto che i vari trattamenti di estrazione non solubilizzano alcune s. streptococciche, pur sempre stabili all'ossigeno, che restano legate, invece, alle cellule batteriche (*cell-bound haemolysin*) o del tutto all'interno di esse come la cosiddetta *intracellular haemolysin*, estraibile solo per disintegrazione cellulare con ultrasuoni (sonicazione). L'*intracellular haemolysin* è, a differenza delle altre, dotata di potere antigene. A queste ultime lisine sembra attribuibile l'azione leucocidica, riferita finora alla NADasi streptococcica, sulle cellule che abbiano fagocitato streptococchi di gruppo A.

La S-streptolisina, nelle sue forme solubili, provoca vari effetti sistemici e locali negli animali. Per iniezione e. v. è responsabile della rapida morte del topo e del coniglio, con evidente emolisi intravasale; per somministrazione intraperitoneale induce inoltre, nel topo, necrosi dei tubuli renali. Per ripetute iniezioni nelle articolazioni del coniglio essa evoca iperplasia sinoviale, infiltrazione leucocitaria, necrosi fibrinoide e artrite e, a seguito di somministrazione i. m., induce inoltre miositi.

Come la O-streptolisina, essa esercita azione su numerose cellule *in vitro* quali leucociti, piastrine e cellule tumorali, riconoscendo per recettori determinati fosfolipidi di membrana; non agisce sulle cellule procariotiche integre, mentre lisa le forme deficitarie della parete cellulare. La sua azione nella lisi degli eritrociti è meno rapida rispetto a quella della O-streptolisina. È da segnalare ancora che, del tutto recentemente, la S-streptolisina è stata imputata di deprimere marcatamente le funzioni immunitarie del topo per azione sui linfociti T.

Poco o niente si conosce, infine, a proposito di specifici ruoli patogenetici della S-streptolisina nel corso di infezioni da streptococchi nell'uomo.

Bibliografia

Gabrielli G., Armani G., Saletti M., *Atti X Congr. Lega Int. contro il reumatismo*, II, 1961, Minerva Medica, Torino, p. 1.
Ginsburg I., *Streptolysin S*, in Montie T. C., Kadis S., Ajl S. J. eds., *Microbial Toxins*, III, 1970, Academic Press, New York, p. 99.
Halbert S. P., *Streptolysin O*, in Montie T. C., Kadis S., Ajl S. J. eds., *Microbial Toxins*, III, 1970, Academic Press, New York, p. 69.
Hryniewicz W., Roszkowski W. *et al.*, *Zentralbl. Bakteriol. Hyg. (A)*, 1986, **261**, 454.
Merucci P., Vella L., Cacciapuoti B., *Prog. Immunobiol. Standard.*, 1964, **1**, 127.
Todd E. W., *J. Pathol. Bacteriol.*, 1938, **47**, 423.
Wilson G. S., Miles A. A., Parker M. T. eds., *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*, II, 1983, 7 ed., Arnold, London.

GIUSEPPE ARMANI

STREPTOMICINA

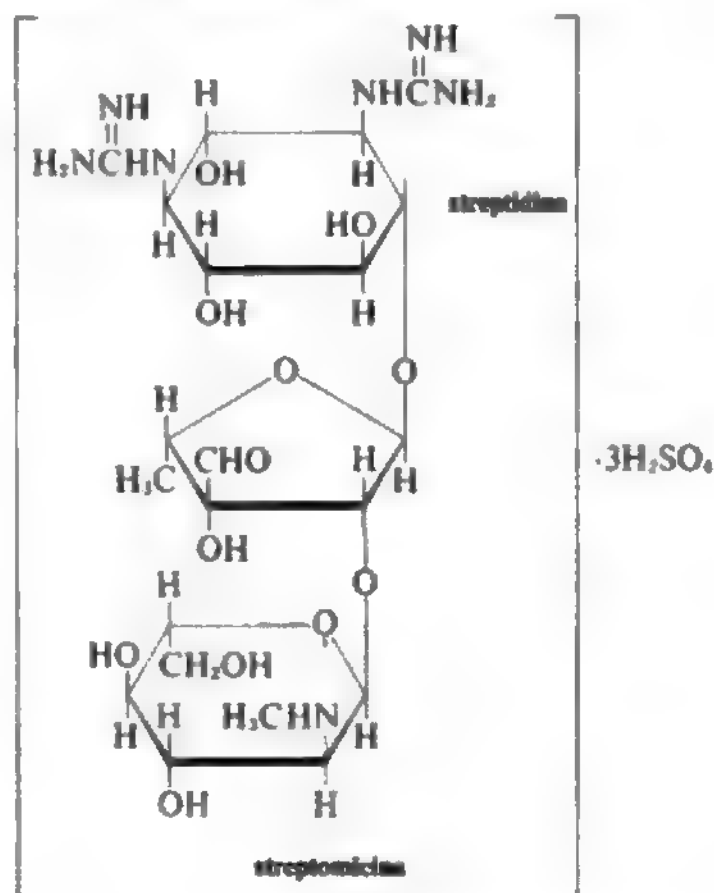
F. *streptomycine*. - I. *streptomycin*. - T. *Streptomycin*. - S. *estreptomicina*.

SOMMARIO

Caratteristiche chimiche, meccanismo e spettro d'azione

La streptomicina è il primo composto appartenente alla classe degli antibiotici aminoglicosidici reso disponibile per un impiego terapeutico. Scoperta da Waksman e coll. nel 1943, in colture di un ceppo di *Streptomyces griseus*, nell'ambito di un intenso programma di ricerca volto a identificare antibiotici che risultassero attivi, a differenza della penicillina, anche sui germi gramnegativi, questo composto è risultato essere il capostipite di una classe di antibiotici che ancor oggi risulta indispensabile nella terapia di molte infezioni. La s. presenta una struttura chimica caratterizzata da due aminozuccheri legati a un esoso centrale con un legame glicosidico. L'esoso (o amminociclitolo) è, nel caso della s., la streptidina. La forma farmaceutica è disponibile come s. solfato.

streptidina

$\cdot 3H_2SO_4$

streptomicina

L'analogo strutturale della s., la *diidrostreptomicina*, a causa della sua elevata tossicità non trova più applicazioni terapeutiche.

Al pari degli altri aminoglicosidi, la s. risulta usualmente battericida nella sua azione, e, sebbene l'esatto meccanismo d'azione non sia ancora completamente delucidato, esso sembra esplicarsi principalmente attraverso un'inibizione della sintesi proteica. Nei batteri suscettibili, il farmaco, superata la parete cellulare, si legherebbe in modo irreversibile alle subunità ribosomali 30S interferendo così con la proteosintesi batterica. Detta unità ribosomale consiste di 21 proteine e 1 singola molecola di RNA 16S. L'alterazione di almeno 3 di dette proteine è in grado di modificare profondamente l'attività della s. nei confronti di alcuni batteri. Ad es., la semplice sostituzione di un aminoacido (asparagina → lisina) a livello della posizione 42 di una di tali proteine ribosomali S12 fa sì che la s. non possa legarsi alla subunità ribosomale e renda il batterio un mutante totalmente resistente al farmaco. Alcune di queste alterazioni possono indurre, invece, una dipendenza del batterio dall'antibiotico, cioè il microrganismo richiede, per sopravvivere, la presenza della s. Il significato clinico di tale fenomeno è però sconosciuto.

La conoscenza dei possibili meccanismi di resistenza, oltre quello sopra riferito, risulta essenziale per comprendere lo spettro di azione antibatterico della s. Essi

Digitized by Google

consistono in un'inattivazione enzimatica del farmaco (acquisita tramite plasmidi) o in un'impermeabilità (naturale e forse anche acquisita tramite plasmidi) della parete batterica all'antibiotico.

La s. risulta attiva nei confronti di numerosi batteri, ma il suo impiego risulta oggi ristretto a pochi patogeni, data la disponibilità di aminoglicosidi che risultano comparativamente più attivi. I patogeni verso i quali ancor oggi la s. risulta impiegata utilmente sono: *Brucella*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Francisella tularensis*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia pestis*, *Haemophylus ducreyi*, *Pseudomonas mallei*, *Spirillum minor*, *Mycobacterium tuberculosis* e altri micobatteri atipici (*bovis*, *marinum*, *leprae*). Risulta inoltre attiva nei confronti degli streptococchi viridanti e di alcuni enterococchi.

Biodisponibilità e farmacocinetica

Le caratteristiche cinetiche della s. sono simili a quelle degli altri aminoglicosidi. Non assorbita dal tratto gastrointestinale, la s. risulta bene assorbibile dopo somministrazione per via i. m.: alla dose iniziale di 1 g, in adulti con normale funzionalità renale, dà un picco plasmatico entro 1-2 h di circa 25-50 μg/ml. Legata per il 35% alle proteine sieriche presenta un'emivita plasmatica di circa 2-3 h che aumenta in modo rilevante in presenza di insufficienza renale. Viene eliminata quasi esclusivamente per via renale. Diffonde ampiamente nei tessuti, inclusi le caverne tubercolari e i tessuti caseosi, ma non passa la barriera ematoliquorale.

Indicazioni terapeutiche

Il suo impiego terapeutico risulta oggi assai più limitato che per il passato, essendo disponibili alternative terapeutiche ed essendo diventate più frequenti le resistenze al farmaco, specie per alcuni tipi di patogeno (ad es., enterococco). Detti ceppi resistenti risultano spesso sensibili agli altri aminoglicosidi. Ancor oggi, comunque, sono identificabili settori di vitale impiego della s., e precisamente:

a) nel trattamento antitubercolare; pur esistendo farmaci e schemi terapeutici alternativi, essa rimane estremamente utile, sempre in terapia combinata, specie nei primi mesi di terapia, dopodiché viene, in genere, continuato il trattamento con farmaci somministrabili *per os*;

b) nella terapia della brucellosi, in associazione alla tetraciclina, specie nei casi più gravi o nelle recidive;

c) nell'endocardite da enterococco; in associazione all'ampicillina, anche se, data la sempre più frequente comparsa di enterococchi resistenti alla s., questa viene oggi spesso sostituita dalla gentamicina o altro aminoglicoside;

d) nell'endocardite da streptococchi viridanti; in associazione alla penicillina G o ampicillina, anche se la superiore efficacia della terapia combinata, rispetto all'impiego del solo β-lattamico, non è stata dimostrata in modo convincente;

e) nel trattamento di affezioni più rare, perlomeno nella situazione epidemiologica dei paesi ad alto sviluppo industriale, quali: tularemia, morva, granuloma inguinale, cancroide.

Effetti indesiderati

Lo spettro degli *effetti indesiderati* attribuibili alla s. è analogo a quello degli altri aminoglicosidi, con una maggiore incidenza, però, degli effetti tossici a livello vestibolare e cocleare più che di quelli renali. L'*ototossicità* si manifesta usualmente con vertigini, nistagmo, atassia e, meno frequentemente, tinnito e perdita dell'udito; la *nefrotossicità* con un incremento dell'azotemia e della creatininemia. Più rari sono gli effetti tossici a carico del sistema nervoso, che si manifestano con cefalea, tremori, neuriti periferiche, encefalopatia. La frequente manipolazione del farmaco (infermieri) può condurre a fenomeni di sensibilizzazione.

La prevenzione degli effetti tossici si basa su una corretta posologia e via di somministrazione, nonché sull'accurato controllo clinico del paziente.

Posologia

La dose deve essere calcolata in funzione del peso ideale (15 mg/kg/*die* in un adulto normale) e della funzionalità renale (ridurre la posologia nei pazienti anziani e con funzione renale anche modicamente compromessa) mentre la durata del trattamento non deve superare le 4-6 settimane. Ove la somministrazione del farmaco debba essere proseguita per un periodo più lungo (come, ad es., nella tbc) si deve adottare una posologia bisettimanale (25 mg/kg 2 volte la settimana). Il farmaco non va somministrato per e. v. e, ove sia possibile, è bene controllare i livelli plasmatici, aggiustando di conseguenza la dose.

In genere i valori di picco dovrebbero essere attorno ai 25 μg/ml (comunque non superiori ai 50 μg/ml) e quelli di valle non dovrebbero superare i 5 μg/ml. Tale monitoraggio risulta indispensabile se la s. è usata in pazienti con ridotta funzionalità renale. Attenzione andrà posta, infine, onde evitare potenziali interazioni con farmaci ugualmente nefro-ototossici (v. sotto).

Più specificatamente, nei pazienti con funzione renale normale, si procederà secondo le seguenti modalità di somministrazione (via i. m.) e dosi.

Tubercolosi: uso sempre combinato con altri farmaci antitubercolari (terapia protratta). Adulti: 15 mg/kg/*die*, in unica somministrazione (dose massima 1 g/*die*), oppure 25 mg/kg 2 volte la settimana; negli anziani ridurre la dose di 1/3; bambini: 20-40 mg/kg/*die*.

Brucellosi: nei casi gravi, uso sempre combinato con tetraciclina (terapia di 2-3 settimane). Adulti: 2 g/*die*, suddivisi in 2 somministrazioni; bambini: 20-40 mg/kg/*die*, suddivisi in 2 somministrazioni.

Endocarditi enterococciche, da ceppi sensibili: uso sempre combinato con penicillina G (terapia di 2-3 settimane). Adulti: 1 g/*die*, suddiviso in 2 somministrazioni; bambini: 20-40 mg/kg/*die*, suddivisi in 2 somministrazioni.

Per le altre infezioni la s. è somministrata alla dose di 2-4 g/*die* secondo schemi specifici. La via di somministrazione orale, per le ragioni sopraddette, non è consigliata.

Nei pazienti con funzione renale compromessa la posologia va ridotta in rapporto alla clearance della creatinina.

Interazioni di importanza clinica

Positive: possibile sinergismo, nei confronti di specifici germi, con tetracicline (brucelle), penicilline (enterococchi), farmaci antitubercolari (*M. tuberculosis*).

Negative: possibili effetti additivi con farmaci nefro- e ototossici; va evitata perciò, ove possibile, la somministrazione contemporanea, o in stretta successione, di farmaci quali: cefaloridina, cefalotina, anfotericina B, colistina, polimixina B, vancomicina, metossiflurano, cisplatino, furosemide, ac. etacrinico, mannitolo o urea. Ugualmente, per evitare un potenziamento della loro azione di blocco, specie in pazienti con affezioni neuromuscolari, va evitato l'uso di farmaci bloccanti neuromuscolari. Esiste un'incompatibilità *in vitro* tra antibiotici

Digitized by Google

betalattamici e aminoglicosidi: essi non vanno mai mescolati nello stesso liquido di infusione.

Bibliografia

Sande M. A., Mandell G. L., *The Aminoglycosides*, in Goodman Gilman A., Goodman L. *et al.* eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York, p. 1150.
Sande M. A., Scheld M., *Ann. Intern. Med.*, 1980, **92**, 390.
Streptomycin, in McEvoy G. K., McQuarrie G. M. eds., *Drug Information, 1986*, American Society of Hospital Pharmacists, p. 64.
Streptomycin, in *AMA Drug Evaluation*, 1983, 5 ed., American Medical Association, Chicago, p. 1700.
Waksman S. A., *Science*, 1953, **118**, 259.

ALBANO DEL FAVERO

STREPTOMYCES GENERE

Generalità

Il genere *Streptomyces* (Waksman e Henrici, 1943) è di gran lunga il più vasto genere della famiglia *Streptomycetaceae*, appartenente all'ordine *Actinomycetales*. Gli streptomiceti sono uno dei più abbondanti gruppi batterici nel suolo, e il caratteristico odore di terra bagnata deriva da sostanze volatili formate da questi microrganismi.

Dopo il 1940 gli streptomiceti hanno acquistato una grande importanza economica per la loro capacità di produrre antibiotici di interesse clinico, appartenenti alle classi delle streptomicine, attinomicine, tetracicline e macrolidi. Conseguentemente il gruppo è divenuto oggetto di vaste ricerche sotto gli aspetti sistematico, genetico e fermentativo. Centinaia di nuove specie sono state classificate, talvolta su basi alquanto discutibili.

Attualmente al g. *S.* vengono attribuite più di 400 specie e poco meno di 50 sottospecie. Specie tipo: *S. albus*.

Morfologia

Gli streptomiceti sono i batteri a morfologia più complessa. Le loro cellule filamentose (ife) sono di tipo cenocitico e hanno il calibro di cellule batteriche (diametro 0,5-2,0 μm). Si sviluppano su terreni di coltura solidi in organizzazioni che presentano l'aspetto di piccole colonie fungine. Esse consistono in un *micelio basale* costituito da un fitto intreccio di ife sottili e ramificate che penetrano nell'agar. Su questo si erigono ife aeree, di calibro maggiore, differenti nel colore dal micelio del substrato. Il colore del micelio aereo, bianco, grigio, giallo, rosso, blu, verde o violetto, è un carattere di primaria importanza sistematica. All'estremità delle ife aeree si formano le spore, o *conidiospore*, per segmentazione prossimale dell'estremità dell'ifa, così che le spore basali sono le più giovani. A maturazione, le conidiospore si distaccano facilmente dalle ife sporofore e sono disperse nell'atmosfera dalle correnti d'aria. Le ife sporofore possono assumere varie organizzazioni, sulle quali anche si basa la sistematica del gruppo.

Il sottogruppo *Rectus Flexibilis* (RF) ha spore in catene diritte o flessuose; il sottogruppo *Spira* (S) ha catene spiraliformi. Le conidiospore possono avere forme e strutture di superficie diverse nelle varie specie, fornendo un ulteriore criterio sistematico. Possono essere tonde o allungate, lisce, verrucose, spinose o ciliate.

Fisiologia

Il g. *S.* si distingue da tutti gli altri batteri per la presenza dell'isomero levogiro dell'ac. diaminopimelico, costituente dello strato mureinico della parete cellulare.

Tutti gli streptomiceti sono strettamente aerobici e presentano semplicissime richieste nutrizionali. Utilizzano una vasta gamma di composti carboniosi (glicoso, xiloso, arabinoso, ramnoso, fruttoso, galattoso, raffinoso, mannitolo, inositolo, saccaroso), fornendo un buon criterio per la classificazione. Alcuni di essi attaccano la gomma, molti producono enzimi proteolitici e particolari idrolasi capaci di lisare la parete di altri batteri. Per la maggior parte sono mesofili e crescono ottimalmente dai 25 ai 35 °C. Producono e secernono una grande quantità di metaboliti secondari, tra i quali particolarmente notevoli sono una vasta gamma di pigmenti e di prodotti antibiotici, attivi contro batteri, funghi, alghe, virus, protozoi e contro tumori (tab. I).

TAB. I. PRINCIPALI ANTIBIOTICI PRODOTTI DA SPECIE DEL GENERE *STREPTOMYCES*

Antibiotico	Specie produttrice	Anno di scoperta
Streptomicina	*S. griseus*	1943
Cloramfenicolo	*S. venezuelae*	1947
Clorotetraciclina (Aureomicina)	*S. aureofaciens*	1948
Tetracicline	*S. aureofaciens*	1953
Neomicina	*S. fradiae*	1949
Ossitetraciclina (Terramicina)	*S. rimosus*	1950
Eritromicina	*S. erythraeus*	1952
Novobiocina	*S. niveus*	1956

Genetica

Fenomeni di ricombinazione genetica sono stati scoperti nel g. *S.* a partire dal 1955. Essi hanno permesso un'analisi della struttura genetica e del processo di fecondazione. Gli streptomiceti hanno un singolo cromosoma circolare (come gli altri batteri) e si coniugano formando zigoti incompleti (merozigoti), che vanno incontro a numerose divisioni prima di generare prodotti aploidi ricombinanti. Si riconoscono vari tipi sessuali: donatori e recipienti. È diffuso anche il processo di eterocariosi Gli streptomiceti possono recare numerosi tipi di virus (attinofagi) e di plasmidi, con i quali è stato possibile, dopo gli anni '70, compiere interessanti studi di ingegneria genetica. Geni di g. *S.* sono stati «montati» su plasmidi e virus, clonati, trasferiti in altre specie dello stesso genere e anche di generi diversi, quale *Escherichia coli*. Dopo l'isolamento dei primi streptomiceti produttori di antibiotici, sono stati sviluppati vasti programmi di miglioramento genetico in molte specie, essenzialmente basati sulla selezione successiva di ceppi mutanti sopravvissuti a trattamenti mutagenici. Le rese in antibiotico di molti ceppi, anche in seguito a miglioramenti nei terreni colturali e nelle caratteristiche dei fermentatori, sono state elevate di decine o centinaia di volte.

V. anche: ACTINOMICETI.

Bibliografia

Buchanan E. E., Gibbons N. E., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1974, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Hopwood D. A. *et al.*, *Trends Biotechn.*, 1983, **1**, 42.
Lechevalier H. A., Lechevalier M. P., *Annu. Rev. Microbiol.*, 1966, **21**, 71.
Sermonti G., *Genetics of Antibiotic-Producing Microrganisms*, 1969, Wiley, London.
Waksman S. D., *The Actinomycetes. A Summary of Current Knowledge*, 1967, Ronald, New York.

GIUSEPPE SERMONTI

Digitized

STRESS

SOMMARIO

La risposta di stress

La scoperta della reazione di stress è avvenuta per caso, come talvolta è avvenuto per altre importanti scoperte scientifiche, ma è stata l'intuizione di Hans Selye a renderla una delle idee più rivoluzionarie della medicina degli ultimi 50 anni. Nel 1936 Selye, allora alla ricerca di un nuovo ormone sessuale, notò che gli animali da esperimento reagivano, di fronte a *noxae* di varia natura, con una comune reazione difensiva caratterizzata essenzialmente da un'attivazione dell'asse ipofisi-corticosurrene, e con modificazioni tessutali da quest'ultima dipendenti (ipotrofia del timo e delle ghiandole linfatiche, ipertrofia del corticosurrene, ulcere emorragiche gastriche).

Selye chiamò questa reazione *sindrome generale di adattamento*, e definì lo s. come «*una reazione aspecifica dell'organismo a ogni richiesta operata su di esso*». Selye fece anche notare come lo s. fosse essenzialmente una reazione utile e finalizzata alla sopravvivenza dell'individuo, che poteva tuttavia divenire fonte di malattia nel caso che fosse sollecitata per troppo tempo e con eccessiva intensità.

La portata rivoluzionaria delle idee di Selye era già contenuta in queste essenziali formulazioni. Anzitutto, veniva postulata la possibilità di un'*etiopatogenesi aspecifica* per molte malattie somatiche apparentemente di origine diversa, aprendo quindi la prospettiva a una *terapia aspecifica* di tali malattie. In secondo luogo, veniva posto l'accento più sulla reazione dell'organismo che non sulla causa di tale reazione. Infine, veniva sottolineato come il medesimo tipo di reazione biologica fosse al tempo stesso necessario alla vita e potenzialmente fonte di patologia e di morte.

Mancava tuttavia, alla formulazione di Selye, la spiegazione di come stimoli di varia natura potessero indurre, nell'organismo biologico, la medesima reazione adattativa.

Mason, negli anni '60, osservò che la reazione di s. descritta da Selye, era in realtà caratterizzata da uno schema di attivazione multiormonale complesso e che essa era costantemente indotta, sia nell'uomo che nell'animale, da una sollecitazione emozionale mediata dal sistema limbico e innescata a livello corticale. L'*attivazione emozionale diviene così il mediatore comune e costante della reazione di s.* e appare strettamente correlata alle modificazioni biologiche che caratterizzano quest'ultima. La condizione di attivazione emozionale, d'altra parte, induce anche modificazioni comportamentali con specifiche finalità adattative e difensive. In condizioni di opportuna stimolazione, dunque, si attivano nell'organismo vivente dotato di sistema limbico programmi biologico-comportamentali tra loro coordinati destinati ad adattare l'individuo al suo ambiente.

Le modificazioni biologiche, soprattutto di tipo ormonale, che avvengono nello s. sono destinate a fornire il supporto metabolico all'azione, a sua volta finalizzata ad allontanare lo stimolo stressante con programmi comportamentali di attacco o fuga.

In questa prospettiva, la capacità di attivare prontamente ed efficacemente la reazione di s. migliora le capacità di sopravvivenza dell'individuo e può essere in effetti considerata come il prodotto finale di una lunga catena evolutiva che giunge fino ai mammiferi e all'uomo.

D'altra parte, la possibilità di attivare prontamente la reazione di s. richiede la capacità di disattivare altrettanto velocemente il sistema non appena lo stimolo stressante venga allontanato. L'efficacia adattativa dello s. è infatti legata alle sue caratteristiche dinamiche, e non alla sua staticità o persistenza nel tempo.

La sequenza *stimolo stressante-attivazione emozionale-s. (biologico e comportamentale)-allontanamento dello stimolo-disattivazione* può dunque essere vista come un costituente essenziale della vita degli organismi superiori. Come tale, non solo potenzia al massimo le capacità di difesa nei confronti delle minacce esterne, ma va considerata come condizione essenziale per un adeguato funzionamento dell'organismo nel suo duplice aspetto comportamentale e biologico.

Non sono dunque la mancanza di stimoli stressanti e la ridotta attivazione della reazione di s. a essere base del corretto funzionamento dell'organismo, ma, al contrario, lo sono la pronta e frequente attivazione dello s. e la rapida disattivazione del sistema.

Se lo stimolo non può essere allontanato, si ha un'attivazione persistente dei sistemi biologici. Questa condizione è conosciuta come *s. cronico* e rappresenta una situazione di rischio psicosomatico. Lo s. cronico, infatti, induce modificazioni metaboliche e funzionali persistenti che possono essere viste come *precursori di malattia*. Inoltre, l'attivazione cronica del sistema endocrino e neurovegetativo nello s. cronico condiziona anche la reattività del sistema immunitario.

Stress e adattamento

La reazione di s., nella classica formulazione di Selye, e nella sua più attuale concezione unitaria di tipo emozionale, è dunque un fondamentale meccanismo di adattamento destinato ad assicurare la *sopravvivenza del singolo individuo* di fronte a stimoli minacciosi.

L'ampia letteratura sperimentale esistente sull'argomento ha dimostrato come varie categorie di stimoli fisici, interazionali e psicosociali siano in grado di indurre nell'uomo la reazione di s. quando vengano direttamente o indirettamente percepiti come minacciosi per la vita o per l'incolumità fisica e individuale.

Sul piano somatico, la reazione di s. si manifesta con una attivazione psicoendocrina complessa, con modificazioni di stato del sistema nervoso vegetativo, e con alterazioni secondarie a livello dei vari organi.

Nello s., si verificano variazioni in aumento dei livelli di catecolamine periferiche, attivazione degli assi ipotalamo-ipofisi-corticosurrene, ipotalamo-ipofisi-GH e ipotalamo-ipofisi-tiroide, con il chiaro significato finalistico di preparare l'individuo all'azione. Anche le modificazioni secondarie a livello metabolico, quali l'aumento della glicemia e degli acidi grassi circolanti, assumono il medesimo significato di «pronto intervento metabolico» per sostenere l'azione comportamentale difensiva.

Sul piano comportamentale, l'animale reagisce con comportamenti di attacco o fuga, conseguenza dell'attivazione del S.N.C. e del sistema muscoloscheletrico, che si accompagnano alla reazione biologica dello s.

Comportamento e fisiologia dell'organismo appaiono dunque sincronicamente attivati per far fronte nel modo più efficace al pericolo imminente, e la sopravvivenza dell'individuo è garantita dall'armonico integrarsi e svolgersi dei due programmi di attivazione dello s.

Nello s. umano, la natura quasi esclusivamente psicosociale degli stimoli minaccianti, l'esistenza di stimoli con caratteristiche di minaccia simbolica, ma soprattutto la difficoltà di allontanare lo stimolo stressante con comportamenti di attacco o fuga producono spesso una dissociazione tra reazione somatica e reazione comportamentale, con conseguenze di interesse psicopatologico e psicosomatico.

Stress e riproduzione

Il programma psicobiologico di sopravvivenza individuale non appare tuttavia associato in modo univoco alla reazione di s. Un'attenta osservazione del comportamento animale e umano mostra che esiste un'ampia categoria di stimoli, non associati alla sopravvivenza individuale, che inducono la reazione di s. Questi stimoli appaiono caratteristici di un programma psicobiologico legato alla *sopravvivenza della specie*.

Stimoli di carattere sessuale, stimoli associati a particolari fasi della vita riproduttiva, come la gravidanza, il parto o l'allattamento e, soprattutto, stimoli correlati alla cura e alla protezione della prole nel periodo immediatamente successivo alla nascita sono suscettibili di indurre la reazione di s. con caratteristiche simili a quelle legate alla sopravvivenza individuale.

Ciò fa ritenere che, accanto a un programma emozionale finalizzato alla sopravvivenza individuale, esista un secondo programma emozionale, anch'esso geneticamente determinato, finalizzato a garantire le funzioni riproduttive e, quindi, la sopravvivenza della specie. Questo programma è stato definito come *programma di emozionalità riproduttiva*.

Questo programma si svolge secondo vie comportamentali specifiche (attività sessuale, modificazioni comportamentali durante la gravidanza e il parto, comportamenti di protezione della prole), e con vie di attivazione psicoendocrina che sono in parte comuni alla reazione di s. individuale e in parte specifiche. Così, durante il rapporto sessuale, si osservano aumenti delle catecolamine periferiche e degli ormoni della corteccia surrenale, ma, contrariamente alla reazione di s. individuale, nella quale l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi appare inibito, si rileva un aumento dell'LH e del testosterone, con chiaro significato finalistico e adattativo.

Analogamente, durante il parto, accanto all'attivazione della midollare e della corteccia del surrene, si rilevano modificazioni caratteristiche dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, non presenti nella reazione di s. individuale, ma necessarie per la protezione del prodotto del concepimento.

Il programma di emozionalità riproduttiva si svolge così, in parte, attraverso vie biologicocomportamentali aspecifiche comuni a quelle dello s. individuale, in parte attraverso vie biologicocomportamentali strettamente specifiche e finalizzate alla riproduzione.

Il significato finalistico e adattativo del programma di emozionalità riproduttiva è identico a quello del programma di emozionalità individuale, si svolge secondo schemi di attivazione e di disattivazione analoghi a quest'ultimo, e presenta i medesimi correlati sul piano psicosomatico. La sequenza *stimolo riproduttivo-s. biologico e comportamentale-neutralizzazione dello stimolo-disattivazione del programma riproduttivo* appare dunque essere la seconda costituente essenziale dell'organismo vivente negli organismi superiori.

È da attendersi che il mancato svolgersi di questa sequenza psicosomatica fondamentale, o la dissociazione artificiale, indotta da fattori intrapsichici o psicosociali, tra le sue componenti somatiche e comportamentali, conducano a disturbi di interesse psicopatologico o psicosomatico di varia natura. Ancora una volta, nell'uomo, fattori derivanti dall'apprendimento o determinanti psicosociali possono impedire il regolare svolgersi della reazione di s. riproduttivo in una qualunque delle sue varie fasi, rendendolo più vulnerabile a disturbi della sfera psicoriproduttiva.

Stress ed eventi di separazione-perdita

La reazione di s. può tuttavia essere indotta da un terzo gruppo di stimoli, non rapportabili né alla sopravvivenza dell'individuo né a quella della specie in senso stretto, ma indirettamente correlabili a entrambe. Questa categoria di stimoli è correlata alla *sopravvivenza del gruppo*.

Non vi è dubbio che la capacità di stabilire rapporti di coppia e di gruppo (considerando la diade come una situazione elementare di gruppo) aumenta, negli animali superiori, la capacità di sopravvivenza sia a livello di individuo che a livello di specie. La coppia agisce funzionalmente proteggendo la prole e integrando la finalità riproduttiva con quella della sopravvivenza individuale. Il gruppo, con la sua gerarchizzazione e specializzazione funzionale, protegge sia la coppia che l'individuo moltiplicandone le possibilità di sopravvivenza. Anche i rapporti parentali, in questa prospettiva, acquistano un significato protettivo nei confronti del piccolo assicurandone la sopravvivenza attraverso il significato adattativo della diade parentale.

La sopravvivenza del gruppo è dunque fondamentale per proteggere l'individuo e la specie e appare strettamente condizionata da programmi biologicocomportamentali in parte geneticamente determinati e in parte appresi.

Si può dunque formulare l'esistenza di un'*emozionalità di gruppo*, che può essere attivata da stimoli specifici, suscettibile di indurre una reazione biologicocomportamentale di s. in parte analoga a quella dell'emozionalità individuale, in parte specifica. I comportamenti, normali o devianti, così come le conseguenze psicosomatiche, legati ai fenomeni di attaccamento e perdita possono dunque essere interpretati come espressione della terza sfera emozionale: l'emozionalità di gruppo.

È dimostrato che la perdita e il lutto sono in grado di indurre un'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene con caratteristiche simili a quelle dello s. individuale.

Sono note, d'altra parte, le dimostrate conseguenze, sul piano psicosomatico, dell'esperienza del lutto, con aumento sia della mortalità che della morbilità per alterazione del substrato biologico indotta dallo s. da rottura del rapporto diadico.

V. anche: ADATTAMENTO, SINDROME GENERALE DI (I, 443); PSICOSOMATICA MEDICINA (XII, 1886).

Bibliografia

Goldberger L., Breznitz S. eds., *Handbook of Stress*, 1982, Free Press, New York.
Gunderson E. K. E., Rahe R. H. eds., *Life Stress and Illness*, 1974, Thomas, Springfield.
Levi L. ed., *Society, Stress and Disease*, voll. 1, 2, 3, 4, 1974-1981, Oxford Univ. Press, New York.
Pancheri P., *Stress, emozioni e malattia*, 1983, 2 ed., Mondadori EST, Milano.
Pancheri P. ed., *Trattato di medicina psicosomatica*, 1984, USES, Firenze.
Selye H., *The Stress of Life*, 1974, Lippincott, Philadelphia.
Weiner H., *Psychobiology of Human Disease*, 1977, Elsevier, New York.

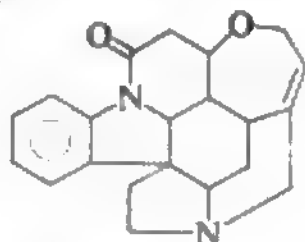
PAOLO PANCHERI

Digitized b

STRICNINA

F. *strychnine*. - I. *strychnine*. - T. *Strychnin*. - S. *estricnina*.

La stricnina è il principale alcaloide presente nella *nux vomica*, seme di un albero originario dell'India, lo *Strychnos nuxvomica*. Nella noce vomica si trova, oltre alla s., un alcaloide molto simile, ma molto meno attivo farmacologicamente, la *brucina*.

La s. ha p. m. di 334,4 e la seguente formula di struttura ($C_{21}H_{22}N_2O_2$):

La s. produce l'eccitazione di tutte le porzioni del S.N.C. Tale effetto, però, non risulta dalla diretta eccitazione sinaptica, ma dall'aumento del livello dell'eccitabilità neuronale per blocco selettivo dell'inibizione. Di conseguenza, l'attività neuronale di base viene aumentata e stimoli sensitivi producono effetti riflessi esagerati.

La s. è un potente convulsivante e la convulsione, nella maggior parte degli animali da laboratorio, è caratterizzata da un'estensione tonica del corpo e di tutti gli arti. L'estensione tonica è preceduta e seguita, durante la fase di depressione postictale, da contrazioni fasiche simmetriche degli estensori che possono essere originate da qualsiasi stimolo sensitivo. Tipiche convulsioni da s. si verificano anche negli animali spinali, per cui gli effetti della s. sono spesso riferiti a un *locus* d'azione spinale (convulsione spinale). In effetti, altre porzioni del S.N.C. sono completamente eccitate da dosi che, nell'animale spinale, producono le caratteristiche manifestazioni motorie. La convulsione tonica estensoria riflette l'azione della s. come riduttore dell'inibizione, piuttosto che la risposta caratteristica del midollo spinale a una droga convulsivante. Infatti, le convulsioni negli animali spinali prodotte da farmaci che eccitano direttamente i neuroni sono asimmetriche e scoordinate, al contrario del modello osservato con la s. Il bulbo è influenzato dalla s. a dosaggi che producono ipereccitabilità in tutto il S.N.C., ma la s. non stimola selettivamente il bulbo, per cui non può essere usata terapeuticamente come analettico respiratorio. Le dosi convulsivanti di s. non hanno azione diretta sulla muscolatura scheletrica, ma l'aumento del tono muscolare è dovuto all'azione del farmaco sul S.N.C. Se il farmaco è somministrato a dosi sopraconvulsivanti si osserva un'azione curarizzante sulla giunzione neuromuscolare.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione della s., questa sostanza antagonizza l'azione della glicina, che è il trasmettitore postsinaptico inibitorio predominante a livello di motoneuroni e interneuroni nel midollo spinale. Studi a livello recettoriale indicano che la s. si lega ai recettori postsinaptici della glicina con un'affinità maggiore rispetto a quest'ultima, mentre è improbabile che interferisca anche con i recettori presinaptici della glicina poiché ha affinità trascurabile per i meccanismi di *uptake* neuronale presinaptico della glicina stessa. Inoltre, sembra che s. e glicina si leghino a distinti siti dello stesso recettore e probabilmente interagiscano allostericamente. La natura di questi siti di legame è poco chiara, ma si può ipotizzare che il legame della s. sia associato in qualche modo con il meccanismo di conduttanza ionica del cloro del recettore della glicina. Anche la tossina tetanica blocca l'inibizione postsinaptica, ma agisce impedendo la liberazione di glicina dagli interneuroni inibitori.

La s. è prontamente assorbita dal tratto gastroenterico e dalle sedi di iniezione parenterale. Il S.N.C. non contiene una concentrazione di farmaco più elevata rispetto agli altri organi. La s. è rapidamente metabolizzata principalmente a opera degli enzimi microsomali del fegato. Circa il 20% dell'alcaloide si ritrova nelle urine.

La noce vomica fu introdotta in Germania nel XVI sec. come veleno per i ratti e per gli animali parassiti. Il suo uso come pesticida dura ed è causa di avvelenamenti accidentali da s. specialmente nei bambini. La dose orale letale per l'adulto varia da circa 50 a 100 mg, ma anche 30 mg sono risultati letali, mentre i bambini possono soccombere con soli 15 mg.

Il primo sintomo d'intossicazione è la rigidità del viso e dei muscoli del collo, quindi diviene evidente un'aumentata eccitabilità dei riflessi. Alcuni stimoli sensitivi possono produrre una violenta risposta motoria che, nei primi stadi, consiste in una coordinata contrazione degli estensori e negli stadi successivi può consistere in una completa convulsione tetanica. In questa convulsione il corpo è arcuato in iperestensione (opistotono). Tutti i muscoli volontari sono completamente contratti. La respirazione cessa per la contrazione spastica del diaframma e dei muscoli toracici e addominali. Episodi convulsivi, la cui frequenza e intensità sono aumentate dalla stimolazione sensitiva, possono verificarsi ripetutamente intervallati da periodi di depressione. La morte sopravviene per paralisi bulbare dovuta principalmente all'ipossia conseguente ai periodi di insufficiente respirazione. Nei primi stadi il paziente è cosciente e percepisce tutti gli stimoli. Se non si interviene, la morte si verifica dalla 2ª alla 5ª convulsione completa, ma anche la 1ª, se intensa, può essere fatale.

Nel trattamento dell'intossicazione da s., il farmaco migliore è il diazepam (10 mg e. v. negli adulti e dosi inferiori nei bambini), che inibisce la convulsione senza potenziare la depressione postictale come può accadere, invece, con i barbiturici o altri depressori non selettivi del S.N.C. Tutte le forme di stimolazione sensitiva devono essere ridotte al minimo. Se con la fine delle convulsioni non si è ristabilita un'adeguata ventilazione respiratoria, sono necessarie l'intubazione e la respirazione assistita. Dopo che le convulsioni sono state poste sotto controllo, un efficace metodo per ridurre l'assorbimento di s. è l'uso di carbone attivo, tintura di iodio (1:250 in acqua), soluzione di ac. tannico (2 × 100 o in forma di tè forte) o permanganato di potassio (1:5000) nella lavanda gastrica.

La s. non ha un valore terapeutico dimostrato. Tuttavia, risultati di esperimenti preliminari sembrano indicare che un giudizioso trattamento con s. può modificare il deterioramento neurologico in alcuni bambini con iperglicinemia non chetosica, un raro disordine metabolico dovuto a difetto del sistema enzimatico che interviene nel catabolismo della glicina e che è caratterizzato da concentrazioni molto elevate di glicina nel cervello e nel liquido cerebrospinale (v. IPERGLICINEMIA).

Bibliografia

Adamson R. H., Fouts J. R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1959, **127**, 87.
Arneson D. *et al.*, *Pediatrics*, 1979, **63**, 369.
Goodman e Gilman, *Le basi farmacologiche della terapia*, 1983 (ed. ital. sulla 6 ed. americana), Grasso, Bologna.
Hardin J. A., Griggs R. C., *Lancet*, 1971, **2**, 372.
Muller E., Snyder S. H., *Brain Res.*, 1978, **147**, 107.
Young A. B., Snyder S. H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1973, **70**, 2832.
Young A. B., Snyder S. H., *Mol. Pharmacol.*, 1974, **10**, 790.
Young A. B., Snyder S. H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1974, **71**, 4002.

LAURA MELE

STRIE ATROFICHE

Sin.: *striae cutis distensae*; *maculae distensae*; atrofodermia striata; macule atrofiche lineari; smagliature. - F. *vergétures*. - I. *linear skin atrophies*. - T. *falsche Narben*. - S. *estrias atróficas*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Atrofie lineari del derma, ben delimitate, ricoperte da epidermide pieghettata. Appartengono al gruppo delle atrofie cutanee (v.) primitive.

Si possono osservare in molti soggetti sul tronco e alle radici degli arti. Sono presenti in entrambi i sessi, più spesso in quello femminile, specie nel corso della gravidanza. Possono comparire a qualsiasi età, con frequenza maggiore a partire dall'adolescenza.

Etiopatogenesi

Vari fattori possono essere chiamati in causa nella genesi delle strie atrofiche.

La *gravidanza* è indubbiamente un fattore assai importante (sono colpite dal 50 al 90% delle donne incinte, soprattutto primipare). Generalmente le s. a. compaiono a partire dal VI mese, spesso associandosi a varici e a iperlassità articolare: tutte espressioni di interessamento generalizzato del connettivo. La localizzazione principale è l'addome, assai più raramente le mammelle (1 caso su 5). Anche la *pubertà* è assai frequentemente occasione di comparsa di s. a. Sono colpite, per circa il 25% le femmine, per il 10% i maschi, indipendentemente dalla loro mole corporea. Sono interessate prevalentemente la faccia interna delle cosce e le regioni lombosacrali.

L'*ipercorticosurrenalismo*, primitivo o secondario determina assai spesso la formazione di s. a. purpuriche, di colorito vinoso, larghe, a distribuzione periferica, senza alcun rapporto con il quadro di obesità presentato dai soggetti colpiti dalla malattia. I *corticosteroidi esogeni*, se somministrati per via generale per lungo tempo e a dosi elevate, possono causare s. a. purpuriche dello stesso tipo, dello stesso aspetto morfologico e di distribuzione analoga a quelle riscontrabili nella malattia di Cushing. Frequentemente si osservano, inoltre, s. a. conseguenti all'applicazione topica ripetuta e prolungata di preparati steroidei (fig. 1), specie nei distretti ove la cute è più sottile (regioni inguinocrurali, addominali, etc.) o dove le condizioni anatomiche (pliche inguinali e sottomammarie) favoriscono effetti analoghi a quelli della medicazione occlusiva. Questo tipo particolare di medicazione, infatti, specie se praticato con acetonide di triamcinolone negli adolescenti, o comunque nei soggetti a cute sottile, è causa di vistose smagliature cutanee che appaiono esclusivamente nei distretti trattati e che possono attenuarsi con il cessare delle applicazioni.

La *distensione dei tessuti*, comunque provocata, può indubbiamente causare la formazione di s. a., sia che si tratti di una distensione progressiva generale (obesità) o locale (asciti, tumori endoaddominali, ernie, etc.), sia che si tratti di una distensione brusca e improvvisa (traumi, contrazioni muscolari, etc.), sia infine che si tratti di distensioni piccole e ripetute (s. a. lombari nei contadini, negli sportivi, etc.). Da precisare in proposito che lo scroto, per la sua intrinseca struttura anatomica, non presenta mai smagliature, neppure a seguito di distensioni notevolissime (come ad es., nel caso delle varie forme di elefantiasi).

Infine si accompagnano alla comparsa di s. a. numerose *malattie infettive* (febbre tifoide, dissenteria bacillare, tbc, difterite, meningite cerebrospinale), come pure i dimagrimenti rapidi e gli stati cachettici (nei prigionieri di guerra, nei deportati, etc.).

In sintesi, nel complesso determinismo delle s. a. sembrano intervenire vari fattori, fra cui universalmente ammessi sono quelli di natura meccanica ed endocrina. Il ruolo dei *fattori meccanici*, benché evidente, è forse meno decisivo di quanto possa sembrare. Basti pensare a quei casi di notevole distensione addominale o anche di multiple gravidanze senza comparsa di alcuna smagliatura o, viceversa, alle già menzionate s. a. in corso di stati cachettici. Quanto ai *fattori endocrini*, è indubbio che un'iperattività della corteccia surrenalica e, in particolare, una iperincrezione di ormoni glicoattivi (ovvero un'eccessiva somministrazione dei loro equivalenti esogeni) costituisce una costante nei casi di maggiore evidenza e intensità delle s. a., rappresentando anzi uno dei pochi elementi comuni a condizioni favorenti, altrimenti assai diverse fra loro, come la sindrome di Cushing primitiva o secondaria, la pubertà, la gravidanza, l'obesità, la cachessia, il cortisonismo iatrogeno. Purtuttavia, l'intimo meccanismo con cui i corticosteroidi glicoattivi favoriscono la formazione delle s. a. non è ancora chiaro; né appaiono accertate le ragioni della particolare distribuzione topografica delle s. a.

Attualmente l'interesse dei ricercatori è rivolto alle possibilità sperimentali offerte dalla tecnica di coltura dei fibroblasti, che probabilmente potrà contribuire a una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici delle *striae distensae*.

Fig. 1. Vistose s. a. purpuriche in paziente psoriasico trattato, a lungo, per via topica e generale, con corticosteroidi (triamcinolone).

Aspetti clinici

Lineari o fusiformi, nettamente circoscritte, quasi sempre multiple e simmetriche, le s. a. compaiono per lo più subdolamente, senza sintomi soggettivi, ed evolvono tipicamente in 2 fasi:

1) una *fase infiammatoria, pseudoipertrofica*, in cui la lesione si presenta come una rilevatezza papulosa, a banda, di forma assai varia, rettilinea, curvilinea, ondulante, a S, a zig-zag o a circolo, di colorito roseo o rosso o purpurico, in alcuni casi accompagnata da una lieve sensazione di tensione o da un saltuario prurito, sintomi per lo più trascurati o poco avvertiti dai pazienti;

Digitized by Google

2) una *fase cicatriziale*, in cui le lesioni evolvono verso il loro aspetto definitivo: al centro di ogni smagliatura inizia un'atrofia che si estende centrifugamente, creando così una depressione mediana. Nel periodo di stato, quindi, le s. a. si presentano come pieghe diritte e parallele, larghe da qualche millimetro a 1 cm, lunghe diversi centimetri (fino a 10-15), nette, depresse, ricoperte da un'epidermide liscia e sottile o, più spesso, arricciata e pieghettata, di colorito bianco-grigiastro (*striae albae*), più raramente brunastro. Sulle s. a. l'epidermide è alopecica e non vi è secrezione sebacea né sudorale.

Le s. a. sono parallele fra loro e perpendicolari al senso di tensione della cute e alle linee di clivaggio del derma. Sono quindi per lo più verticali od oblique su fianchi, braccia e cosce, trasversali sulla regione lombosacrale e alle radici degli arti, radiate sul seno in direzione dell'areola, e concentriche attorno all'ombelico. Una volta stabilitesi, si comportano come cicatrici indelebili che possono assai raramente attenuarsi, ma mai scomparire completamente. Non vanno incontro ad alcuna complicanza evolutiva ma sono da considerarsi un danno estetico permanente.

La *diagnosi* delle s. a. è facile e immediata. Si differenziano agevolmente dalle cicatrici lineari, che sono di consistenza maggiore e sempre secondarie a un trauma facilmente rilevabile nell'anamnesi; dalla sclerodermia lineare, che presenta bande larghe, lisce, di aspetto cereo e di consistenza nettamente aumentata; dalla *white spot disease*, che è caratterizzata da piccole chiazze sclerodermiche disseminate sulle parti alte del tronco; dall'anetodermia di Jadassohn, che presenta elementi tondeggianti e salienti; dalle atrofie cicatriziali secondarie ad altre dermopatie (morfea leprosa, tuberculidi atrofizzanti, strie rotonde sifilitiche, etc.), che non sono però mai parallele e allungate come le s. a.

Istologia patologica

L'epidermide è assottigliata, talvolta iperpigmentata, ma mai alterata. Dapprima le fibre elastiche appaiono stirate longitudinalmente, tese, sottili e pallide, poco o affatto interrotte, circondate da una leggera infiltrazione a sede perivascolare. L'assottigliamento e la separazione delle fibre elastiche sono, in questa fase, gli elementi più caratteristici (aspetto di «fili di una corda»).

Nelle lesioni di più lunga data anche le fibre collagene appaiono alterate: sono lasse, orizzontalizzate, deformate, disunite e disordinate, talvolta interrotte. Nel derma reticolare (medio e profondo) le fibre elastiche sono pressoché completamente scomparse («grandi spazi senza fibre»). Persistono solo rare fibre orceinofile, sottili, parallele, mentre alla periferia della lesione si osservano fibre elastiche rotte, corte, aggrovigliate con aspetto «a grani di riso» o di piccole catenelle. Nel derma superficiale, invece, le fibre elastiche appaiono più abbondanti della norma, l'infiltrato cellulare è modesto e senza caratteri infiammatori. Le ghiandole sudoripare e sebacee ed i follicoli piliferi sono molto rari o assenti.

Terapia

In caso di obesità o di gravidanza è possibile un trattamento preventivo essenzialmente basato su un regime dietetico ipocalorico e iposodico, su un'appropriata attività fisica e sull'eventuale adozione di cinture o corsetti addominali.

Quando le s. a. sono instaurate, non vi è alcun trattamento terapeutico capace di riparare le fibre elastiche danneggiate e interrotte. In caso di smagliature larghe e poco numerose, si può ricorrere alla chirurgia plastica.

Bibliografia

Chernosky M. E., Knox J. M., *Arch. Dermatol.*, 1964, **90**, 15.
Gautrey J. P., Guincamp M. *et al.*, *J. Agrégés*, 1980, **13**, 464.
Küstner O., *Virchows Arch. Pathol. Anat.*, 1867, **67**, 210.
Maquart F., Randoux A., Borel J. P., *Rev. Fr. Endocrinol. Clin.*, 1979, **20**, 17.
Mercadal-Peyri J., Sans Mascaro J., Martin-Gasso C., *Les maladies du tissu élastique cutané*, in *12° Congr. Assoc. Dermatol. Syphil. Langue Fr.*, 1968, Masson, Paris.
Moretti G., Rebora A., *Striae distensae*, in *Int. Symp.*, Siena 1976.
Saarni H., Hopsu-Havu V. K., *Br. J. Dermatol.*, 1976, **95**, 566.
Thiers H., Moulin G., Larive M., *Ann. Dermatol. Syphil.*, 1969, **96**, 29.
Troisier E., Ménétrier P., *Ann. Gynécol.*, 1889, **31**, 206.
Vilanova X., Pinol Aguadé J., in *Les maladies du tissu élastique cutané*, in *12° Congr. Assoc. Dermatol. Syphil. Langue Fr.*, 1968, Masson, Paris.

LUIGI VALENZANO

STROBOSCOPIA

F. *stroboscopie*. - I. *stroboscopy*. - T. *Stroboskopie*. - S. *estroboscopia*.

La stroboscopia è un metodo di indagine che permette di osservare un fenomeno periodico in una fase stabilita. Tale osservazione è resa possibile facendo giungere all'occhio, con intervalli fissi e inferiori a 1/5 di secondo, l'immagine del fenomeno in esame. Si ottiene così, per effetto della persistenza dell'immagine sulla retina, una percezione del fenomeno come se esso fosse fermo o in movimento rallentato.

Per ottenere un'immagine stroboscopica si utilizzano sostanzialmente due metodi: quello di intercettare intermittentemente l'immagine prima che giunga all'occhio con mezzi meccanici, oppure quello di rendere intermittente la sorgente luminosa che illumina il fenomeno. Il primo sistema, che si avvale di dischi ruotanti con delle fessure distribuite in modo uniforme lungo una corona circolare, è attualmente scarsamente usato. Il secondo sistema si avvale di uno strumento, detto *stroboscopio*, che è essenzialmente costituito da una sorgente luminosa ad alta intensità, accesa e spenta a frequenza stabilita e regolabile da un oscillatore elettronico. L'immagine stroboscopica di un fenomeno periodico con frequenza f si ottiene quando la frequenza di osservazione f_0 è un sottomultiplo di f, vale a dire $f_0 = f/c$ dove c è un numero intero. Il fenomeno, qualora f e f_0 differiscano di poco, viene invece osservato a una frequenza apparente $f_a = f_0 - f$, circostanza che permette lo studio di fenomeni veloci rallentandoli di molto.

Per ottenere una buona osservazione stroboscopica occorre che la frequenza di osservazione sia elevata e che i singoli istanti di osservazione, vale a dire la durata dei lampi, siano brevi in rapporto all'intervallo fra un istante di osservazione e il successivo.

Gli stroboscopi moderni permettono di ottenere frequenze dell'ordine di 150.000 lampi al secondo, una durata di 0,5 μsec e un'intensità di 15 milioni di candele.

Lo stroboscopio può anche essere usato come lampeggiatore in fotografia per analizzare fenomeni non periodici. In questo caso è comunque più esatto parlare di cronofotografia, che presenta più immagini sullo stesso fotogramma riprese a intervalli uguali, o di fotografia ultrarapida, dove si ha una sola immagine presa in un istante brevissimo.

Un'interessante applicazione della s. in biomedicina è appunto quella della cronofotografia per l'analisi del movimento umano. In tal caso, usando lo stroboscopio come lampeggiatore multiplo ed essendo la durata di ogni singolo lampo brevissima, l'immagine del movimento viene fissata sulla lastra fotografica in posizioni successive a intervalli uguali determinati dalla frequenza dello stroboscopio.

Digitized by Google

Analizzando quindi le immagini fotografiche si possono ricavare le traiettorie di alcuni punti caratteristici del corpo umano, evidenziati mediante opportuni *markers*, e poiché è noto l'intervallo di tempo tra un'immagine e la successiva, ottenerne anche l'equazione cinematica.

La stroboscopia nell'indagine laringoscopica. – Un'altra applicazione della s. in medicina è quella che ci permette di osservare in laringoscopia le vibrazioni delle corde vocali. Queste vibrano (a seconda dell'altezza del suono emesso) a frequenze variabili fra 64 e 1360 Hz. Illuminando in qualche modo la laringe per mezzo di uno stroboscopio e variando opportunamente la frequenza di emissione dei lampi, si può osservare comodamente lo svolgersi di un'intera vibrazione.

Esaminando in queste condizioni, ad es. un soggetto che emetta un do (frequenza di 128 Hz), e proiettando con lo stroboscopio sulla laringe 128 lampi al secondo, ogni lampo troverà la corda nella stessa posizione che occupava quando essa fu illuminata dal lampo precedente con il risultato che si osserveranno le corde vocali apparentemente immobili.

Se invece faremo cadere sulla corda vocale 127 lampi al secondo essa apparirà a ogni successiva illuminazione in una posizione leggermente spostata rispetto a quella precedente: in un secondo vedremo quindi la corda compiere un ciclo completo perfettamente identico a ognuno di quei 128 che essa esegue in realtà nel corso di un secondo.

Tale moto vibratorio estremamente rallentato potrà poi essere studiato comodamente e minutamente. Facendo variare la frequenza dei lampi emessi dallo stroboscopio la vibrazione della corda sarà osservata a una frequenza apparente sempre maggiore finché la corda sarà vista vibrare in modo sempre più sfumato fino ad apparire ferma in adduzione come è dato osservarla, durante l'emissione sonora, mediante la comune laringoscopia.

Dal punto di vista della fisiologia della vibrazione delle corde vocali l'indagine stroboscopica ha permesso di fissare le seguenti caratteristiche: 1) la forma della vibrazione; 2) la frequenza della vibrazione; 3) l'ampiezza della vibrazione; 4) la chiusura della glottide; e naturalmente anche lo studio di tutte le loro alterazioni patologiche.

V. anche: LARINGOSCOPIA.

Bibliografia

Halbedl G., *Grundlagen der Technik der Kehlkopf-Stroboskopie*, in *Handbuch der medicalen Elektronik*, II, 1964, VEB Technik, Berlin.
Pascher W., Johannsen H. S., *HNO (Berlin)*, 1975, **23**, 84.
Schönhärl E., *Die Stroboskopie in der praktischen Laryngologie*, 1960, Thieme, Stuttgart.
Seidner W., Wendler J., Halbedl G., *Folia Phoniat.*, 1972, **24**, 81.
Tarnaud J., *Stroboscopie du larynx*, 1937, Maloine, Paris, *bibl.*
Wendler J., *Folia Phoniat.*, 1967, **19**, 73.

GIORGIO PALUDETTI

STROFANTINA: V. STROFANTO; DIGITALOIDI (V, 234); CUORE (IV, 1875).

STROFANTO

F. *strophantus*. - I. *strophantus*. - T. *Strophantus*. - S. *estrofanto*.

SOMMARIO

Generalità

Si conoscono oltre 40 specie di strofanto, arbusti sarmentosi dell'Africa tropicale, appartenenti alla famiglia delle Apocinacee. Nella F.U. italiana VI ed. sono descritti i semi dello *Strophantus hispidus* D.C. e *S. kombé* Oliver; in quelle inglese (1953) e americana (XV ed.) i semi dello *S. gratus* e il legno della *Acocanthera schimperi*; in quella francese (1937), sia lo *S. gratus* che lo *S. kombé* e lo *S. hispidus*; in quella spagnola (VIII ed.) lo *S. kombé* e lo *S. hispidus*; in quella tedesca (VI ed.) lo *S. gratus*.

Farmacognosia

Il frutto, costituito da due follicoli legnosi, duri, fusiformi, contiene una notevole quantità di semi. È colto a maturità, aperto e i semi sono sottoposti a essiccamento. Questi sono della grandezza di un chicco di orzo, oblungo-lanceolati, compressi, ottusamente carenati nella faccia più convessa, lunghi 12-20 mm, larghi 3-5 mm, di colore grigio o grigio-verdiccio (*S. kombé*) o bruniccio (*S. hispidus*), coperti di peli brevi, fini, fitti, sdraiati, fragili. L'odore è nullo, il sapore è amarissimo.

Il contenuto in glicosidi oscilla intorno all'1,5-3,5%. I principi attivi non sono localizzati solo nei semi; è noto, infatti, che nel legno di una apocinacea, l'*Acocanthera ouabaio*, è presente un glicoside identico a quello dei semi di *S. gratus*. È proprio dal succo estratto dalla *Acocanthera ouabaio*, che Arnaud isolò per primo nel 1888 il glicoside in forma cristallina cui dette il nome di ouabaina. Due anni dopo Frazer realizzò la cristallizzazione della K-strofantina.

Costituzione chimica

I glicosidi dello s. possiedono, come quelli della digitale (v.) lanata e purpurea, un anello lattonico a 5 elementi in corrispondenza del C_{17} del ciclopentanoperidrofenantrene (v. DIGITALOIDI). La catena glicidica in C_3, il tipo e la posizione di altri gruppi secondari determinano la differenza fra la ouabaina e i glicosidi dello *S. hispidus* e dello *S. kombé*. Più precisamente la ouabaina è costituita dall'aglicone ouabagenina e da una molecola di ramnoso. La ouabagenina differisce dalla digitossigenina per un $—CH_2OH$ e un ossidrile in C_1 e C_5. Nello *S. hispidus* e nello *S. kombé* è presente un precursore, il K-strofantoside, costituito dall'aglicone strofantidina e da una catena glicidica rappresentata da 2 molecole di glicoso e 1 di cimaroso. Per distacco successivo di una o di entrambe le molecole di glicoso, si ottiene la K-strofantina e quindi la cimarina. La strofantidina differisce dalla digitossigenina per un gruppo aldeidico in C_{10} e un ossidrile in C_5 (Fieser e Fieser).

Farmacologia

L'assorbimento per via orale è irregolare e incompleto; la latenza d'azione è di soli 5-10 min e la durata è dell'ordine di 8-12 h quando viene somministrata per via parenterale. Già dopo 1/2 h dall'iniezione e.v. di una dose terapeutica è raggiunto il massimo dell'azione inotropa positiva. L'effetto farmacologico si estingue completamente entro 24-48 h. Sia la K-strofantina che la ouabaina hanno scarsa tendenza a contrarre legami con le albumine plasmatiche.

L'azione fondamentale dello s. è rappresentata dall'aumento dell'energia di contrazione del miocardio; tale effetto è dosedipendente ed è presente sia nel cuore sano che nel cuore emodinamicamente insufficiente, sebbene solo in quest'ultima condizione esso si estrinseca in variazioni apprezzabili dei parametri emodinamici. I meccanismi biologici con cui lo s. esercita la suddetta azione farmacologica non sono legati, per le concentrazioni terapeutiche, a un'azione diretta sulle proteine contrattili o sui meccanismi di ricombinazione di queste. Il loro esatto meccanismo d'azione non è ancora stato chiarito, ma sicuramente determina un aumento non elettrogenico di un *pool* di calcio cellulare essenziale per l'accoppiamento eccitocontrattile (Langer). Secondo alcuni AA. questo

aumento sarebbe conseguente alla proprietà dello s. di legarsi alla $Na^{+}K^{+}$ATPasi e di inibirla (Akera e Brody). Tale enzima delle membrane cellulari è necessario per mantenere le differenze di concentrazione di Na^{+} e K^{+} esistenti fra l'interno e l'esterno della cellula; il suo blocco, quindi, determina un graduale aumento del sodio intracellulare e una corrispondente diminuzione del K^{+} intracellulare.

L'aumento della concentrazione intracellulare di sodio comporta un aumento dell'influsso netto del Ca-ione mediante l'attivazione di un meccanismo di scambio del sodio intracellulare con il calcio (Langer). A questo probabilmente fa seguito un aumento progressivo del *pool* labile di calcio necessario per l'accoppiamento eccitocontrattile. Le azioni dello s. nel sistema cardiovascolare derivano non solo dall'effetto inotropo positivo, ma anche da interazioni con il sistema nervoso autonomo e con la muscolatura liscia dei vasi. Lo s. determina una riduzione della frequenza cardiaca di entità modesta nel cuore normale per attivazione del nervo vago; tale effetto è più marcato nel cuore scompensato dove, oltre all'effetto vagale, interviene anche un riaggiustamento dei parametri emodinamici alterati in corso di scompenso. Lo s. inoltre, rallenta la conduzione atrioventricolare.

I fattori più importanti per la funzione cardiaca sono: precarico, postcarico, frequenza e contrattilità; quest'ultima è regolata da fattori intrinseci ed estrinseci. Il precarico è determinato, nel sistema circolatorio integro, dalle alterazioni del calibro delle vene che regolano il volume di sangue presente nei ventricoli durante la telediastole. I rapporti fra la prestazione meccanica cardiaca e il circolo periferico sono regolati secondo la ben nota legge di Maestrini-Starling, per la quale a un aumento del precarico corrisponde, entro determinati limiti, un miglioramento della prestazione ventricolare. Quanto affermato è valido per il cuore sano, mentre nel cuore emodinamicamente insufficiente il miglioramento della prestazione ventricolare corrispondente all'aumento del precarico è molto più limitato. Così il quadro caratteristico della risposta allo s. nell'insufficienza cardiaca trova essenzialmente la sua giustificazione nell'effetto inotropo positivo. Infatti l'aumento della gittata, la diminuzione della pressione venosa e del volume cardiaco, l'aumento della diuresi e la regressione degli edemi sono l'espressione complessa di un miglioramento generale della funzionalità miocardica che avviene anche per l'attenuazione dei meccanismi di compenso sostenuti in gran parte da riflessi simpatergici (Mason). L'inotropismo positivo determinato dallo s. comporta un incremento del consumo di ossigeno a livello delle fibrocellule miocardiche, ma questo effetto è compensato dalla diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione intraventricolare, fattori che di per sé provocano un aumento delle richieste di ossigeno.

Indicazioni terapeutiche e dosi

Il particolare profilo di azione (minima latenza, breve durata) definisce le indicazioni elettive dei glicosidi dello s.: essi rappresentano infatti il rimedio di scelta nel trattamento delle forme acute di scompenso cardiocircolatorio, quali la dispnea parossistica notturna, le crisi di asma cardiaco, l'edema polmonare acuto. Dato il variabile assorbimento per via gastrointestinale, l'unica via razionale di somministrazione è quella e.v. Le dosi oscillano fra gli 0,25 e gli 0,50 mg sia di ouabaina che di K-strofantina cristallizzata, ripetibili fino a 2-3 volte nelle 24 h.

Fra le farmacopee straniere sia quella britannica che quella statunitense non prevedono preparazioni di s. per uso orale, per le ragioni dette in precedenza. Nel trattamento ambulatoriale, infatti, si ricorre normalmente alla somministrazione orale di lanatoside C o digossina, assorbiti in maggior misura e con più costanza. Il farmaco viene eliminato prevalentemente per via renale e il tempo di dimezzamento plasmatico è di 14-18 h.

Tossicità

Lo s., come gli altri glicosidi digitalici, ha un basso indice terapeutico che comporta la frequente comparsa di effetti collaterali e il pericolo della tossicità da sovradosaggio. La relativamente rapida eliminazione dello s. rende difficile la comparsa di effetti tossici per accumulo. Errori di dosaggio, particolari condizioni cliniche e intossicazioni volontarie o accidentali possono comunque determinare un quadro acuto di avvelenamento, caratterizzato da sintomi a carico dell'apparato gastroenterico, del sistema cardiocircolatorio e del S.N.C.

I sintomi gastroenterici sono caratterizzati da nausea, vomito di origine centrale, anoressia, diarrea e dolori addominali, mentre a carico del S.N.C. si hanno cefalee, nevralgie in sede trigeminale e facciale, disturbi della visione (xantopsie), delirio, allucinazione, confusione mentale, raramente convulsioni. I sintomi più gravi sono però quelli a carico dell'apparato cardiocircolatorio: infatti, ogni tipo di aritmia atriale o ventricolare può essere visto in corso di intossicazione da s. Particolarmente tipici sono il bigeminismo ventricolare, extrasistoli ventricolari multifocali, tachicardia ventricolare e i disturbi della conduzione atrioventricolare fino a un blocco completo (Doberty e Kane). Tali manifestazioni sono ascrivibili ad alterazione dei processi bioelettrici che compaiono prima nel tessuto di conduzione e più tardivamente nel rimanente tessuto miocardico.

Tali fenomeni sembrano imputabili all'inibizione della pompa (Na^{+} K^{+} ATPasi). Recentemente, in corso d'intossicazione digitalica sono stati descritti dei potenziali postoscillatori in fase diastolica (Vasalle e Musso).

I sintomi cardiaci sono facilmente evidenziabili dal tracciato elettrocardiografico. L'ipokaliemia e l'ipercalcemia aggravano la sintomatologia da sovradosaggio mentre la somministrazione di sali solubili di potassio (particolarmente KCl) rappresenta tuttora il più valido antidoto. Nelle aritmie sopraventricolari è indicata la somministrazione di difenilidantoina, mentre in quelle ventricolari si impiega la lidocaina; la somministrazione di atropina è invece indicata nelle forme ipocinetiche.

Bibliografia

Akera T., Brody T. M., *Pharmacol. Rev.*, 1978, **29**, 187.
Doberty J. E., Kane J. J., *Drugs*, 1973, **6**, 182.
Fieser L. F., Fieser M., *Natural Products Related to Phenantrene*, 1949, Reinhold, New York.
Langer G., *Biochem. Pharmacol.*, 1981, **30**, 3261.
Mason E., *Am. J. Cardiol.*, 1973, **32**, 437.
Vasalle M., Musso E., in Rog P. E., Dhalla N. S., *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism*, 1976, 9 ed., Univ. Park Press, Baltimore, p. 355.

FLAVIA FRANCONI E PATRIZIO BLANDINA

STROFULO

Sin.: *prurigo* strofulo; *strophulus infantum*; orticaria papulosa; *prurigo* semplice acuta (di Brocq); *prurigo mitis*; *lichen urticatus*. - F. *strophulus*. - I. *strophulus; papular urticaria*. - T. *Strophulus*. - S. *estrófulo*.

Definizione e quadro clinico

Lo strofulo è una dermatosi papulovescicolosa a insorgenza acuta, recidivante, molto pruriginosa, che, specie

Fig. 1. S.: tipiche lesioni sieropapulose. (*Da R. Tagliavini, Nuovo Atlante di Dermatologia e Venereologia, per gentile concessione della CIBA-GEIGY*).

nei mesi estivi, colpisce abbastanza frequentemente i bambini nei primi anni di vita (raramente prima dei 6-12 mesi).

Gettate discrete o profuse, ciascuna della durata di 1-2 mesi, si susseguono per poi estinguersi spontaneamente, talora dopo pochi episodi, talora dopo aver recidivato per anni. La forma corrispondente dell'adulto, più rara, è meglio conosciuta come *prurigo acuta* (o *prurigo mitis*) dell'adulto. La localizzazione preferita è agli arti, specialmente inferiori, ma possono essere interessate altre regioni del corpo, tra le quali le natiche, la regione dorsolombare, l'addome, il viso e le superfici palmoplantari.

La lesione che caratterizza lo s. è rappresentata dalla «sieropapula» (Tommasoli, Brocq), tipica delle prurigini (v.), consistente in un rilievo lenticolare eritematopapuloso, duro, della durata di 4-5 giorni, circondato da un elemento orticato più effimero (fig. 1). Al centro della «sieropapula» si forma una minuscola vescicola (raramente più grande, varicelloide), che presto si trasforma in una piccola crosta gialliccia o ematica per il grattamento. Gli elementi eruttivi tendono a raggrupparsi. Possono residuare per qualche tempo esiti pigmentari, che, insieme a lesioni da grattamento e a ponfi, conferiscono un certo polimorfismo al quadro clinico. In sede palmoplantare le lesioni possono presentarsi sotto forma di piccole bolle.

Istopatologia

Il derma è edematoso e infiltrato sparsamente da linfociti, istiociti e granulociti, specialmente eosinofili. I vasi sono dilatati e circondati da un infiltrato prevalentemente linfocitario. L'epidermide è alquanto acantotica e spongiotica, con esocitosi prevalentemente granulocitaria eosinofila. In sede intra- o subepidermica si costituisce una vescicola contenente siero, cheratinociti, linfociti e granulociti prevalentemente eosinofili. La vescicola successivamente si trasforma in una crosta sierosa e paracheratosica che si approfonda sino allo strato papillare del derma con le caratteristiche di una lesione da grattamento.

Diagnosi

La presenza della tipica «sieropapula» vale a differenziare lo s. da altre dermatosi, tra le quali l'orticaria, con la quale può coesistere. Le forme di s. con vescicole un po' più grandi devono essere distinte dalla varicella anche in base alla localizzazione, alla mancanza di manifestazioni endorali e di eventuale sintomatologia generale, nonché di dati epidemiologici probativi per la varicella. Il prurito a esacerbazione notturna potrà far pensare alla scabbia (v.), della quale dovranno cercarsi le tipiche lesioni nelle sedi caratteristiche, senza trascurare di informarsi circa eventuali sintomi sospetti nei familiari a più stretto contatto col bambino. Le miliarie, elettivamente localizzate al dorso ed eventualmente alla fronte, sono, a eccezione della forma profonda, puramente vescicolose ed eritematovescicolose. Sarà facile escludere, specialmente per gli adulti, anche in base all'anamnesi, l'acariasi da grano (v.), che interessa regioni corporee generalmente risparmiate dallo s. (collo, faccia) e può presentare estese chiazze eritematovescicolose. Prima di far diagnosi di s. bisogna escludere la forma papulovescicolosa della dermatite erpetiforme infantile.

Etiopatogenesi

Il «terreno allergico» da tempo sospettato e già riferito prevalentemente ad antigeni alimentari, infettivi, talora coincidenti con disturbi della dentizione o con stress psichici, è oggi rivalutato come espressione di ipersensibilità ritardata verso antigeni della saliva degli artropodi. Effettivamente: le opportune misure di allontanamento e di protezione da artropodi di varia specie portano rapidamente a guarigione la maggior parte dei casi di s., se non tutti; i test cutanei con i suddetti antigeni risultano positivi molto più frequentemente nei bambini affetti da s. che nei soggetti sani; l'istologia dello s. è compatibile con quella da punture di artropodi; la distribuzione delle manifestazioni dello s. corrisponde alle modalità di offesa dell'artropodo che le ha provocate e le recrudescenze stagionali alla prevalente presenza dello stesso. Inoltre, la guarigione dello s., che avviene spontaneamente col tempo, è attribuita al costituirsi di uno stato di immunità in seguito alle ripetute punture, e la rarità dello s. prima di una certa età alla non ancora avvenuta sensibilizzazione. In caso di manifestazioni prevalenti alle parti scoperte dovranno sospettarsi soprattutto insetti alati (zanzare, flebotomi, etc.) oppure ectoparassiti acaridi che infestano uccelli (*Dermanyssus avium*, *Argas reflexus*, etc.) ma anche cani (*Sarcoptes scabiei* var. *canis*), gatti, conigli. In questi casi le lesioni in genere prevalgono nelle sedi cutanee rimaste a più diretto contatto con l'animale malato (avambraccia, addome).

Altri insetti (pulci dell'uomo, del cane, del gatto, del topo) causano lesioni dermatologiche specialmente alle parti coperte.

Terapia

La terapia dello s. comporta l'uso di repellenti, di composti ad azione acaricida e antiprurito (Eurax®), oltreché, in certi casi, il cambio delle lenzuola e degli indumenti intimi. Contro il prurito sono indicati antistaminici *per os* e, localmente, creme a base di corticosteroidi eventualmente accoppiati a un antibiotico o a un chemioterapico per evitare le infezioni secondarie.

Bibliografia

Baughman R. D., in Demis, *Clinical Dermatology*, III, 1983, Harper & Row, Philadelphia, p. 1.
Crudeli F. *et al.*, *Chronica Dermatol.*, 1983, **3**, 401.
Mian E. U., Agostini G., *Chronica Dermatol.*, 1983, **3**, 407.
Sirna R. *et al.*, *Chronica Dermatol.*, 1984, **3**, 427.

ALDO BACCAREDDA-BOY

Digitized by Google

STRONGILOIDOSI

F. *strongyloïdiose; strongyloïdose.* - I. *strongyloidiasis; strongyloidosis.* - T. *Strongyloidosis.* - S. *estrongiloidosis; anguiluliasis.*

SOMMARIO

Generalità

La strongiloidosi, nota anche come *anguillulosi*, è una geoelmintiasi dell'intestino dell'uomo, causata dalla forma parassita di *Strongyloides stercoralis* (*sin.*: *Anguillula stercoralis*, *A. intestinalis*, *S. intestinalis*), piccolissimo nematode dell'ordine *Rhabditida* (fam. *Strongyloididae*) in grado, quando le condizioni ambientali sono favorevoli, di riprodursi liberamente anche in ambiente esterno. È un'elmintiasi cosmopolita tendente a cronicizzare, assai diffusa nelle zone tropicali e subtropicali ove colpisce circa 35 milioni d'individui, e segnalata con una certa frequenza anche nelle zone temperate. In relazione ai meccanismi d'infestazione è frequentemente associata all'anchilostomiasi e alla bilharziosi.

Ciclo evolutivo di *Strongyloides stercoralis*

Le forme parassite sono femmine partenogenetiche molto esili (2-2,7 mm × 40-50 μm) che vivono approfondate nello spessore della mucosa di qualsiasi tratto dell'intestino, con una netta predilezione per la prima porzione del tenue. Producono poche uova al giorno (non più di 50) da cui si liberano *in situ* larve rabditoidi (200-300 × 15 μm), che vengono eliminate all'esterno con le feci. Queste, in relazione alle condizioni ambientali (temperatura, umidità, componenti del terreno, etc.), possono evolvere in 2 distinti modi: *a*) in ambiente sfavorevole attuano un *ciclo di sviluppo diretto esterno*, per cui, dopo una muta, si trasformano in larve filariformi infestanti, che, nella ricerca di un nuovo ospite, possono sopravvivere nel terreno per alcune settimane rimanendo avvolte nella vecchia cuticola; *b*) in condizioni ottimali, invece, attraverso un *ciclo di sviluppo indiretto*, si accrescono nell'ambiente esterno, mutano 4 volte e si trasformano rapidamente (36-48 h) in vermi adulti, più piccoli (0,7 mm × 40 μm il maschio e circa 1 mm × 50 μm la femmina) e assai diversi dalle forme parassite. In questo secondo caso, dopo l'accoppiamento, le femmine producono uova (40 × 70 μm) da cui in poche ore si liberano nuove larve rabditoidi, molto simili a quelle prodotte dalle femmine partenogenetiche, che, sempre in relazione alle condizioni ambientali, possono nuovamente evolvere secondo le due possibili fasi di sviluppo descritte. Il ciclo indiretto può ripetersi in modo illimitato, assicurando così un costante inquinamento dell'ambiente.

Le larve filariformi infestanti sono in grado di continuare il loro sviluppo solo se riescono a entrare in contatto con l'uomo. In tal caso penetrano attivamente attraverso la cute, e, per via ematica, raggiungono prima il cuore e poi i polmoni. Dopo l'effrazione degli alveoli, mutano 2 volte trasformandosi in larve più grandi che risalgono nel retrobocca, vengono deglutite e raggiungono la mucosa dell'intestino tenue approfondandosi in essa. Avvenuta la maturazione sessuale, le femmine partenogenetiche iniziano a deporre le uova (ovali, trasparenti, di 50 × 32 μm), per cui circa 17-18 giorni dopo l'infestazione larve rabditoidi possono essere rinvenute nelle feci. Tali larve, in alternativa ai cicli descritti, possono causare *autoinfestazione*, attuando un *ciclo* di riproduzione *diretto interno*: molto semplicemente si trasformano *in situ* in larve filariformi, superano la barriera intestinale, e, attraverso il torrente circolatorio, compiono una nuova migrazione polmonare dando origine a una nuova generazione di vermi adulti nell'intestino. Questo ciclo può ripetersi più volte, più o meno rapidamente, causando infestazioni massive e/o croniche anche in pazienti che vivono in zone non endemiche.

Quadro clinico

La sintomatologia e l'azione patogena dipendono strettamente dal numero dei parassiti presenti, per cui il decorso della s. può essere del tutto asintomatico, o, come avviene nelle infestazioni massive, manifestare quadri clinici assai gravi che possono culminare anche nella morte del paziente.

In relazione alla penetrazione delle larve attraverso la cute si può avere eritema, edema e talvolta il formarsi di papule rilevate; il prurito può essere intenso e la cute può escoriarsi in seguito a grattamento. Talvolta le larve migrano nel suo spessore causando una tipica dermatite serpiginosa da *larva migrans*.

Il passaggio delle larve attraverso i polmoni causa rottura dei capillari con conseguente emorragia e polmoniti più o meno estese. Nell'intestino l'azione meccanica e litica esercitata dalle femmine e dalle larve neoformate può, sempre in rapporto al numero dei parassiti, causare semplici irritazioni, oppure infiammazioni di tipo catarrale e talora ulcerazioni, necrosi e fibrosi di zone anche vaste della mucosa. Nelle infestazioni lievi si possono manifestare dolori addominali vaghi, nausea, vomito e stipsi alternata a diarrea. Quest'ultima è tipica dell'affezione; nei casi più gravi di autoinfestazione può divenire incontrollabile ed essere caratterizzata da eliminazione di sangue, di materiale non digerito o non assorbito e di notevoli quantità di liquidi, con conseguente perdita di peso, emaciazione generale e talora morte del paziente. In questi casi a un grave quadro anemico si associa in genere un'elevata eosinofilia e leucocitosi. Non rari inoltre sono i fenomeni di tipo allergico.

Va ricordato che il quadro dell'autoinfestazione è evidenziabile per lo più in soggetti immunodepressi (malnutriti, iperparassitati, debilitati, etc.) per cui un'attenta ricerca del parassita dovrebbe essere attuata prima di iniziare qualsiasi tipo di trattamento immunosoppressivo.

Diagnosi, terapia e prevenzione

La diagnosi clinica è particolarmente ardua in quanto la s. può simulare il quadro della dissenteria amebica, dell'appendicite e dell'ulcera gastrica. La diagnosi di certezza si basa sul reperimento delle larve rabditoidi nelle feci, il cui esame diretto risulta però positivo solo nel 20-30% dei casi, per cui è consigliabile l'utilizzazione di metodi d'arricchimento e di coprocoltura. In relazione, poi, al ciclo del parassita, le uova o le larve possono essere ritrovate anche nello sputo e nelle urine del paziente.

Il trattamento deve essere effettuato anche nei casi asintomatici, a causa del potenziale pericolo di autoinfestazione; consiste nella somministrazione di tiabendazolo 2 volte al giorno per 2 giorni consecutivi nella dose di 25 mg/kg. Tale terapia è efficace nell'80-90% dei casi, con successo completo se ripetuta a distanza di alcuni giorni.

La prevenzione, come nel caso dell'anchilostomiasi, si basa essenzialmente sul controllo dell'eliminazione del

materiale fecale umano (uso, ad es., di latrine mobili) e sull'utilizzazione di adeguato vestiario (calzature, guanti, etc.) che eviti il contatto diretto della cute con terreni contaminati da larve.

Bibliografia

Beaver P. C., Jung R. C., Cupp E. W., *Clinical Parasitology*, 1984, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Belding D. L., *Textbook of Parasitology*, 1976, 3 ed., Appleton Century Crofts, New York.
Chandler A. C., Read C. P., *Introduction to Parasitology*, 1967, 10 ed., Wiley, New York.
Lapierre J., Tran Vinh Hien, *Presse Méd.*, 1970, **45**, 1983.

GIANFRANCO BORTOLETTI

STRONGYLOIDES GENERE

Genere di piccoli nematodi della famiglia *Strongyloididae* (*Rhabditida, Secernentea*) a cui appartengono numerose specie di parassiti facoltativi dell'intestino di mammiferi ed uccelli. Tra questi vanno ricordati *Strongyloides stercoralis*, agente etiologico della strongiloidosi (v.) o anguillulosi nell'uomo, comune nelle zone tropicali e subtropicali e *S. fulleborni*, parassita abituale dei primati in Africa equatoriale, che nell'uomo può causare, raramente, infestazioni transitorie.

In relazione alle condizioni ambientali (temperatura, umidità, tipo di terreno, etc.), il ciclo riproduttivo di questi nematodi può compiersi in ambiente esterno (generalmente in zone fangose) o all'interno di un ospite.

Le forme parassite vivono nello spessore della mucosa intestinale: sono femmine partenogenetiche di dimensioni molto ridotte (2-3 mm), estremamente assottigliate, trasparenti, caratterizzate da un esofago capillare, quasi cilindrico, e da un'apertura anale subterminale; posseggono 2 uteri che confluiscono nella vulva nel terzo posteriore del corpo: ciascuno di questi contiene poche uova già embrionate (13-20 di 50 × 30 μm), ovali e trasparenti da cui, dopo la deposizione, si liberano *in situ* larve rabditoidi (200-300 μm) che vengono eliminate all'esterno con le feci.

Le forme a vita libera sono più corte, ma un poco più larghe delle precedenti e, a differenza di queste, presentano un esofago di tipo bulbare (rabditoide). Il maschio (0,5-1 mm) ha l'estremità posteriore tronca e ripiegata; possiede due corte spicole e un *gubernaculum* ed è privo di ali caudali. La femmina (1-1,5 mm) presenta invece l'estremità distale affusolata e la vulva, in cui confluiscono i 2 uteri, si apre all'esterno verso la metà del corpo. Le uova prodotte sono un poco più grandi (70×40 μm) di quelle delle forme partenogenetiche, e comunque liberano larve rabditoidi. Queste, indipendentemente dalla provenienza, in condizioni ambientali sfavorevoli, anziché evolvere verso la formazione di nuovi adulti a vita libera, si trasformano in larve filariformi infestanti (400-600 μm), caratterizzate da un lungo esofago cilindrico e da una piccola biforcazione nell'estremità distale. Tali larve resistono per poco tempo in ambiente esterno e possono continuare il proprio ciclo solo dopo aver attraversato la cute di un nuovo ospite idoneo.

GIANFRANCO BORTOLETTI

STRONZIO

F. *strontium*. - I. *strontium*. - T. *Strontium*. - S. *estroncio*.

Elemento appartenente al gruppo II A del sistema periodico (v. ELEMENTI CHIMICI). Simbolo: Sr; n. a. 38; p. a. 87,63; *d* 2,6 g/cm^3, a +20 °C; p. f. +770 °C; p. e. +1380 °C. Presenta un unico stato di ossidazione: +2.

Gli isotopi naturali, stabili dello Sr sono: ^{88}Sr, ^{86}Sr, ^{87}Sr, ^{84}Sr. Sono stati ottenuti parecchi isotopi radioattivi dello Sr: essi vanno dallo ^{80}Sr allo ^{95}Sr. Il tempo di dimezzamento varia da 0,8 min (^{95}Sr) a 28 anni (^{90}Sr).

Lo Sr è molto diffuso in natura, dove si trova principalmente sotto forma di *stronzianite* (*carbonato di Sr*, $SrCO_3$) e di *celestina* (*solfato di Sr*, $SrSO_4$). Fa parte del gruppo dei metalli *alcalino-terrosi* e ha proprietà chimiche affini a quelle di altri due elementi dello stesso gruppo: il *calcio* (v.) e il *bario* (v.). Allo stato libero ha aspetto bianco-argenteo, consistenza molle e si ossida facilmente all'aria. I suoi sali sono in genere solubili in acqua a eccezione del solfato, del fosfato e del carbonato; essi conferiscono alla fiamma un color rosso-scarlatto e trovano perciò impiego in pirotecnica.

Lo Sr ha trovato per il passato scarso impiego. Si prevede, però, che i più recenti impieghi dei composti dello Sr altereranno notevolmente il quadro di applicazione industriale dello Sr stesso. Questi impieghi prevedono l'uso dell'ossido di Sr nei tubi di vetro della televisione e delle ferriti di Sr nei magneti permanenti ceramici.

Lo Sr è stato trovato in alcuni esseri viventi, tra i quali anche l'uomo: la sua presenza, probabilmente è del tutto accidentale.

Lo Sr non trova attualmente, in pratica, alcuna indicazione terapeutica. Nel passato i suoi sali, quali il lattato e il cloruro, venivano usati, rispettivamente, come diuretici o antiallergici.

Tossicità degli isotopi radioattivi

Lo Sr presenta molte analogie col calcio, per quanto riguarda l'azione negli organismi, ove può in parte sostituirlo. In conseguenza di ciò, gli isotopi artificiali ^{89}Sr e ^{90}Sr sono estremamente pericolosi. Lo ^{89}Sr, tempo di dimezzamento 52,7 giorni, emette radiazioni β^- di 1,5 MeV, lo ^{90}Sr, il più pericoloso a causa del suo tempo di dimezzamento pari a 28 anni, emette radiazioni β^+ di 0,61 MeV.

Il problema principale con lo ^{89}Sr, e ancor di più con lo ^{90}Sr, è costituito dal fatto che essi si depositano nelle ossa dove, come gli isotopi naturali (non radioattivi), possono sostituire il Ca nella normale struttura ossea. In questa localizzazione essi agiscono come fonte di radiazione interna che danneggia il midollo osseo e gli organi ematopoietici e fa insorgere tumori.

Lo ^{90}Sr si genera nelle esplosioni nucleari ed è presente nelle «piogge radioattive» causate dalle esplosioni nucleari che avvengono nell'atmosfera. Si deposita sui foraggi e viene assunto dall'organismo umano soprattutto attraverso il latte fornito dal bestiame. (V. INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE; RADIOPROTEZIONE).

RED.

STROZZAMENTO ERNIARIO: v. ERNIE (VI, 136).

STRUMA: v. GOZZO (VII, 609); TIROIDE.

STRUMENTARIO CHIRURGICO

F. *instrumentation chirurgicale*. - I. *surgical instruments*. - T. *chirurgisches Besteck*. - S. *instrumental quirúrgico*.

SOMMARIO

Digitized by Google

Generalità

Per strumentario chirurgico s'intende l'apparecchiatura chirurgica strettamente e specificamente necessaria per l'esecuzione dei vari interventi.

Esporre in maniera esauriente la grande varietà di strumenti chirurgici necessari in una determinata unità operatoria è impresa ardua con uno spazio limitato a disposizione. L'uso ed il tipo di esigenze che tali strumenti debbono soddisfare, infatti, variano non solo a seconda delle scelte del chirurgo, ma anche in relazione al periodo storico (la strumentazione chirurgica è di origini molto antiche) in cui si opera: oggi, ad es., in un'era a tecnologia altamente sviluppata, buona parte dello s. c. nasce dalla collaborazione tra chirurgo operatore, sperimentatori, e ingegneri e tecnici delle ditte specializzate, con il ricorso anche a materiali non di rado molto sofisticati e costosi.

Molti strumenti variano inoltre come tipo da Paese a Paese, da scuola a scuola e molti sono gli strumenti individuali del tale o del tal'altro chirurgo. L'uso di determinati strumenti invece che di altri consimili, ma non uguali, è condizionato da vari fattori, tra i quali non ultima la tradizione degli ambienti chirurgici in cui si lavora.

Bisogna innanzi tutto distinguere gli strumenti per le operazioni di chirurgia generale da quelli necessari per le varie branche della chirurgia specialistica, e cioè: l'oculistica, l'otorinolaringoiatria, la neurochirurgia, l'urologia, la traumatologia e l'ortopedia, la chirurgia pediatrica, l'ostetricia e la ginecologia, la chirurgia toracica, la chirurgia cardiovascolare, la chirurgia plastica. La sempre più spiccata tendenza alla specializzazione ha portato ad un perfezionamento in senso specialistico degli strumenti chirurgici, di cui si accresce sempre più il numero. La nostra rassegna si limiterà quindi alla descrizione degli strumenti in uso per la chirurgia generale e solo di alcuni strumenti di uso specialistico (ad es. nella chirurgia cardiovascolare, nella neurochirurgia, nella traumatologia).

La descrizione dello s. c. impiegato in microchirurgia è fatta sotto la voce MICROCHIRURGIA, *strumentario* (IX, 1188).

Classificazione

Possiamo distinguere gli strumenti chirurgici nel modo seguente: 1) strumenti per interrompere la continuità dei tessuti; 2) strumenti per afferrare e trattenere i tessuti; 3) strumenti per divaricare i tessuti; 4) strumenti per la divaricazione di orifizi naturali; 5) strumenti per la riunionene dei tessuti sezionati; 6) strumenti per la chiusura temporanea di strutture cave; 7) strumenti per la sutura e l'anastomosi di tessuti e strutture cave; 8) strumenti per il raschiamento di cavità; 9) strumenti per l'asportazione di corpi estranei; 10) strumenti per l'esecuzione di prelievi bioptici; 11) strumenti per l'esplorazione e la dilatazione di formazioni cave; 12) strumenti per l'evacuazione di liquidi; 13) strumenti per neurochirurgia; 14) strumenti per la trazione transcheletrica; 15) strumenti per la rimozione di fasciature e di apparecchi gessati.

Strumenti per interrompere la continuità dei tessuti

Vanno distinti in strumenti per tessuti molli e strumenti per l'apparato scheletrico. Tra i primi, il *bisturi*: attualmente il più usato è quello a lama intercambiabile.

La lama del bisturi, di forma diversa a seconda dell'uso al quale è destinata, è conservata sterilmente in un'apposita confezione e si applica, a incastro, sulla porzione terminale dell'impugnatura (fig. 1, *A*). Esistono, in commercio, bisturi monouso con manico in materiale plastico e lama inserita in un corpo unico.

Per la dissezione dei tessuti molli, dei materiali da medicazione e per tagliare i fili di sutura si utilizzano le *forbici*: ne esistono di varia foggia, rette e curve, più o meno delicate a seconda del tessuto da trattare, a punte acute o arrotondate, di varia lunghezza in relazione alla profondità del campo (fig. 1, *B*). Oltre che per la sezione e dissezione, trovano impiego anche per isolare e scollare tessuti: in tal caso vengono introdotte chiuse, attraverso un tramite creato precedentemente: quindi, allargando lentamente le branche, si procede in avanti per via smussa.

Gli strumenti utilizzati per interrompere i tessuti scheletrici nella loro continuità sono quelli per segare, perforare, raschiare, scalpellare, asportare frammenti d'osso e infine quelli per sezionare le costole. Le *seghe da osso* sono di varia grandezza: ad archetto, dette *seghe per amputazione*; a coltello con dorso mobile, dette *seghe per resezione* (fig. 1, *C*); le *seghe di Gigli* sono costituite da un filo d'acciaio intrecciato alle cui estremità sono posti due anelli che si introducono nei ganci posti sui manici.

Gli strumenti per perforazione sono costituiti da *trapani* a manovella del tipo da falegname o con coppia d'ingranaggi moltiplicatori e anche del tipo a vite senza fine allungata; su di essi si applicano, con vari sistemi d'incastro, o mediante vite di fissaggio, punte di vario diametro, di tipo spirale o piatte, queste ultime con o senza foro terminale per il passaggio del filo, frese di varia foggia e grandezza e corone che consentono l'asportazione di dischi di osso (fig. 1, *D*). Vi è poi tutta una serie di trapani azionati elettricamente con trasmissione diretta o per mezzo di albero flessibile a corda.

Gli strumenti per raschiare l'osso sono rappresentati dai *periostotomi* e dai *cucchiai* e curette (fr. *curettes*), di varia grandezza e tipologia (fig. 1, *E* e *F*). Altri strumenti ancora che fanno parte del corredo specifico per la chirurgia ortopedica sono gli *scalpelli*, con un'estremità costituita da una superficie inclinata che si congiunge a una superficie piana, e le *sgorbie*, specie di scalpelli a doccia, rette e curve (fig. 1, *G*). I *martelli* sono usati per percuotere gli strumenti su elencati e possono essere di legno, di piombo, di bronzo, di resine sintetiche.

Le *pinze ossivore* si utilizzano per l'asportazione di frammenti d'osso: hanno manici con molla di rinvio che le mantiene in posizione di apertura, e le estremità a forma di piccoli cucchiai taglienti: le più usate sono quelle di Luer (fig. 1, *I*). Ve ne sono anche a doppia articolazione, in cui la potenza della leva è molto grande, così da permettere di eseguire il lavoro con il minimo sforzo. Le *pinze osteotome*, le più note quelle di Liston, rette e curve, ad articolazione unica o doppia, sono cesoie per sezionare tratti di scheletro (fig. 1, *H*).

Strumenti per afferrare e trattenere i tessuti

Sono costituiti dalle *pinze*, che si distinguono in pinze da dissezione, pinze emostatiche e pinze da presa.

Le *pinze da dissezione* sono distinte in anatomiche, con presa smussa e variamente rigata, chirurgiche, con presa

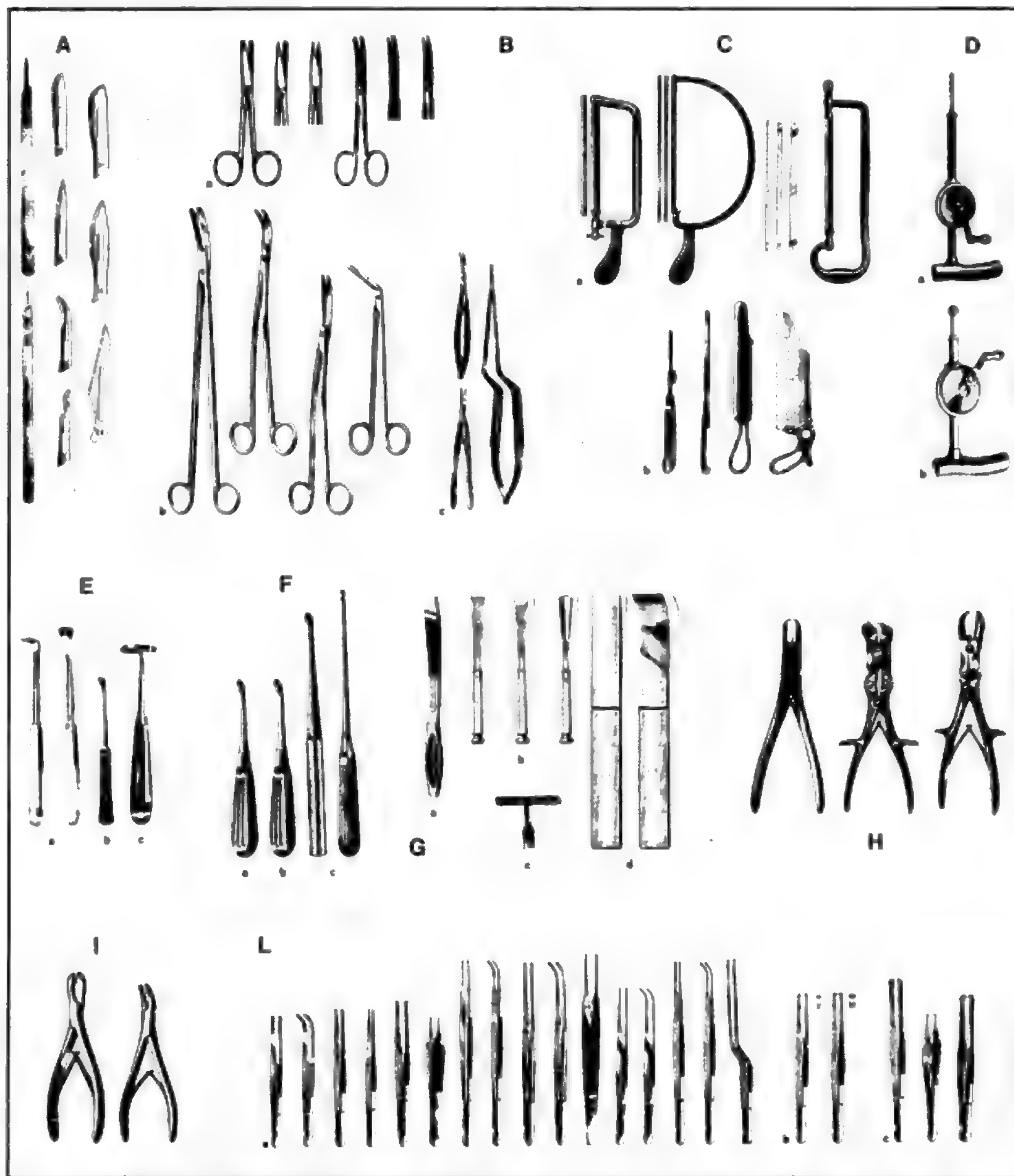



Fig. 1. ***A***) Manici per lame intercambiabili e alcune lame per le diverse applicazioni chirurgiche. ***B***) *a*) Forbici chirurgiche rette e curve; *b*) forbici vascolari e forbici per il torace, *da sinistra a destra*, di Crafoord, di Satinsky, di Klinkenbergh-Loth e di Potts-Smith; *c*) forbici micro, *in alto* di Westcott, *in basso*, di Mathieu, *a destra*, di Jacobson. ***C***) Seghe da osso: *a*) seghe per amputazione, *da sinistra a destra*, di Charrière, di Helferich-Bier e di Rust; *b*) seghe per resezione, *da sinistra a destra*, di Lindemann, di Langenbeck, di Charrière e di Satterlee. ***D***) Strumenti per perforazione: *a*) perforatore a mano di Stille-Sherman con punta a spirale; *b*) perforatore a mano di Stille con fresa a sfera. ***E***) *a*) Periostotomi di Langenbeck; *b*) periostotomo di Hylin; *c*) periostotomo costale destro di Doyen. ***F***) Cucchiai o curette taglienti per la chirurgia ossea: *a*) curetta di Schede; *b*) curetta di Volkmann; *c*) curette di Bruns. ***G***) Scalpelli e sgorbie per la chirurgia ossea: *a*) scalpello, in acciaio con manico in metallo, di Brunetti per aprire la colonna vertebrale; *b*) scalpelli di Stille; *c*) divisore per cranio in acciaio di Virchow; *d*) scalpelli di Lambotte. ***H***) Pinze osteotome o cesoie per ossa: *da sinistra a destra*, cesoie di Ruskin-Liston e 2 tipi di cesoie di Stille-Liston. ***I***) Pinze ossivore di Luer. ***L***) Pinze da dissezione: *a*) pinze anatomiche; *b*) pinze chirurgiche a denti di topo; *c*) pinze a dentini multipli. (*Per gentile concessione della Martin-Medizin Technik, Tuttlingen, a eccezione delle illustrazioni* **A** *e* **B** *a che sono state concesse dalla Manifacture Belge de Gembloux*).

Digitized by Google

a incastro rappresentata da tre o più denti, di Durante, a dentini multipli e sottili disposti in riga o a semicerchio (fig. 1, *L*).

Le *pinze emostatiche* si utilizzano per eseguire emostasi temporanee e sono dotate di una cremagliera che le mantiene chiuse: l'apertura si ottiene esercitando una lieve pressione, con due dita, sugli anelli dell'impugnatura (fig. 2, *A*). Differiscono le une dalle altre per la lunghezza, per la maggiore o minore sottigliezza delle branche prensili, per la forma delle estremità e per le prese che possono essere rette o curve.

Le *pinze da presa*, infine, sono strumenti che si utilizzano per afferrare sia la pelle che i visceri (fig. 2, *B*): le pinze di Backhaus, per fissare i teli delimitanti il campo operatorio, terminano a punte angolate; le pinze di Chaput e quelle di Allis terminano rispettivamente con 3 e 5 dentini da presa e si usano, prevalentemente, per trattenere bocche anastomotiche da suturare; le pinze ad anello di Duval, più delicate delle altre, si utilizzano per visceri sui quali non si debba creare il minimo traumatismo; le pinze di Randall e di Blake si utilizzano, rispettivamente, per l'asportazione dei calcoli renali e di quelli biliari e presentano una diversa curvatura a seconda della sede del calcolo.

Strumenti per divaricare i tessuti

I *divaricatori* sono strumenti che si utilizzano per far divergere cavità o ferite al fine di ottenere una migliore visibilità del campo operatorio. Fra retrattori a mano e retrattori autostatici, se ne contano più di un centinaio, caratterizzati, oltre che dal diverso uso per i vari interventi, anche da fogge estremamente sofisticate e che mirano a ottenere il miglior risultato con il minimo sforzo da parte dell'aiuto operatore. Nella fig. 2, *C* sono illustrati i *divaricatori a mano*, più in uso nella pratica chirurgica generale, e nella fig. 2, *D* i *retrattori autostatici*, che, a differenza dei precedenti, sono caratterizzati da dispositivi per mantenere il grado di separazione delle valve al livello desiderato e ottimale per la completa visione del campo operatorio, senza uno sforzo continuo da parte del chirurgo. Nel *divaricatore autostatico per tiroide*, l'apertura è possibile serrando i manici dello strumento: questi, in tal modo, allontanano le valve articolate sulle due branche; nel *divaricatore toracico di Finochietto*, invece, viene sfruttato l'ingranaggio tra una cremagliera diritta sulla quale si inserisce, a distanze determinate, un pignoncino azionato da una leva.

Strumenti per la divaricazione degli orifizi naturali

Oltre ai retrattori, esiste anche un altro tipo di strumento usato per la divaricazione di orifizi naturali: il cosiddetto *speculum*, per l'ano, per il retto, auricolare, nasale, vaginale (fig. 2, *E*).

Strumenti per la riunione dei tessuti sezionati (v. anche: SUTURE CHIRURGICHE)

I *portaghi* sono strumenti indispensabili quando si eseguono suture profonde o sia necessario usare aghi sottili a piccola curvatura (ad es., suture vascolari, intestinali, etc.). Possono essere di vario genere, ma più comunemente usati nella pratica chirurgica sono quelli *tipo Mayo-Hegar*. Di uso particolare e molto limitato sono gli aghi manicati (fig. 2, *F*) di cui un esempio è il noto Deschamps.

Per le suture cutanee possono anche essere usate le *agraphes di Michel* (v. SUTURE CHIRURGICHE), in nichel: si tratta di clip applicabili, una a una, sulla linea di sutura per affrontarne i margini previo avvicinamento degli stessi. Ultime nate, da poco in commercio, le *dermosuturatrici monouso* per la sutura delle ferite, maneggevoli e precise, disponibili in diverse versioni e misure a seconda della regione su cui si opera, caratterizzate dalla rapidità di esecuzione e da risultati estetici eccellenti (fig. 3).

Strumenti per la chiusura temporanea di strutture cave

Si utilizzano per chiudere temporaneamente strutture cave a contenuto fluido al fine di impedire la fuoruscita del contenuto stesso in corso di sutura: sono strumenti diversi a seconda che si tratti di intervenire su un viscere oppure su un vaso sanguigno. Per le suture dello stomaco e dell'intestino si utilizzano i *gastrostati*, gli *enterostati* ed i *gastroenterostati*: si tratta di pinze simili a quelle per emostasi, con lunghe branche piatte, alcune con solchi longitudinali, altre lisce a morso dolce, rette e curve, a baionetta, angolate a 90°, a due ed a tre branche. Gli enterostati a tre branche, oggi in disuso, si utilizzano per confezionare entero-enteroanastomosi; nel vecchio strumentario esistevano anche enterostati accoppiabili per gastroenterostomia (fig. 4, *A*).

Lo sviluppo sempre maggiore della chirurgia vascolare e cardiaca ha favorito l'ideazione di nuovi strumenti per l'emostasi. Tra gli strumenti meno recenti ricordiamo le pinze cosiddette *bulldog*, che somigliano a una comune pinza con le branche incrociate, per cui i morsi si aprono quando si stringe l'impugnatura; le *pinze di Blalock*, ideate per la chiusura temporanea dell'arteria polmonare, presentano le estremità angolate a 90°, a forma di un piedino, che si chiudono per scorrimento e restano serrate grazie a un meccanismo a vite; le *pinze di Potts-Smith*, le cui estremità sono modificate in modo tale da poter occludere solo un tratto della parete del vaso, furono ideate per il trattamento chirurgico della coartazione dell'aorta, riducendone il lume, senza tuttavia occluderlo del tutto (fig. 4, *B*). Da questi, che rappresentano i primi strumenti di cui la chirurgia vascolare si è servita per oltre un decennio, negli ultimi vent'anni si è passati, grazie alle continue ricerche nel campo tecnologico, a strumenti delicatissimi, assolutamente atraumatici e leggeri da maneggiare (in fig. 4, *C* vengono mostrate le pinze atraumatiche cardiovascolari più usate).

Gli angiostati più famosi e più usati sono quelli ideati dai due grandi cardiochirurghi americani Cooley e De Bakey. L'angiostato si utilizza per chiudere vasi, per eseguire *clamp* sulla parete di grossi tronchi (aorta, vena cava), sulla parete delle cavità cardiache (atri e ventricoli). Alcuni angiostati hanno forme particolari (ad angolo, a semicerchio, a ellisse) dettate dalla conformazione e disposizione degli organi che devono aggredire (*clamps* di Cooley, di De Bakey, etc.).

Strumenti per la sutura e l'anastomosi di tessuti e di strutture cave

Da alcuni anni, nel campo delle suture chirurgiche sono entrati a far parte strumenti automatici realizzati da clip metalliche applicate da pinze. Von Hutl nel 1908, Von Petz nel 1921, Tomoda nel 1937 e Nakayama nel 1945 furono i pionieri delle suture meccaniche. L'impulso maggiore nella realizzazione degli apparecchi di sutura automatica è stato fornito dai russi e dagli statunitensi.

Distinguiamo le cucitrici automatiche in lineari e circolari. Le *suturatrici lineari* (figg. 5 e 6) sono le seguenti:

a) *Simplified Gastric Clamp di Nakayama (SGC)*. – Fornisce una doppia linea di sutura con clip d'argento disposte in sequenza ed è disponibile in due modelli da 65 e da 130 mm. Tra

A

B

C

D

E

F

Digitized by Google

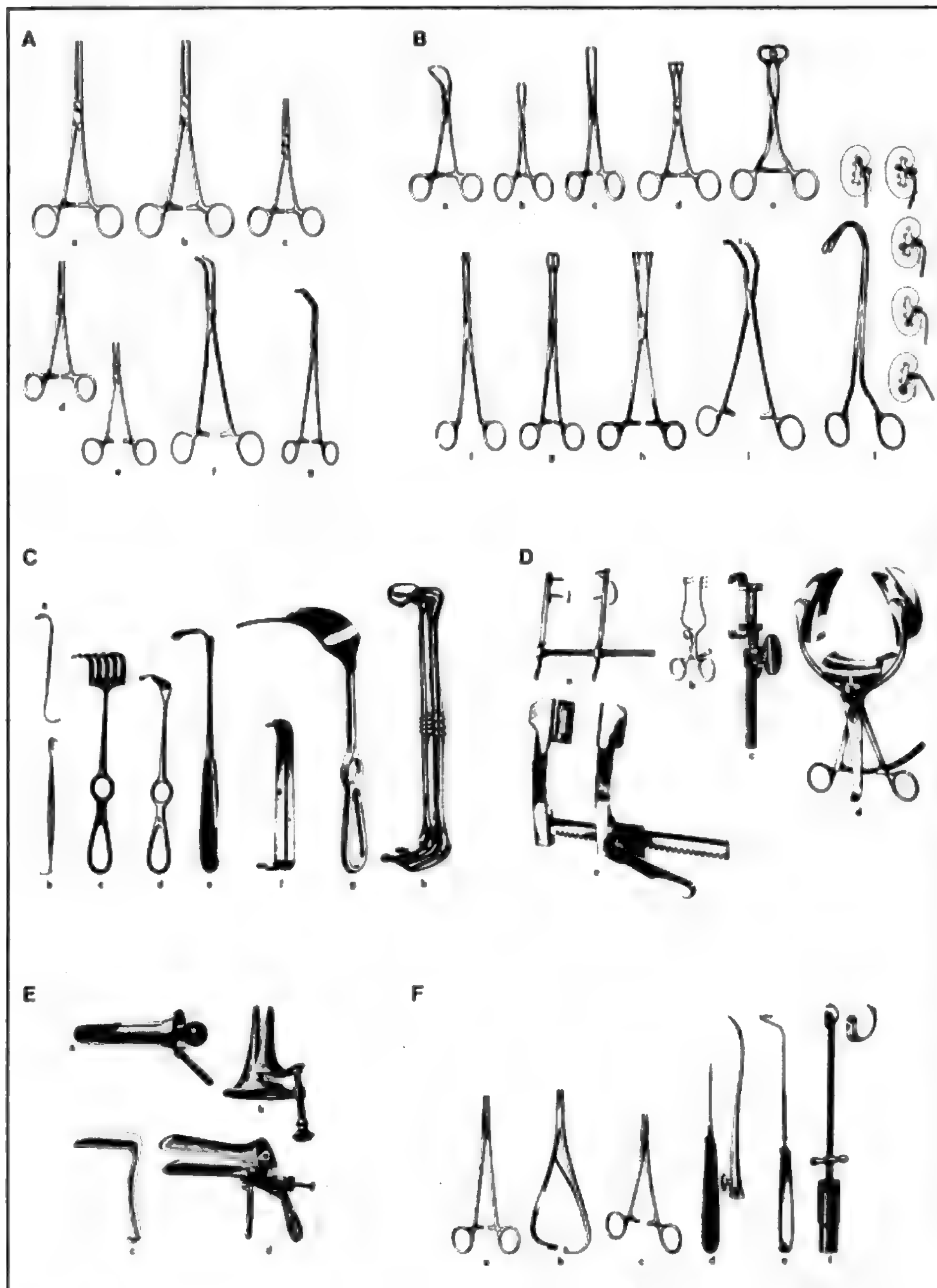



Fig. 2. (*Nella pagina a fronte*). **A**) Pinze emostatiche: *a*) di Péan; *b*) di Kocher; *c*) di Crile con denti; *d*) di Kelly; *e*) di Halsted-Mosquito; *f*) di O'Shaughnessy; *g*) di Satinsky. **B**) Pinze da presa: *a*) fissa-teli di Backhaus; *b*) pinze di Chaput; *c*) di Allis; *d*) di Collin; *e*) ad anello di Collin; *f*) per calcoli biliari di Blake; *g*) per tamponi e spugne, polipi e tumori di Foerster; *h*) triangolare di Duval; *i*) per bronchi di Price-Thomas; *l*) per calcoli renali di Randall con varie inclinazioni. **C**) Divaricatori a mano: *a*) di Luer; *b*) di Senn; *c*) di Israel; *d*) di Langenbeck; *e*) di Sauerbruch; *f*) di Farabeuf; *g*) di Mikulicz; *h*) di Richardson-Eastman. **D**) Retrattori autostatici: *a*) di Gosset; *b*) per tiroide; *c*) approssimatore costale di Bailey; *d*) retrattore di Collin con terza branca; *e*) toracico di Finochietto. **E**) Varietà di *speculum*: *a*) anale di Ives-Fansler; *b*) auricolare di Voltolini; *c*) vaginale di Jackson; *d*) vaginale di Cusco. **F**) Portaghi: *a*) di Mayo-Hegar; *b*) di Mathieu; *c*) di Hegar-Baumgartner; *d*) di Reverdin; *e*) di Deschamps curvato a sinistra per la mano destra; *f*) di Young. (*Per gentile concessione della Martin-Medizin Technik, Tuttlingen, ad eccezione delle illustrazioni **A** f, **B** i, **C** a-f, **D** a che sono state concesse dalla Manifacture Belge de Gembloux; la **D** b è stata concessa dalla Herzberg-Cremascoli*).

le due linee di sutura si esegue la sezione del viscere. L'apparecchio viene caricato inserendo a una a una, negli appositi alveoli, le clip: queste sono 11 per linea (22) per il modello 65 e 22 per linea (44) per il modello 130. La loro forma appiattita (spessore 0,3 mm, larghezza 1 mm, altezza 4,5 mm e lunghezza 4 mm) garantisce un'emostasi valida per un tessuto riccamente vascolarizzato come quello gastrico sul quale la SGC trova la sua principa-

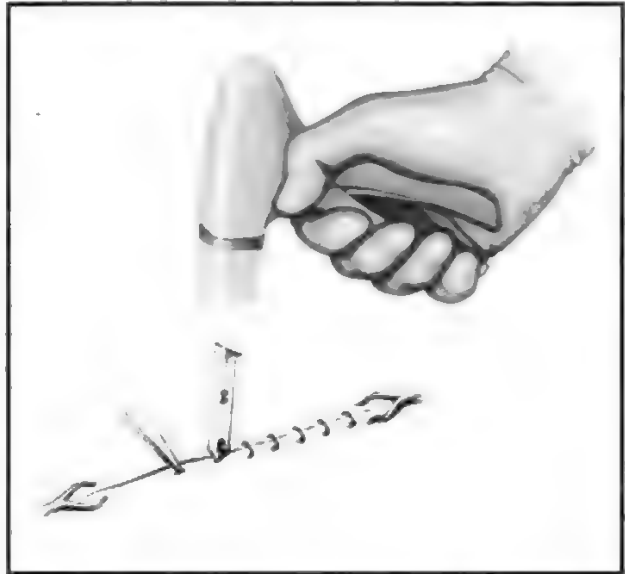



Fig. 3. Dermosuturatrice monouso modello SFS Auto Suture®. (*Per gentile concessione della BOSA-AUTO SUTURE®, Milano*).

A

C

B

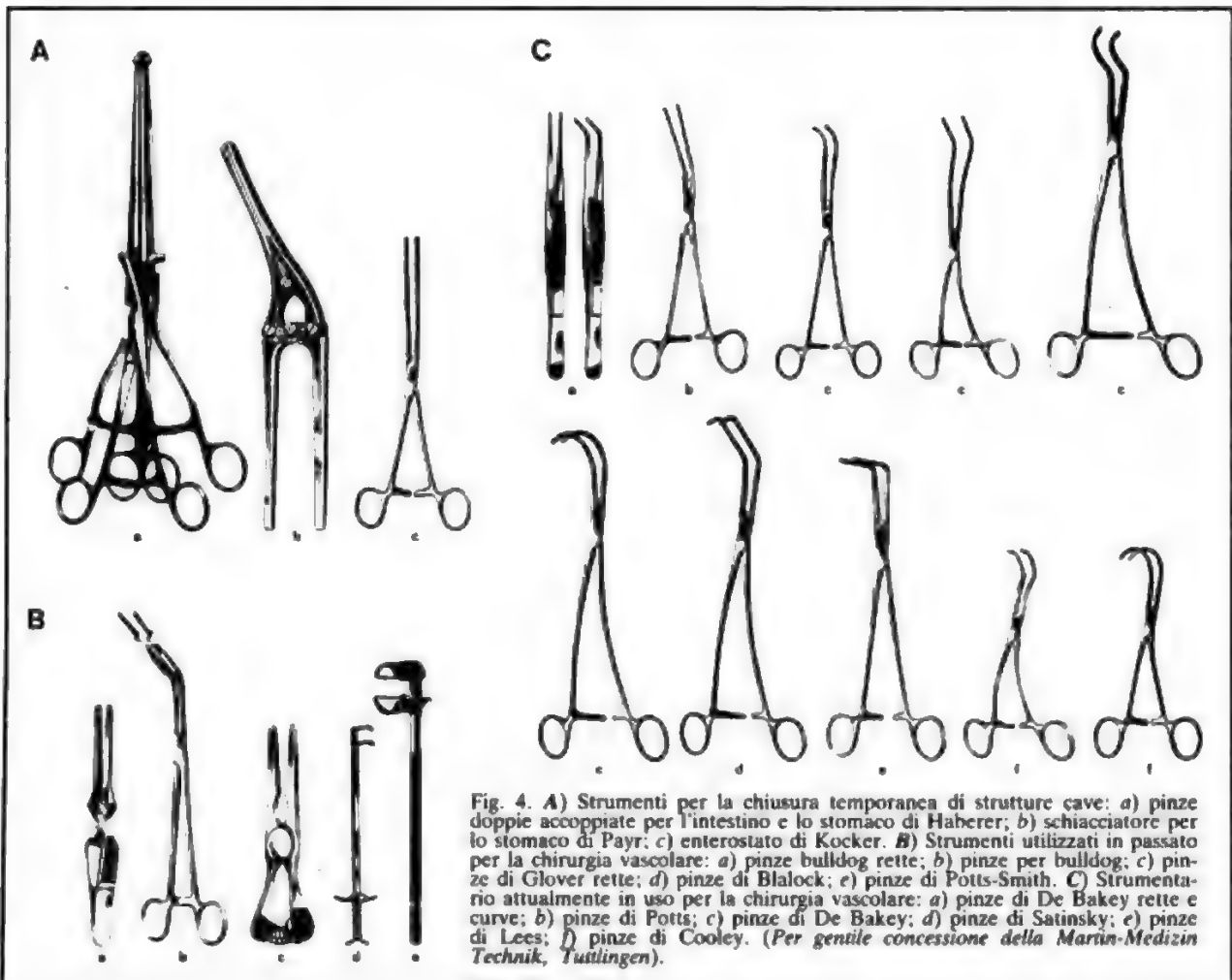



Fig. 4. **A**) Strumenti per la chiusura temporanea di strutture cave: *a*) pinze doppie accoppiate per l'intestino e lo stomaco di Haberer; *b*) schiacciatore per lo stomaco di Payr; *c*) enterostato di Kocker. **B**) Strumenti utilizzati in passato per la chirurgia vascolare: *a*) pinze bulldog rette; *b*) pinze per bulldog; *c*) pinze di Glover rette; *d*) pinze di Blalock; *e*) pinze di Potts-Smith. **C**) Strumentario attualmente in uso per la chirurgia vascolare: *a*) pinze di De Bakey rette e curve; *b*) pinze di Potts; *c*) pinze di De Bakey; *d*) pinze di Satinsky; *e*) pinze di Lees; *f*) pinze di Cooley. (*Per gentile concessione della Martin-Medizin Technik, Tuttlingen*).

Digitized by Google

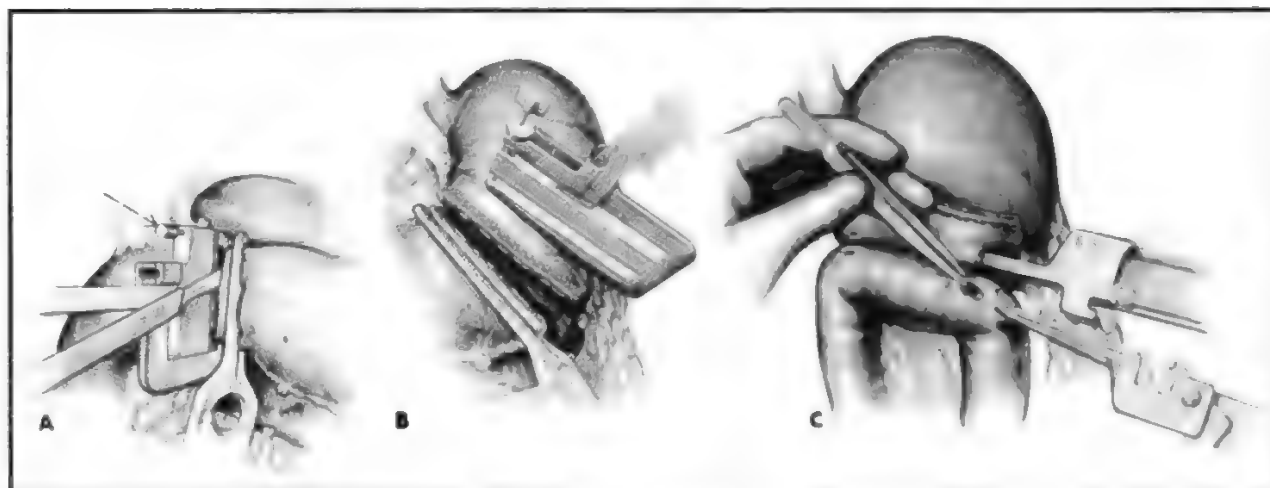



Fig. 5. Strumenti Auto Suture® per la sutura e l'anastomosi di tessuti e strutture cave: *A*) uso della TA55 per la chiusura del duodeno; *B*) uso della TA90 per chiudere la tasca gastrica; *C*) applicazione della GIA per la gastrodigiunostomia. (*Per gentile concessione della BOSA-AUTO SUTURE®, Milano*).

le applicazione: essa permette non solo di eseguire suture garantite da ogni possibile contaminazione, ma anche di abbreviare i tempi operatori. È strumento voluminoso ma relativamente semplice nell'uso e risponde a tre importanti requisiti: 1) stretto lo stomaco tra le branche della pinza, la linea di resezione è resa esangue; 2) lungo la linea di resezione è posta una doppia filiera di clip d'argento; 3) passando una lama lungo l'apposita feritoia longitudinale, si ottiene una sezione netta del viscere tra le due file di clip. Le manovre chirurgiche sono semplici e richiedono un minimo d'esperienza da parte dell'operatore per evitare spiacevoli inconvenienti.

b) *TA30, TA55 e TA90 (USSC)*. – Sono apparecchi che, disponibili in tre confezioni contrassegnate da una sigla indicante la lunghezza in millimetri della linea di sutura, forniscono una sutura lineare con clip di acciaio inossidabile disposte in duplice filiera alternata e parallela. Le clip, a sezione cilindrica, sono rispettivamente 11, 19 e 33 per la TA30, TA55 e TA90 (fig. 5, *A* e *B*) e sono disponibili in due misure: caricatore blu (0,025 mm diametro, 3,5 mm altezza e 4 mm lunghezza) e caricatore verde (0,03 mm diametro, 4,8 mm altezza e 4 mm lunghezza).

c) *Proximate LS (Ethicon)*. – Simile alla TA nella concezione meccanica e nel disegno, ma, a differenza della precedente, è monouso e quindi non necessita di sterilizzazione; è più leggera e perciò maneggevole da usare; da ultimo, differentemente da altre suturatrici che offrono punti chiusi di due valori fissi su cartucce o strumenti distinti, l'intervallo di regolabilità della Proximate LS consente di intervenire sull'intera gamma di tessuti di diverso spessore da 1 a 2,5 mm (fig. 6, *A*). La predeterminazione del punto chiuso viene effettuata dall'operatore sulla base della propria esperienza o previa misurazione con apposito spessorimetro *TMD (Tissue Measuring Device)*.

d) *Clamp di Izukura*. – Sovrapponibile, come caratteristiche tecniche, alla SGC di Nakayama, se ne discosta perché fornisce una sutura curvilinea: è disponibile in tre modelli da 70, 140 e 210 mm.

e) *UKL40, UKL60, UTL70, UJK8 100 (ISAICHE)*. – Forniscono suture lineari disponendo le clip di tantalio su di una sola linea discontinua: le clip hanno sezione cilindrica.

f) *GIA (USSC) e NJKA 60 (ISAICHE)*. – Sono apparecchi misti a doppia sutura lineare o ad anastomosi lineare, cioè capaci di aggiungere alla sutura l'anastomosi contemporanea (fig. 5, *C*).

g) *Proximate FS*. – È l'ultima nata fra le suturatrici lineari ed è caratterizzata dall'avere un'esclusiva asta flessibile che ne permette l'uso in condizioni di particolare difficoltà tecnica, là dove, cioè, non sia possibile manovrare con gli strumenti prece-

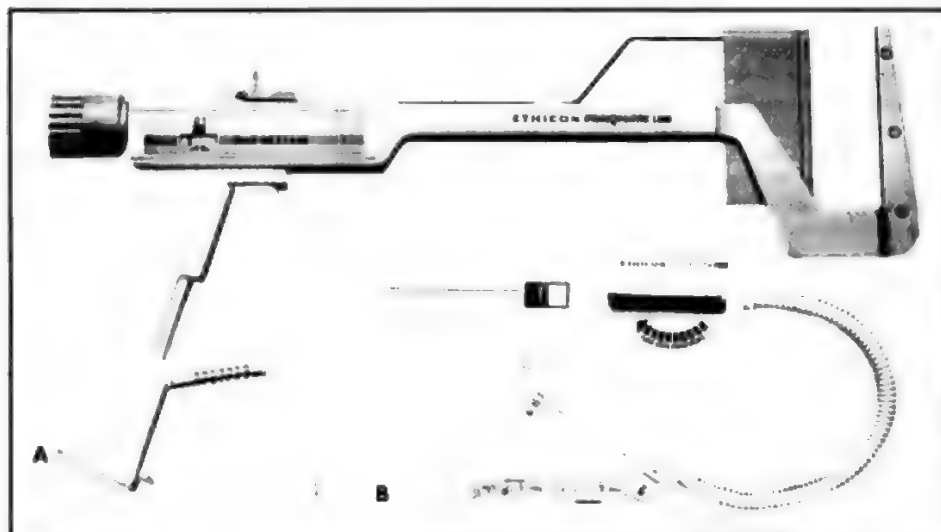



Fig. 6. Suturatrici lineari. *A*) Proximate LS®; *B*) Proximate FS®. (*Per gentile concessione della Ethicon, Divisione Suture*).

Digitized by Google

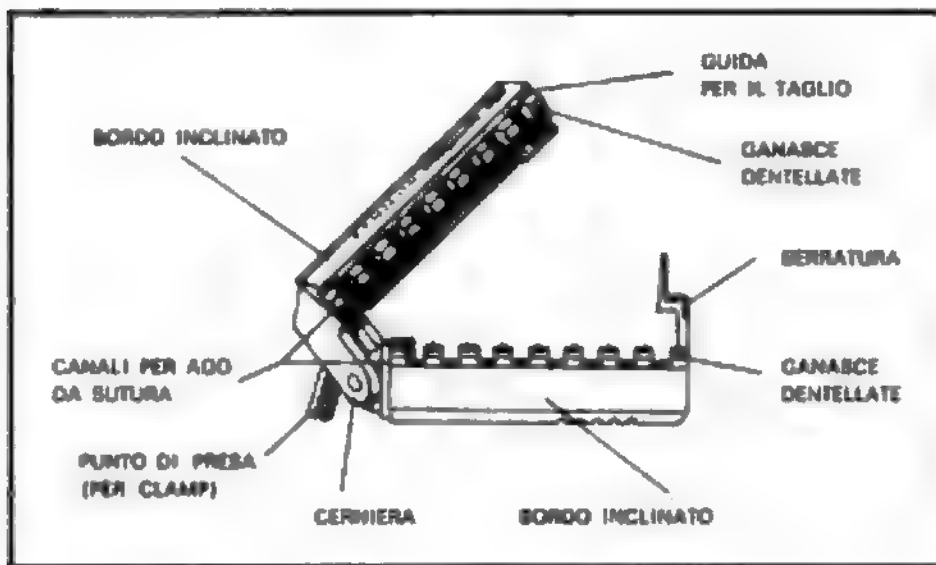



Fig. 7. Suturatrice meccanica circolare Proximate PSD®. (*Per gentile concessione della Ethicon, Divisione Suture*).

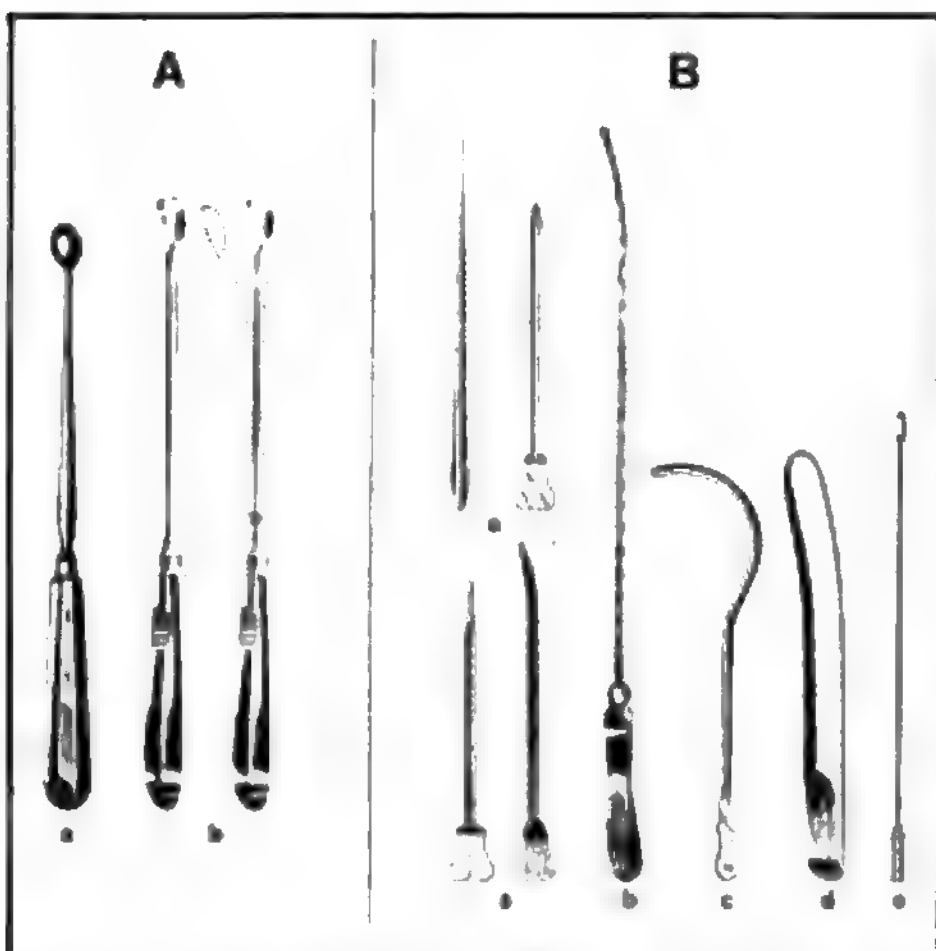



Fig. 8. *A*) Curette uterine: a) di Simon; b) taglienti di Recamier-Sims-Bumm. *B*) Strumenti per l'esplorazione e la dilatazione di formazioni cave: a) specilli bottonuti e sonde scanalate; b) isterometro di Martin; c) candeletta dilatatrice di Guyon; d) dilatatore uterino di Hégar; e) dilatatore di Bakes per vie biliari con stiletto malleabile in rame. (*Per gentile concessione della Martin-Medizin Technik, Tuttlingen*).

dentemente descritti: è versatile e pratica, rapida e sicura (fig. 6, *B*).

Le *suturatrici circolari* sono le seguenti.

a) *EEA stapler*. – Consta di una maniglia dotata di sicura, di un asse centrale portante e di due cilindri coassiali azionati da un sistema a vite sul quale viene montato un meccanismo di sutura-sezione costituito da due parti: la prima è una cupola metallica che funge da incudine, sulla quale si ritorcono le clip spinte dal movimento «a chiusura» esercitato sulla maniglia e, al tempo stesso, contro la quale viene spinta la lama circolare; la seconda è rappresentata sia da un caricatore dotato di due serie di clip in acciaio inossidabile posizionate circolarmente, concentriche e sfalsate tra loro, sia da una lama circolare concentrica alle clip. Il meccanismo di sutura-sezione *disposable* viene fornito in tre calibri differenti (25, 28 e 31 mm) a seconda del viscere da anastomizzare. Al corredo della EEA si aggiunge l'*ASP 50*, speciale pinza a rastrelli contrapposti entro i quali viene introdotto un filo di nylon 0 montato su ago retto per la rapida confezione di una sutura a borsa di tabacco sul duodeno, che poi verrà anastomizzato, tramite la EEA, con lo stomaco.

b) *Proximate ILS (Ethicon)*. – Rappresenta un sistema di sutura meccanica circolare monouso per anastomosi constante di 3 componenti, ciascuna con una propria e specifica funzione: il *dispositivo TMD*, anch'esso monouso, si utilizza per la misurazione del tessuto allo scopo di determinare il diametro del lume nonché lo spessore della parete; il *dispositivo PSD* si utilizza per eseguire la sutura a borsa di tabacco (fig. 7); infine la *suturatrice ILS* che unisce il tessuto, lo sutura e lo taglia all'interno per ripristinare la canalizzazione dell'intero sistema. La Proximate ILS è disponibile in 4 misure (21, 25, 29 e 33 mm) le quali differiscono tra loro solo per il diametro della testa che sormonta la struttura tubulare e per il numero delle clip metalliche.

c) *SPTU GUN (ISAICHE)*. – Differisce dall'EEA in quanto le clip di tantalio devono essere caricate a mano e si dispongono circolarmente su di una sola linea: esistono 4 testine che forniscono, rispettivamente, una sutura del diametro esterno di 21, 26, 29 e 32 mm.

V. anche: SUTURE CHIRURGICHE.

Strumenti per il raschiamento di cavità

Fanno parte di questo gruppo i cucchiai di varia forma e grandezza, chiusi o fenestrati, e particolarmente i cucchiai uterini utilizzati per il raschiamento endouterino: smussi, taglienti, dentati, chiusi o fenestrati (fig. 8, *A*).

Strumenti per l'asportazione di corpi estranei

Possiamo affermare che ogni branca chirurgica, dall'urologica alla ginecologica, necessiti, per suo conto, di strumenti utili all'asportazione di corpi estranei. Tra questi ricordiamo le pinze per l'asportazione di calcoli endovescicali, con morsi a forma di cucchiaio; le pinze per l'asportazione dei calcoli renali, foggiate in maniera diversa a seconda della posizione del calcolo nel parenchima renale o nella via escretrice; quelli per l'asportazione dei calcoli della via biliare, per cui v. sopra.

Strumenti per l'esecuzione di prelievi bioptici

Sono strumenti che si utilizzano per l'asportazione rapida di tessuto da sottoporre a indagine istopatologica: sono in genere rappresentati da due anelli, uno dei quali tagliente, che si incastrano tra loro all'atto della chiusura dello

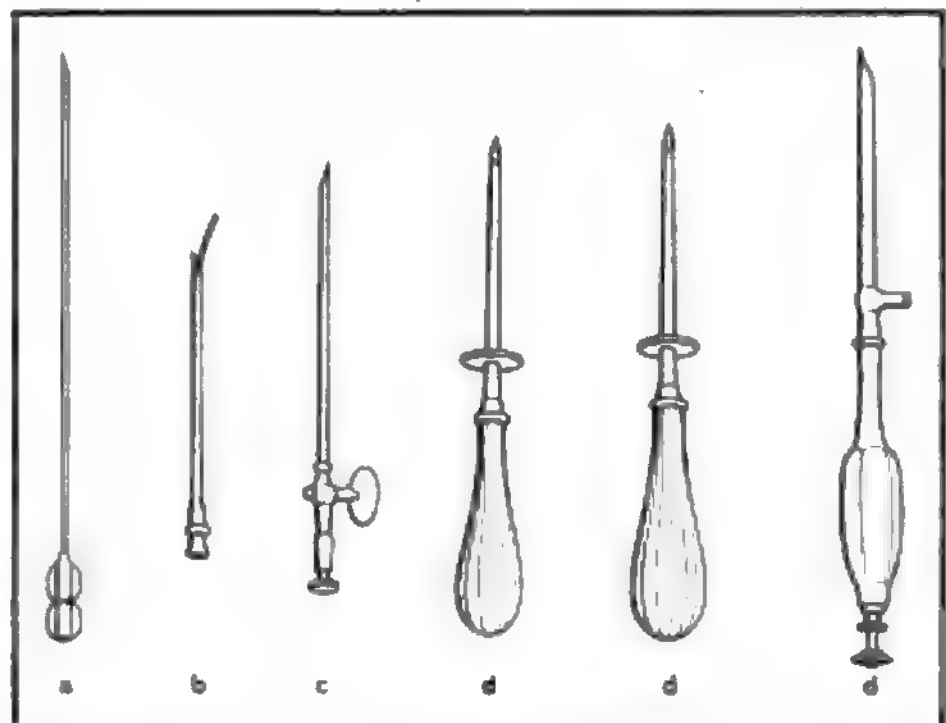



Fig. 9. Strumenti per l'evacuazione dei liquidi: a) ago da puntura lombare; b) grosso ago da puntura esplorativa; c) ago di Cushing; d) trequarti, di cui l'ultimo con tubo di deflusso laterale.

Digitized by Google

strumento in modo tale da sezionare una piccola superficie di tessuto da esaminare. Come per l'asportazione di corpi estranei, anche per l'esecuzione di prelievi bioptici, ogni branca della chirurgia può contare su uno strumentario specifico. Così, per bioptizzare la vescica urinaria si utilizzano pinze flessibili tali da poter attraversare il lume di un cistoscopio; lo stesso dicasi per il trattamento bioptico di lesioni gastriche, duodenali, coliche, mediante l'uso di gastroduodenoscopi e colonscopi.

Per la biopsia del midollo osseo si impiegano invece aghi particolari di cui i più noti sono l'ago di Jamshidi e l'ago di Klima.

V. anche: BIOPSIA (II, 2380); MIDOLLO OSSEO (IX, 1280).

Strumenti per l'esplorazione e la dilatazione di formazioni cave (fig. 8, *B*)

Fanno parte di questo gruppo gli *specilli*, costituiti da un sottile stelo metallico flessibile, con un'estremità bottonuta di varia grandezza e l'altra estremità foggiata a spatola

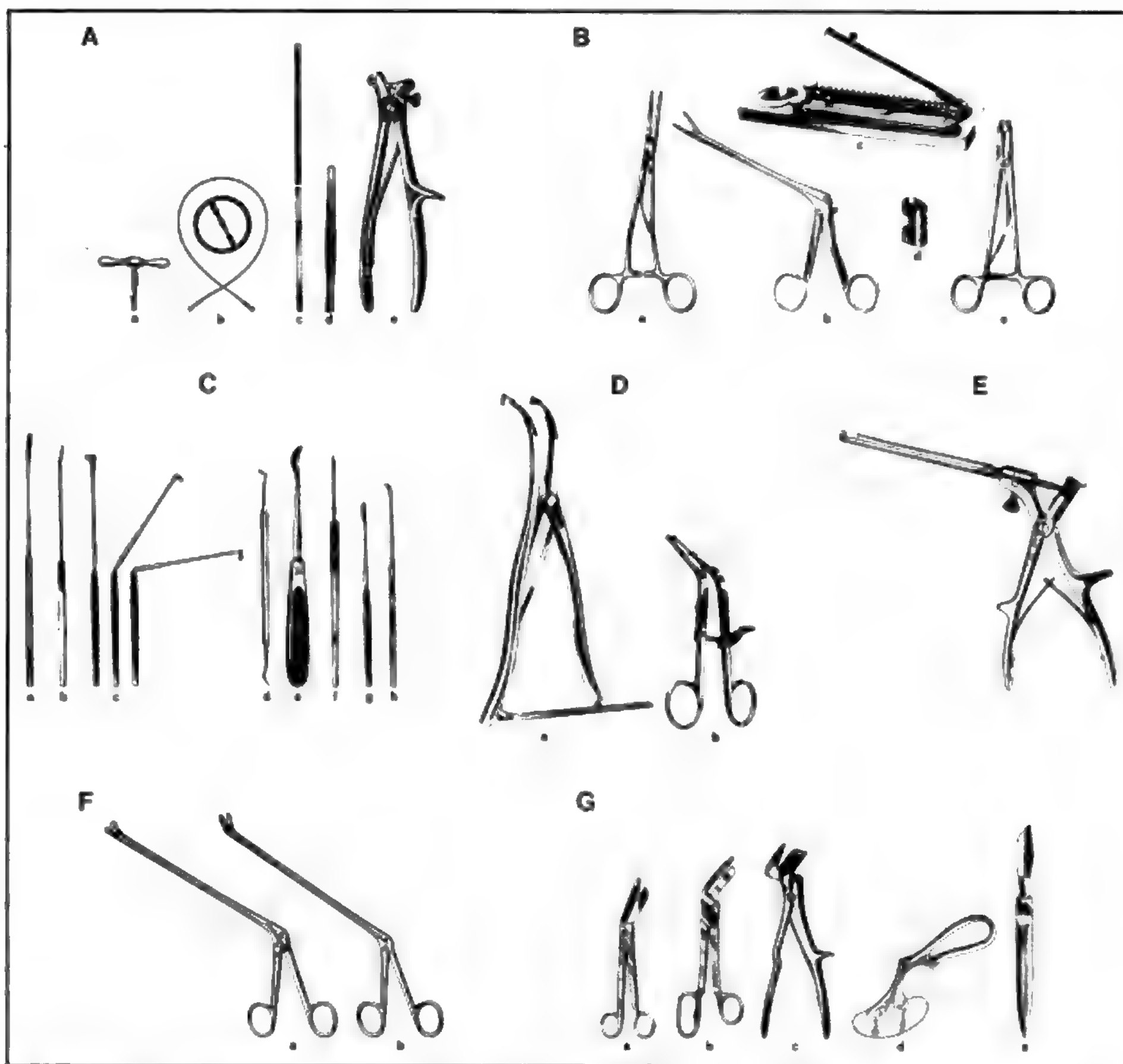



Fig. 10. A) Strumenti per l'apertura del cranio: a) manico con uncino; b) filo-sega di Olivecrona; c) sonda di Martel per introdurre i fili-sega; d) scalpello emostatico di Passow; e) pinze per craniectomia di Dahlgren. B) Strumenti per la sutura cerebrale: a) pinze per l'applicazione di *agraphes* d'argento di McKenzie; b) pinze per l'applicazione di *agraphes* d'argento di Olivecrona-Toennis; c) porta-*agraphes* di McKenzie; d) *agraphe* per il cuoio capelluto; e) pinze di Raney per l'applicazione e rimozione delle *agraphes* emostatiche per il cuoio capelluto. C) Dissettori per la dura madre e separatori di nervi: a) dissettore di Sachs; b) separatore di Fager; c) uncini di Love per le radici dei nervi; d) uncino di Woodson; e) elevatore di Cushing per ipofisi; f) bisturi di Toennis per la dura madre; g) bisturi di Olivecrona per nervo trigemino; h) coltello di Frazier per ipofisi. D) Separatori vertebrali: a) di Inge; b) di Cloward. E) Pinze taglienti di Colclough per dischi intervertebrali. F) Pinze taglienti per laminectomia: a) di Oldberg; b) di Gruenwald. G) Strumenti per la rimozione di fasciature e apparecchi gessati: a) forbici di Esmarch; b) forbici di Martin-Tornado; c) cesoie di Stille; d) sega di Engel; e) coltello di Esmarch. (*Per gentile concessione della Martin-Medizin Technik, Tuttlingen*).

Digitized by Google

o crunata. Le *sonde scanalate* constano di un tratto più lungo scanalato sul quale far scorrere uno strumento tagliente, sia esso bisturi o forbici. Gli *isterometri*, centimetrati e flessibili, hanno l'estremità bottonuta e si usano per la misurazione della cavità uterina. V. anche: CATETERISMO DELLE VIE URINARIE (III, 1243).

Per la dilatazione dell'uretra si usano le *candelette di Guyon* e *di Beniqué*, di calibro crescente dal n. 10 al n. 30 della filiera francese (1/3 di mm), o dal 24 al 60 della filiera speciale da 1/6 di mm. Esse si trovano anche con impanatura distale su cui si può avvitare una sonda conduttrice.

Per la dilatazione del collo uterino si usano i *dilatatori di Hégar*, di forma cilindrica, leggermente curvi, con impugnatura appiattita, di calibro progressivamente crescente, distinti con numerazione dall'1 al 26. Vi sono anche quelli a doppia curva a S, con le due estremità aventi calibro diverso e immediatamente successivo. Si utilizzano anche per la dilatazione di stenosi anorettali. Per esplorare e dilatare la papilla duodenale si usano le *sonde flessibili di Bakes*, numerate dall'1 al 13 e sonde in teflon con punta tonda a oliva.

Per la dilatazione delle stenosi esofagee, si usano candelette di seta gommata di calibro crescente.

Strumenti per l'evacuazione di liquidi

Tra questi ricordiamo: l'ago da puntura lombare, i grossi aghi per l'attuazione di punture esplorative (ematomi, versamenti, sacche purulente), l'ago di Cushing per la puntura dei ventricoli cerebrali, forato lateralmente e con un rubinetto all'estremità per regolare il deflusso del liquido da drenare (fig. 9).

Uso frequente viene fatto dei cosiddetti *trequarti*, per la paracentesi in caso di ascite, per drenare la cavità toracica, per il cateterismo vescicale sovrapubico; il trequarti è costituito da una cannula entro la quale si trova un mandrino che termina a punta triangolare, montato su un manico: penetrato in cavità, si estrae il mandrino e si lascia *in situ* la cannula attraverso la quale defluisce il liquido.

Strumenti per l'evacuazione di liquidi possono essere altresì considerati anche i vari cateteri uretrali di gomma: si usano, più spesso, nei malati ritenzionisti; nei soggetti da sottoporre a interventi sulla pelvi, urologici, addominali o, comunque, in interventi maggiori di qualunque organo o apparato; nei traumatizzati gravi; nei malati in coma o in stato di shock; nei casi in cui si renda necessario un prelievo sterile delle urine per l'esame colturale. Esistono numerosi cateteri, tra i quali i più comunemente usati sono: quelli di Foley, Mercier, Couvelaire, Malecot, Nélaton e Timan, nonché il catetere metallico per cateterizzare le donne (in disuso).

Strumenti per neurochirurgia

Distingueremo, in questo capitolo, gli strumenti più comunemente usati in neurochirurgia come segue.

a) *Strumenti per l'apertura del cranio.* – Consistono in un manico terminante a uncino per l'inserzione di fili-sega rappresentati da 4 fili attorcigliati e illacerabili, una sonda per introdurre i fili-sega, uno scalpello emostatico di Passow per l'emostasi e infine la pinza per craniotomia di Dahlgren (fig. 10, *A*).

b) *Strumenti per la sutura cerebrale.* – Sono rappresentati da pinze per l'applicazione di *agraphes* d'argento (fig. 10, *B*).

c) *Dissettori per dura madre e separatori dei nervi* (fig. 10, *C*).

d) *Separatori vertebrali* (fig. 10, *D*).

e) *Pinze taglienti per dischi intervertebrali* (fig. 10, *E*).

f) *Pinze taglienti per laminectomia* (fig. 10, *F*).

Strumenti per la trazione transcheletrica

A tale scopo si usano le *pinze di Schmerts*, i *chiodi di Steinmann* e i *fili di Kirschner*: questi ultimi vengono introdotti mediante un trapano azionato a mano o elettricamente. Il trapano porta una guida retrattile che serve a dare supporto al filo durante l'introduzione.

Esistono anche guide con le quali si possono prefissare il punto d'ingresso e il punto di uscita del filo stesso: il filo viene poi fissato entro una staffa di cui si trovano parecchi tipi con vari dispositivi per tendere il filo stesso.

Strumenti per la rimozione di fasciature e di apparecchi gessati (fig. 10, *G*)

Per rimuovere le fasciature si devono usare forbici assai robuste: quelle di *Esmarch* presentano un'angolatura sul dorso; la branca inferiore termina con un bottone smusso, in modo tale da non determinare lesioni una volta introdotta la forbice al di sotto della fasciatura, a contatto con la pelle. Le forbici *tipo Stille* e *tipo Dalla Vedova* sono grosse, a punta smussa con lunghi manici e con lame curve sul piatto.

Per la rimozione degli apparecchi gessati si usano vari tipi di cesoia: la più usata è quella di Stille che può avere manici lunghi o corti a seconda delle necessità. Usata è anche la *sega a cresta di gallo di Engel*. Per rifilare i gessi si usano coltelli robusti tipo *Esmarch*. In commercio esistono tipi diversi di seghe elettriche con le quali è possibile tagliare il gesso senza ledere i tessuti sottostanti. Per più ampie informazioni, v. GESSI, VII, 133.

Bibliografia

Batella M., *Atlante degli interventi chirurgici*, 1985, Ethicon, Roma.
Giardino R., Rosti R., *Note di tecnica chirurgica*, 1984, A.G.M.B., Milano.
Glauch H., Haaf E., *Strumenti chirurgici*, 1980, Verduci, Roma.
Miniati M., *Lo strumentario di G. A. Brambilla*, 1984, 1, 74.
Nakayama K., *Chirurgia gastroenterologica*, 1970, SEU, Roma.

MARIO GIORDANI E GIANCARLO TOTI

STRUMENTAZIONE BIOMEDICA

F. *appareillage biomedicale.* - I. *biomedical instrumentation.* - T. *biomedische Instrumentenausrüstung.* - S. *instrumentación biomédica.*

QUADRO SISTEMATICO

Aspetti generali di tecnologia e strumentazione di base

ARGOMENTI	RIMANDI
Amplificatori	ELETTRONICA (V, 1067); v. anche: GRAFICI METODI (VII, 619); STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Automazione	AUTOMAZIONE (II, 1612)
Bioingegneria	BIOINGEGNERIA (II, 2277)
Biomeccanica	BIOMECCANICA (II, 2339)
Bionica	BIONICA (II, 2379)
Blocchi funzionali	STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Calcolatori	CALCOLATORI IN MEDICINA (III, 519); INFORMATICA (VII, 1945); STRUMENTAZIONE BIOMEDICA

Digitized by Google

ARGOMENTI	RIMANDI
Elettronica	ELETTRONICA (V, 1067); STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Elettrostimolatori	STRUMENTAZIONE BIOMEDICA, *elettrostimolatori* (con i relativi rimandi)
Monitoraggio	STRUMENTAZIONI BIOMEDICA; V. anche: CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 1036); RIANIMAZIONE (XIII, 1311)
Oscilloscopi a raggi catodici	STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Potenziometri	POTENZIOMETRIA (XII, 841); STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Segnali (analisi dei)	STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Sensori	STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Sicurezza elettrica	STRUMENTAZIONE BIOMEDICA, *sicurezza elettrica*; CORRENTI ELETTRICHE (IV, 1142); ELETTROCHIRURGIA (V, 945)
Sistemi di allarme	STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Sistemi di memorizzazione	STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Sistemi di visualizzazione e di registrazione	STRUMENTAZIONE BIOMEDICA; GRAFICI METODI (VII, 619)
Telemetria	STRUMENTAZIONE BIOMEDICA; TELEMEDICINA; TELEMETRIA
Televisione	TELEVISIONE
Trasduttori	STRUMENTAZIONE BIOMEDICA; V. anche: GRAFICI METODI (VII, 619)

Strumentazione per ricerca e diagnostica clinica

ARGOMENTI	RIMANDI
Adattometri	ADATTOMETRIA (I, 461)
Antropometri	ANTROPOMETRIA (II, 464)
Audiometri	AUDIOMETRIA (II, 1585)
Balistocardiografi	BALISTOCARDIOGRAFIA (II, 1844); V. anche: SPAZIALE MEDICINA
Biomicroscopi	BIOMICROSCOPIA OCULARE (II, 2375); CAPILLAROSCOPIA (III, 679)
Calorimetri	CALORIMETRIA (III, 548)
Capillaroscopi	CAPILLAROSCOPIA (III, 679)
Cardiografi	CARDIOGRAFIA (III, 1024)
Cronassimetri	CRONASSIA (IV, 1598)
Elettrocardiografi	ELETTROCARDIOGRAFIA (V, 923-938); V. anche: STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Elettrocardiografia di Holter	STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Elettroencefalografi	ELETTROENCEFALOGRAFIA (V, 974-986)
Elettromanometri	PRESSIONE SANGUIGNA (XII, 1033); RINOMANOMETRIA (XIII, 1492); STRUMENTAZIONE BIOMEDICA; URODINAMICA; V. anche: MANOMETRI E MANOMETRIA (IX, 422)
Elettromiografi	ELETTROMIOGRAFIA (V, 1057)
Endoscopi	ENDOSCOPIA, con i relativi rimandi (V, 2134); FIBRE OTTICHE (VI, 1547); AMNIOSCOPIA (I, 1551); BRONCOSCOPIA (III, 361), CISTOSCOPIA (IV, 52); COLOSCOPIA (IV, 705); COLPOSCOPIA (IV, 725); CULDOSCOPIA (IV, 1618); DUODENOSCOPIA (V, 704); ESOFAGOSCOPIA (VI, 284); GASTROSCOPIA E GASTROFOTOGRAFIA (VI, 2256); IRIDOCORNEALE ANGOLO, *gonioscopi* (VIII, 522); ISTEROSCOPIA (VIII, 670); LAPAROSCOPIA (VIII, 984); LARINGOSCOPIA (VIII, 1104); MEDIASTINOSCOPIA (IX, 666); OFTALMOSCOPIA (X, 1527); OTOSCOPIA (XI, 363); RESPIRATORIO APPARATO, *broncoscopia* (XIII, 898); RETTOSIGMOIDOSCOPIA (XIII, 1230); RINOSCOPIA (XIII, 1511); TORACOSCOPIA; URETROSCOPIA
Ergografi ed ergometri	GRAFICI METODI (VII, 619); LAVORO MUSCOLARE (VIII, 1238); SPORT, MEDICINA DELLO
Flussimetri	CIRCOLATORIO APPARATO (III, 2322); REOGRAFIA (XIII, 648)
Fonocardiografi	FONOCARDIOGRAFIA (VI, 1809-1828)
Manometri	MANOMETRI E MANOMETRIA (IX, 422); PRESSIONE SANGUIGNA (XII, 1033); STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Metabolimetri	CALORIMETRIA (III, 548)
Olfattometri	OLFATTO, *semeiotica* (X, 1559)
Oscillometri e oscillografi	OSCILLOMETRIA E OSCILLOGRAFIA (X, 2026)
Ossimetri	OSSIMETRIA (X, 2216)
Perimetri e campimetri	CAMPO VISIVO (III, 581)
Pletismografi	PLETISMOGRAFIA (XI, 2333); REOGRAFIA (XIII, 648)
Pneumografi	GRAFICI METODI (VII, 619); V. anche: RESPIRATORIO APPARATO (XIII, 778)
Pneumotacografi	GRAFICI METODI (VII, 619); RESPIRATORIO APPARATO (XIII, 778)
Reografi	REOGRAFIA (XIII, 648)
Sfigmografi	SFIGMOGRAFIA
Sfigmomanometri	PRESSIONE SANGUIGNA (XII, 1033); STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Spirometri	RESPIRATORIO APPARATO (XIII, 779)
Strumentazione per elettrodiagnostica	CRONASSIA (IV, 1598); ELETTRODIAGNOSTICA (V, 947); ELETTROMIOGRAFIA (V, 1053)
Strumentazione per elettronistagmografia	ELETTRONISTAGMOGRAFIA (V, 1083)
Strumentazione per elettroretinografia	ELETTRORETINOGRAFIA (V, 1090)
Termometri	TERMOMETRIA, STRUMENTAZIONE BIOMEDICA
Tocografi	TOCOGRAFIA; GRAVIDANZA, *tocografia* (VII, 751)
Tonometri oculari	TONOMETRIA OCULARE
Vettocardiografi	VETTOCARDIOGRAFIA

Strumentazione per chirurgia, anestesia e rianimazione

ARGOMENTI	RIMANDI
Bisturi elettrico	ELETTROCHIRURGIA (V, 941)
Defibrillatori	CARDIOVERSIONE (III, 1055); CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 1036); FIBRILLAZIONE E FLUTTER (VI, 1562)

Digitized by Google

ARGOMENTI	RIMANDI
Forcipe	FORCIPE (VI, 1829)
Segnapassi (*pacemaker*)	SEGNAPASSI
Strumentazione chirurgica	STRUMENTARIO CHIRURGICO; SUTURE CHIRURGICHE; v. anche: CHIRURGIA PLASTICA (III, 2137); MICROCHIRURGIA (IX, 1188)
Strumentazione per anestesia chirurgica	ANESTESIA CHIRURGICA, *tecniche, apparecchi e strumentario* (I, 2105-2131); INTUBAZIONE (VII, 2414)
Strumentazione per cardioterapia intensiva	CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 1036)
Strumentazione per cateterismo cardiaco	CATETERISMO CARDIACO E CARDIOANGIOGRAFIA (III, 1189)
Strumentazione per cateterismo delle vie urinarie	CATETERISMO DELLE VIE URINARIE (III, 1243)
Strumentazione per circolazione extracorporea	CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA (III, 2375); v. anche: CARDIOCHIRURGIA (III, 772)
Strumentazione per criochirurgia	CRIOCHIRURGIA (IV, 1482); CRIOTERAPIA (IV, 1500)
Strumentazione per dialisi intracorporea ed extracorporea (emodialisi)	DIALISI (V, 4); RENE ARTIFICIALE (XIII, 309)
Strumentazione per elettrochirurgia	ELETTROCHIRURGIA (V, 941)
Strumentazione per fotocoagulazione	FOTOCOAGULAZIONE (VI, 1909); LASER (VIII, 1113); RETINA (XIII, 1079)
Strumentazione per iniezioni	INIEZIONI (VII, 1982)
Strumentazione per insufflazione	INSUFFLAZIONE TUBARICA (VII, 2059)
Strumentazione per laserterapia	LASER (VIII, 1113); v. anche: FOTOCOAGULAZIONE (VI, 1909); RETINA (XIII, 1079)
Strumentazione per lavaggio e irrigazione di cavità	LAVAGGIO (VIII, 1201); LAVANDA GASTRICA (VIII, 1209)
Strumentazione per microchirurgia	MICROCHIRURGIA (IX, 1188)
Strumentazione per monitoraggio del paziente in terapia intensiva	RIANIMAZIONE (XIII, 1311); CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 1036)
Strumentazione per nutrizione parenterale	NUTRIZIONE PARENTERALE (X, 1331); FLEBOCLISI (VI, 1715)
Strumentazione per ossigenoterapia	OSSIGENOTERAPIA (X, 2208)
Strumentazione per prelievi	PRELIEVI (XII, 934); v. anche: BIOPSIA (II, 2380); AMNIO, *amniocentesi* (I, 1544); PARACENTESI (XI, 935); RACHIPUNTURA E RACHICENTESI (XII, 2207); TORACENTESI
Strumentazione per radiologia di intervento	RADIOLOGIA DI INTERVENTO (XII, 2455)
Strumentazione per respirazione artificiale	RESPIRAZIONE ARTIFICIALE (XIII, 950-952-954)
Strumentazione per sondaggio	SONDAGGIO, con i relativi rimandi
Strumentazione per suture	SUTURE CHIRURGICHE; STRUMENTARIO CHIRURGICO
Strumentazione per terapia iperbarica	IPERBARICA TERAPIA (VIII, 3)
Strumentazione per trasfusione	TRASFUSIONE
Ventosa ostetrica	PARTO (XI, 1261); VENTOSA OSTETRICA

Strumentazione per radiodiagnostica, diagnostica per immagini, radioterapia e radioprotezione

ARGOMENTI	RIMANDI
Acceleratore lineare	ACCELERATORI DI PARTICELLE (I, 139); RADIOTERAPIA (XIII, 36)
Acceleratori di particelle	ACCELERATORI DI PARTICELLE (I, 132); RADIOTERAPIA (XIII, 36)
Amplificatori di brillanza	RADIODIAGNOSTICA (XII, 2373)
Betatroni	ACCELERATORI DI PARTICELLE (I, 145); RADIOTERAPIA (XIII, 37)
Ciclotrone	ACCELERATORI DI PARTICELLE (I, 140)
Dosimetri	DOSIMETRIA E DOSIMETRI (V, 583); RADIOPROTEZIONE (XII, 2471)
Ecografi	ECOGRAFIA (V, 745); ULTRASUONI
Gammacamere	SCINTIGRAFIA (XIII, 2203) e relativo quadro sistematico
Luce di sincrotrone	SINCROTRONE
Rivelatori e contatori di radioattività	DOSIMETRIA E DOSIMETRI (V, 583); ISOTOPI (VIII, 586); NUCLEARE MEDICINA (X, 1241); RADIOISOTOPOTERAPIA (XII, 2410); RADIOPROTEZIONE (XII, 2471); SCINTIGRAFIA (XIII, 2200) e relativo quadro sistematico
Stratigrafi	TOMOGRAFIA
Strumentazione per radiodiagnostica	RADIODIAGNOSTICA (XII, 2322) e relativo quadro sistematico, RADIOLOGIA DIGITALE (XII, 2434); TOMOGRAFIA; TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI; TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI SINGOLI FOTONI, TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE; TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA
Strumentazione per radioterapia	RADIOTERAPIA (XIII, 36) e relativo quadro sistematico; PLESIOTERAPIA (XI, 2330)
Termografi	TERMOGRAFIA

Strumentazione per fisioterapia, riabilitazione e protesi

ARGOMENTI	RIMANDI
Protesi	PROTESI (XII, 1441); PROTESI ACUSTICA (XII, 1441); PROTESI CARDIACHE (XII, 1450); PROTESI DENTALE (XII, 1474); PROTESI LARINGEE (XII, 1498); PROTESI OCULARE (XII, 1504); PROTESI ORTOPEDICA (XII, 1511); PROTESI VASCOLARI (XII, 1525); PROTESI VISIVA (XII, 1535); v. anche: BIOINGEGNERIA (II, 2277)
Strumentazione per attinoterapia	FOTOTERAPIA (VI, 1961); v. anche: ULTRAVIOLETTI RAGGI
Strumentazione per balneoterapia	BALNEOTERAPIA (II, 1847)
Strumentazione per cinesiterapia	CINESITERAPIA (III, 2263); CINESITERAPIA RESPIRATORIA (III, 2268)

Digitized by Google

ARGOMENTI	RIMANDI
Strumentazione per diatermia	ELETTROTERAPIA (V, 1101)
Strumentazione per elettroterapia	ELETTROTERAPIA (V, 1101)
Strumentazione per fototerapia	FOTOTERAPIA (VI, 1961); v. anche: INFRAROSSI RAGGI (VII, 1961); ULTRAVIOLETTI RAGGI
Strumentazione per ionoterapia	ELETTROTERAPIA (V, 1102)
Strumentazione per marconiterapia	ELETTROTERAPIA: *terapia a onde corte* (V, 1108)
Strumentazione per massoterapia strumentale	RIABILITAZIONE (XIII, 1285)
Strumentazione per radarterapia	ELETTROTERAPIA (V, 1101)
Strumentazione per termoterapia	TERMOTERAPIA; v. anche: ELETTROTERAPIA (V, 1101)
Strumentazione per ultrasuonoterapia	ULTRASUONI

Strumentazione per chimica clinica e laboratorio

ARGOMENTI	RIMANDI
Apparecchiatura generale per laboratorio di chimica clinica	CHIMICA CLINICA (III, 2056); AUTOMAZIONE (II, 1612); QUALITATIVA E QUANTITATIVA ANALISI (XII, 2116) con il relativo quadro sistematico
Autoclave	STERILIZZAZIONE
Automazione	AUTOMAZIONE (II, 1612); CALCOLATORI IN MEDICINA (III, 519); CHIMICA CLINICA (III, 2059)
Centrifughe e ultracentrifughe	CENTRIFUGAZIONE (III, 1512)
Colorimetri	FOTOMETRIA (VI, 1941)
Contaglobuli	SANGUE (XIII, 1919)
Crioscopi	CRIOSCOPIA (IV, 1496); v. anche: OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA (X, 2030)
Densitometri	FOTOMETRIA (VI, 1926)
Dializzatori	DIALISI (V, 1); v. anche: FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE (VI, 1638)
Filtri	FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE (VI, 1638); STERILIZZAZIONE
Fluorimetri	FOTOMETRIA (VI, 1941)
Fotografia	FOTOGRAFIA (VI, 1917); MICROFOTOGRAFIA (IX, 1204)
Fotometri	FOTOMETRIA (VI, 1926)
Interferometri	INTERFEROMETRIA (VII, 2107)
Microscopi	MICROSCOPIA E MICROSCOPIO (IX, 1245); MICROSCOPIA ELETTRONICA (IX, 1221); v. anche: MICROMANIPOLAZIONE (IX, 1212); MICROFOTOGRAFIA (IX, 1204)
Microtomi	ISTOLOGIA (VIII, 785)
Nefelometri e torbidimetri	FOTOMETRIA (VI, 1938); LASER (VIII, 1120)

ARGOMENTI	RIMANDI
pHmetri	IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE (VII, 1225); POTENZIOMETRIA (XII, 841); QUALITATIVA E QUANTITATIVA ANALISI (XII, 2142)
Polarimetri	POLARIMETRIA (XII, 126)
Polarografi	POLAROGRAFIA (XII, 129); QUALITATIVA E QUANTITATIVA ANALISI (XII, 2146)
Refrattometri	REFRATTOMETRIA (XIII, 265)
Spettrometri, spettrofotometri e spettroscopi	FOTOMETRIA (VI, 1926; 1934; 1943); ISOTOPI (VIII, 586); QUALITATIVA E QUANTITATIVA ANALISI (XII, 2123; 2161); RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (XIII, 1526); SPETTROMETRIA; SPETTROSCOPIA
Strumentazione analitica automatica	AUTOMAZIONE (II, 1612); CHIMICA CLINICA (III, 2059); CALCOLATORI IN MEDICINA (III, 525)
Strumentazione per analisi con radioisotopi	AUTORADIOGRAFIA E AUTOISTORADIOGRAFIA (II, 1665); ISOTOPI (VIII, 576-617); NUCLEARE MEDICINA (X, 1241); RADIOIMMUNOLOGIA (XII, 2386)
Strumentazione per analisi immunoenzimatiche	IMMUNOENZIMATICI SAGGI (VII, 1513)
Strumentazione per analisi quantitativa classica	QUALITATIVA E QUANTITATIVA ANALISI (XII, 2119)
Strumentazione per colture di tessuti	COLTURE DI TESSUTI (IV, 730)
Strumentazione per cromatografia	CROMATOGRAFIA (IV, 1553; 1563); QUALITATIVA E QUANTITATIVA ANALISI (XII, 2147)
Strumentazione per elettroforesi	ELETTROFORESI (V, 1019; 1027; 1033; 1038), IMMUNOELETTROFORESI (VII, 1498)
Strumentazione per gasanalisi	GASMANOMETRICHE E GASVOLUMETRICHE ANALISI (VI, 2162); OSSIMETRIA (X, 2216); RESPIRATORIO APPARATO (XIII, 786)
Strumentazione per immunoelettroforesi	IMMUNOELETTROFORESI (VII, 1500)
Strumentazione per microbiologia	AGGLUTINAZIONE (I, 899); BATTERIOLOGIA (II, 2138); CENTRIFUGAZIONE (III, 1512); FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE (VI, 1645); LIOFILIZZAZIONE (VIII, 2050); STERILIZZAZIONE; VIROLOGIA
Strumentazione per radioimmunologia	RADIOIMMUNOLOGIA (XII, 2386)
Strumentazione per tecniche elettrochimiche	QUALITATIVA E QUANTITATIVA ANALISI (XII, 2142); v. anche: IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE (VII, 1219); OSSIDORIDUZIONE (X, 2187); POLAROGRAFIA (XII, 129); POTENZIOMETRIA (XII, 841)
Strumentazione per tecniche ematologiche	SANGUE, *tecniche ematologiche* (XIII, 1916)
Strumentazione per tecniche istologiche	ISTOLOGIA (VIII, 775) e relativo quadro sistematico

Digitized by Google

SOMMARIO

PREMESSA

La vastità dei possibili contenuti aggregabili sotto la voce *strumentazione biomedica* e le molteplici architetture adatte allo svolgimento della medesima rendono opportuno un commento preliminare per motivare le scelte fatte e l'organizzazione seguita.

È stato facile assumere che, stante la sede, non è scopo di questo articolo consentire al lettore di progettare strumenti. Ciò richiede una formazione di base tecnico-scientifica che, per l'ampiezza e la profondità richieste, è e rimarrà ampiamente al di fuori di quanto possibile al medico. S'è invece assunto che scopo della voce sia quello di consentire al medico sia la comprensione, eventualmente semplificata, del principio di funzionamento sfruttato in uno strumento, sia la conoscenza di alcune modalità di base secondo le quali valutare lo strumento.

C'è tuttavia bisogno di procedere a ulteriori scelte. La ragione principale è la citata vastità dei possibili contenuti aggregabili sotto il termine *s. b.*, che finisce per renderne generico il significato. A una selezione si può pervenire riflettendo sulle possibili architetture espositive secondo le quali sviluppare la voce.

Una prima architettura è quella ordinata a *seconda del biosistema che si vuol investigare*. Si tratta di illustrare, per ognuna delle grandezze che la cultura medica ritiene significative per quel biosistema, lo strumento che la rileva. Il vantaggio principale di una tale organizzazione sarebbe l'immediata motivazione dell'utilità di ogni singola misura. Tra gli svantaggi determinanti vi sarebbe quello della dimensione grandissima e alla fin fine ingiustificata che una tal voce assumerebbe in questa sede, nella quale questo tipo di architettura viene svolta direttamente nell'ambito delle voci relative ai singoli biosistemi.

Una seconda architettura è quella ordinata a *seconda della tecnica impiegata*. È infatti ovvio che, ad es., tutta la strumentazione usata in radiologia sia s. b. Il principio base della tecnica è unico: il diverso assorbimento di un certo tipo di energia da parte di differenti tessuti biologici. Gli scopi possono di volta in volta essere ampiamente diversificati: dalle fratture scheletriche alle neoplasie. Analoga è la situazione di altre tecniche, quali le ultrasoniche, le spettrofotometriche usate nel laboratorio di analisi chimicocliniche, e così via. È certo che tutti gli strumenti vanno annoverati tra la s. b. Tuttavia, nel quadro dell'organizzazione di questa Enciclopedia Medica, tale strumentazione viene illustrata nell'ambito delle singole tecniche alle cui voci si rimanda (cfr. a tal proposito il *quadro sistematico*, premesso a questa voce).

Una terza architettura è quella ordinata *a seconda della specifica grandezza fisica* che si vuol misurare, quale, ad es., una *temperatura*, uno *spostamento*, una *pressione*, e così via. Questo ordinamento implica una specificità minore di quella del singolo strumento e di conseguenza richiede al lettore un'attenzione maggiore. Per rendersene conto si pensi, ad es., all'elettrocardiografo e all'elettroencefalografo. Entrambi fanno uso di elettrodi, la cui illustrazione è certamente inclusa nell'ordinamento di cui parliamo. Questo, tuttavia, richiede al lettore un certo impegno diretto a capire la ragione per la quale i due strumenti, elettrocardiografo ed elettroencefalografo, siano tra loro non intercambiabili pur essendo entrambi collegati a elettrodi. Altro impegno direttamente richiesto al lettore è quello di un'ampiamente autonoma motivazione della rilevanza clinica di alcune grandezze fisiche. Si assume che tale motivazione gli debba provenire da una conoscenza pregressa dei biosistemi e delle grandezze che li descrivono.

Una quarta architettura è quella ordinata *a seconda della componentistica* usata nella costruzione della strumentazione. *Amplificatore, amplificatore differenziale, oscillatore* sono nomi di tipici componenti. È vero che seguire un ordinamento di tal genere potrebbe ricondurci a percorrere una strada che già abbiamo deciso di non seguire: quella rivolta alla progettazione. È vero anche che, in una qualche misura, rimane il bisogno di seguire un ordinamento di questo tipo, fino al punto di fornire con chiarezza e metodo le definizioni di alcune proprietà che caratterizzano le prestazioni fondamentali di qualunque strumento quali la banda passante e le frequenze di taglio, la linearità della risposta, e così via.

La voce s. b. sviluppata qui di seguito è stata impostata secondo una linea che si richiama fondamentalmente alle due ultime architetture illustrate; quella ordinata per grandezza fisica, e quella che tien conto della componentistica ed è orientata a illustrare alcuni concetti fondamentali e necessari nella valutazione di qualunque strumento, indipendentemente dalla grandezza alla cui misura quello strumento è dedicato e dalla tecnica che è alla base del suo funzionamento.

SENSORI E TRASDUTTORI

Generalità

Per poter svolgere il compito fondamentale di raccolta dati sul soggetto in esame è indispensabile che vengano utilizzati opportuni componenti atti a rilevare le grandezze fisiche di cui si vuole ottenere la misura. Detti componenti costituiscono il cuore di molta s. b. L'operazione fondamentale è quella di trasdurre una grandezza di una data natura fisica in una di natura fisica diversa, legata alla prima in modo univoco e possibilmente proporzionale o lineare. I dispositivi che eseguono la trasduzione vengono genericamente detti *trasduttori*; in alcuni casi ricevono una designazione più specifica, quale quella di *elemento sensibile* o *sensore* o *testa sensibile*, etc. con cui ci si vuol riferire in modo specifico alla loro attitudine a essere collegati direttamente alle grandezze di cui si vuole la misura. In questi casi si parla anche del *rilievo di una grandezza* piuttosto che della sua trasduzione.

Usualmente i trasduttori convertono la grandezza da misurare in forma elettrica (si pensi alla misura di una temperatura mediante una termocoppia). In alcuni casi la conversione è operata da grandezza meccanica in meccanica (la pressione che viene convertita nello spostamento dell'ago di un manometro). Vi sono casi in cui la trasduzione della grandezza oggetto della misura avviene con due diversi passaggi, ad es., una grandezza meccanica viene convertita in un'altra ancora di natura meccanica e quest'ultima viene convertita in grandezza elettrica (si pensi al passaggio da pressione a spostamento e da questo in tensione elettrica ai capi di un trasformatore differenziale). Si possono quindi evidenziare all'interno del trasduttore a volte diversi passaggi prima di giungere alla grandezza effettivamente utilizzata per la misura.

È da notare che anche il semplice elettrodo è da annoverare fra i trasduttori. Infatti esso opera una conversione da corrente di tipo ionico nel mezzo biologico a corrente elettronica nel conduttore metallico.

Un trasduttore può essere quindi composto di 2 o più trasduttori elementari; il primo di essi è generalmente la testa sensibile, o sensore, con la quale ci si mette in contatto con la grandezza che interessa ottenendone un'altra a essa legata. Spesso i trasduttori elementari sono strettamente incorporati in un unico blocco, costruttivamente compatto, in cui la grandezza intermedia non è accessibile dall'esterno; l'analisi del funzionamento del dispositivo rivela però fenomeni di trasduzione distinti (casi di questo genere si possono avere quando la grandezza intermedia è una forza o una piccola deformazione che conviene trasdurre direttamente in un segnale meccanico diverso o in uno elettrico).

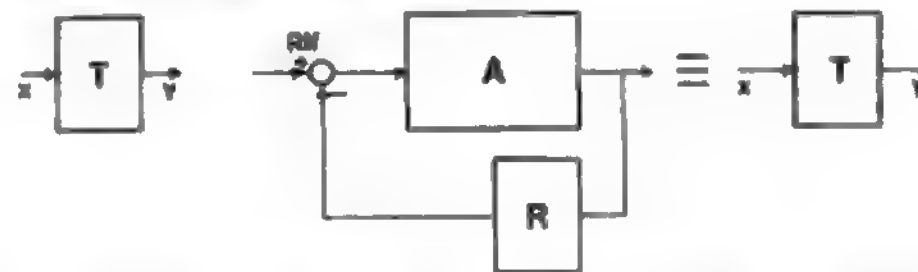
Oltre che in trasduttori elementari e trasduttori composti, i dispositivi qui considerati si possono classificare anche in base ad altri criteri ai quali si ritiene necessario accennare per illustrarne le proprietà fondamentali. È quindi utile classificare i trasduttori in base al principio e anche alla modalità di funzionamento.

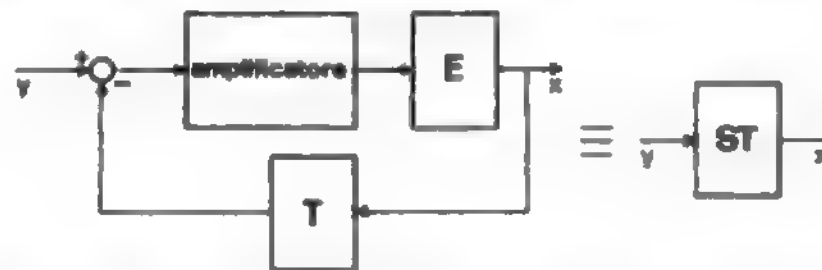
Dal punto di vista del principio di funzionamento si distinguono 2 gruppi di trasduttori; nel *primo gruppo* si fanno rientrare quelli in cui la grandezza d'ingresso e quella di uscita sono fattori della potenza che viene trasformata nel trasduttore; nel *secondo gruppo* rientrano quelli in cui la potenza che appare in uscita proviene da una sorgente di alimentazione esterna, alla quale la grandezza d'ingresso al trasduttore è estranea; tale grandezza ha infatti il compito di variare uno dei parametri attraverso i quali si trasferisce la potenza dall'alimentazione all'uscita del trasduttore, in modo che uno dei fattori di questa sia legato al valore del parametro e quindi a quello della grandezza d'ingresso. I trasduttori del primo gruppo vengono usualmente detti *passivi*, mentre quelli del secondo gruppo vengono detti *attivi*.

Nei trasduttori passivi viene quasi sempre utilizzato il principio della conversione in energia elettrica di una energia di tipo diverso; questo processo porta da un fattore della potenza in ingresso a una corrente o a una tensione elettrica (ad es., le *termocoppie* possono essere utilizzate per la trasduzione da temperatura a tensione elettrica, le *cellule fotoelettriche* per passare da intensità luminosa a tensione o corrente). In questi dispositivi la potenza che compare in uscita proviene da quella prelevata in ingresso e il trasduttore risulta passivo rispetto a questo processo in quanto non aggiunge potenza ma anzi ne consuma una piccola parte.

I dispositivi dell'altro tipo (trasduttori attivi) vengono usualmente indicati, volendo metterne in evidenza il principio di funzionamento, con la specificazione del parametro che viene fatto variare dalla grandezza d'ingresso; ad es., nel caso di trasduttori a uscita elettrica si parla di elementi a resistenza variabile, a induttanza variabile, etc. Un esempio tipico è il *potenziometro* impiegato come trasduttore di posizione-tensione, in cui la potenza di alimentazione viene trasferita all'uscita attraverso un partitore di tensione resistivo il cui rapporto di resistenza viene fatto variare con la posizione del cursore, cioè con la grandezza d'ingresso del trasduttore. In modo analogo si possono considerare trasduttori a variazione di resistenza, i cosiddetti *termometri elettrici*, in cui la temperatura fa variare il valore di una resistenza inserita, o in un partitore, ovvero, più spesso in un circuito a ponte, opportunamente alimentati. In questi casi la potenza d'ingresso risulta svincolata da quella di uscita: nel caso del potenziometro è la potenza meccanica necessaria per vincere gli attriti e le inerzie nel moto del cursore, nel caso del termometro elettrico è la potenza termica che deve essere ceduta all'elemento resistivo per portarlo alla temperatura di misura. Questi trasduttori vengono detti quindi *attivi*.

Un'altra distinzione, abbastanza importante da diversi punti di vista, è basata, come si è detto, sulle modalità di funzionamento dei trasduttori. Se si esaminano, infatti, le azioni successive che si sviluppano nel dispositivo, si possono avere schemi interpretativi diversi.

A volte il trasduttore non fornisce un'uscita proporzionale direttamente alla grandezza da misurare (trasduttore diretto), ma opera per confronto con una grandezza di riferimento (servotrasduttore).

In questo secondo caso il *servotrasduttore* è generalmente costituito da più componenti formando, così, un vero e proprio apparato che in taluni casi può convenire, però, considerare da un punto di vista esterno come un unico componente per metterne in evidenza il funzionamento ai fini della trasduzione.

Per illustrare il funzionamento di questi dispositivi si supponga di avere un trasduttore elementare T che fornisce una grandezza y a partire da una grandezza x e si desideri realizzare con esso un dispositivo capace di fornire una grandezza della stessa natura di x a partire da una della natura di y. Allo scopo il trasduttore T viene inserito nella catena di reazione del sistema dello schema precedente fornendo una grandezza y omogenea con quella d'ingresso con la quale viene confrontata; si ottiene così una grandezza agente che, amplificata, comanda l'esecutore E che fornisce l'uscita; il sistema, nel suo complesso, funziona quindi come un unico servotrasduttore ST che fornisce la x a partire dalla y.

Si possono fare in proposito due osservazioni: la prima è che con questa tecnica si ha la possibilità di ottenere la trasduzione dalla grandezza y alla x anche quando non si

Digitiz

dispone di un trasduttore capace di realizzarla direttamente; l'altra osservazione da fare è che con i servotrasduttori si possono ottenere precisioni notevoli, in quanto, in definitiva, questo procedimento corrisponde, nel campo della trasduzione, all'adozione del metodo di zero nel campo della misura e gode quindi dei relativi vantaggi.

Si possono avere anche schemi più complessi, per es. quello in cui un primo trasduttore elementare è *in cascata con un servotrasduttore*; la situazione si può incontrare, ad es., quando il trasduttore elementare è del tipo a parametri variabili e la trasduzione, a partire dalla grandezza associata a questo parametro, può essere effettuata in modo preciso solo ricorrendo alla reazione; un esempio caratteristico è quello del trasduttore (testa sensibile) di temperatura di tipo resistivo, o del trasduttore di pressione di tipo estensimetrico, etc., in cui la resistenza che dipende dalla temperatura o dalla pressione è inserita in un ponte portato automaticamente in equilibrio con un asservimento; in questo la tensione di squilibrio del ponte svolge il ruolo di segnale agente (ingresso dell'amplificatore); come uscita del servotrasduttore si può considerare la posizione del cursore con il quale si azzera il ponte.

Ultima considerazione è relativa al modo con cui l'operazione di misura si effettua sul sistema biologico oggetto della misura stessa. Si distinguono, a questo proposito, *trasduttori per misure invasive* e *trasduttori per misure non invasive*.

Si passeranno ora in rassegna i trasduttori più comunemente usati per la misura delle classiche grandezze di tipo biologico.

Si possono distinguere:
trasduttori di temperatura;
trasduttori di spostamento, movimento, forza;
trasduttori di pressione;
trasduttori di flusso;
trasduttori per misura di concentrazione ionica;
elettrodi di misura di potenziali bioelettrici.

In questa voce verranno trattati i seguenti tipi di trasduttori: di temperatura; di spostamento; di pressione.

Questi tipi di trasduttori risultano, infatti, i più largamente diffusi nella pratica clinica e trovano sede naturale di trattazione nell'ambito della s. b. di cui sono parte essenziale. Nei limiti della presente trattazione non verranno trattati altri trasduttori poiché essi vengono considerati in altra sede (ad es., i trasduttori di pH, per cui si rimanda alla voce IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE, etc.).

Considerazione a parte meriterebbero gli elettrodi di misura, ma la loro trattazione accurata non può prescindere dalla considerazione dei complessi fenomeni chimicoelettrici connessi all'interazione tessuto biologico-trasduttore. La vastità del tema non consente approfondita trattazione in questa sede.

Trasduttori di temperatura

Nel trattare dei vari tipi di trasduttori di misura si è scelto di illustrare per primi i trasduttori di temperatura sia perché sono tra i più diffusi e utilizzati nelle misure di tipo biologico (è inutile sottolineare l'importanza della misura di temperatura in tutti i processi biologici), sia perché la grande varietà di fenomeni fisici che possono venir utilizzati nella realizzazione del trasduttore (moltissimi sono infatti i fenomeni influenzati da variazioni di temperatura), fornisce lo spunto per vedere quali sono i criteri generali che devono informare la scelta di un trasduttore per il particolare problema.

È importante, infatti, valutare le seguenti caratteristiche: linearità; precisione; velocità di risposta; facilità di conversione del segnale in segnale elettrico.

Aggiunte a queste, ma caratteristiche di importanza a volte non meno rilevante, sono le dimensioni, il peso e il volume.

Rimandando l'esemplificazione dei singoli punti alla trattazione dei singoli trasduttori, risulta evidente che una scelta corretta non può essere fatta che sulla base di una conoscenza specifica del fenomeno fisico utilizzato nella realizzazione del trasduttore.

Il fenomeno più generalmente usato nella realizzazione di trasduttori di temperatura è l'*espansione termica*. È universalmente noto il comune termometro, che utilizza l'espansione del mercurio contenuto in un capillare per fornire una misura di temperatura. Sono altresì grandemente adottati in applicazioni biomediche trasduttori che sfruttano i fenomeni termoelettrici e termoresistivi.

Trasduttori termoresistivi

I trasduttori termoresistivi si basano sul principio ben noto che un metallo varia la sua conducibilità elettrica al variare della temperatura a cui si trova.

Molti metalli in campi di variazione di temperatura moderati presentano una resistività elettrica che varia linearmente al variare della temperatura secondo una legge del tipo:

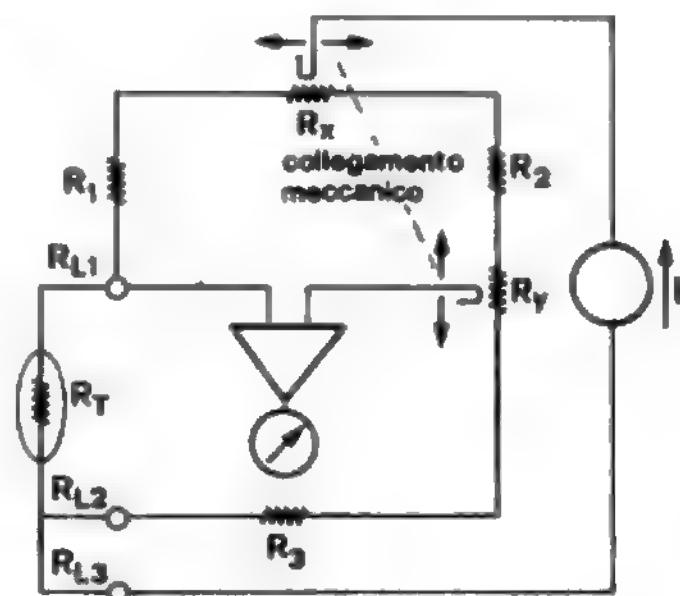
$$R = \varrho\ (1 + \alpha\ [T - T_0])$$

avendo indicato con ϱ la resistività a temperatura T_0, R la resistività a temperatura T e α un'opportuna costante dipendente dal materiale. Per la maggior parte dei metalli, a un aumento di temperatura corrisponde un aumento di resistività, da cui risulta che per essi α è una costante positiva. Per gli elementi semiconduttori, a seconda del tipo di semiconduttore, si può avere un aumento o una diminuzione di resistività al crescere della temperatura: α può quindi per essi essere positivo o negativo.

Elementi metallici. – Fra gli elementi metallici il platino, in particolare, presenta una grande costanza delle caratteristiche in un campo assai vasto di temperature. Nel campo di temperature tra 0 e 100 °C il termometro al platino presenta una precisione che facilmente raggiunge lo 0,001 °C. Il platino presenta coefficiente di temperatura relativamente piccolo (0,4%/°C).

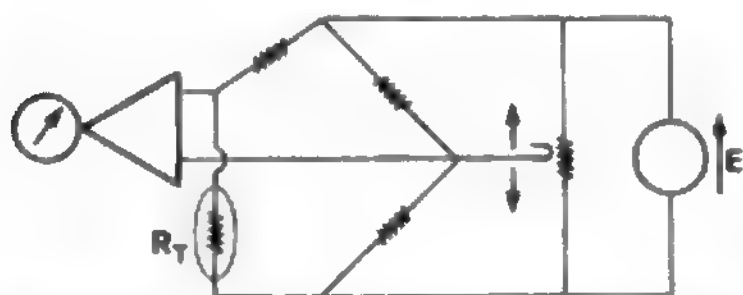
Termometria a termometri termoresistivi. – Le apparecchiature termometriche usuali sfruttano la misura di resistenza onde risalire da essa alla temperatura. L'esigenza di misure precise richiede l'utilizzo di ponti resistivi.

Un circuito spesso usato per misure di notevole precisione è il seguente:

Digitized by Google

Usualmente i fili di collegamento al *sensore* vero e proprio costituiscono essi stessi fonte di errore nella misura poiché potrebbero essere soggetti a un gradiente di temperatura tale da portare a un errore nella misura di resistenza.

Nel circuito sopra rappresentato, poiché R_{L1} e R_{L2} sono identici (fili di collegamento del sensore R_T) e appaiono su lati opposti del circuito a ponte, la loro resistenza non ha effetto sul bilanciamento del ponte. Caratteristica di questo ponte è che la resistenza di contatto sui cursori di R_x e R_y non ha effetto sulla lettura del bilanciamento del ponte. Usando resistori meccanicamente accoppiati e tali che $R_x = R_y/2$, si può dimostrare che l'azzeramento del ponte avviene a una posizione del cursore direttamente proporzionale al valore di R_T.

Se il campo di temperature non è troppo grande e non è richiesta una notevole accuratezza si può ottenere un'indicazione lineare di temperatura con il circuito qui sotto riportato:

R_T E

I valori di resistenze debbono venir scelti in modo tale che il ponte risulti bilanciato al limite inferiore del campo di temperatura. Al variare della temperatura si ha quindi un'indicazione a essa proporzionale.

Elementi a semiconduttore. Termistori

Una considerazione a parte meritano i trasduttori termoresistivi basati su alcune proprietà di semiconduttori di tipo ceramico. Infatti la grande stabilità delle loro caratteristiche nel tempo, il relativamente grande coefficiente di temperatura e le ridotte dimensioni li rendono particolarmente adatti per misure di tipo biomedico. La resistività dei termistori usualmente impiegati in applicazioni mediche è compresa tra 0,1 e 100 Ω/m, le dimensioni possono essere estremamente ridotte (meno di 0,5 mm di diametro), la sensibilità alle variazioni di temperatura è notevole (3-5%/°C), la stabilità delle caratteristiche nel tempo raggiunge facilmente lo 0,3% della resistenza nominale all'anno.

Questi trasduttori sono comunemente detti *termistori*. Vi sono 3 principali categorie di termistori:

ceramici a coefficiente di temperatura negativo (NTC);
ceramici a coefficiente di temperatura positivo (PTC);
a silicone a coefficiente usualmente positivo.

Caratteristiche elettriche dei termistori. – La resistenza di un termistore dipende dalla temperatura secondo una legge del tipo:

$$R_T = R_0 e = \frac{\beta}{T}$$

essendo β una costante caratteristica del materiale.

A bassi valori di corrente, quando la potenza dissipata nel termistore è piccola, le caratteristiche resistenza-temperatura possono essere assunte praticamente come rettilinee in vasti campi di temperatura.

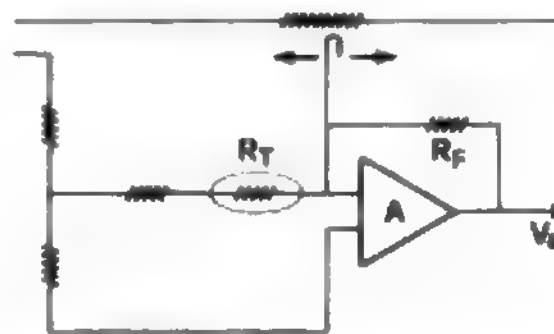
Il coefficiente di temperatura risulta dipendere dalla temperatura secondo un'espressione del tipo:

$$\alpha = -\beta/T^2$$

Valori tipici a 300 °K (27 °C) sono $\alpha = -0{,}04(1/°C)$ per NTC.

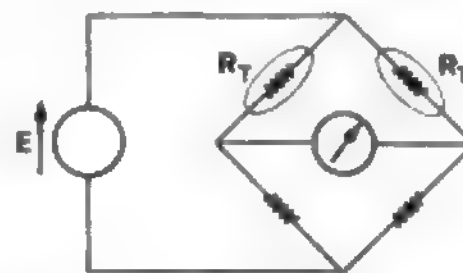
Termometria a termistori. – Essenzialmente, vi sono 2 tipi di sistemi termometrici: quelli in cui si misura direttamente la tensione ai capi del termistore e quelli in cui il termistore è parte di un ponte di resistenze.

Utilizzando un amplificatore operazionale a elevato guadagno si può realizzare un circuito come qui sotto indicato:

R_T R_F A V_a

Se il guadagno è elevato, la corrente in R_F è praticamente eguale a quella in R_T. Risulta che V_a è linearmente dipendente dal valore di R_T e quindi varia con T.

Anche in questo caso, quando è richiesta buona accuratezza ed elevata sensibilità, si preferisce usare un ponte. Ve ne sono di commerciali in cui l'azzeramento del ponte è automatico e le sonde sono intercambiabili. Si arriva a strumenti con precisione di 0,05 °C con campi di variazione di temperatura di 20 °C.

In campo biologico è molto spesso necessario misurare piccole differenze di temperatura. Usando due termistori in circuito differenziale è possibile misurare differenze di temperatura molto piccole. Esistono sistemi capaci di misurare differenze di temperatura di 10^{-5} °C. Il circuito di principio su cui si basano detti strumenti è del tipo qui sotto schematizzato:

R_T R_T E

La costruzione accurata delle sonde è essenziale per l'ottenimento di buone precisioni nella misura. Per molte misure biomediche si preferiscono sonde di vetro. La protezione assicurata dalla copertura di vetro permette l'isolamento del termistore dagli effetti nocivi dell'ambiente esterno e buona stabilità delle caratteristiche a lungo termine.

Termometri a diodo. – Nell'ambito dei trasduttori termoresistivi meritano un cenno i trasduttori a diodo. Un diodo (v. ELETTRONICA) a giunzione p-n, alimentato a corrente costante, presenta una tensione ai morsetti che varia linearmente con la temperatura.

Si può assumere per la tensione ai morsetti del diodo una dipendenza dalla temperatura data da:

$$V = K_1 - K_2 \cdot T\ (\ln \alpha - \ln I)$$

dove K_1, K_2, α sono opportune costanti e I è la corrente costante dalla quale il diodo è alimentato.

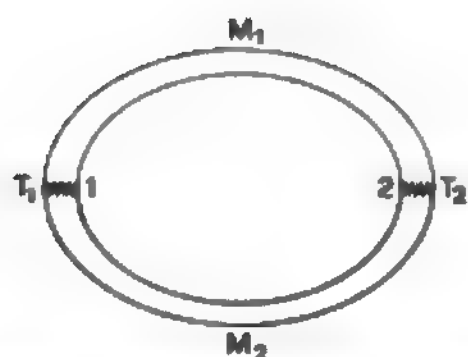
Ne risulta, per la sensibilità S, un'espressione del tipo:

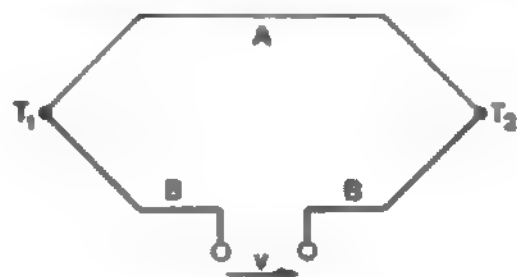
$$S = \Delta V/\Delta T = -K_2\ (\ln \alpha - \ln I)$$

Valori tipici di S per un diodo al silicio alimentato a 10 μA sono 2,8 mV/°C.

Trasduttori termoelettrici

I trasduttori termoelettrici si basano sul principio per cui, quando due metalli diversi sono collegati in un circuito chiuso avendo le due giunzioni differente temperatura, nel circuito circola una corrente elettrica.

Digitized by Google

Questo fenomeno, noto come *effetto Seebeck*, comporta assorbimento di calore alla giunzione fredda ed emissione di calore a quella calda. La forza elettromotrice di origine termica, direttamente responsabile del passaggio di corrente, dipende dalla natura dei due metalli in contatto ed è direttamente proporzionale alla differenza di temperatura fra le due giunzioni. Peltier dimostrò l'effetto inverso inserendo un generatore di forza elettromotrice nel circuito. L'insieme dei due metalli viene detto *termocoppia*.

Nella sua forma più semplice una termocoppia consiste in due metalli A e B collegati assieme e comprendenti nel circuito un voltmetro per misurare la forza elettromotrice generata.

La forza elettromotrice misurata dal voltmetro può essere messa in relazione con le temperature T_1 e T_2 delle due giunzioni nel modo seguente: indicando con $T = T_1 - T_2$ la differenza tra le due temperature si può scrivere:

$$V = \alpha T + \beta T^2 + \ldots$$

dove V è la tensione misurata dal voltmetro; α, β, etc. sono costanti dipendenti dai materiali impiegati. Usualmente si può quindi assumere una dipendenza del tipo:

$$V = \alpha T$$

in prima approssimazione.

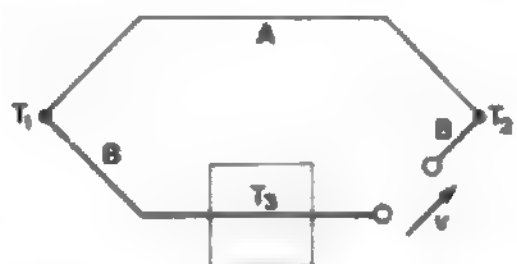
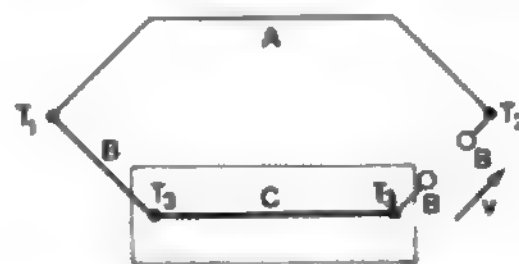
Si usa considerare la sensibilità della termocoppia con il valore:

$$S = \frac{\Delta V}{\Delta T} = \alpha$$

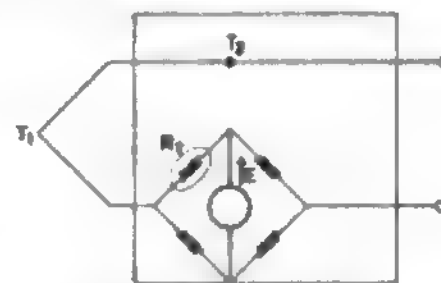
si esprime usualmente in microvolt/°C ed è un utile termine di paragone fra le diverse termocoppie.

Per le comuni termocoppie la sensibilità è compresa tra 6,2 e 80 μV/°C.

Il corretto uso delle termocoppie richiede la conoscenza delle leggi fondamentali che ne governano il funzionamento:

1) il gradiente di temperatura lungo un filo omogeneo non influenza la forza elettromotrice termica se il valore di temperatura delle due giunzioni non varia.

2) Introducendo nel circuito un terzo metallo C, se si mantengono eguali le temperature alle due nuove giunzioni formatesi, la forza elettromotrice è la stessa che si aveva prima dell'inserzione di C.

3) Se una termocoppia produce una forza elettromotrice V_1 quando le sue giunzioni sono rispettivamente alle temperature T_1 e T_2, e una forza elettromotrice V_2 quando le sue giunzioni sono a T_1 e T_3, allora essa produrrà una forza elettromotrice V_2-V_1 quando le sue giunzioni saranno rispettivamente alle temperature T_2 e T_3.

Termometria a termocoppie. – Considerando una delle due giunzioni come giunzione di misura, la sua temperatura può essere conosciuta a partire da una misura della forza elettromotrice termica solo se è nota la temperatura dell'altra giunzione che si assume come riferimento.

Questa seconda temperatura può essere conosciuta o mediante misura con un termometro standard o, più semplicemente, mantenendo la giunzione a una ben definita temperatura in ambiente termostatato. Per misure molto accurate si può usare un compensatore di temperatura di riferimento. L'idea base è di generare una forza elettromotrice che compensi esattamente le variazioni della temperatura di riferimento. Si può, ad es., inserire nel circuito un ponte bilanciato avente su un ramo un termistore R_T. Il ponte viene progettato in modo da generare una forza elettromotrice che vari al variare della temperatura di riferimento T:

Da ultimo, per aumentare la sensibilità dell'apparato di misura, si possono usare più termocoppie in serie formando quella che viene chiamata *termopila*.

Trasduttori a cristalli liquidi

I cristalli liquidi sono una classe di sostanze che sono liquide per quel che concerne le loro proprietà meccaniche ma posseggono molte delle proprietà ottiche di singoli cristalli. In aggregati molecolari la fase liquido-cristallo può ritenersi un'aggregazione mono- o bidimensionale di cristalli organizzata in modo caratteristico per ogni sostanza. Possono identificarsi diverse classi di organizzazione.

Sono particolarmente interessanti per misure di temperatura sostanze che si presentano in una fase caratteristica detta colesterica. Questi materiali mutano le proprietà ottiche al variare della temperatura.

La struttura della fase colesterica consiste in uno strato bidimensionale, in cui le molecole di uno strato giacciono parallele fra loro con l'asse longitudinale nel piano dello strato. Strati adiacenti sono allineati formando un lieve angolo fra loro così che si forma una struttura elicoidale in senso normale agli strati. Quando un cristallo in fase colesterica è illuminato da luce bianca essa viene polariz-

Digitized by Google

zata circolarmente per la parte che viene trasmessa e in modo opposto per la parte che viene riflessa.

L'intensità della componente riflessa dipende fortemente dalla lunghezza d'onda così che si ha percezione di colore che varia al variare della temperatura. Poiché la struttura molecolare e la curvatura dell'elica dipendono fortemente dalla temperatura, si osserva una rapida variazione di colore al variare della temperatura. Ad es., alcune miscele di esteri colesterici cambiano in colore dal rosso al giallo, verde e blu all'aumentare della temperatura da 38 a 40 °C. Il campo di variazione di temperatura può essere modificato variando la miscela dei componenti.

Una caratteristica molto utile di alcuni esteri colesterici è l'esistenza di numerose fasi con ben definite temperature di transizione tra una fase e l'altra. Le variazioni di colore a seguito di piccole variazioni di temperatura permettono la determinazione di una mappa di temperatura superficiale della pelle dipingendo o spruzzando sulla superficie cutanea la sostanza cristallina liquida o usando un cristallo liquido in film sottile, che può essere applicato direttamente sulla superficie stessa. Per mezzo di carte di calibrazione si può determinare la temperatura in ogni punto. Con questo mezzo è possibile rilevare differenze di temperatura fino a 0,1 °C circa.

Trasduttori di spostamento

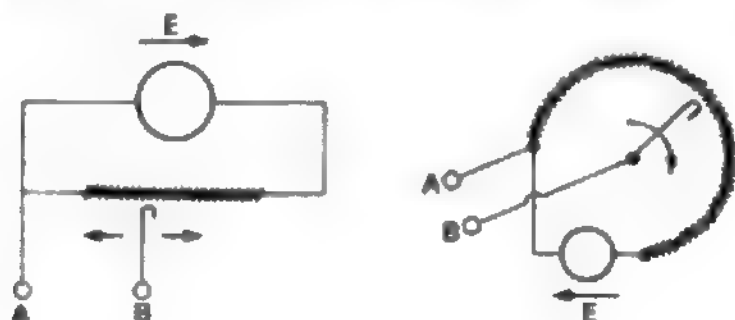
La necessità di misurare direttamente uno spostamento non capita molto frequentemente in sistemi biomedici. Molto spesso questa misura serve a tradurre in segnale elettrico un'altra grandezza fisica.

Misure dirette di spostamento sono necessarie quando, ad es., si voglia studiare la contrattilità del muscolo isolato, nello studio del comportamento dell'osso soggetto a sforzo, in misure di capacità respiratoria valutando la modificazione di volume della cassa toracica.

Indirettamente, lo spostamento viene misurato in una grande varietà di trasduttori (di pressione, di forza, etc.). Si ricorda che nella misura dello spostamento, oltre ai trasduttori che verranno più avanti descritti, esistono tecniche di misura che si basano sull'elaborazione d'immagini che forniscono una misura di spostamento. Si ricordano, ad es., le tecniche radiografiche, ultrasonografiche e fotografiche utilizzate per misurare rispettivamente spostamenti, distanze e velocità. Si deve tuttavia rammentare che, molto spesso, queste tecniche non sono le più adatte, essendo di per sé difficili, richiedendo un'onerosa strumentazione e presentando, in alcuni casi, anche rischi di radiazioni nocive (raggi X).

Nel seguito si passeranno in rassegna i più comuni trasduttori di posizione e gli schemi di principio dei circuiti adatti alla misura.

Trasduttori potenziometrici resistivi

Il più semplice ed efficiente trasduttore di posizione è il *potenziometro*. Consiste in un elemento resistivo fornito di un contatto mobile. Come mostrato nelle illustrazioni che seguono il movimento può essere traslatorio o rotatorio:

Ai morsetti A e B del potenziometro si rileva una tensione V proporzionale all'entità dello spostamento. Vi sono potenziometri che hanno un'estensione da 0,1 a 100 cm oppure una possibilità di rotazione da 10° a più di 50 giri.

Sebbene in molte applicazioni si richieda un legame lineare tra spostamento (rotazione) e variazione di resistenza, in alcune applicazioni è utile avere una dipendenza di tipo logaritmico. La precisione ottenibile è usualmente attorno all'1%.

Un altro tipo di trasduttori di spostamento si basa sul principio di rilevare spostamenti mediante misure di variazione di resistenza dovuta a deformazione del trasduttore. I più rudimentali trasduttori consistono in fili metallici disposti in modo che la maggior parte della loro lunghezza sia nella direzione del massimo spostamento. Sebbene se ne faccia ancora uso, essi sono stati ora largamente soppiantati da fogli di metallo depositati in film sottile, o da semiconduttori.

Il principio su cui si basa il loro funzionamento è il seguente. Quando un filo viene stirato, la sua sezione viene ridotta, per cui la sua resistenza totale aumenta.

Detta A la sezione del filo, W la sua resistività, L la sua lunghezza, la sua resistenza R è data da:

$$R = W\frac{L}{A}$$

La variazione di resistenza dovuta a variazione di area o di lunghezza è data quindi, in termini relativi, da:

$$\frac{\Delta R}{R} = \frac{\Delta L}{L} = \frac{\Delta A}{A} = \frac{\Delta W}{W}$$

Poiché si ha un legame di proporzionalità (tramite un coefficiente m chiamato *modulo di Poisson*) tra la variazione di lunghezza e la variazione di sezione (o di diametro per un filo a sezione circolare) si ottiene:

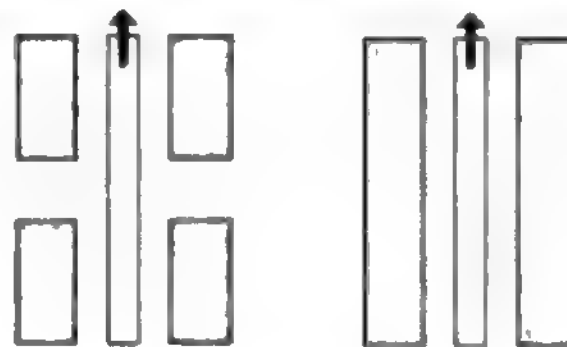
$$\frac{\Delta D}{D} = \frac{m\Delta L}{L}$$

essendo D il diametro del filo. E poiché, sempre nel caso di sezione circolare, si ha $A = \pi D^2/4$ si ottiene infine:

$$\frac{\Delta R}{R} = (1 + 2m)\frac{\Delta L}{L} + \frac{\Delta W}{W}$$

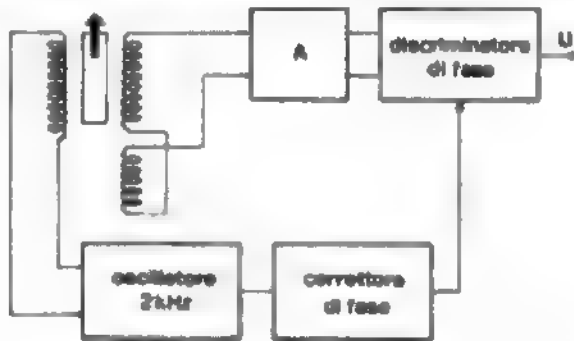
Trasduttori a trasformatore differenziale

Esistono molti schemi per la misura di uno spostamento usando metodi basati sulla variazione di induttanza di semplici bobine o di variazione di induttanza di bobine accoppiate.

Gli schemi possono essere riassunti nei seguenti:

Uno dei più grossi vantaggi del trasformatore differenziale variabile lineare (LVDT) come trasduttore di spostamento è la sua risposta molto grande anche per spostamenti molto modesti.

Digitized by Google

Essenzialmente consiste di tre avvolgimenti, un primario e due secondari identici collegati in serie in opposizione. Il nucleo mobile altera l'accoppiamento tra il primario e i secondari. Quando il nucleo è in posizione centrale l'accoppiamento del primario con i due secondari è identico: così, se si alimenta il primario con una tensione alternata, ai morsetti del secondario si rileva una tensione nulla. Quando il nucleo è spostato verso il secondario 1, si ottiene una uscita in fase con la tensione primaria la cui ampiezza è proporzionale all'entità dello spostamento. Se lo spostamento avviene verso il secondario 2, l'uscita risulta sfasata rispetto alla tensione primaria di 180°.

Uno schema comunemente usato è il seguente:

Si ottiene un'uscita positiva o negativa a seconda della direzione dello spostamento.

Poiché la tensione di uscita è proporzionale alla tensione di eccitazione è utile specificare la sensibilità per 1 V di eccitazione. Componenti commerciali hanno sensibilità tipicamente dell'ordine di 0,5-2,0 mV/0,001 cm per volt di eccitazione. Si possono ottenere spostamenti da 0,01 a 25 cm con linearità dello 0,25%. Con progetti accurati si possono misurare spostamenti fino a 0,1/μm.

Il peso del nucleo è usualmente meno di 0,2 g per le unità da 0,01 cm e aumenta fino a 10 g per le unità da 25 cm.

Questa strumentazione è largamente usata per misure di spostamento, forza e pressione in fisiologia.

Trasduttori a induttanza variabile

Sistemi usanti una singola bobina con nucleo mobile sono molto più nonlineari dei sistemi precedenti. Comunque hanno il vantaggio di permettere l'ottenimento di un'uscita numerica con estrema facilità.

In letteratura sono descritti trasduttori intracardiaci con singola bobina con nucleo ferroso mobile per misure di spostamento di un diaframma come qui illustrato:

Il sistema è bilanciato per avere compensazione in temperatura con un nucleo in plexiglass dal lato di riferimento. Un aumento di pressione provoca uno spostamento del nucleo ferroso aumentando così l'induttanza della bobina. Incorporando la bobina come parte di un oscillatore a modulazione di frequenza si ottiene una frequenza di uscita che è una misura dello spostamento. Se gli spostamenti sono piccoli la variazione di frequenza è proporzionale alla differenza di pressione tra i due diaframmi.

Trasduttori di pressione

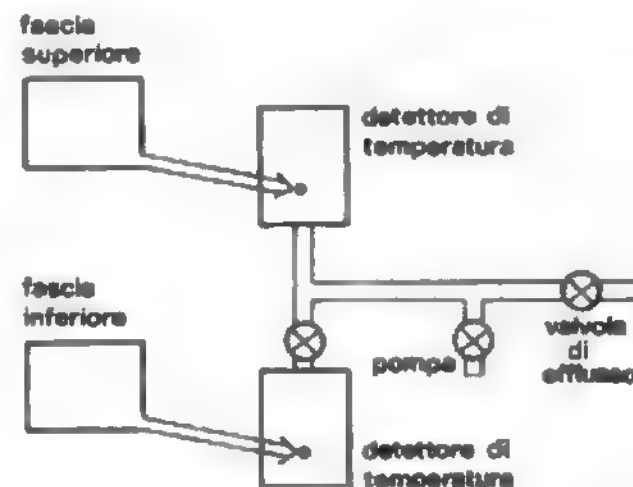
La misura della pressione è di fondamentale importanza in moltissime applicazioni cliniche. Come ausilio diagnostico è infatti nota l'importanza della misura della pressione arteriosa o venosa (v. PRESSIONE SANGUIGNA), della pressione intraoculare (v. TONOMETRIA OCULARE), della pressione intracranica (v. IPERTENSIONE ENDOCRANICA; LIQUOR). Si comprende, quindi, quanto sia importante la realizzazione di trasduttori di pressione affidabili e precisi.

Trasduttori sfigmomanometrici

È a tutti nota l'utilizzazione di routine per molte diagnosi cliniche della misura della pressione sanguigna (v.). Viene usata una fascia occlusiva gonfiabile sul braccio e posizionata sull'arteria brachiale. Non si entra certo qui in dettaglio di una tecnica universalmente nota. Si ricordano solo alcuni dei più moderni metodi di rilievo automatico della pressione. Quasi tutti questi metodi si basano sul cambiamento del suono provocato dal flusso pulsatile attraverso l'arteria (v. PRESSIONE SANGUIGNA).

È ovvia l'importanza di avere tecniche automatiche di misura poiché esse consentono il monitoraggio continuo del paziente, lo *screening* di massa, e consentono di eliminare la variabilità della misura connessa con l'operazione manuale. I primi sistemi automatici furono quelli descritti da Weiss e Gibson che consistevano in un'azione di gonfiaggio e di sgonfiaggio programmata della fascia brachiale e nella contemporanea registrazione del suono prodotto a livello dell'arteria brachiale. Molti metodi automatici si basano ancora oggi su questo principio.

Un altro sistema consiste in una doppia fascia brachiale e nella determinazione della pressione diastolica valutando il tempo che occorre all'impulso di pressione per passare attraverso le due fasce. Infatti, la velocità con la quale un'onda impulsiva viaggia in un'arteria parzialmente occlusa dipende dal grado di occlusione. Quando una delle due fasce è gonfiata al limite della pressione sistolica, la velocità è piccola; se la pressione nelle fasce è al limite della pressione diastolica, la velocità sarà comparabilmente più grande. Se entrambe le fasce sono gonfiate oltre la pressione sistolica e poi lasciate sgonfiare lentamente, la fascia distale non rileverà fluttuazioni di pressione fino a che non si sia raggiunta la pressione sistolica. Da questo momento nelle due fasce si rileveranno variazioni di pressione che seguono il flusso pulsatile, ma queste variazioni di pressione avranno discordanza di fase nelle due fasce. Quando verrà raggiunta la pressione diastolica le variazioni di flusso saranno in concordanza di fase nelle due fasce e quindi si avranno variazioni di pressione in concordanza fra loro.

Il sistema automatico può essere il seguente:

Il flusso pulsatile o continuo può essere misurato dall'efflusso di aria pulsatile o continuo dalle due fasce. Il getto d'aria di efflusso investe due detettori a termistori che rivelano la situazione di flusso continuo o pulsatile a causa del raffreddamento continuo o a impulsi che ricevono dal flusso d'aria che li investe.

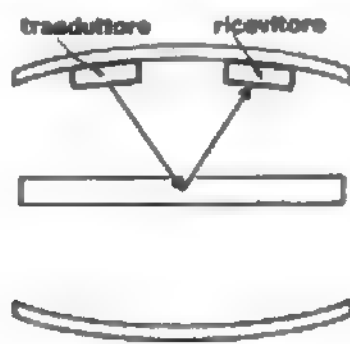
Digitized by Google

Il resto del circuito assicura l'alimentazione d'aria in pressione e il suo regolare efflusso.

Molti sistemi commerciali utilizzano fasce al dito al posto di fasce al braccio. Questo, nell'eventualità di un monitoraggio per lungo periodo di tempo, crea decisamente un minor disagio per il paziente che deve sopportare tali fasce strette che, ovviamente, ostacolano la normale circolazione sanguigna.

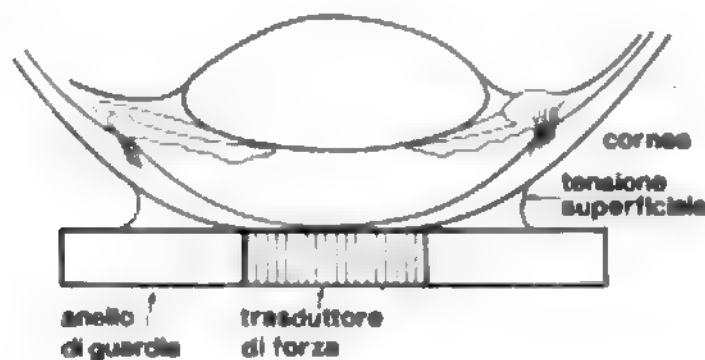
Trasduttori a ultrasuoni

Il metodo sfigmomanometrico precedentemente descritto fornisce misure poco attendibili nel caso di pazienti ipotesi o nei neonati. In molti sistemi di misura viene usato un metodo basato sull'*effetto Doppler* (v. ULTRASUONI) per valutare lo stato di chiusura dell'arteria tra le due fasce.

trasduttore ricevitore

Come schematizzato, vengono posti due cristalli piezoelettrici sotto la fascia. Uno dei due cristalli, connesso a un oscillatore, usualmente nell'intorno degli 8 MHz, genera un fascio di onde ultrasonore la cui eco riflessa viene registrata dal secondo cristallo piezoelettrico. Se il flusso nell'arteria varia, il segnale di ritorno verrà spostato in frequenza proporzionalmente alla velocità istantanea di efflusso. La chiusura dell'arteria genererà uno spostamento verso frequenze più basse mentre la sua apertura genererà uno spostamento verso frequenze più elevate dell'eco riflessa. Quindi, quando la fascia viene sgonfiata, la pressione sistolica viene segnalata da un segnale di ritorno in alta frequenza seguito da un segnale di ritorno in bassa frequenza dovuto all'immediata successiva chiusura del lume. Man mano che la fascia viene sgonfiata, i successivi impulsi di pressione nel vaso, dovuti al ciclo cardiaco, fanno sì che le situazioni di completa chiusura e apertura del vaso si distanzino sempre più fra loro e con esse le variazioni di frequenza nel fronte di ritorno. Queste variazioni di frequenza tendono poi a riavvicinarsi fino a divenire nulle al raggiungimento della pressione diastolica (v. anche: PRESSIONE SANGUIGNA).

Trasduttori a bilanciamento di forza

Una seconda classe di metodi di misura di pressione di tipo non invasivo sono quelli comunemente usati in misure di pressione intraoculare (v. TONOMETRIA OCULARE). Lo schema illustra il principio di funzionamento del *tonometro di Machay-May*.

cornea
tensione superficiale
anello di guardia
trasduttore di forza

La superficie del trasduttore di forza è sullo stesso piano di quella dell'anello di guardia. Quando il trasduttore è applicato, la superficie corneale raggiunge prima il trasduttore di forza, provocando un aumento della forza misurata man mano che il trasduttore viene premuto contro l'occhio. Poi la superficie corneale si appiattisce gradualmente fino ad aderire prima all'intero trasduttore e poi all'anello circostante. A questo punto la forza misurata è massima poiché viene misurata sia la forza dovuta alla pressione del fluido intraoculare, sia la forza necessaria ad appiattire la superficie della cornea. Premendo ancor più il trasduttore contro l'occhio, la forza necessaria all'appiattimento della cornea è esercitata dall'anello circostante e quindi la forza misurata dal trasduttore di forza decresce fino a raggiungere un minimo; a questo punto essa tende ad aumentare di nuovo. In questo punto, la forza rilevata dal trasduttore di forza eguaglia il prodotto della pressione intraoculare per l'area del trasduttore di forza.

Per un'accurata misura di questa pressione è quindi di fondamentale importanza che il trasduttore di forza sia incorporato all'anello di guardia, in modo tale da non avere spostamenti rispetto all'anello circostante in quanto ciò provocherebbe errate letture dello strumento dovute a deformazioni spurie della cornea tra le due superfici.

Trasduttori idraulici direttamente accoppiati

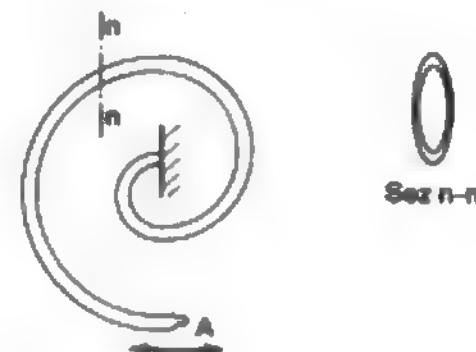
I sistemi di misura diretti consistono nell'introduzione del trasduttore o di parte di esso nella regione interessata alla misura. I cateteri largamente utilizzati nella pratica clinica forniscono un mezzo di determinazione diretta della pressione. Usualmente vengono utilizzati cateteri riempiti di fluido e accoppiati esternamente a una membrana contenente il trasduttore di pressione vero e proprio, come qui di seguito schematizzato:

trasduttore di pressione

Trasduttori di pressione di tipo elastico

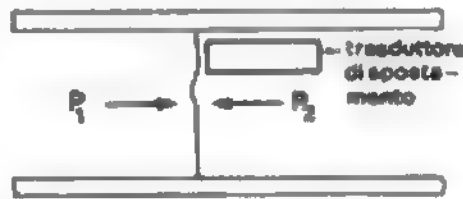
Molti trasduttori di pressione funzionano secondo il principio di convertire la pressione idraulica in spostamento e poi di convertire questo spostamento in indicazione meccanica o in segnale elettrico.

Molti di essi utilizzano un tubo ripiegato di tipo Bourdon come qui schematizzato:

n
n
A
Sez n-n

Nel tubo di Bourdon una differenza di pressione fra esterno e interno fa sì che il tubo tenda a raggiungere una forma più circolare e la sua estremità libera si sposti. Il movimento dell'estremità libera può essere convertito in molti modi in segnale elettrico (ad es., utilizzando i trasduttori di spostamento precedentemente descritti).

Alternativamente si può misurare una pressione misu-

Digitized by Google

rando lo spostamento di un diaframma interposto tra i due ambienti la cui differenza di pressione si vuol misurare:

Lo spostamento del diaframma può a sua volta venire misurato con un misuratore di spostamento di quelli dianzi descritti.

SEGNALI E STRUMENTI

In quanto sopra è stato esposto descrivendo alcuni dei trasduttori impiegati per rilevare segnali sul soggetto in esame, si è fatto implicitamente cenno a qualche caratteristica dei segnali stessi. Interessa ora rilevare che queste caratteristiche sono spesso molto differenti. Le differenze riguardano tipicamente sia l'intervallo di variazione coperto dai loro possibili valori, sia la rapidità con la quale i medesimi si susseguono nel tempo. V'è poi da tener conto del fatto che la completezza di informazione desiderata porta frequentemente a installare contemporaneamente più trasduttori dello stesso tipo. Tale, ad es., è il caso dell'elettrocardiografia, in cui è necessario registrare da più punti. La fig. 1 mostra, per alcuni dei segnali più noti, il numero di punti di cui si ha bisogno per potersi dire in possesso di una buona descrizione della situazione che interessa, in funzione della velocità con la quale bisogna mantenere aggiornata la lettura del singolo segnale al fine di non perdere conoscenza del modo in cui esso evolve. La fig. include anche tecniche di indagine che, come l'ultrasonografia (v. ULTRASUONI; ECOGRAFIA), sono già descritte altrove nell'opera.

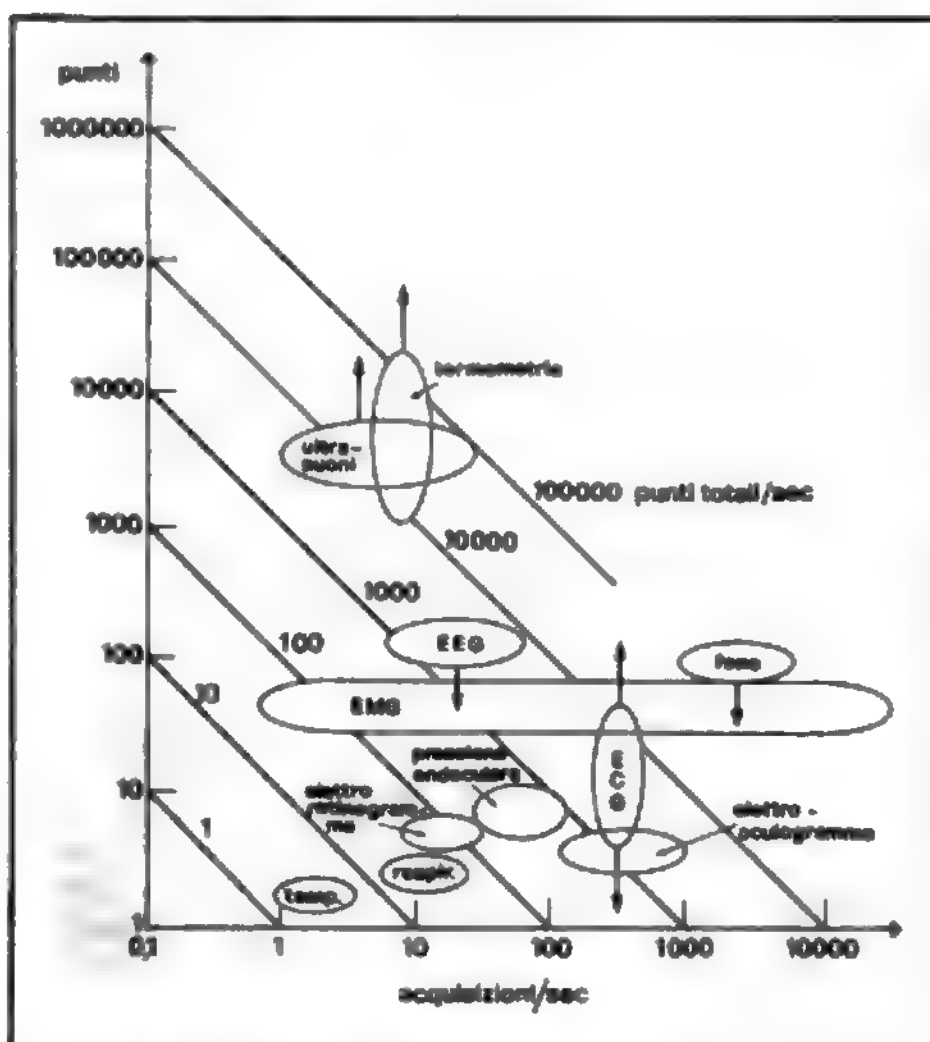



Fig. 1. Diagramma comparativo ai fini della raccolta di informazione significativa per alcuni segnali biomedici.

Le differenze descritte devono essere rispettate, altrimenti si perderebbe informazione. Da sempre tuttavia s'è auspicata e perseguita l'individuazione di tecniche capaci di descrivere i vari segnali nel modo più conciso ed efficace possibile. Tecniche di tal genere sono tipiche dell'«analisi dei segnali». Fra tutte, per diffusione nelle applicazioni, emerge quella della *trasformata di Fourier*, che consiste in un elenco di terne ordinate di numeri, che possiamo chiamare ampiezza, fase, frequenza. A ogni terna, quindi, si può associare in modo univoco una sinusoide. Il segnale originario è pari alla somma delle sinusoidi individuate da ogni terna.

L'impiego della trasformata di Fourier è efficace tutte le volte in cui un segnale, che in generale andrebbe descritto con la lunghissima successione dei valori che, istante dopo istante, si susseguono nel tempo, è descrivibile da poche terne ordinate (ampiezza, fase, frequenza).

Nel caso estremo, in cui il segnale di partenza già sia una sinusoide ideale che si ripete con rigorosa periodicità lungo un tempo infinito, una sola terna ordinata di quei numeri la descrive completamente, nel senso che è possibile ricostruirne il valore qualunque sia l'istante che ci interessa. Nel caso in cui il segnale di partenza, pur non essendo più una sinusoide, sia ancora periodico, si osserva, in generale, che la trasformata di Fourier è ancora efficace. Le frequenze che compaiono nelle terne sono multiple di un valor minimo pari alla frequenza con la quale si ripete il segnale originario. In prima approssimazione, il numero di terne ordinate necessarie per conseguire una buona ricostruzione è tanto più grande quanto maggiore è la pendenza massima del segnale.

È doveroso ammettere la difficoltà di individuare un segnale biologico che si comporti rigorosamente in modo periodico. Tuttavia molti sono i segnali biologici che si comportano in modo marcatamente ripetitivo. Ad es., e in prima approssimazione, in un soggetto normale l'ECG mantiene un comportamento marcatamente ripetitivo anche se il valore della frequenza cardiaca varia sensibilmente nell'arco delle 24 h. Anche per il trattamento di segnali di questo tipo la teoria dei segnali che si comportano rigorosamente in modo periodico si rivela molto utile.

Un caso in cui la trasformata di Fourier si rivela non efficace è quello di un segnale casuale, caratterizzato dalle più disparate e immediate variazioni nel tempo che si susseguono in modo completamente imprevedibile. L'unico tipo di previsione possibile è soltanto quella su base statistica. Segnali di questo tipo, sia pure in minima entità, sono sempre presenti in ogni sistema di misura e costituiscono un limite alla precisione conseguibile.

Oltre che per descrivere segnali in modo conciso, la trasformata di Fourier è ampiamente usata per descrivere le prestazioni di tutti quegli strumenti o parti di strumenti in cui si vuole che il segnale d'uscita ripeta fedelmente quello posto all'ingresso. Ad es., ciò avviene negli *amplificatori di potenza*. Questi sono impiegati per far sì che il segnale che vogliamo visualizzare accresca la sua potenza ai livelli necessari per azionare un registratore senza che però nulla cambi dell'informazione che contiene. Per descrivere il comportamento di uno strumento basta confrontare tra loro le trasformate di Fourier dei suoi segnali di uscita e di ingresso. Una variante consiste nell'analizzare la trasformata dell'uscita, avendo però assunto un ingresso standard.

ANALISI DI STRUMENTI

Premessa

Veniamo ora all'introduzione di alcune modalità di base seguite nella valutazione di uno strumento. Ve n'è un

gruppo che ha validità generale, e viene usato nella valutazione di strumenti destinati ai più disparati settori di impiego. Per illustrarlo, in questa sede riteniamo utile agganciarci a uno specifico esempio applicativo. A tal fine, la nostra scelta s'è orientata sullo *strumento registratore* (e sui moduli funzionali che lo compongono). Il suo scopo è quello di visualizzare, in forma permanente o temporanea, la *grandezza all'uscita di un trasduttore.* La ragione della scelta risiede nella grande diffusione che questo strumento ha anche nelle applicazioni biomediche. La generalità emerge riflettendo sulla gran quantità di situazioni investigate con esso. Gli aspetti principali sono quelli delle fotografie, dei diagrammi, di singoli valori numerici. La scelta tra questi è determinata dalla particolare tecnica di indagine che si vuol usare e dal principio scientifico che ne è alla base: dalla radiografia alla risonanza magnetica nucleare per le bioimmagini, dai tracciati elettrofisiologici a quelli elettroforetici per i diagrammi, fino ai tipici valori che quantificano investigazioni fotometriche in molti test di laboratorio.

Oltreché scegliere uno strumento s'è ritenuto pure utile riferirci a un ambito applicativo unico e preciso. Si è scelta l'*elettrocardiografia* sulla base della sua grandissima diffusione, ma ciò nulla toglie alla generalità dei principi introdotti.

L'architettura della trattazione che segue è stata appositamente impostata per questa sede. Per quanto riguarda l'utente medico, essa non consente di descrivere il comportamento degli strumenti durante i transitori. Tale, ad es., è quel tempo, anche molto breve, richiesto dalla *fase di accensione* di uno strumento: questo fatto è molto più generale di quanto a tutta prima possa sembrare. È ovvio, infatti, includere il *tempo* cosiddetto *di riscaldamento* che qualche strumento richiede. La presenza di tubi a raggi catodici è fonte di necessità di tal genere. Vi sono catodi che solo dopo aver raggiunto un'adeguata temperatura emettono elettroni con un'intensità che si mantiene stabile nelle ore successive.

Meno ovvio, ma ugualmente importante, è tener conto di particolari *caratteristiche del segnale di ingresso*, a fronte delle quali lo strumento certamente non funzionerà bene. Tali sono sia l'ampiezza del segnale, sia anche la sua pendenza. Un'*ampiezza del segnale* troppo grande pone lo strumento in *condizioni* dette *di saturazione*, nelle quali l'uscita dello strumento raggiunge un valore costante non più influenzato dal segnale di ingresso. La *pendenza del segnale* pure può mettere in difficoltà uno strumento reale. Ad es., una pendenza di valore infinito, quale quella associata a un segnale che variasse la sua ampiezza di un valore finito in un tempo nullo, non può essere correttamente riprodotta da uno strumento.

Blocchi o moduli funzionali

Il processo dell'elettrocardiografia è schematizzato in fig. 2, dove alcuni blocchi corrispondono a funzioni essenziali del processo mentre altri riguardano funzioni opzionali che possono non essere indispensabili. Tre sono i princi-

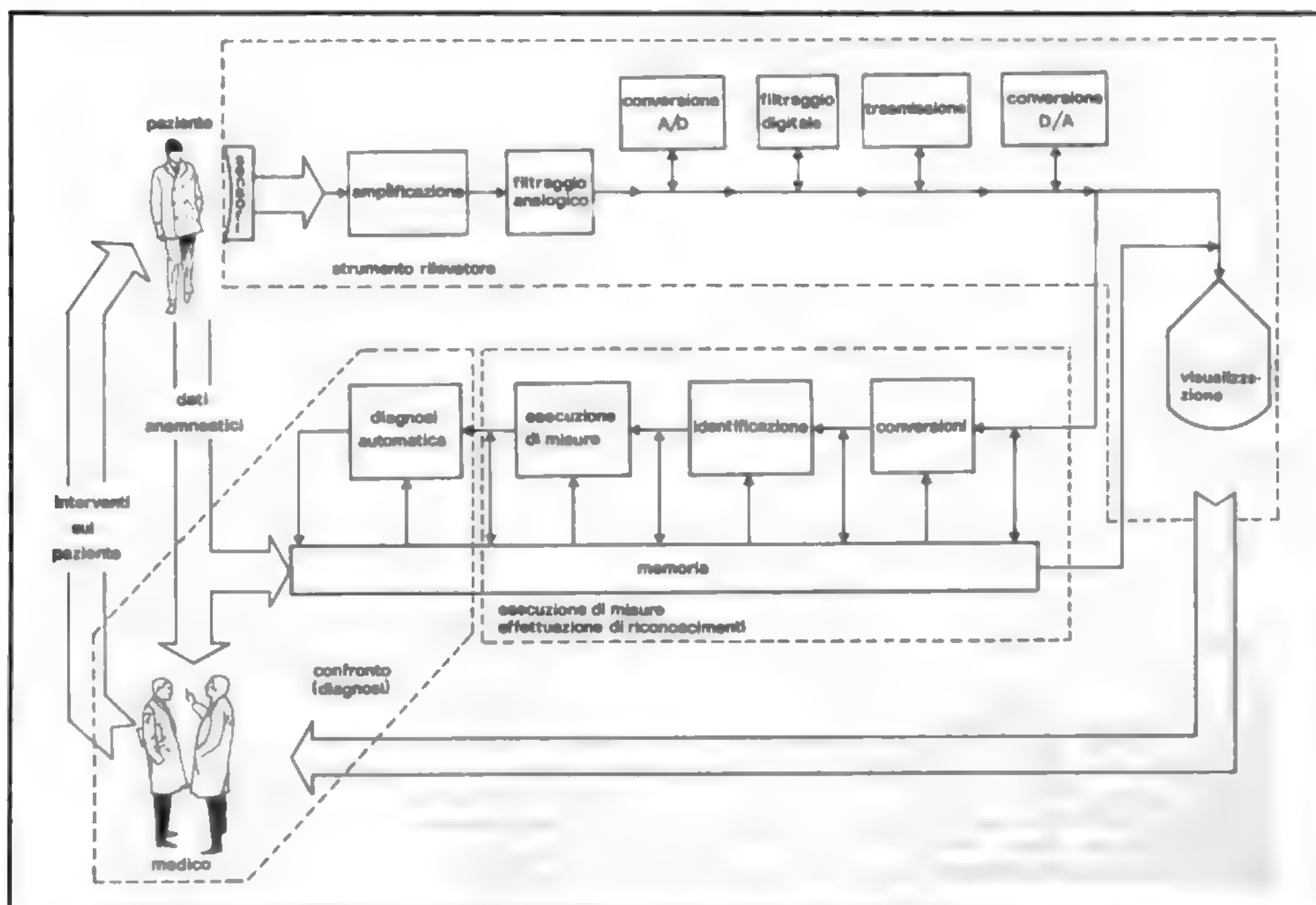



Fig. 2. Classica schematizzazione del processo elettrocardiografico basata su fondamenti strumentali e funzionali. I riquadri tratteggiati stabiliscono corrispondenze con i blocchi dello schema di fig. 5.

Digitized by Google

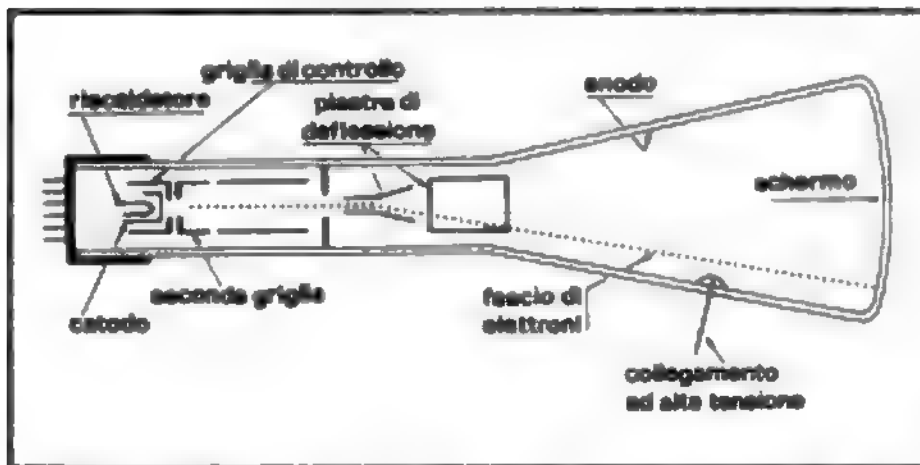



Fig. 3. Schema dell'oscilloscopio (strumento dedicato alla visualizzazione, in forma labile nel tempo, delle forme d'onda di tensioni elettriche). Il dispositivo fondamentale attorno al quale l'oscilloscopio è costruito è un *tubo a raggi catodici* opportunamente progettato. Elementi specifici del progetto sono alcune *griglie di focalizzazione*, due coppie di *bobine dette di deflessione*, uno strato di fosforo depositato sulla parte estrema del tubo che costituisce lo *schermo*. Elementi generali presenti in ogni tubo a raggi catodici sono il *catodo* emettitore di elettroni, un filamento di riscaldamento del catodo stesso, l'*anodo*.

Il catodo, opportunamente riscaldato, emette elettroni che vengono accelerati verso l'anodo. Le griglie concentrano gli elettroni emessi in uno stretto fascio che viene focalizzato sullo schermo fluorescente dove all'osservatore esterno appare come un punto. Due coppie di bobine, collocate ad angolo retto l'una rispetto all'altra, sono poste tra le griglie e lo schermo di fosforo. Ciascuna coppia, alimentata con tensione elettrica, deflette il fascio di elettroni.

La visualizzazione di una tensione elettrica variabile nel tempo è ottenuta con un doppio intervento. Il primo consiste nell'applicare tale tensione alle bobine di deflessione verticale. Il secondo consiste nell'applicare alle bobine di deflessione orizzontale una tensione elettrica di ampiezza crescente con modalità strettamente proporzionali al tempo. Se questa seconda tensione fosse nulla, il punto luminoso provocato dal fascio descriverebbe solo un segmento verticale e sullo schermo non apparirebbe la morfologia della forma d'onda. Naturalmente questa seconda tensione, dopo aver raggiunto il valore corrispondente all'estremo destro dello schermo, quasi immediatamente viene riportata al valore corrispondente all'estremo sinistro. Poiché la sensibilità di deflessione è piuttosto bassa, le due coppie di bobine sono precedute da amplificatori. Molti altri circuiti sono necessari al fine di conseguire un'efficace visualizzazione. Ad es. si deve garantire una buona sincronizzazione, capace di mantenere fisso sullo schermo un segnale anche quando la sua frequenza non è multipla di quella del segnale che genera l'asse dei tempi.

pali tipi di blocchi funzionali che possono essere individuati nella fig. Corrispondono alle funzioni essenziali del processo elettrocardiografico: *a*) *registrazione*; *b*) *riconoscimenti e misure*; *c*) *diagnosi*.

Da molti anni lo strumento registratore ha preso il nome di *elettrocardiografo*. È stato messo a punto al fine di consentire l'osservazione visiva delle tensioni elettriche di superficie dovute all'attività elettrica cardiaca. L'elettrocardiografo misura la tensione misurata fra due elettrodi posti sul corpo del paziente e ne costruisce il diagramma dell'andamento rispetto al tempo. Vi sono fattori di scala divenuti standard sia per l'asse dei tempi (25 mm/sec) sia per quello delle ampiezze (10 mm/mV).

I moduli che costituiscono lo strumento registratore sono: *a*) *sensori*; *b*) *amplificatori*; *c*) *filtri*; *d*) *coppie costituite da trasmettitore e ricevitore*; *e*) *convertitori analogico/digitali* (A/D); *f*) *visualizzatori*.

Poiché, nel caso dell'elettrocardiografia, i segnali sono già elettrici, i *sensori* sono *elettrodi*. Collocati sul corpo essi trasmettono le tensioni consentendo di presentarle tramite cavi all'ingresso dello strumento di misura. Al fine di rendere possibile una fedele registrazione, la potenza del segnale deve essere aumentata attraverso un'*amplificazione*. *Filtri* sono spesso usati per migliorare le prestazioni dello strumento, che altrimenti può essere ben lungi dall'ideale.

Con una coppia trasmettitore/ricevitore è possibile trasmettere il segnale dal soggetto in esame fino a un altro luogo. Ad es., nelle Unità di terapia intensiva i segnali provenienti dai pazienti a letto sono trasmessi nella centrale di osservazione. Pure la trasmissione a lunga distanza è a volte usata, ad es. al fine di consentire l'analisi del tracciato con un elaboratore remoto (v. anche: TELEMEDICINA).

La conversione analogico/digitale non è indispensabile nel processo elettrocardiografico, ma sta diventando sempre più diffusa. Questo è il risultato della crescente importanza delle tecniche digitali nell'elettronica. Nel caso specifico dell'elettrocardiografia, la *conversione analogico/digitale* è richiesta dall'applicazione delle tecniche di elaborazione digitale implementate su elaboratori numerici. Tali elaborazioni possono essere usate per scopi differenti: filtraggio, trasmissione, elaborazioni automatiche di segnali. Tali funzioni possono spesso essere realizzate meglio usando tecniche digitali piuttosto che le più vecchie e meglio conosciute tecniche analogiche.

I *moduli di visualizzazione* generalmente constano di dispositivi elettromeccanici, quali, ad es., registratori a carta o stampanti (v. GRAFICI METODI) che diagrammano l'ECG su carta. Un'altra pratica diffusa è quella di visualizzare l'ECG in forma non permanente su uno schermo, ad es., su un oscilloscopio (fig. 3).

Il modulo dedicato all'esecuzione sul segnale di *riconoscimenti e di misure* deve eseguire due funzioni. La prima è quella di *elaborare il segnale* acquisito sottoponendolo ad alcune operazioni matematiche di tipo deterministico, quali, ad es., derivazioni, integrazioni e trasformazioni di coordinate. Lo scopo è quello di costruire un nuovo segnale che contenga l'informazione utile in una forma ritenuta più adatta per elaborazioni successive.

La seconda consiste nel sottoporre il segnale, quello di partenza o quello costruito, a una *procedura di identificazione*. Ciò può consentire l'esecuzione di misure sul segnale, quali, ad es., l'ampiezza e la durata delle onde. Si possono anche riconoscere morfologie aventi significato diagnostico.

La *diagnosi* è la parte finale del processo elettrocardiografico. Il suo scopo è quello di stabilire le condizioni fisiopatologiche del cuore.

È possibile raggruppare i moduli funzionali classificandoli in moduli di attuazione, moduli di correzione e moduli di conversione.

Modulo di attuazione è quello la cui uscita costituisce una copia fedele dell'ingresso. Non v'è perdita di informazione né v'è alcun processo di codifica. Esempi di moduli di attuazione sono i sensori, gli amplificatori, i visualizzatori. Lo stesso strumento registratore, considerato nella sua interezza, è anch'esso un modulo di attuazione.

I *moduli di correzione* sottopongono il loro segnale di ingresso a una trasformazione per correggere deficienze di altri moduli o dello stesso segnale di ingresso.

I *filtri*, qualunque ne sia lo scopo, sono moduli di correzione. Tre sono i possibili scopi del loro impiego. Il primo è quello di compensare le carenti prestazioni — di tipo costante nel tempo — dei moduli di attuazione che non si comportino idealmente. Il secondo scopo è quello di sopprimere indesiderati rumori di varia origine, quasi sempre sovrapposti al segnale originario (rumori delle linee di alimentazione, falsi contatti, rumori generati dagli stessi componenti usati nella costruzione dei moduli). Caratteristiche e intensità dei rumori sono in generale variabili nel tempo. Il terzo scopo è quello di esaltare alcune

caratteristiche del segnale di ingresso ritenute, ad es., utili per effettuare il riconoscimento di istanti significativi del tracciato o per eseguire misure. Quindi, a seconda dello specifico scopo con esso perseguito, un filtro può essere classificato come un modulo di compensazione, di soppressione, di esaltazione.

I *moduli di conversione* sono simili ai blocchi di attuazione in quanto da essi si pretende che la loro uscita sia una copia fedele del loro ingresso e quindi non vi sia perdita di informazione. Ciò che caratterizza i blocchi di conversione è il fatto che essi eseguono una sorta di codifica (o decodifica) del loro ingresso. *Trasmettitori* e *ricevitori* sono buoni esempi di blocchi di conversione. Essi sono sempre usati in coppia: il primo effettua la codifica e il secondo la decodifica. Le prestazioni ideali di ogni coppia, considerata come unico insieme, sono quelle del modulo di attuazione.

Altro esempio di moduli di conversione sono le due funzioni di ogni registratore magnetico: registrazione e riproduzione. Poiché molte, e tra loro differenti, sono le tecnologie usate nella costruzione dei convertitori, nessuno di questi verrà descritto in dettaglio.

Tuttavia v'è un importante caso in cui un convertitore viene usato non in coppia. È quello del convertitore analogico/digitale (A/D), indispensabile quando si vuol elaborare un segnale con un elaboratore digitale e quindi sempre più frequentemente presente nell'automazione.

Blocchi di attuazione

Comportamento ideale

Lo stesso elettrocardiografo, nel suo insieme (che va dagli elettrodi al sistema di scrittura), può essere considerato come un unico blocco o modulo di attuazione. A esso si richiede di visualizzare, in forma grafica e con fedeltà assoluta, le tensioni dovute all'attività elettrica cardiaca che vengono presentate al suo ingresso.

La fedeltà con la quale ogni blocco di attuazione ideale opera sul segnale applicato al suo ingresso, deve essere rigorosamente costante nel tempo. Inoltre, qualunque sia il valore del segnale d'ingresso e qualunque sia la successione con la quale si susseguono nel tempo i valori, gli effetti provocati dal blocco di attuazione ideale non devono cambiare. Ciò può venire formalizzato affermando che le procedure che ogni blocco di attuazione applica ai suoi ingressi devono essere di tipo proporzionale.

Nel caso in cui il blocco abbia un unico ingresso, rappresentabile con la funzione $v_i\,(t)$, e un'unica uscita, rappresentabile con la funzione $v_u\,(t)$, la relazione di proporzionalità fra uscita e ingresso viene espressa con la:

$$v_u\,(t) = k.v_i\,(t - \tau)$$

che, per uno e un solo valore di $\tau \geq 0$, deve rimanere verificata, a parità di $k \neq 0$, qualunque siano i valori v_i e qualunque sia l'istante t considerato. Con formulazione sintetica, dove il segno $\forall$ significa «qualunque sia», si può scrivere:

$$\frac{v_u\,(t)}{v_i\,(t - \tau)} = k \qquad \forall v_i,\ \forall t \qquad (1)$$

$$\text{e} \quad \begin{matrix} \text{con } 0 \neq k = \text{costante} \\ \text{con } 0 \leq \tau = \text{costante} \end{matrix}$$

La variabile τ tiene conto di un possibile ritardo fra il segnale d'uscita e quello d'ingresso. Ciò può non essere desiderato, ma non porta in generale a conseguenze intollerabili.

La presenza di τ consente alla (1) di descrivere anche il comportamento di un registratore a nastro magnetico.

Diremo «blocco di attuazione ideale» quello che si comporta rigorosamente secondo la (1).

Comportamento reale

Stabilito che i blocchi di attuazione ideali devono soddisfare la relazione (1), bisogna tuttavia tener conto che essa è molto difficile da rispettare nella realtà. Infatti, esistono limiti fisici, imposti dall'ambiente in cui il blocco viene fatto funzionare, come pure dovuti ai componenti impiegati nella costruzione del blocco, che rendono estremamente difficile costruire nella realtà un blocco di attuazione ideale.

Nei blocchi di attuazione reali il parametro k ha, in generale, valore variabile. Ciò deriva da molti fattori: valore e rapidità di variazione delle grandezze poste all'ingresso e all'uscita, temperatura, tempo, etc.

Inoltre, lungo molti punti della catena di misura si inseriscono o si generano segnali non desiderati che si sovrappongono a quello utile. La loro eliminazione spesso costituisce problema rilevante. Si pensi, ad es., alle interferenze delle alimentazioni a frequenza di rete. Si pensi a quelle dei campi elettromagnetici in cui lo strumento si trova inserito di necessità e al rumore termico degli stessi componenti elettronici.

Ancora: vi sono istanti di tempo nei quali il segnale applicato all'ingresso di un qualunque blocco varia molto rapidamente. Sono tali, ad es., gli istanti di apertura e chiusura di interruttori: anche quelli dei circuiti di alimentazione. In tali situazioni il segnale in uscita dal blocco può risentire in modo rilevante, certamente non desiderato anche se passeggero, di tali operazioni.

Distorsioni di fase e di ampiezza, *disturbi*, *rumori*, *transitori* sono i termini spesso usati per indicare specifiche differenze tra il comportamento reale di un blocco di attuazione e il suo comportamento ideale.

Esempi di componenti elementari

Nella realtà, i blocchi di attuazione sono costruiti impiegando in gran numero singoli componenti reali che sono quelli disponibili per la costruzione di sistemi elettrici e meccanici. Ciò avviene anche nella strumentazione per elettrocardiografia: la maggior parte di essi è però lontana dal comportamento descritto dalla (1).

Ne siano esempio i componenti elementari elencati nella tab. I, che sono tra quelli più usualmente impiegati nella costruzione di blocchi funzionali di attuazione. Per ogni componente si è indicato: il nome, il simbolo grafico che lo contraddistingue, la coppia di grandezze (l'una intensiva, l'altra estensiva) che il componente lega come cause/effetto, la legge matematica che descrive il legame fra le due grandezze.

È immediato notare che tali leggi non sono di sola proporzionalità. Alcune coinvolgono espressioni di tipo integrodifferenziale, tipicamente non proporzionali.

Rinviamo il lettore alle monografie e ai testi specialistici per la trattazione delle trasformate nel dominio delle frequenze ai fini della descrizione di *blocchi lineari*, di *blocchi ideali* e di *blocchi ad idealità limitata*. Questi ultimi possono essere introdotti ricordando due fatti. Il primo è che la relazione (1), che descrive il comportamento di un blocco di attuazione ideale, non assume nessuna ipotesi restrittiva sulla $v_i\,(t)$. Il secondo è la grande difficoltà di costruire blocchi che si comportino in modo davvero ideale. Così ci si chiede se l'accettazione di una qualche ipotesi restrittiva sulla $v_i\,(t)$ possa condurre a maggiori facilità di costruire blocchi di attuazione ideali.

L'ipotesi restrittiva che si introduce è quella di limitarsi a considerare soltanto i segnali appartenenti ad una certa famiglia: ad es. quella dei segnali elettro- e vettocardiografici.

TAB. 1. COMPONENTI ELEMENTARI ELETTRICI E MECCANICI USATI PER LA REALIZZAZIONE DI BLOCCHI SIA DI ATTUAZIONE CHE DI CORREZIONE

(Le grandezze relative ad ogni componente possono scambiarsi i ruoli di causa ed effetto).

Nome del componente	Simbolo grafico; sigla e unità di misura del parametro	Grandezza		Relazione matematica che lega le due grandezze	Condizione di linearità
		Intensiva	Estensiva		
Resistore	R [ohm]	corrente elettrica I [ampere: A]	tensione elettrica V [volt]	$v(t) = R \cdot i(t)$	R = costante
Condensatore	C [farad]	corrente elettrica I [A]	tensione elettrica V [volt]	$v(t) = \frac{1}{C}\int i(t)dt$	C = costante
Induttore	L [henry]	corrente elettrica I [A]	tensione elettrica V [volt]	$v(t) = L\ di\ (t)/dt$	L = costante
Molla	K [kg/sec^2]	forza F [kg m/sec^2]	spostamento lineare X [m]	$f(t) = Kx(t)$	K = costante
Smorzatore viscoso	H [kg/sec]	forza F [kg m/sec^2]	spostamento lineare X [m]	$f(t) = H\ dx(t)/dt$	H = costante
Massa	m [kg]	forza F [kg m/sec^2]	spostamento lineare X [m]	$f(t) = m\ d^2x(t)/dt^2$	m = costante
Coppia di richiamo elastico	K_e [kg m/sec^2]	Momento forze di richiamo elastico M_e [kg m/sec^2]	spostamento angolare φ [rad]	$m_e(t) = K_e\varphi(t)$	K_e = costante
Coppia di resistenza viscosa	H_v [kg m/sec^2]	Momento forze di resistenza viscosa M_v [kg m/sec^2]	spostamento angolare φ [rad]	$m_v(t) = H_v\ d\varphi(t)/dt$	H_v = costante
Momento d'inerzia	J [kg·m^2]	Momento delle forze d'inerzia M_i [kg m/sec^2]	spostamento angolare φ [rad]	$m_i(t) = J\ d^2\varphi(t)/dt^2$	J = costante

Ci limitiamo, in questa sede, a segnalare che bisogna tener conto che anche la realizzazione dei blocchi a idealità limitata può essere molto difficile. Così il reale comportamento dei blocchi frequentemente impiegati nella strumentazione come blocchi di attuazione ad idealità limitata è del tipo rappresentato in fig. 4. Si vede che il guadagno $|G(j\omega)|$, dove $G(j\omega) = \frac{V_u(j\omega)}{V_i(j\omega)}$, non rimane rigorosamente costante all'interno dell'intervallo $\overline{f_{inf}\ f_{sup}}$. Il massimo scostamento tollerabile varierà da caso a caso, a seconda delle applicazioni.

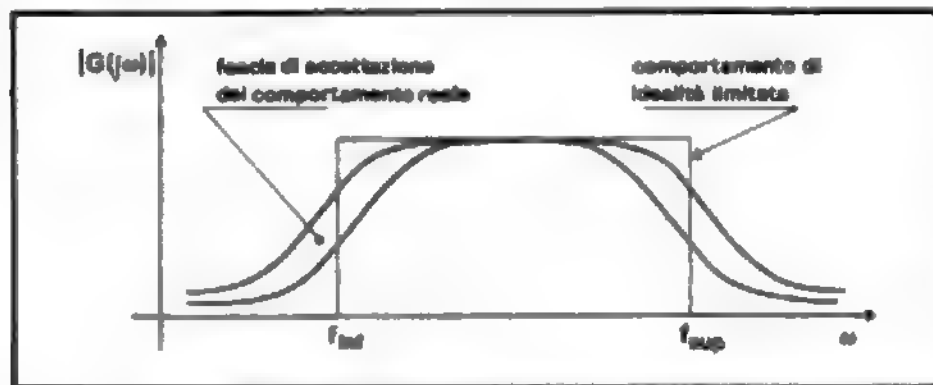



Fig. 4. Confronto qualitativo fra il comportamento di un blocco ad idealità limitata e quello di alcuni blocchi di attuazione reali che lo approssimano. $|G(j\omega)|$: guadagno della risposta in frequenza; f_{inf} = corrisponde a frequenze inferiori a 1; f_{sup} = corrisponde a frequenze dell'ordine delle centinaia di Hz.

Per la descrizione dei diagrammi di fig. 4 si è soliti introdurre i seguenti indici quantitativi:

a) la *frequenza di centro-banda*: è quella in corrispondenza della quale $|G(j\omega)|$ assume il suo valore massimo;

b) le *frequenze di taglio*: sono quelle in corrispondenza delle quali $|G(j\omega)|$ assume il valore pari a $\frac{1}{\sqrt{2}} = 0{,}707$ del suo massimo.

Spesso si distinguono chiamandole, rispettivamente, *frequenza di taglio alle basse frequenze* e *frequenza di taglio alle alte frequenze*. A volte, in luogo delle frequenze di taglio, si danno le *costanti di tempo*, pari all'inverso delle pulsazioni di taglio.

c) la *banda passante*: è l'intervallo di frequenze compreso tra le due frequenze di taglio.

La banda passante deve contenere ampiamente la banda del segnale, definita dalle componenti sinusoidali del segnale di frequenza massima e minima aventi ampiezza non trascurabile. Se questo vincolo non viene rispettato possono sorgere inconvenienti la cui rilevanza può diventare grave alla luce del significato clinico usualmente associato alle grandezze considerate.

Digitized by Google

TAB. II. ESEMPI DI SEMPLICI COLLEGAMENTI DI DUE BLOCCHI E CONSEGUENTI NUOVE RELAZIONI TRA USCITA ED INGRESSO ESPRESSE IN FUNZIONE DI QUELLE DEI SINGOLI BLOCCHI

Collegamenti			Relazioni tra v_u e v_i nell'ipotesi di disaccoppiamento e di:	
			blocchi proporzionali con $\tau = 0$	blocchi lineari
			parametri descrittori	
esecuzione	nome	vincoli imposti	K_{TOT}	$G_{TOT}(j\omega)$
v_{i1} – 1 – v_{u1}			K_1	$G_1(j\omega)$
v_{i2} – 2 – v_{u2}			K_2	$G_2(j\omega)$
v_i – 1 – 2 – v_u	in cascata	$v_{u1} = v_{i2}$	$K_1 \ K_2$	$G_1(j\omega)G_2(j\omega)$
v_i – 1, 2 (+, +) – v_u	in parallelo	$v_i = v_{i1} = v_{i2}$ $v_u = v_{u1} + v_{u2}$	$K_1 + K_2$	$G_1(j\omega) + G_2(j\omega)$
(+, –) 1, 2	in retroazione (negativa)	$v_i = v_{i1} - v_{u2}$ $v_u = v_{u1}$	$\frac{K_1}{1 + K_1K_2}$	$\frac{G_1(j\omega)}{1 + G_1(j\omega)G_2(j\omega)}$

Ad es., nel caso dell'elettrocardiografia un'inadeguata risposta alle basse frequenze può produrre uno slivellamento del segmento S-T. Se, invece, l'inadeguatezza riguarda la frequenza di taglio alle alte frequenze gli effetti negativi riguardano le ampiezze massime delle onde e la loro durata.

Componenti non lineari

È molto facile osservare che, nella strumentazione di ogni genere, compresa quella per applicazioni biomediche, si fa largo uso di componenti non lineari, in alternativa all'impiego di «sistemi lineari» costruiti, cioè, con elementi che soddisfano la loro «condizione di linearità» (tab. I). Ciò non costituisce necessariamente una contraddizione con la sottolineata necessità del comportamento ideale. Semplicemente, è la presa d'atto di uno stato di necessità, indotto dalla modestissima disponibilità di blocchi proporzionali per la loro natura.

Ciò non fa venir meno l'esigenza di perseguire la proporzionalità di un blocco come condizione irrinunciabile.

La presunzione di successo si basa sull'avere una strategia che, fondata sulle articolate conoscenze del funzionamento dei componenti non lineari, degli effetti ottenibili con loro opportuni collegamenti e dimensionamenti, consenta la realizzazione di blocchi dotati di prestazioni soddisfacenti.

Così si spiega il massiccio impiego di diodi, circuiti magnetici, oscillatori, che sono certamente componenti non lineari. Il loro vasto impiego in tutti gli strumenti di misura è comunque da intendersi rivolto al miglioramento dell'esattezza con cui qualunque strumento di misura, elettrocardiografo compreso, rispetta la (1). La tendenza opposta è inammissibile.

Collegamenti

È molto frequente che un blocco venga collegato con altri. Così nasce il problema di determinare il comportamento complessivo di un certo insieme di blocchi, supposto noto il comportamento che essi hanno quando siano presi singolarmente.

La tab. II fornisce la soluzione a questo problema in pochi casi semplici e frequenti.

È fondamentale garantire che l'esecuzione del collegamento non faccia variare la relazione di ingresso-uscita del singolo blocco. Questo è un rischio reale, nei confronti del quale ci si cautela facendo terminare ogni blocco, sia esso di attuazione o no, con un opportuno circuito disaccoppiatore.

Distorsioni, rumori, interferenze. Blocchi di correzione

Ai blocchi di correzione si richiede un intervento volto a ripulire il segnale $v_u(t)$ dagli effetti negativi dovuti a varie cause. Di queste, la prima consiste nello scostamento del comportamento dei blocchi di attuazione reali da quello dei blocchi ideali. Ciò dà luogo a effetti nel dominio delle frequenze che sono chiamati *distorsioni* e *rumori*.

Tutte le volte in cui la *risposta in frequenza* [$G(j\omega)$] non si mantiene costante, si dice che il blocco introduce *distorsioni delle ampiezze* del segnale ad esso applicato. Nella pratica è comunque frequente tollerare le distorsioni di ampiezza di valore modesto.

Altri due tipi di distorsione sono rappresentati dalle *distorsioni di fase* e dalle *distorsioni armoniche*.

Se, pur in assenza di qualunque segnale di ingresso v_i (t), si manifesta un segnale di uscita v_u (t) e se la sorgente indesiderata che causa il fenomeno è collocata all'interno del blocco, il segnale v_u (t) viene solitamente chiamato *rumore*. Questo può essere analizzato sulla sola base di prove condotte in laboratorio, ambiente usualmente differente da quello nel quale il blocco è destinato a funzionare. Tipico rumore che interessa l'elettrocardiografia è quello dovuto alla variazione nel tempo del potenziale di contatto degli elettrodi.

La seconda causa è la presenza di *interferenze* dovute all'influenza di sorgenti collocate esternamente ai blocchi.

Le interferenze devono essere analizzate direttamente, nell'ambiente in cui lo strumento viene utilizzato. È qui che devono essere eseguite le prove di funzionamento e che devono essere rilevate le curve di risposta. Per rendersene ragione basta ricordare l'influenza provocata dalla alimentazione alla frequenza di

Digitized by Google

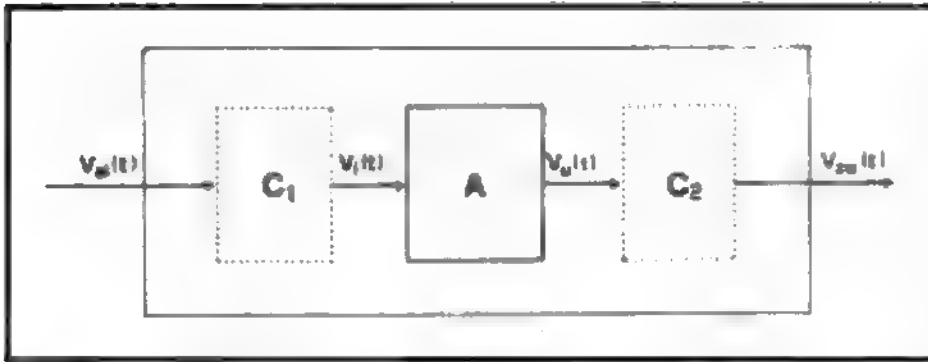



Fig. 5. Il comportamento dei blocchi di correzione. Sia A un blocco di attuazione, che non soddisfa la relazione (1), ma la cui presenza nella catena di misura è necessaria. Ciò giustifica l'inserzione di blocchi di correzione C_1 e C_2. Essi devono essere tali da garantire che la coppia di grandezze $V_{zi}(t)$ e $V_{zu}(t)$ soddisfi nuovamente la (1). $V_i(t)$ = segnale d'ingresso. $V_u(t)$ = segnale di uscita.

rete: 50 e 60 Hz. Il fatto che un elettrocardiografo, ad es., non segnali la presenza di interferenze quando collaudato in laboratorio non garantisce che l'interferenza sia assente nei luoghi in cui esso sarà usato.

Coi *blocchi di correzione* si intende far sì che l'intera catena di misura, che, nel caso dell'elettrocardiografo, va dagli elettrodi al pennino scrivente, torni a comportarsi come un blocco a idealità limitata.

Con riferimento alla fig. 5, sia A un blocco di attuazione. La sua presenza nella catena di misura sia necessaria, ma esso non si comporti come un blocco a idealità limitata. Ciò giustifica l'inserzione di uno o di entrambi i blocchi di correzione C_1 e C_2. Essi devono essere tali da garantire che la coppia di grandezze $v_{zi}(t)$ e $v_{zu}(t)$, torni a soddisfare la (1).

L'efficacia dei blocchi di correzione ha due tipi di limiti: costruttivi e di impiego.

I limiti costruttivi derivano dal fatto che i componenti solitamente usati per la costruzione dei blocchi di correzione sono gli stessi usati per costruire i blocchi di attuazione. In generale è soltanto attraverso un oculato dimensionamento e l'impiego di opportune tecniche circuitali che si costruisce un blocco di correzione invece che uno di attuazione. Quindi: in gran parte, la costruzione di blocchi di correzione ideali risente degli stessi limiti della costruzione di blocchi di attuazione ideali.

Il secondo limite deriva dal confronto fra le caratteristiche del segnale «vero» $v_i(t)$ e quelle dei segnali «spuri», dovuti a interferenze, rumori, distorsioni armoniche. Il limite si manifesta quando i segnali «spuri» possono confondersi con la famiglia dei segnali «veri» $v_i(t)$ considerata per la definizione dell'idealità limitata dei blocchi di attuazione.

CENNI DI IMPIANTI

Introduzione

Lo strumento biomedico dedicato alla misura di una grandezza non sempre è usato da solo: infatti, frequentemente capita che più strumenti siano contemporaneamente collegati al soggetto in esame. Ciò, ad es., accade per consuetudine nelle unità ospedaliere dedicate al monitoraggio intensivo di pazienti a rischio (cfr., ad es., CARDIOTERAPIA INTENSIVA; RIANIMAZIONE, *il monitoraggio del paziente in terapia intensiva*) e nelle sale chirurgiche, che possono essere considerati esempi rilevanti di un tipo di impianti ospedalieri.

In tale situazione nulla cambia rispetto alle prestazioni idealmente richieste a ciascuno degli strumenti. Ognuno di essi deve continuare a svolgere bene le funzioni ad esso assegnate. Tuttavia, la presenza di più strumenti posti in prossimità l'uno dell'altro è di per sé fonte di maggiori difficoltà. Ad es., il gran numero di conduttori di alimentazione presenti, percorsi da grandezze elettriche alla frequenza di rete, aumenta il numero di sorgenti capaci di sostenere quelle interferenze di cui si è detto nel capitolo precedente di questa voce. Le interferenze si ripercuotono sulla grandezza di uscita dello strumento, e ciò peggiora le prestazioni.

La presenza di più strumenti contemporaneamente collegati a un paziente aumenta anche i rischi connessi all'instaurarsi di contatti del soggetto con parti che, a seguito di guasti, accidentalmente si trovano in tensione. C'è quindi bisogno di dotare di protezioni, capaci di aumentare la sicurezza elettrica, sia i singoli strumenti sia l'impianto nel suo complesso (v. sotto, col. 1517).

Qui di seguito commentiamo gli impianti di monitoraggio, nei quali includiamo anche le installazioni dedicate ai pazienti in regime ambulatoriale, e il problema della sicurezza elettrica. Ciò facciamo rimanendo circoscritti dentro l'ambito della s. b. dedicata alla rilevazione di grandezze biomediche. Vale a dire che non includiamo quegli strumenti che, invece, hanno lo scopo di somministrare energia elettrica al paziente, quali, ad es., sono i *pacemakers* (v. SEGNAPASSI) e altri stimolatori elettrici, come i defibrillatori (v. CARDIOVERSIONE).

Monitoraggio

Pazienti ambulatoriali

Nel caso di soggetti in regime ambulatoriale, per i quali non s'è quindi ancora ravvisata la necessità di un ricovero, l'indicazione a sottoporre a monitoraggio il paziente deriva dall'aver stimato che egli sia soggetto a eventi, sia improvvisi e imprevedibili, sia potenzialmente molto dannosi per la sua salute. L'individuazione di una grandezza capace di ben evidenziare il tipo di evento pericoloso temuto e la disponibilità di strumentazione capace di rivelare con efficacia tale grandezza in pazienti non lettizzati sono prerequisiti indispensabili all'effettuazione di un monitoraggio in regime ambulatoriale che spesso si estende a un arco di 24 h. Il monitoraggio solitamente riguarda una sola grandezza alla volta: la più frequentemente considerata è l'ECG. L'elettroencefalogramma (EEG) è molto meno diffuso. Il monitoraggio della pressione arteriosa e quello dell'attività respiratoria vanno considerati ancora in una fase molto iniziale. L'indagine può includere l'uso della telemetria.

L'eventualità di dover immediatamente intervenire sul paziente con cure rappresenta una importante spinta a usare la *telemetria* (v. TELEMEDICINA). Tale è, ad es., il caso della riabilitazione del paziente infartuato. In tale situazione vi sono tuttavia limiti alla massima distanza fra il paziente e il luogo in cui è installata la centralina di raccolta e analisi dei dati, che la telemetria ancor oggi impone. Tali limiti rendono la telemetria improponibile per il monitoraggio in condizioni ambulatoriali di un paziente che si vuole svolga la sua normale attività quotidiana. In tal caso diventa necessario l'uso di un registratore che, alimentato a batteria e installato sul corpo del paziente, viene da questi portato con sé giorno e notte. I tracciati che esso raccoglie devono essere analizzati.

A tal proposito la larga consuetudine della seconda metà degli anni '80 è quella di eseguire l'analisi dopo il termine della registrazione. Però già evidente è la tendenza a eseguire una parte dell'analisi direttamente al momento della registrazione. Il vantaggio di questa linea sta nel poter limitare la registrazione a quei soli fenomeni patologici che interessa documentare. In tal caso la parte mobile deve includere anche l'analizzatore che deve sia riconoscere automaticamente il manifestarsi di anormalità, sia gestire il registratore in cui vengono immagazzinate le

parti di tracciato che documentano gli epifenomeni. Il maggior limite in tale direzione è tuttavia rappresentato dall'ancora insufficiente capacità degli algoritmi di riconoscimento automatico. La classificazione delle loro prestazioni è oggetto in questi anni di particolare attenzione da parte di organismi sovranazionali di standardizzazione.

Elettrocardiografia di Holter. – La tecnica che maggiormente s'è diffusa è quella che in clinica è per consuetudine chiamata *prova di elettrocardiografia di Holter*. Il carattere non invasivo della tecnica ne ha certamente favorito la diffusione. Le aritmie e la possibilità, ad alcune di esse attribuita, di condurre alla morte improvvisa sono le più frequenti stime cliniche che suggeriscono l'effettuazione della prova. Essa è effettuata in 2 fasi successive.

La prima è quella in cui un registratore portatile installato sul paziente registra l'ECG mentre il soggetto svolge la sua normale attività quotidiana. Solitamente la registrazione è bicanale ed estesa a 24 h.

La seconda fase è quella dedicata all'analisi dell'ECG registrato. È sempre effettuata con l'ausilio di strumentazione appositamente progettata, il cui scopo è quello di facilitare l'individuazione e la documentazione di comportamenti dell'attività elettrica cardiaca che, pur poco frequenti, sono tuttavia pericolosi per la salute del paziente.

Tra le tecniche di visualizzazione più diffuse v'è quella della sovrapposizione sullo schermo di un oscilloscopio, previa sincronizzazione, dei cicli elettrocardiografici che si susseguono nel tempo. Anche se riprodotti a elevata velocità, ad es. 60 volte il tempo reale, cicli elettrocardiografici uguali ai precedenti semplicemente ne ricalcheranno l'andamento. Il ciclo anormale, caratterizzato da morfologia differente, verrà automaticamente evidenziato. L'operatore, a questo punto, bloccherà la fase di riproduzione veloce in forma labile sullo schermo e riprodurrà in forma permanente e con la velocità del tempo reale la parte di tracciato che include l'evento anomalo.

Altre tecniche di visualizzazione diffuse includono la rappresentazione cosiddetta compatta, nella quale l'ECG è riprodotto con fattori di scala molto ridotti. Nella dimensione di un foglio da lettera è spesso possibile rappresentare fino a 30 min di ECG. La forma compattata facilita la lettura del ciclo elettrocardiografico corrente come parte del contesto di quelli che lo precedono e che lo seguono. Tuttavia essa penalizza la lettura di piccole differenze tra cicli contigui.

Più adatta allo scopo può essere una rappresentazione prospettica dei cicli elettrocardiografici che si susseguono, effettuata, dopo sincronizzazione dei cicli, in forma labile su uno schermo.

Altre grandezze. – Vi sono altre grandezze che vorremmo monitorare in pazienti in regime ambulatoriale con la stessa facilità conseguita per l'attività elettrica cardiaca. Tipiche sono l'EEG, la pressione arteriosa e il flusso respiratorio. Purtroppo il monitoraggio di ciascuna di queste presenta difficoltà sue particolari che ancora si mostrano di difficile soluzione.

Nel caso dell'*EEG*, ad es., la difficoltà maggiore proviene dal basso valore della tensione del segnale, che è dell'ordine delle decine di microvolt. Inoltre, ben poche sono le patologie che sull'EEG danno luogo a morfologie marcatamente differenti da quelle presenti in un EEG normale. Tra queste v'è il piccolo male epilettico. Ancora: il numero di canali elettroencefalografici contemporaneamente registrati durante un esame eseguito sul paziente lettizzato è grande (frequentemente 16). Tutto ciò probabilmente giustifica la modesta diffusione fin qui conseguita dall'EEG eseguito su pazienti in regime ambulatoriale.

A sua volta, anche il monitoraggio in condizioni analoghe della *pressione arteriosa* presenta sue proprie ed importanti difficoltà.

La principale riguarda il tipo di trasduttore. Quello di impiego più facile e preciso è quello di tipo invasivo. Nasce quindi un problema di sicurezza dal rischio che, dentro il corpo di un paziente in regime ambulatoriale che è sul suo posto di lavoro o che sta guidando l'auto, si spezzi il catetere sulla cui estremità è posto il trasduttore. Il rischio costituisce un indubbio freno alla diffusione dell'indagine, che, invece, dal punto di vista clinico, sarebbe molto frequentemente desiderata. Per rendersene ragione basti pensare alla patologia ipertensiva e alla sua grande incidenza sulla popolazione.

Tipiche patologie respiratorie per le quali utilmente si userebbe il *monitoraggio respiratorio* su pazienti in condizioni ambulatoriali sono le apnee. Purtroppo, però, l'eventualità di usare sistematicamente un boccaglio conduce a evitare l'indagine in quanto sarebbe mal tollerata dal paziente.

Altre tecniche, nelle quali la grandezza monitorata è l'impedenzometria di una fascia toracica induttiva alimentata a frequenza opportuna, non hanno ancora raggiunto i requisiti minimi di affidabilità e di autonomia da una sorgente di alimentazione che sono indispensabili per il monitoraggio in condizioni ambulatoriali.

Pazienti ospedalizzati

Nel caso di pazienti lettizzati la caratteristica più appariscente del monitoraggio è quella di poter considerare contemporaneamente e senza difficoltà svariate grandezze differenti: temperatura, ECG, pressioni arteriosa, venosa e intracranica, e così via. L'architettura di strumentazione che consente una simile flessibilità, a fronte delle esigenze differenti che via via manifestano i pazienti di uno stesso posto letto, è basata su un *contenitore attrezzato* nel quale possono alloggiare moduli di misura.

Il contenitore attrezzato contiene i circuiti di alimentazione di tutto quanto può essere alloggiato in esso, i dispositivi di visualizzazione e le protezioni dello strumento, nonché i circuiti di protezione dell'intera strumentazione.

I moduli di misura sono dedicati ciascuno a una grandezza e contengono i circuiti di amplificazione del segnale proveniente dal trasduttore di quella grandezza; i dispositivi relativi a eventuali allarmi: attivazione delle soglie degli allarmi e circuiti di deduzione automatica dal segnale del valore da tener controllato; alcuni circuiti di protezione del paziente dai rischi di contatto con parti accidentalmente in tensione o di improprio attraversamento di correnti elettriche.

Il contenitore attrezzato, solitamente chiamato *apparecchio di posto letto*, è, a sua volta, frequentemente collegato con una *centrale di monitoraggio*. Questo è il luogo di prevalente collocazione del personale di assistenza. Qui trovano posto dispositivi che ripetono la visualizzazione delle grandezze monitorate a ogni posto letto.

Tra i problemi organizzativi ancora presenti in un reparto di terapia intensiva, uno sembra avviato a soluzione. È quello della relativa inutilità operativa della centralina per tener sotto controllo un paziente per tutto il periodo in cui il personale di assistenza è già impegnato a un posto letto per assistere un altro paziente. Le emergenti tecniche di collegamento in rete locale di calcolatori stanno rendendo possibile la visualizzazione di ciò che succede a un paziente sul monitor di uno qualunque dei posti letto presenti nel reparto di cure intensive.

Per un altro problema, invece, ancora non si intravede

una facile soluzione operativa. Il problema è quello della gestione complessiva degli allarmi di fronte alle reali possibilità di intervento del personale. Le prestazioni ideali sono quelle in cui non solo i casi di falso negativo sono assenti, ma anche i casi di falso positivo sono idealmente nulli. La presenza di un elevato numero di falsi positivi al giorno fatalmente induce scetticismo generalizzato nel personale di assistenza.

Sicurezza elettrica

Un apparecchio, quando alimentato con energia elettrica e posto in collegamento con una qualunque parte del corpo di una persona, può costituire un rischio elettrico per la persona stessa.

Il collegamento può essere reso necessario, ad es., dallo scopo di monitorare, con il trasduttore del caso, una grandezza ritenuta capace di descrivere un rilevante aspetto dello stato di salute di un paziente. Il collegamento può riguardare anche il solo involucro dello strumento. Tale è il caso del personale di assistenza nel momento in cui tocca uno strumento, ad es. per trasportarlo.

L'impiego di alimentazione con energia elettrica alla tensione di rete è una necessità generalmente imposta da alcune elaborazioni di base — valga al proposito l'esempio dell'amplificazione — alle quali c'è bisogno di sottoporre la grandezza elettrica di uscita dal trasduttore.

Il *rischio* per la persona, che può essere sia il paziente sia chi si sta prendendo cura di lui, *emerge tutte le volte in cui una corrente elettrica di valore eccessivo circola in una qualche parte del corpo umano.* Ad es., ciò può avvenire in quanto tale parte si trova inclusa in un cammino di bassa resistenza collegato all'involucro accidentalmente in tensione di uno strumento. Il rischio può portare *danni* raggruppabili in due grandi categorie. La prima è quella delle *elettrocuzioni*, per trasformazione dell'energia elettrica in calore, che si manifesta tutte le volte in cui una resistenza è attraversata da corrente. Quando la potenza elettrica dissipata in calore in una certa zona del corpo è eccessiva, la temperatura locale aumenta e ciò conduce alla necrosi dei tessuti (v. CORRENTI ELETTRICHE, *lesioni da elettricità*, IV, 1140).

La seconda grande categoria di danni è legata all'*interazione con l'attività elettrica fisiologica* che il corpo già manifesta in condizioni normali (v. BIOELETTRICITÀ). Ad es., succede che l'interferenza tra una corrente elettrica, sostenuta da una sorgente esterna al corpo, e l'attività elettrica cardiaca — caratterizzata da valori di intensità adatti e da tempi di propagazione capaci di sostenere la corretta successione delle fasi di funzionamento della pompa cardiaca — può diventare dannosa a tal punto da portare il soggetto a morte improvvisa dovuta all'instaurarsi di una fibrillazione ventricolare (v. CORRENTI ELETTRICHE, IV, 1142).

Qualunque sia lo strumento elettromedicale collegato al paziente, la sicurezza elettrica del paziente stesso e delle persone che gli sono vicine dipende in misura pressoché assoluta dall'assenza nel corpo di correnti elettriche sostenute da sorgenti esterne. Ciò rende *necessario studiare tutti i possibili cammini della corrente elettrica attraverso il corpo.* I cammini diventano particolarmente numerosi quando v'è più d'uno strumento collegato al paziente. Questa situazione è tipica dei reparti di terapia intensiva. Ulteriori importanti difficoltà derivano dalla grande variabilità dei valori dei parametri elettrici di alcuni possibili cammini. Anche la resistenza elettrica del corpo umano tra due punti qualsiasi è molto variabile. Si va da qualche migliaio di ohm per contatti sopra-pelle, con pelle secca, a qualche decina di ohm per contatti sottocute, quali sono quelli da considerare quando, ad es., l'ago di una apparecchiatura per fleboclisi è posto *in situ*.

Un *caso* che frequentemente è causa di rischi elettrici è quello in cui *in un apparecchio*, alimentato da energia elettrica alla tensione di rete, si *instaura una perdita di isolamento.* In condizioni di funzionamento normale deve esserci perfetto isolamento tra un punto qualunque del circuito elettrico dello strumento e un punto qualunque del suo involucro esterno. Vale a dire che tra due punti di tal genere deve esserci una resistenza elettrica di valore infinito. Una perdita di isolamento può essere intesa come una forte diminuzione di tale resistenza. Nei casi peggiori, la resistenza può assumere valori pressoché nulli: valori, quindi, trascurabili anche rispetto ai valori più piccoli ipotizzabili per la resistenza del corpo umano. *Quando ciò accade, al corpo umano risulta applicata l'intera tensione di rete.* Se questa è di 220 V e la *modalità del contatto è sopra-pelle*, con pelle secca, la corrente attraverso il corpo ha valori dell'ordine delle centinaia di microampère, che già sono intollerabili. Se la *modalità del contatto è sottocute*, la corrente potrebbe raggiungere facilmente le decine di ampère. Tali valori sono del tutto intollerabili.

I rischi elettrici dovuti a perdite di isolamento vengono contrastati con 4 *interventi principali.*

1) Il primo ha lo scopo di aumentare il valore della resistenza complessiva del lato del circuito elettrico di cui fa parte il corpo del soggetto. L'intervento consiste nel predisporre una resistenza di valore elevato, detta di *isolamento*, inserita in serie alla resistenza di quella parte del corpo che si viene a trovare attraversata da corrente elettrica. In pratica, questo intervento porta a realizzare direttamente in materiale isolante gli involucri degli strumenti, a rivestire — ad es. con guanti — le parti del corpo più esposte al contatto, a realizzare con materiali isolanti le superfici di calpestio.

2) Il secondo tipo di intervento principale è rivolto a porre un lato di resistenza nulla in parallelo al lato del circuito elettrico del quale fa parte il corpo del soggetto. In tale condizione nessuna corrente attraverserebbe mai il corpo in quanto tutta andrebbe in quel lato, che è chiamato collegamento di *messa a terra.* Nell'ipotesi che uno dei morsetti del generatore elettrico al quale ci connettiamo sia collegato a terra, l'intervento consiste nel predisporre un cammino di resistenza elettrica nulla tra l'involucro dello strumento e il terreno. Nella realtà la resistenza non sarà nulla. Tuttavia, almeno dovrà essere trascurabile rispetto alla resistenza del corpo e quindi, ipotizzando contatti sopra-pelle, rimanere entro una o due decine di ohm. In pratica, questo tipo di intervento porta a installare un filo conduttore tra l'involucro dello strumento e il terreno. Al fine di mantenere bassa la resistenza del cammino il filo conduttore deve avere sezione adeguata. C'è anche — ovvio, ma mai ricordato a sufficienza — il bisogno che i contatti agli estremi del conduttore siano ben realizzati. Ad es., se l'involucro dello strumento è verniciato, il conduttore di messa a terra dovrà comunque collegarsi a una parte non verniciata. Dall'altro suo capo il conduttore va ben collegato verso il terreno. In generale ciò richiede la costruzione di pozzetti di dispersione in cui una lastra di rame è posta *in situ* contornata da una certa quantità di carbone. Analoga efficacia è spesso raggiunta piantando nel terreno paletti di ferro zincato di un paio di metri di lunghezza e collegando a ciascuno di essi — spesso in numero oltre la decina — il conduttore di messa a terra.

3) Il terzo tipo di intervento principale è rivolto a interrompere automaticamente, nel momento in cui si manifesta una corrente di dispersione, la connessione tra lo strumento e la rete elettrica che lo alimenta. Corrente di dispersione è quella che attraversa il corpo o il collegamento di messa a terra. In pratica l'intervento è attuato interponendo un *interruttore differenziale* fra lo strumento e la rete elettrica di alimentazione.

L'interruttore differenziale è costituito da un relé — usato per realizzare l'interruzione vera e propria — la cui bobina è posta in parallelo a un avvolgimento concatenato con un circuito magnetico, al quale sono pure concatenati due altri avvolgimenti uguali tra loro. Questi, a loro volta, sono collegati in serie ai morsetti dello strumento da alimentare: uno è inserito dalla parte del morsetto di entrata e l'altro dalla parte del morsetto di uscita. In condizioni di buon funzionamento la corrente di dispersione è nulla. Di conseguenza, le correnti all'entrata ed all'uscita dello strumento sono tra loro uguali, e non v'è alcuna sollecitazione del relé. Quando, invece, la corrente di dispersione non è nulla, v'è differenza tra le correnti in entrata e in uscita dello strumento. Ciò sostiene la presenza di un flusso magnetico nel circuito magnetico. La natura variabile del flusso magnetico — dovuta all'alimentazione dello strumento alla frequenza di rete — e la legge dell'induzione elettromagnetica sostengono il manifestarsi di una sollecitazione sul relé rivolta ad aprirne i contatti. Ciò interrompe l'alimentazione dello strumento, il che comporta l'annullamento della corrente di dispersione.

L'interruttore differenziale è efficace quando sia installato immediatamente a monte dello strumento che si considera. Invece diminuisce di molto la sua efficacia quando sia installato molto distante da esso. In tal caso, tra le correnti di dispersione bisogna includere anche le correnti dielettriche, che, ad es., si instaurano tra le parti in tensione di un impianto elettrico e il terreno e che non sono di per sé significative di rischi elettrici per le persone. La presenza di correnti di dispersione nell'impianto costringe a tarare l'interruttore differenziale in modo da fargli tollerare una certa corrente di dispersione. Ciò ne diminuisce la sensibilità al manifestarsi di condizioni di rischio elettrico.

4) Il quarto tipo di intervento principale è rivolto a eliminare dalla radice la possibilità stessa che vi sia una corrente elettrica che attraversi chi tocca l'involucro dello strumento. In pratica, l'intervento è attuato interponendo un cosiddetto *trasformatore di isolamento* tra lo strumento e la rete elettrica in regime alternato sinusoidale che lo alimenta. Il trasformatore ha rapporto-spire unitario in modo da mantenere inalterata la tensione all'ingresso dello strumento. Il manifestarsi di un rischio elettrico dovuto a diminuzione della resistenza di isolamento tra l'involucro e l'interno dello strumento non favorisce in alcun modo il passaggio di corrente nel corpo della persona. Ciò in quanto questa costituisce l'unica via di attraversamento di una superficie chiusa che includa lo strumento e il secondario del trasformatore.

Purtroppo questa garanzia viene meno quando si sia costretti a considerare la presenza di una possibile seconda corrente, di natura dielettrica, che si instauri tra i due avvolgimenti del trasformatore. Tuttavia anche in questo caso il trasformatore di isolamento costituisce una protezione molto buona e viene usato per consuetudine anche negli strumenti di sala chirurgica.

Così come qui descritti, i quattro tipi di intervento principali sono orientati a contenere i rischi dovuti a contatti con parti accidentalmente in tensione. L'esempio tipico riguarda l'involucro di uno strumento. Tuttavia frequentemente accade che la situazione impiantistica è nella realtà molto più articolata. Ad es., la condizione di perdita di isolamento può manifestarsi tra i circuiti di alimentazione dello strumento e i sensori già installati sul corpo del paziente. Ancora: la presenza di più strumenti contemporaneamente collegati al corpo del paziente può favorire l'instaurarsi di cammini che, percorsi da corrente elettrica pur di basso valore, diventano molto pericolosi per il soggetto. Un ambiente ad alto rischio in tal senso è certamente quello delle sale di cateterismo cardiaco. Il catetere può costituire una via preferenziale e concentrata di propagazione di una corrente verso zone molto limitate di miocardio. In tali condizioni, un centinaio di microampère bastano per provocare conseguenze simili a quelle che, nel caso di contatti sopra-pelle, sono provocate da correnti 100 volte maggiori. È quindi *insufficiente affrontare il problema della sicurezza di singoli strumenti considerati a se stanti*. Il problema riguarda invece l'impianto nel suo complesso e va affrontato con i metodi dell'ingegneria elettrica.

L'atteggiamento rivolto a incorporare in ogni strumento quei dispositivi e a rispettare quei criteri capaci, se non di garantire, certo di aumentare la sicurezza elettrica dello strumento stesso indipendentemente dal suo possibile ambito di impiego rimane tuttavia ampiamente sensato. Ciò ha comportato sviluppi che si sono manifestati fin dall'inizio degli anni '60 quando, in molti Paesi, sono stati costituiti comitati tecnici *ad hoc* che hanno lavorato con lo scopo di aumentare la sicurezza elettrica della s. b. Alcuni gruppi hanno prodotto *standard per la sicurezza elettrica* che sono stati adottati anche in sede sovranazionale. Citiamo qui quelli europei della IEC (*International Electrotechnical Commission*) e statunitensi della ANSI (*American National Standard Institute*) che hanno entrambi una norma principale che riguarda tutti gli apparecchi elettromedicali.

Tuttavia c'è bisogno di tener conto della grandissima diversità esistente fra strumenti che ciascuna norma principale considera raggruppabili sotto questo termine. Si va dalle apparecchiature di monitoraggio ai defibrillatori e agli elettrobisturi. Si tratta di strumenti che, di volta in volta, richiedono un appropriato progetto di sicurezza elettrica. Di conseguenza, l'architettura secondo la quale si sviluppano le norme prevede l'aggiunta alla norma generale di uno o più standard specifici del singolo strumento. Le norme ANSI approvate nel 1985 considerano soglie di corrente variabili al variare della frequenza tra la continua e 1 MHz. La ragione sta nel fatto che le reazioni del corpo cambiano, a parità del valore di corrente, appunto con la frequenza. Lo stesso criterio è incluso anche nelle norme IEC. A livello italiano, l'ente che si occupa di normativa e che è organizzato con più d'una corrispondenza con l'IEC è il Comitato Elettrotecnico Italiano.

MEMORIE PER ARCHIVI ELETTRONICI

Lo strumento registratore usato come esempio di riferimento per l'illustrazione del capitolo della presente voce dedicato all'*analisi di strumenti* (l'elettrocardiografo), quando *visualizza in forma permanente un tracciato* — ad es., su carta — implicitamente ne fornisce anche una memorizzazione duratura che può essere archiviata con buona facilità. Gli elementi negativi di una tale modalità di archiviazione sono tuttavia facilmente individuabili. Essi sono quelli tipici di ogni archivio cartaceo, ai quali se ne aggiungono altri specifici, quali sono, ad es., quelli che possono portare anche alla cancellazione nel tempo della traccia a causa del deterioramento che carta sensibile o inchiostro possono subire.

V'è un ulteriore elemento che emerge, come negativo, tutte le volte che si vogliono elaborare le informazioni archiviate con tecniche non manuali, ad es. basate sull'impiego di un elaboratore. In tal caso, un supporto di *memorizzazione di tipo magnetico* è, per l'elaboratore, di lettura molto più facile di quanto non sia un foglio di carta sul quale sia scritta l'informazione da elaborare. La memorizzazione su supporto magnetico è pure necessariamente preferita quando, pur perseguendo la sola rivisualizzazione dell'immagine, l'immagine stessa è di tipo cinematografico. Nel caso di immagini statiche, le tecniche di microfilmatura, che consentono di raggruppare un centinaio di pagine in una scheda rettangolare di circa 15×10 cm, sono anch'esse interessanti.

Nella seconda metà degli anni '80 molti sono i supporti di memoria usati per la *memorizzazione in forma digitale* di informazioni sanitarie. Una loro classificazione può essere basata sulla distinzione tra nastri, dischi e memorie elettroniche.

I *nastri*, di fatto, non hanno limiti di dimensione. Limiti di tal genere emergono solo a seguito della confezione del nastro magnetico in formato cassetta. Largamente diffuse sono le cassette con standard Philips. Sono usate con ampia generalità nelle applicazioni audio e da qualche anno anche negli *home computers*. Di più recente introduzione sono le cassette digitali con standard IBM basate su nastro magnetico largo 1/2 pollice. Il più importante limite di impiego dei nastri è costituito dalla necessità di accesso sequenziale che essi impongono. Vale a dire che la lettura di un'informazione collocata alla fine del nastro richiede che venga fatta scorrere tutta la parte di nastro precedente. Anche quando il reperimento della posizione di inizio desiderata viene fatto con velocità superiori a quella adatta alla lettura, l'operazione è comunque fonte di ritardi che, a volte, possono diventare intollerabili.

I *dischi* hanno caratteristiche per molti versi opposte a quelle dei nastri. Ad es., il tempo di accesso è mantenuto breve dalla modalità detta *casuale*. Vale a dire che la testina di lettura può con immediatezza collocarsi nella parte del disco in cui vi è l'informazione da leggere. L'operazione di salto dell'informazione precedente non è così rigida come nel caso del nastro. Inoltre, le testine installate sono solitamente più d'una. Ciò contribuisce a diminuire il tempo di reperimento dell'informazione desiderata. Questa viene letta «a blocchi», intendendo che la lettura di quanto posto all'interno di uno stesso blocco rimane di tipo sequenziale. Due sono i tipi di dischi magnetici oggi principalmente usati. Il gergo tecnologico li chiama *floppy* e *hard*. I primi sono dischi flessibili e amovibili, che l'utente inserisce temporaneamente nell'elaboratore con grande facilità. Vi sono due dimensioni standard: 5''1/4 (cinque pollici e un quarto) e 3''1/2 (tre pollici e mezzo) di diametro. I secondi sono dischi rigidi installati nell'elaboratore al momento del suo assemblaggio. I vantaggi di questi rispetto ai primi sono la maggiore capacità di memorizzazione e una molto più efficace protezione dal deterioramento provocato dalla polvere, che, per le memorie magnetiche a disco e nastro, rimane il maggior pericolo.

Le *memorie elettroniche* sono quelle meno appariscenti per l'utente, ma anche quelle che direttamente contribuiscono a caratterizzare le prestazioni di un elaboratore, del quale costituiscono la memoria centrale. Rispetto a dischi e nastri esse hanno tempi di accesso molto minori. Viene meno la necessità di lettura dell'informazione secondo la sequenza con la quale viene memorizzata. Un vincolo di tal genere sarebbe, ad es., ampiamente intollerabile durante l'esecuzione di un programma di elaborazione, anche dei più semplici. La ragione sta nella richiesta grande flessibilità di indirizzamento di singole parole di memoria, necessaria nell'esecuzione di ogni programma.

Un elemento che riguarda tutti i tre tipi di memoria, e che appare in costante progresso, è la loro *capacità*, intesa come numero totale di caratteri immagazzinabili. Infatti, essa non dipende dalle sole dimensioni fisiche dominanti — lunghezza dei nastri, diametro dei dischi — del tipo di memoria considerato, ma anche dallo spazio fisico che l'informazione elementare, il *bit*, occupa sul supporto magnetico. Per i nastri, la densità di registrazione è passata negli anni dai 555 bit per *inch* (pollice) agli 800, ai 1600 e ha di recente raggiunto i 6250. Per i *floppy*, la capacità va dai 360.000 caratteri a 1 milione e 200.000 caratteri. Per i dischi *hard* sono oggi tipici i valori di 10 e di 20 milioni di caratteri nell'ambito delle versioni per elaboratori della classe dei *personal*. Le realizzazioni più recenti arrivano a 132 milioni.

Per le memorie centrali, la capacità di memoria dipende da altri fattori. Ne ricordiamo due: il numero di posizioni di memoria massimo ottenibile su un singolo *chip* di materiale semiconduttore con tecniche di progetto dette *di larga scala di integrazione* e la velocità con la quale il microprocessore, attorno al quale l'elaboratore è costruito, può leggere e scrivere nelle varie celle di memoria centrale. Le dimensioni di memoria centrale oggi tipiche vanno dai 64 ai 128.000 caratteri di 8 bit ciascuno per la classe degli *home computers*, un esempio tipico dei quali è il «Commodore 64®». Per la classe dei *personal computers*, per i quali un esempio tipico è l'Olivetti M24® che ha 640.000 parole di memoria centrale, ci si attesta su svariate centinaia di migliaia di caratteri. Alcune case costruttrici già propongono aumenti fino a dieci volte tanto, il che costituisce la dimensione di base per elaboratori della classe superiore.

Bibliografia

Ahmed N., Rao K. R., *Orthogonal Transforms for Digital Signal Processing*, 1975, Springer, Berlin, p. 263.

Carr J. J., Brown J. M., *Introduction to Biomedical Equipment Technology*, 1981, John Wiley, New York.

Cobbold R. S. C., *Transducers for Biomedical Measurements: Principles and Applications*, 1974, Wiley, New York, p. 486.

Cromwell L., Weibell F. J., Pfeiffer E. A., *Biomedical Instrumentation and Measurements*, 1980, 2 ed., Prentice-Hall, Englewood Cliffs, p. 510.

Demarre D. A., Michaels D., *Bioelectronic Measurements*, 1983, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, p. 291.

Fleming D. G., Feinberg B. L., *Handbook of Engineering in Medicine and Biology*, 1978, CRC Press, Boca Raton.

Inbar G. F. ed., *Signal Analysis and Pattern Recognition in Biomedical Engineering*, 1975, Wiley, New York, p. 324.

Kenedi R. M. ed., *Biomedical Engineering*, 1980, Blackie, Glasgow, p. 258.

Malcangi M., *Elaborazione digitale dei segnali: teoria e pratica*, 1986, Jackson Editoriale, Milano.

Neumann M. R., Fleming D. G., Cheung P. W., Ko W. H., *Physical Sensors for Biomedical Applications*, 1980, CRC Press, Boca Raton.

Perkins W. J. ed., *Biomedical Computing*, 1977, Pitman, London, p. 362.

Pinciroli F., Anderson J. eds., *Changes in Health Care Instrumentation due to Microprocessor Technology*, 1981, North Holland, Amsterdam, p. 326.

Roth H. H., Teltscher E. S., Kane I. M., *Electrical Safety in Health Care Facilities*, 1975, Academic Press, New York, p. 218.

Strong P., *Biophysical Measurements*, 1970, Tektronix, Beaverton, Oregon, p. 499.

Welkowitz W., Deutsch S., *Biomedical Instruments: Theory and Design*, 1976, Academic Press, New York, p. 279.

FRANCESCO PINCIROLI E GIANFRANCO DACQUINO

STRUMITE: v. TIROIDITI.

STRUTTURISTICA

F. *analyse de la structure moléculaire.* - I. *molecular structure analysis.* - T. *Molekülstrukturanalyse* - S. *análisis de la estructura molecular.*

SOMMARIO

Generalità

La strutturistica studia la struttura delle molecole mediante metodi chimicofisici, ottenendo come risultato le coordinate spaziali degli atomi componenti e informazioni sulla loro dinamica. Essa ha contribuito in modo determinante allo sviluppo della chimica e della fisica molecolare nel corso degli ultimi decenni e più recentemente ha fornito le basi fondamentali della biologia molecolare.

Infatti, le proprietà chimicofisiche e biochimiche delle molecole dipendono strettamente dalla loro struttura tridimensionale, attraverso la quale esse possono essere coerentemente interpretate e previste sulla base delle leggi della chimica e della fisica. Così, la scoperta della struttura a doppia elica del DNA da parte di Watson e Crick nel 1953 permetteva di razionalizzare una grande quantità di osservazioni sperimentali di biochimica e genetica ottenute fino ad allora, iniziando quello stadio esplosivo della ricerca sugli acidi nucleici (v. NUCLEICI ACIDI) che ha condotto a chiarire le basi molecolari universali dell'organizzazione della materia vivente.

Allo stesso modo, la determinazione delle strutture spaziali di numerose proteine (v.) globulari e fibrose e i principi strutturali che ne emergono permettono di spiegare consistentemente le loro attività e funzioni biologiche e di progettare la sintesi, via ingegneria genetica, di proteine mutate per scopi medici e industriali.

In ogni caso la conoscenza della struttura delle macromolecole biologiche, oltre a fornire alle scienze biologiche più solide basi scientifiche, permette alle scienze biomediche di comprendere i processi fisiologici e patologici a livello molecolare in modo da poterli influenzare e controllare.

Struttura delle macromolecole biologiche

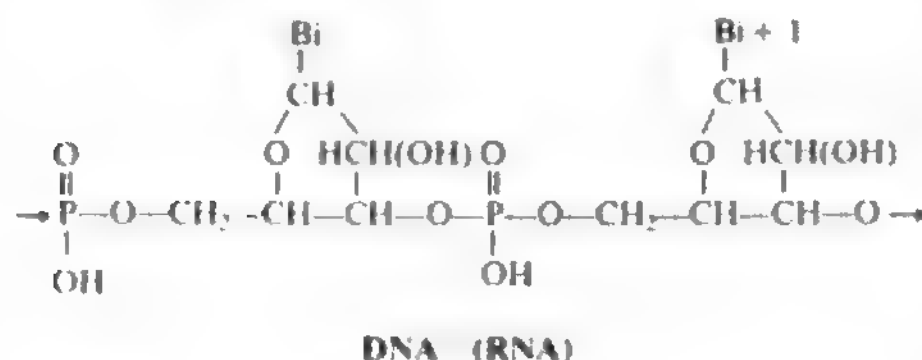
L'organizzazione fondamentale della materia vivente è universalmente basata su due classi di macromolecole lineari: gli acidi nucleici (DNA e RNA: v. NUCLEICI ACIDI) e le proteine (v.).

Ambedue le classi sono caratterizzate da catene polari di residui molecolari ripetitivi cui sono legati periodicamente gruppi chimici distintivi secondo gli schemi di seguito riportati (le frecce rappresentano la direzione convenzionale della catena).

```
                   Bi                          Bi + 1
                   |                           |
                   CH                          CH
                  /  \                        /  \
 O               O   HCH(OH) O               O   HCH(OH)
 ||              |    |      ||              |    |
→P—O—CH2 —CH—CH—O—P—O—CH2—CH—CH—O→
 |                           |
 OH                          OH
```

DNA (RNA)

(Bi = basi)

```
            Ri                Ri + 1
            |                 |
→CO—NH—CH—CO—NH—CH—CO→
```

Proteina

(Ri = catena laterale del residuo aminoacidico)

È noto che l'informazione genetica primaria risiede nella sequenza nucleotidica mentre le sequenze aminoacidiche contengono frammenti di informazione risultanti dal processo di trascrizione di regioni di DNA in RNA messaggeri e successiva traduzione in proteine.

Il contenuto informazionale codificato nella sequenza chimica delle unità monomeriche (struttura primaria) viene trasferito spontaneamente al livello stereochimico dando luogo a strutture tridimensionali definite che costituiscono i sistemi chimicofisici attraverso cui le macromolecole biologiche esercitano le loro molteplici funzioni.

La s. ha contribuito in maniera determinante alla conoscenza delle proprietà strutturali degli acidi nucleici e di numerose proteine, permettendo la comprensione a livello molecolare, e quindi in termini chimicofisici, della loro attività e funzione biologica.

Acidi nucleici

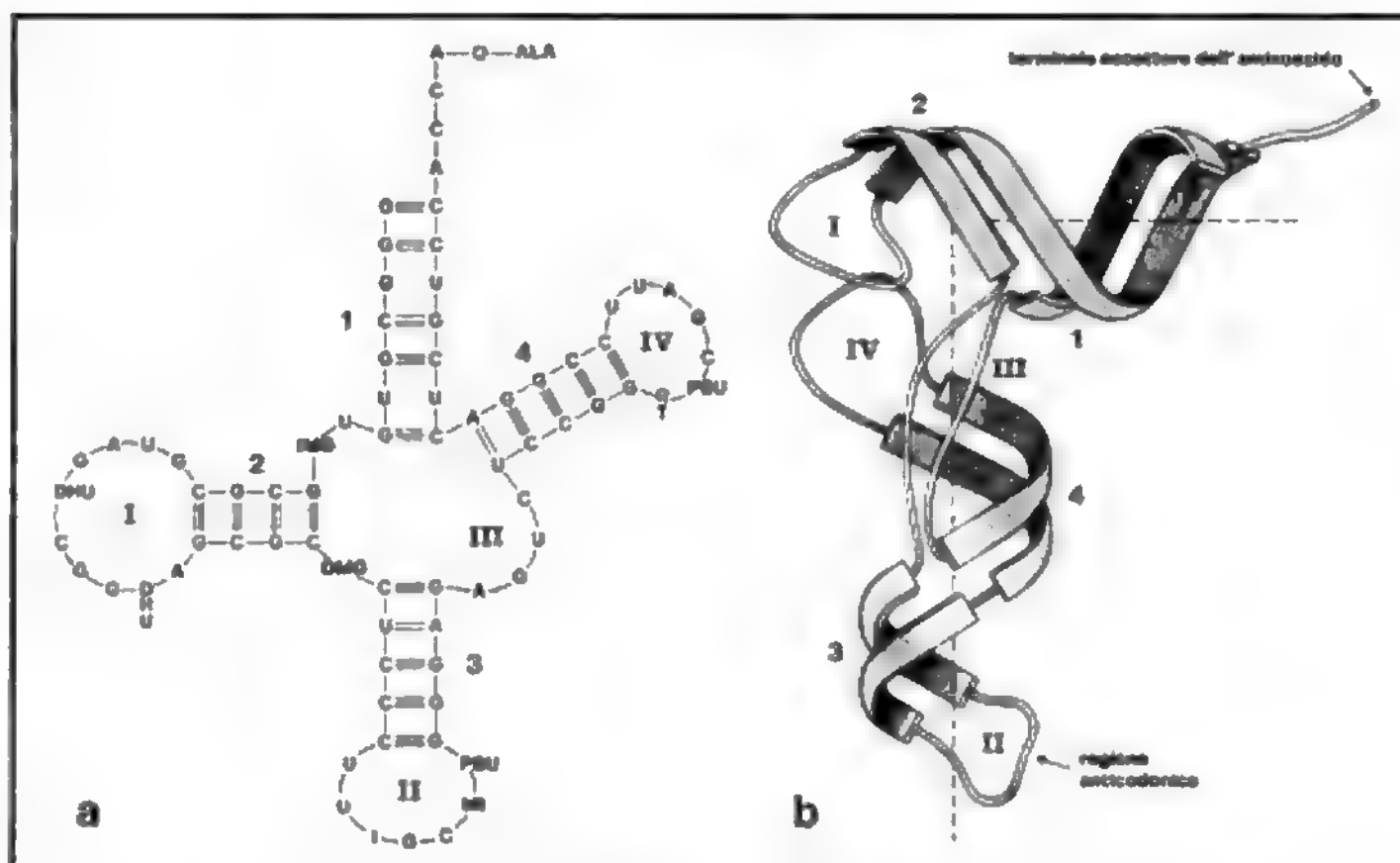
Gli acidi nucleici, DNA e RNA, sono polinucleotidi che svolgono differenti ruoli essenziali nel complesso meccanismo di funzionamento di una cellula o di un batterio.

Il DNA possiede strutture nelle quali due catene polinucleotidiche antiparallele si avvolgono mutualmente dando luogo a doppie eliche caratterizzate da successioni di coppie complementari di basi A—T e G—C associate mediante legami idrogeno e giacenti in piani quasi perpendicolari all'asse dell'elica. Tale schema strutturale è comune alle diverse strutture secondarie del DNA note come forme A, B, C e Z, che differiscono tra di loro per l'inclinazione e la posizione reciproca delle coppie di basi (rispetto all'asse dell'elica) così come per il periodo di ripetizione angolare e traslazionale dell'unità nucleotidica e per variazioni conformazionali della catena fosfodiestere. In particolare, la forma Z è, a differenza delle altre, una doppia elica sinistrorsa. Tali forme sono stabilizzate in condizioni chimicofisiche differenti: la forma B del DNA rappresenta la struttura più stabile in condizioni biologiche per tutte le sequenze di nucleotidi, mentre la forma Z richiede successioni regolarmente alternanti di purine e pirimidine con prevalenza di guanine e citosine ed è stabilizzata in soluzioni saline concentrate o in presenza di citosine metilate. L'esistenza della forma Z è stata rivelata in cromosomi mediante tecniche di immunofluorescenza ed è plausibile che altre forme strutturali del DNA siano presenti nelle regioni di associazione con proteine.

Tali strutture sono state determinate mediante interpretazione degli spettri di diffrazione di raggi X da parte di fibre orientate e sulla base dell'analisi roentgenografica (v. ROENTGENANALISI) di cristalli di oligonucleotidi sequenziali.

La capacità del DNA di assumere strutture diverse al variare delle condizioni chimicofisiche e della sequenza, assieme all'importanza dei fattori topologici sulle trasformazioni strutturali del DNA, riconosciuta durante i primi anni '80, ha rivoluzionato il concetto tradizionale del DNA, da quello di una macromolecola piuttosto rigida e depositaria inerte dell'informazione genetica, in quello di un sistema macromolecolare dinamico e polimorfo, capace di integrare, trasmettere e amplificare a livelli sopra-

Digitized by Google

Fig. 1. *a*) Schema della struttura secondaria del RNA di trasporto dell'alanina. *b*) Schema generale della struttura terziaria degli RNA di trasporto; le regioni elicoidali sono rappresentate con strisce.

molecolari, trasformazioni strutturali locali indotte da interazioni con substrati, ioni e proteine, cioè capace di gestire il proprio contenuto di informazione.

In effetti, i DNA posseggono strutture chimicamente o fisicamente chiuse, cioè sono formalmente o virtualmente circolari. In tali strutture la variazione di stato elicoidale locale (per es. una trasformazione B → Z o una denaturazione parziale di una regione della doppia elica) si ripercuote sulla struttura globale dando luogo a superstrutture, per cui regioni distanti lungo la sequenza possono trovarsi vicine nello spazio con notevoli conseguenze biologiche; viceversa, modifiche della superstruttura indotta da interazioni con sistemi proteici (per es. istoni) implicano variazioni strutturali localizzate in alcuni tratti di DNA.

Gli RNA hanno, nei processi vitali, le funzioni fondamentali di trasferimento del contenuto informazionale strutturale del DNA nei ribosomi (RNA messaggero); di trasporto dei residui di aminoacidi specifici verso i ribosomi (RNA di trasporto); infine, un ruolo strutturale, in associazione con le proteine ribosomali, nei ribosomi (RNA ribosomale).

Gli RNA sono costituiti da una singola catena polinucleotidica contenente, in genere, sequenze complementari invertite che permettono la formazione di frammenti di doppia elica con struttura simile alla forma A del DNA, dando luogo a strutture terziarie.

Doppie eliche sono state infatti trovate nelle strutture di alcuni RNA di trasporto, determinate mediante analisi della diffrazione ai raggi X di cristalli. La struttura degli RNA di trasporto è generalmente caratterizzata da una forma a L risultante dalla sovrapposizione di coppie dei 4 rami a doppia elica, facilmente riconoscibili dal confronto dei disegni schematici delle strutture terziaria e secondaria mostrate in fig. 1. È interessante notare che la regione anticodonica, che permette la «lettura» dell'RNA messaggero e la posizione della regione di aggancio del residuo di aminoacido, sono collocate nelle posizioni estreme (della struttura terziaria) sollevando qualche problema sul meccanismo di riconoscimento tra RNA e aminoacido relativo.

Si ammette che anche gli RNA ribosomali e messaggeri si organizzano parzialmente in strutture terziarie che permettono a queste molecole di dar luogo a processi di eliminazione di determinati tratti di catena (*introni*). Tali processi sono in alcuni casi ottenuti spontaneamente senza intervento di enzimi.

Proteine

La grande varietà di funzioni biologiche delle proteine (v.) riflette le quasi infinite possibilità di organizzazione stereochimica della catena polipeptidica al variare della sequenza degli aminoacidi (v.). Le strutture delle proteine sono il risultato di trasformazioni conformazionali spontanee che si sviluppano, plausibilmente, durante la biosintesi nei ribosomi (v.).

Quando la sequenza di aminoacidi possiede una quasi omogeneità chimica, cioè è costituita da residui con proprietà chimicofisiche analoghe, la catena polipeptidica si organizza in strutture secondarie, cioè periodiche o elicoidali, che generalmente caratterizzano la struttura delle proteine fibrose e tratti delle strutture terziarie delle proteine globulari. Tale livello di organizzazione deve la sua stabilità all'omogeneità delle interazioni tra gli atomi dei residui di aminoacidi, che dà luogo a strutture elicoidali.

Le strutture secondarie sono generalmente distinte in 2 gruppi: strutture α-elicoidali e strutture β-estese. Le prime costituiscono una classe ben definita strutturalmente, caratterizzata da un andamento elicoidale destrorso della catena polipeptidica con 3,6 unità monomeriche per spira e un periodo di ripartizione di 1,5 Å lungo l'asse elicoidale. Come può notarsi in fig. 2, l'α-elica è stabilizzata da legami idrogeno ricorrenti tra i gruppi NH e CO di spire adiacenti e da interazioni di van der Waals tra gli atomi della catena polipeptidica.

Le α-eliche rappresentano le strutture di una classe di proteine fibrose che comprendono l'α-cheratina, la tropomiosina e la paramiosina, così come di frammenti lunghi in media 10-11 residui di numerose proteine globulari, di alcune delle quali costituiscono la parte prevalente della struttura terziaria: per es., le globine (emoglobina e mioglobina), l'emeritrina, la proteina del guscio del virus del mosaico del tabacco, l'insulina, il citocromo C, etc.

Le strutture β, strutturalmente meno definite delle α-eliche, sono caratterizzate da conformazioni quasi binarie

by Google

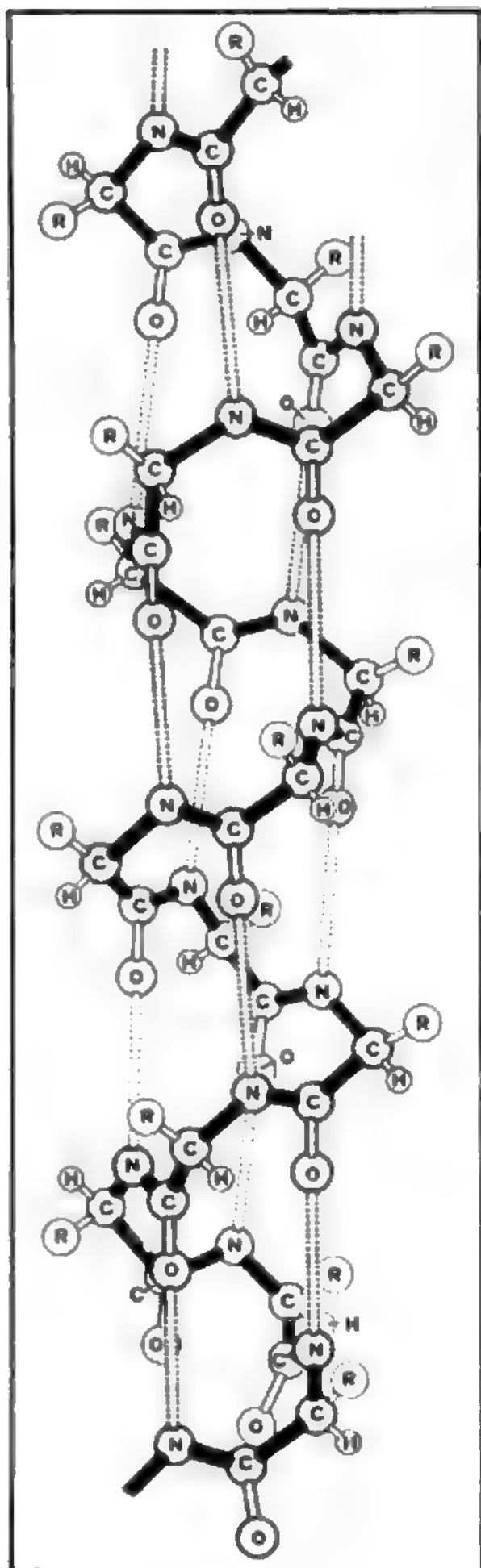



Fig. 2. Schema di struttura secondaria delle proteine, di tipo α-elicoidale. Tale struttura è caratterizzata da andamento destrorso della catena polipeptidica, con 3,6 unità monomeriche per spira. L'elica è stabilizzata da legami idrogeno fra i gruppi NH e CO di spire adiacenti (legami indicati con tratteggio) e da interazioni di forze di Van der Waals tra gli atomi della catena polipeptidica (non indicate nello schema).

Fig. 3. Modelli strutturali della tripla elica del collagene nelle rappresentazioni dei legami chimici e a ingombro sterico.

estese della catena polipeptidica con periodi di ripetizione lungo l'asse di circa 3.6 Å. Esse si presentano generalmente in associazioni nelle quali catene polipeptidiche adiacenti, parallele o antiparallele, sono stabilizzate da una rete di legami idrogeno (v. LEGAME A IDROGENO) in direzione perpendicolare all'asse delle catene. Tali strutture formano fogli molecolari che, a loro volta, presentano un certo grado di torsione elicoidale destra se osservati nella direzione della catena (sinistra, nella direzione dei legami idrogeno).

È infatti sotto tale forma che le strutture β caratterizzano regioni di numerose proteine globulari con una lunghezza media lungo la catena di 6 residui di aminoacidi; di alcune, come le immunoglobuline, la concanavalina, la papaina, la prealbumina, etc., rappresentano una notevole frazione della struttura terziaria.

Al contrario, le strutture β si presentano con simmetria binaria non distorta nelle proteine fibrose, quali la fibroina della seta e la cheratina stirata.

Un'associazione di strutture ternarie sinistrorse estese (di tipo quasi β) i cui assi sono distorti in senso destrorso a formare una superelica tripla, caratterizza la struttura del collagene (v.) la cui sequenza di aminoacidi è in gran parte rappresentabile con la ripetizione del tripeptide (Gly XY), dove X e Y sono spesso i residui della prolina e dell'idrossiprolina. Tale struttura, riportatą schematicamente in fig. 3, è stabilizzata da legami idrogeno trasversali tra le catene polipeptidiche che le conferiscono una notevole rigidità.

Nelle proteine globulari l'eterogeneità delle catene laterali dei residui di aminoacidi si riflette in irregolarità strutturali della catena polipeptidica.

Nelle strutture terziarie, infatti, la catena polipeptidica si avvolge nello spazio seguendo soltanto in parte gli schemi strutturali propri delle proteine fibrose, cioè formando tratti di α-eliche e di strutture β. L'analisi roentgenografica è riuscita a determinare le strutture terziarie di centinaia di proteine, alcune a risoluzione atomica. Sebbene queste siano risultate più simili tra loro di quanto lo siano le sequenze di aminoacidi relative, indicando il ruolo essenziale della struttura terziaria nel processo evolutivo, cionondimeno esiste, nelle proteine globulari, una grande varietà e complessità strutturali.

Le strutture terziarie delle proteine globulari permettono una classificazione in 4 classi in relazione alle strutture secondarie più rappresentate e alla loro distribuzione. Le classi α e β sono caratterizzate da una quasi esclusiva presenza di strutture secondarie, rispettivamente α e β; le altre, contengono sia regioni α che β: nella classe α/β queste si alternano regolarmente lungo la catena, mentre nella classe α + β tendono a essere segregate.

L'enorme complessità strutturale delle proteine ha motivato l'introduzione di modelli di struttura ridotti nei quali viene generalmente dato maggior risalto alla contorsione spaziale della catena polipeptidica.

Come esempio in fig. 4 (*sopra*) è mostrata la rappresentazione più prossima alla realtà fisica, nella quale

Digitized by Google

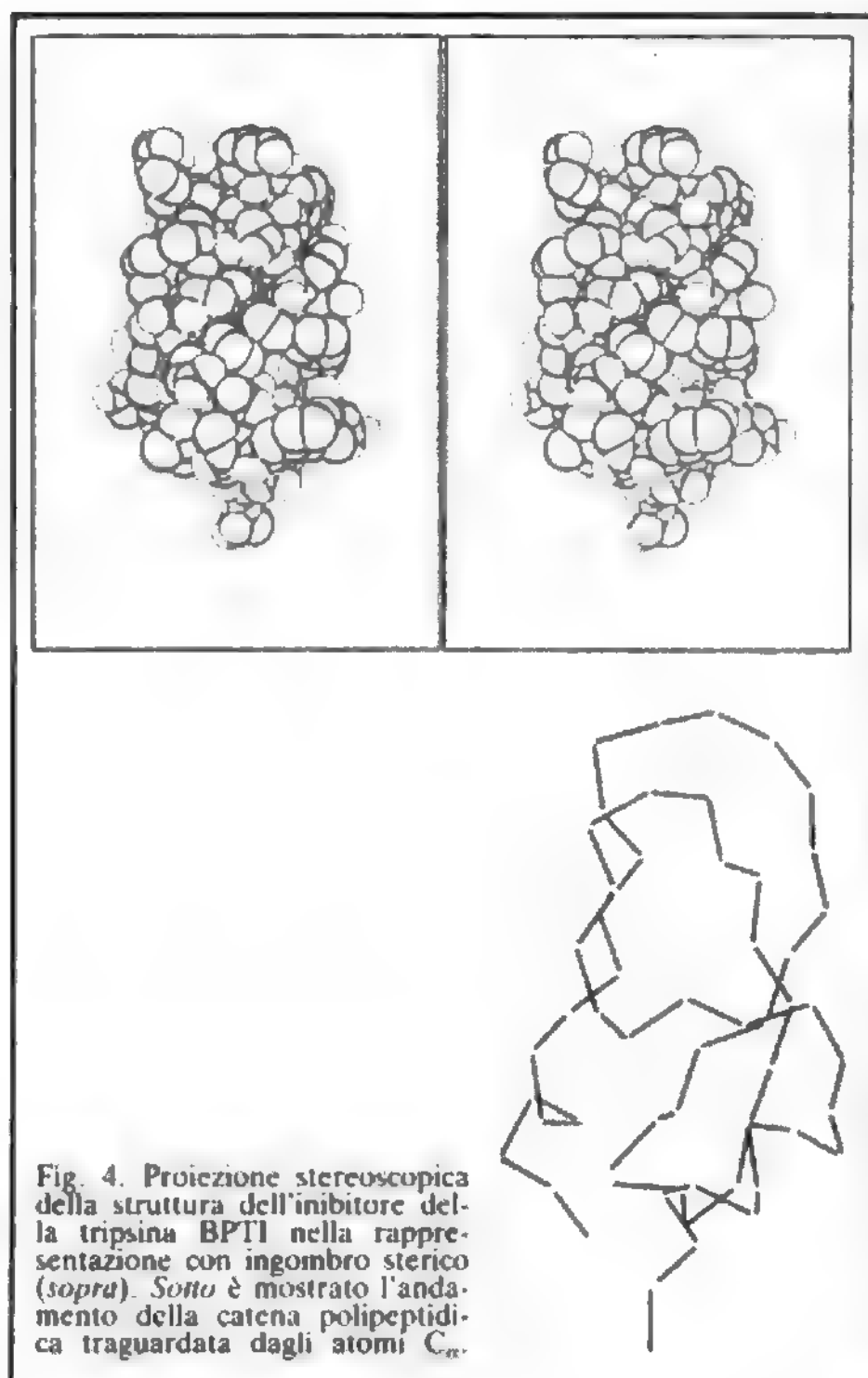



Fig. 4. Proiezione stereoscopica della struttura dell'inibitore della tripsina BPTI nella rappresentazione con ingombro sterico (*sopra*). *Sotto* è mostrato l'andamento della catena polipeptidica traguardata dagli atomi C_α.

a ogni atomo è associato l'ingombro sterico, relativa alla struttura di un inibitore della tripsina BPTI, una piccola proteina α + β di 56 aminoacidi; *sotto* è riportato lo schema strutturale più ridotto corrispondente all'andamento della catena polipeptidica traguardata dagli atomi C_α dei successivi aminoacidi.

Oltre alle rappresentazioni topografiche, sono utilizzate in letteratura rappresentazioni topologiche e astratte allo scopo di evidenziare regolarità comuni a differenti proteine o per scoprire relazioni filogenetiche.

Tecniche di indagine

L'analisi roentgenografica rappresenta la tecnica principale che ha permesso di scoprire la struttura degli acidi nucleici e delle proteine; in particolare lo studio della diffrazione dei raggi X (v. ROENTGENANALISI) da parte di cristalli, oltre alla determinazione della struttura, permette di ottenere, sulla base dell'analisi dei fattori termici, informazioni sullo stato dinamico delle macromolecole biologiche: cosa che oggi riveste una notevole importanza nella formulazione dei meccanismi che ne controllano l'attività biologica.

A questo scopo, i dati diffrattometrici vengono utilmente integrati da metodi teorici che simulano su calcolatori la dinamica molecolare in tempi dell'ordine di $10^{-10} - 10^{-12}$ sec, così come da altre tecniche sperimentali, quali la spettroscopia di fluorescenza e Mössbauer (v. SPETTROSCOPIA).

La struttura di piccole proteine, peptidi e oligonucleotidi è oggi affrontabile direttamente in soluzione mediante tecniche di risonanza magnetica nucleare (RMN; v. RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE); tale tecnica è l'unica disponibile nel caso di sistemi non cristallizzabili.

Bibliografia

Cantor C. R., Schimmel P. R., *Biophysical Chemistry*, 1980, Freeman, S. Francisco.
Quigley G. J., Rich A., *Science*, 1976, **194**, 791.
Schulz G. E., Schirmer R. H., *Principles of Protein Structure*, 1979, Springer, New York.
Structure of DNA, in *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1983, **47**.

PASQUALE DE SANTIS

STUPEFACENTI

F. *stupéfiants*. - I. *stupefacients*. - T. *Betäubungsmittel*. - S. *estupefacentes*.

SOMMARIO

Definizione

Il termine *stupefacente* è stato introdotto nella seconda metà dell'Ottocento per indicare preparazioni di droghe naturali o sostanze, in particolare oppio, *hashish*, etere, capaci di indurre uno stato psichico caratterizzato da apatetico distacco verso l'ambiente, inerzia motoria, attenuata sensibilità a stimoli esterni e interni dell'organismo, attività oniricofantastica, profondo acquietamento interiore, sì da far apparire il soggetto in cui si svolgono tali effetti come in stato stuporoso.

In seguito, l'accezione del termine si è allargata sino a comprendere sostanze differenti tra loro per origine, natura chimica, meccanismi di azione biologica, tipo di effetti psichici, capacità tossiche, tossicomanigene e di induzione di farmacodipendenza, ma accomunate: *a*) dalla proprietà di prestarsi all'uso voluttuario, suscitando, attraverso modificazioni dello stato di coscienza e delle attività cognitive e affettive, comportamenti culturalmente inappropriati al contesto ambientale, sociale e interpersonale; *b*) dalla proprietà di generare dipendenza psichica, orientando compulsivamente il soggetto al loro procacciamento e uso. Attualmente, le sostanze dotate delle suddette proprietà — di sintesi chimica inventiva o empiricamente rinvenute in natura — genericamente indicabili come sostanze psicoattive, sono estremamente più numerose di quelle dotate di tipico effetto stupefacente, e diversificate per effetti farmacologici. Si raggruppano, le une e le altre, dal punto di vista della loro regolamentazione di legge, nel titolo generale di «s. e sostanze psicotrope». All'interno del titolo possono distinguersi raggruppamenti farmacologici, spesso dall'incerta consistenza pratica, quali: s. (ad es., eroina e meperidina), depressivi del S.N.C. (ad es., barbiturici e alcol), ansiolitici (ad es., benzodiazepine), psicostimolanti (ad es., anfetamina, cocaina, alcaloidi del Khat, cannabinoidi), allucinogeni (ad es., LSD e fenciclidina). Il valore di tali raggruppamenti è, appunto, relativo, giacché gli effetti psicoattivi di una stessa sostanza possono variare a seconda dei contesti culturali, delle situazioni sociali e delle modalità di assunzione, della durata, frequenza e grandezza

Digitized by Google

del precedente impiego, dell'associazione di più sostanze psicoattive tra loro (più frequente è quella con bevande alcoliche), e soprattutto, a seconda della sensibilità qualiquantitativa delle individuali costituzioni psichiche e dell'anamnesi psicologica o psicopatologica. Di tale relatività è esempio l'impiego voluttuario di barbiturici e benzodiazepine — dotati di azione sedativoipnotica e tranquillante in situazioni ordinarie — al fine di ottenere effetti eccitatori da disinibizione.

La produzione, lo spaccio e l'uso voluttuario di stupefacenti e sostanze psicotrope sono considerati quali attività antisociali, e perciò sottoposti a un giudizio etico di condanna, nonché penalmente perseguiti, al di fuori del modico impiego strettamente personale, considerato come rispondente a stato di necessità patologica, e cioè come un caso particolare di possibile impiego terapeutico. Non esiste assoluta coincidenza tra definizione farmacobiologica di s. e sostanza psicotropa e definizione penale, giacché l'alcol etilico (così vicino ai barbiturici per effetti psicofarmacologici e meccanismi biologici, sino a dare tolleranza crociata) può rientrare nella prima, ma resta escluso dalla seconda. Questa esclusione attesta il valore non secondario di fattori socioculturali, sociopolitici e socioeconomici, rispetto al fattore sociosanitario, nella criminalizzazione e definizione penale. A questa ultima concorre, oltre la finalità di protezione della salute individuale e collettiva, in particolar modo la capacità di queste sostanze di sottrarre l'individuo al sistema di valori tipico della determinata collettività storica. La «paradossale» sottovalutazione dell'alcol come pericolo sociale può essere apprezzata nella sua portata, catastrofica rispetto alla patologia da s. e sostanze psicotrope il cui uso è penalmente perseguibile, considerando i rilievi epidemiologici in materia in Gran Bretagna, largamente rappresentativa del mondo occidentale. Nel 1950 e nel 1975 si hanno i seguenti valori: consumo annuale in litri di etanolo puro per abitante al di sopra dei 15 anni di età: 5,2 e 9,7, rispettivamente; condanne per ubriachezza in pubblico ogni 10.000 abitanti al di sopra dei 15 anni: 14 e 28, rispettivamente; ospedalizzazione per diagnosi primaria di alcolismo o psicosi alcolica: 512 e 12.751, rispettivamente.

Basi psicobiologiche dell'impiego voluttuario di stupefacenti e sostanze psicotrope (pulsione farmacologica).

Farmacologia del comportamento

Dall'osservazione profana — dai tempi antichi agli attuali — degli effetti di droghe (preparazioni ottenute da organismi vegetali e animali nonché dal mondo minerale) sul comportamento, ricercati sia a scopo voluttuario che curativo, è scaturita una vera e propria scienza degli effetti dei farmaci sulle attività psichiche, mentali e affettive — indicata come psicofarmacologia o farmacologia comportamentale. Questa scienza si applica particolarmente allo studio dei meccanismi con cui tali effetti si costituiscono e possono risultare modificativi della personalità, specie come generatori di pulsioni farmacologiche (quando la ricerca di tali effetti diventa preponderantemente motivazionale per l'attività del soggetto). Si tratta di una scienza interdisciplinare sul cui terreno (chimica del comportamento) convergono psicologi, psichiatri e farmacologi. La psicofarmacologia dimostra che s. e sostanze psicotrope di uso voluttuario nella specie umana sono anche appetite in varie specie animali (ratto, cane, scimmia) poste in condizione di autosomministrarsi tali sostanze (cocaina, anfetamina, nicotina, barbiturici, morfinici, alcol, cannabinoidi, ansiolitici) mediante apparecchiature che, facoltativamente, ne operino l'immissione nell'organismo. Lo sviluppo di pulsione farmacologica in tale situazione sperimentale ha, addirittura, validità predittiva per la specie umana. La capacità di un farmaco di agire in tale direzione è attribuita al fatto che le modificazioni comportamentali da esso indotte sono mediate dalla sua proprietà di agire come uno stimolo, e così generare, ad es., un comportamento statodipendente (dipendente, per la sua esibizione, dallo stato indotto dal farmaco nell'organismo). Tale proprietà può far sì che il farmaco agisca come uno *stimolo ambientale incondizionato* (cfr. i riflessi pavloviani), i cui effetti sono condizionabili da uno stimolo ambientale precedentemente indifferente, o come *stimolo discriminativo*, capace di suscitare un comportamento cui sia stato insistentemente associato, o come *stimolo di rinforzo* positivo (offerta di ricompensa) o negativo (sottrazione di punizione) per l'emissione di un comportamento operativo cui l'una o l'altra conseguano. Così, l'autosomministrazione di sostanze psicoattive nell'animale da esperimento si fonda sull'effetto di rinforzo positivo (gratificazione) esercitato dal farmaco sul comportamento operativo che ha portato alla sua immissione nell'organismo. L'autosomministrazione di s. e sostanze psicotrope negli animali da esperimento, non soltanto fornisce un modello di valore predittivo ed euristico (capace di individuare i meccanismi biologici, analogici od omologici rispetto a quelli nella specie umana, dello sviluppo di una pulsione farmacologica), ma anche un modello per lo studio di come la pulsione farmacologica possa essere attenuata o soppressa. Tenuto conto delle differenze di complessità motivazionale interna e dei fattori socioculturali, l'autosomministrazione nell'animale da esperimento ha dimostrato lo specifico valore di procedimenti intesi a modificare il controllo del comportamento farmacodipendente, quali quelli punitivi (positivi e negativi), quelli di mantenimento, di detossificazione con farmaci antagonisti (ad es., naloxone nella pulsione eroinica), di programmazione della presentazione del rinforzo, di soppressione di stimoli discriminativi ambientali (strategia peculiare, quest'ultima, della funzione dei centri di recupero per tossicodipendenti).

Sistema cerebrale di gratificazione

Esistono specifiche aree cerebrali la cui stimolazione elettrica ha effetto gratificante nell'animale da esperimento. Questo è dedotto dal fatto che l'animale così stimolato in una particolare area ambientale tende a soggiornare preferenzialmente in questa stessa area, e, se posto in condizione di procedere autonomamente e facoltativamente a questa stimolazione (autostimolazione intracranica), persiste preferenzialmente in tale attività, anche posponendone altre essenziali, quali l'alimentazione, e anche a costo di situazioni avverse, ad es. l'indispensabile attraversamento di una griglia elettrificata per accedere al dispositivo di stimolazione. È in tal modo acquisito un comportamento compulsivo autorinforzato il cui valore di sopravvivenza prevale su quello di attività istintuali, quali quella alimentare (sopravvivenza individuale) e quella riproduttiva (sopravvivenza di specie). È da notare che le aree cerebrali di regolazione di attività istintuali sono strettamente associate a quelle che danno luogo all'autostimolazione. Queste ultime sono molteplici (setto, ipotalamo laterale, striato, *locus coeruleus, substantia nigra, nucleus accumbens*, corteccia frontale mediale, ippocampo), ma limitate al campo di innervazione catecolaminergica (neurotrasmettitori: noradrenalina e dopamina), le cui vie principali risiedono nel fascicolo mediale prosen-

cefalico, e le cui terminazioni integrano le aree succitate nel sistema limbico. In questo sistema, dunque, l'attività di gratificazione risulta associata, in ruolo facilitatorio, a quelle a esso classicamente connesse: apprendimento e memoria, e quindi adattamento comportamentale con la sua componente di stress (incremento della vigilanza, apprestamento alla lotta e alla fuga, attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene, prevalenza delle attività ergotropiche su quelle trofotropiche con stimolazione simpatoadrenomedullare), appetizione alimentare e riproduttiva. È importante ricordare che nel sistema cerebrale di gratificazione convergono le innervazioni opiatergiche (neuromediatori: encefaline, endorfine, dinorfine, ligandi naturali dei recettori per gli oppiacei), le quali, unitamente a quelle catecolaminergiche, danno la base per l'azione su questo sistema di s. e sostanze psicotrope di possibile impiego voluttuario.

A questo riguardo, è da ricordare che nella specie umana la stimolazione della sostanza grigia periacqueduttale produce intensa analgesia, così come nelle specie di laboratorio, nelle quali tale area supporta efficacemente l'autostimolazione. Inoltre, l'attività di autostimolazione in queste specie è esaltata da sostanze psicoattive che inducono autosomministrazione (morfina, encefalina, cocaina, anfetamina, fenciclidina), a indicare l'intima associazione dei meccanismi di azione dei due procedimenti a livello del sistema cerebrale di gratificazione. Il complesso di queste consolidate conoscenze dà fondamento al postulato che le sostanze psicotrope di impiego voluttuario sensibilizzino il substrato nervoso della gratificazione interna.

Con la dimostrazione sperimentale dell'autosomministrazione preferenziale di farmaci psicotropi di varia attività in numerose specie animali, dell'autostimolazione elettrica preferenziale di specifiche aree cerebrali, e dell'esistenza di sottostanti circuiti cerebrali di gratificazione in cui sono integrati sistemi recettoriali su cui agiscono come ligandi esogeni s. e sostanze psicotrope ad analogia strutturale con i ligandi endogeni degli stessi recettori, la psicofarmacologia ha posto le basi per l'interpretazione psicobiologica della pulsione all'impiego di sostanze psicoattive. È pensabile che alterazioni di questi circuiti, da disuso o da eccessivo carico a opera di stimoli socioambientali, specie nella fase pueroadolescenziale, o conseguenti all'uso di iniziazione di s. e sostanze psicotrope, siano il meccanismo di genesi di pulsioni primarie (scoperta, dopo incontro incidentale o ricerca intenzionale, di stimoli farmacologici di per sé gratificanti, o tali condizionatamente al contesto in cui sono presentati), o secondarie (gratificazione relativa alla soppressione di segni di astinenza da ipofunzione dei sistemi cerebrali precedentemente attivati dalla sostanza psicotropa). Quest'ipotesi psicobiologica della pulsione per sostanze psicoattive ha valore unificatorio dei vari fattori etiologici proposti per l'insorgenza di farmacodipendenza psichica, quali: una preesistente turba caratteriale, una manifestazione di comportamento con note delinquenziali, un tentativo di automedicazione curativa o preventiva di turbe psichiche, il convincimento che l'uso della sostanza consenta l'accoglimento in un particolare gruppo sociale, una rivolta contro i valori sociali convenzionali, una forma di comportamento acquisito come risposta condizionata, risultato di pressioni socioculturali. È da rimarcare la stretta connessione tra questi fattori e l'insorgenza di etilismo acuto e cronico e il fatto che l'etanolo non rientri, tuttavia, tra le sostanze psicotrope sottoposte a criminalizzazione e il cui uso sia penalizzato. (Né ad attenuante dell'etanolo sta il fatto che la sua natura chimica non è estranea all'organismo animale. Si è ricordata, infatti, la somiglianza chimica, talora strettissima, tra ligandi endogeni per recettori neuromediatoriali e s. e sostanze psicotrope). L'ipotesi psicobiologica della pulsione farmacologica spiega inoltre la constatazione che i problemi sociali legati all'uso cronico, o anche occasionale, di s. e sostanze psicotrope non sono necessariamente causati dall'uso di tali sostanze, uso che, invece, può essere sintomatico di difficoltà funzionali preesistenti incontrate da parte di chi lo effettua. Tali difficoltà funzionali consistono nell'incapacità del soggetto, obiettivamente determinata da un contesto ambientale-sociale inadeguato, o derivante da una misinterpretazione di un contesto adeguato, a elaborare stati psichici, intellettivi o affettivi, normalmente conseguibili in un rapporto soggetto/contesto ambientale-sociale, e numerosi dei quali addirittura sottoposti a un fisiologico ritmo circadiano. Si tratta di stati psichici, quali l'interiore alacrità mattutina, l'appagante stanchezza serale, il compiacimento di una transitoria risoluzione dell'Io nel gruppo sociale, il piacere di una transitoria assoluta solitudine interiore, la gratificazione dell'impresa portata a termine, l'esaltazione e l'appagamento erotico, il gratificante possesso consapevole del sé da parte dell'Io, la commozione derivante dall'opera d'arte o dalla visione della natura, l'attività fantastica a occhi aperti e la disinibita costruzione onirica, l'esplorazione interiore degli abissi esistenziali. Tutti stati psichici fisiologicamente propri dell'essere umano, che acquistano anormalità soltanto fuori dell'appropriato contesto di luogo, di tempo, d'azione, o per essere conseguiti artificialmente, in assenza di un fisiologico rapporto causa-effetto. Occorre quindi riconoscere che s. e sostanze psicotrope non generano stati psichici radicalmente estranei alla natura della psiche stessa, ma soltanto stati non fisiologici per il loro innesco artificiale, mediante farmaci che attingono ai circuiti cerebrali normalmente sottesi allo svolgersi di tali stati. Questo riconoscimento si applica anche al caso, apparentemente estremo, degli allucinogeni e psichedelici (che rendono manifesto l'interno della psiche). E, in effetti, distorsioni sensoriali quali la micropsia e macropsia, la sensazione di spersonalizzazione e osservazione esterna del proprio essere (sdoppiamento), la sensazione di librarsi nell'aria e volare, prodotte dall'LSD, non sono estranee alla creazione onirica e alla credenza nella levitazione estatica, così come le visioni colorate o figurate da mescalina (o peyotl) non sono estranee alle comunioni mistiche, così come il furore omicida da *Cannabis* non è estraneo all'esaltazione guerriera.

È interessante, dal punto di vista dell'evoluzione del concetto di pulsione farmacologica, che l'interpretazione psicobiologica qui prospettata è solo in apparente divergenza con l'affermazione di Pietro Di Mattei (cfr. questa voce nella I ed. dell'Enciclopedia Medica Italiana) dell'«iniziale natura extrafisiologica» della sostanza in oggetto, che «Non soddisfa quindi un bisogno organico fisiologico. [Lo s.] non viene infatti assunto per rimanere nella normalità fisiologica, ma per uscirne». Lo stesso Di Mattei, propone che «Può darsi forse che taluni effetti farmacologici, propri a talune di queste sostanze, giovino a completare esigenze fisiologiche o di adattamento, e persino che taluni effetti psichici soddisfino inizialmente particolari inclinazioni subpatologiche del soggetto, magari congenite». E ancora, riconoscendo il fattore gratificazione: «l'ammissione della gradevolezza delle prime assunzioni delle droghe stupefacenti è indispensabile per comprendere il *primum movens* della tossicomania e caratterizzare uno s. Non basta una qualsiasi azione corticale [...], occorre un'alterazione mentale gradevole all'in-

tossicato. Questi realizza stati di coscienza piacevoli, sia puramente intellettivi [...], sia sensoriali [...], da cui ricava una soddisfazione profonda e che sono probabilmente aderenti ai suoi orientamenti e tendenze di ordine psichico o cenestesico. V'è forse una sorta di scelta fra le sostanze, che può essere specchio di tendenze personali o magari etniche verso certi stati di coscienza». Lo stesso Di Mattei giungerà successivamente a parlare di «omeostasi psichica», esercitata in particolare dagli oppiacei in specifiche situazioni individuali da valutare in sede non psichiatrica, ma psicobiologica (biochimica cerebrale).

Sociofarmacologia

Quando si considerino la personalità potenziale e attuale, e la storia del soggetto che presenta una pulsione all'uso di s. e sostanze psicotrope, nonché le modalità con cui questa si origina, si estrinseca qualitativamente e quantitativamente e, infine, ha esito, è evidente l'estrema eterogeneità del rapporto soggetto-farmaco psicoattivo. Questa eterogeneità è causata dall'effetto del contesto sugli effetti oggettivi del farmaco, dagli effetti del farmaco sul contesto sociale e, per contro, dagli effetti del contesto sociale sul terreno comportamentale, neurochimico e neurofisiologico del soggetto. In altri termini, il contesto sociale è una variabile determinante del rapporto soggetto-farmaco in tutte le sue possibili origini e in tutti i suoi possibili sbocchi. La pulsione per l'alcol, nelle sue molteplici motivazioni, manifestazioni e forme di sviluppo, è esempio tipico di quest'interpretazione sociofarmacologica, necessaria, comunque, in tutti i casi di pulsione per s. e sostanze psicotrope.

Stupefacenti e sostanze psicotrope nel contesto socioculturale

Nel mondo occidentale, l'uso voluttuario di s. e sostanze psicotrope è considerato, sul piano giuridico e su quello dell'etica dominante, fonte di pericolo sociale e come tale penalmente perseguito. Questo atteggiamento, nella sua perentorietà, ben poco spazio lascia a considerazioni di ordine personalistico e di natura psicologica o medicobiologica. Ne scaturisce un rapporto di unidirezionalità, nel senso che il pericolo sociale genera dal soggetto che usa voluttuariamente s. e sostanze psicotrope, e muove contro la società. Non è di fatto contemplata, nella valutazione della genesi del fenomeno, la possibilità opposta. Vi è, in questo atteggiamento, una sostanziale quanto ignorata contraddizione. L'analisi del come sorge e si diffonde l'impiego voluttuario delle sostanze psicoattive dimostra l'importanza, determinante, e il carattere esplosivo di una suggestione di massa. Questa tocca inizialmente strati sociali, specie nella loro componente adolescenziale e giovanile, più recettivi ai segnali di orientamento del costume, per poi trasferirsi come fenomeno di retroguardia a strati sociali meno capaci di percezione immediata di tali segnali. Di qui la matrice sociale dell'uso voluttuario di sostanze psicoattive. Esempio tipico di tale dinamica sociale è l'attuale, quasi repentino passaggio da eroina, alcol e tabacco, alla cocaina, in particolare negli U.S.A. Un'ampia virata nel costume, dalla resistenza passiva all'imposizione socioculturale di traguardi consumistici e competitivistici (anche la guerra può essere un oggetto di consumo che richiede spirito competitivo), alla loro accettazione come moda, si è accompagnata al passaggio dall'uso voluttuario di sostanze con effetti di introversione (oppiacei, LSD, tabacco, alcol) a quelle con effetti di estroversione (cocaina), capaci di stimolare le attività psichiche alla base della competitività e della capacità di presa, anche aggressiva, sull'ambiente esterno. Ancora, un'intensa suggestione di massa, esercitata attraverso il segnale «stress della vita moderna», ha aperto la strada al diffuso impiego voluttuario di tranquillanti-ansiolitici, e all'amplificazione del consumo di alcol, quest'ultimo supportato da una pubblicità dai certi fondamenti socioculturali.

Patologia da stupefacenti e sostanze psicotrope

Può essere distinta una patologia primaria, consistente nell'insorgenza di tolleranza agli effetti psicoattivi di s. e sostanze psicotrope, e di dipendenza psichica e fisica (V. FARMACODIPENDENZA) nei loro confronti. Si tratta, in sostanza, delle modificazioni indotte nella funzione del S.N.C. tramite lo sconvolgimento di specifici sistemi neuronali, in particolare di quelli dopaminergico e opiatergico.

È evidente l'importanza in sede penale di questo concetto di patologia primaria, modificatrice della personalità del soggetto, specie per gli aspetti compulsivi. Una patologia secondaria può caratterizzarsi come indiretta o diretta. La patologia secondaria indiretta da uso voluttuario di s. e sostanze psicotrope è legata alle circostanze concomitanti di impiego: sostanze tossiche di taglio, assenza di condizioni igieniche relativamente alle modalità di somministrazione (per via e. v.) e alla promiscuità dei gruppi umani investiti (epatite virale, sindrome da immunodeficienza acquisita), nutrizione inadeguata (carenze vitaminiche, insufficiente apporto calorico e proteico, cachessia). La patologia diretta consegue a incidenti da sovradosaggio, all'uso cronico con l'instaurarsi di grave decadimento delle funzioni del S.N.C., a livello intellettivo e affettivo, con grave perturbamento delle relazioni interpersonali, sino all'insorgenza di gravi psicosi. Importanti patologie possono insorgere a carico del sistema immunitario, di quello endocrino, del polmone, del fegato.

Legislazione italiana su stupefacenti e sostanze psicotrope

Con la legge del 22 dic. 1975 n. 685 (con le tabelle I-V approvate con il Decreto ministeriale 23 agosto 1977) si è giunti, da un lato a una più rigorosa e dettagliata disciplina di produzione, circolazione, distribuzione e impiego degli s. e delle sostanze psicotrope, dall'altro a innovazioni di grande portata sociale, quali l'elaborazione e l'indicazione di mezzi di prevenzione, cura e riabilitazione delle tossicodipendenze, affidate al Ministero della Sanità. L'aspetto eticosociale più innovativo di tale legge è la considerazione della non punibilità di «chi illecitamente acquista o comunque detiene modiche quantità delle sostanze (s. o psicotrope di cui alle prime quattro tabelle dell'art. 12) per farne uso personale non terapeutico, o chi abbia a qualsiasi titolo detenuto le sostanze medesime di cui abbia fatto uso esclusivamente personale» (art. 80). Si è ben lontani, dunque, dalla legge del 22 ott. 1954, n. 1041, stabilente che «il Pretore, su richiesta delle autorità di Pubblica Sicurezza o di qualsiasi altro interessato, previo accertamento medico ordina il ricovero in casa di salute, o di cura, o in ospedali psichiatrici, di chi, a causa di grave alterazione psichica per abituale uso di stupefacenti [...] riesce di pubblico scandalo».

Altro aspetto sociale innovativo che contempera la relativa modestia degli effetti psicoattivi con determinanti di costume, specie giovanile, è l'iscrizione in una tabella *ad hoc* (tabella II) delle foglie e infiorescenze di *Cannabis indica*, resina di *Cannabis*, olio di *Cannabis*. Inoltre, le attività illecite attinenti a tale tabella sono punite più lievemente. Nella tabella I del Decreto ministeriale sono riunite le cosiddette droghe pesanti naturali e sintetiche (oppiacei e analgesici stupefacenti, allucinogeni indolici, psicostimolanti anfetaminici, tetraidrocannabinolo), nonché loro eventuali preparazioni medicinali; nella tabella III sono indicati i barbiturici e similari di minore interesse medico, ma dotati di intensi effetti psicoattivi.

Nelle tabelle IV, V e VI del Decreto ministeriale sono iscritte sostanze di prevalente interesse medicoterapeutico (ipnotici, sedativi, antiepilettici, antitussivi, antidiarroici, analgesici minori, ansiolitici [benzodiazepine soprattutto]).

Legislazione e convenzioni internazionali su stupefacenti e sostanze psicotrope.
Per quanto riguarda la regolamentazione internazionale sulla produzione e la distribuzione delle sostanze psicotrope v. FARMACODIPENDENZA (VI, 827); v. anche: TOSSICOMANIE.

Per la trattazione analitica delle principali sostanze s., intese in senso stretto, e delle sostanze psicotrope, si rinvia alle voci: ALLUCINOGENI (I, 1320); ANFETAMINA (I, 2227); BARBITURICI (II, 1910); CANAPA INDIANA (III, 597); CLORDIAZEPOSSIDO (IV, 190); COCAINA E SUCCEDANEI SINTETICI (IV, 278); CODEINA (IV, 203); DIACETILMORFINA (*eroina*) (IV, 2404); DIAZEPAM (V, 67); ETILICO ALCOL (VI, 397); IPNOTICI (VIII, 307); LISERGICO ACIDO E DERIVATI (VIII, 2244); MEPERIDINA (IX, 924); MESCALINA (IX, 936); METADONE (IX, 1006); METAQUALONE (IX, 1020); MORFINA (IX, 1910); NALORFINA E ANALOGHI (IX, 2330); NITRAZEPAM (X, 1198); OPPIO (X, 1736); PEMOLINA (XI, 1433); PENTAZOCINA (XI, 1502); PROPOSSIFENE (XII, 1123); PSILOCIBINA (XII, 1955); QAT (XII, 2113).

Bibliografia

Akil H. *et al.*, *Endogenous Opioids: Biology and Function*, in *Annu. Rev. Neurosci.*, 1984, **8**, 223.
Castaneda C., *The Teaching of Don Juan: a Yaqui Way of Knowledge*, 1968, Univ. California Press, U.S.A.
De Quincey T., *Confessioni di un Oppiomane*, 1979, Garzanti, Milano.
Gibbins J. *et al.* eds., *Alcohol and Drug Problems*, 1974, Wiley, New York.
Goldberg L., Hoffmeister F. eds., *Psychic Dependence*, 1973, Springer, Berlin.
Lewin L., *Phantastica. Narcotic and Stimulating Drugs*, 1931, Routlege e Keagan Paul, London.
Michaux M., *Light through Darkness*, 1961, Gallimard, Paris.
OMS, *Problèmes liés a la consommation d'alcool*, *Sér. Rapp. Techn.*, 1980, n. 650.
OMS, *Appreciation de problèmes de santé publique et des problèmes sociaux liés a l'usage de substances psychotropes*, *Sér. Rapp. Techn.*, 1981, n. 656.
Schleiffer H., *Sacred Narcotic Plants of the New World Indians*, 1973, Hafner, New York.
Symposium: *Functional, Anatomical and Pharmacological Aspects of Central Motivational Systems: a Tribute to James Olds*, in *Fed. Proc.*, 1979, **38**, 2445.
WHO Expert Committee on Drug Dependence, *Techn., Rep. Ser.*, 1970, n. 460.

LUCIANO ANGELUCCI

STUPORE

F. *stupeur*. - I. *stupor*. - T. *Stupor*. - S. *estupor*.

Il termine (molto spesso usato nella forma lat. *stupor*) ha un doppio significato: da una parte, specie nella medicina anglosassone per *stupore* si intende uno stato di precoma o di mancanza di coscienza in senso organico; con esso si indica, in altre parole, una condizione in cui il paziente ha perso la capacità di percepire l'ambiente circostante. L'altro significato è legato invece a una condizione di mutismo e di immobilità in cui la coscienza può essere del tutto integra. La nostra trattazione si riferisce a questo secondo significato, più strettamente psichiatrico. Si tratta dunque di uno stato in cui tutta l'attività motrice (movimenti, gesti, espressioni, linguaggio) è sospesa, per cui nella terminologia comune viene certe volte definito «arresto psicomotorio»; dietro questa maschera di immobilità il pensiero si mantiene però, in varia misura, attivo. Quando i pazienti escono dallo stato stuporoso, in certi casi, ricordano perfettamente quanto avveniva nell'ambiente circostante.

L'origine di questo stato di acinesia-silenzio può essere quanto mai varia: può derivare da uno stato depressivo particolarmente grave e profondo o all'opposto (di rado) da uno stato maniacale, dalla schizofrenia (soprattutto nella sua varietà catatonica), da un disturbo cerebrale organico tossinfettivo o di altra natura; si può avere nell'isteria o come reazione psicogena a un evento psicotraumatico particolarmente grave. Questa molteplicità di origine dello s. pone quindi un difficile problema di diagnosi differenziale.

Stupore depressivo. – Qui l'inibizione motoria caratteristica della depressione grave raggiunge il massimo grado. I contenuti di pensiero pessimistici e tristi si cristallizzano. Non vi è più nessuna libertà di movimento su altri pensieri. Il viso è immobile in un'espressione di dolore e di disperazione; talora si osserva il classico «omega» melanconico, cioè un corrugamento della fronte che riproduce quella lettera greca. Lo sguardo emana la più profonda desolazione. Talvolta il silenzio viene interrotto da occasionali espressioni verbali, significative sul piano diagnostico, come faceva una nostra paziente che ogni tanto diceva «Ho perduto tutto». A questo stato si può arrivare gradualmente per un aggravamento progressivo della depressione o anche all'improvviso. Infatti vi sono dei soggetti che soffrono di numerosi episodi depressivi e in cui il quadro esordisce ogni volta con uno stato d'arresto. L'espressione del volto, i dati anamnestici di uno stato depressivo che precedeva lo s. o altri episodi nel passato con esordio stuporoso e la negatività dei reperti laboratoristici e strumentali orientano la diagnosi. In questi casi l'elettroshock trova ancor oggi una sua indicazione di impiego. In ogni caso un'attenta sorveglianza del paziente sia per la sua incolumità fisica sia per l'alimentazione e per i parametri biologici, associata a terapia antidepressiva e neurolettica, sortisce generalmente un buon risultato.

Stupore maniacale. – Non solo nella depressione ma anche nella condizione opposta, nella mania, si può arrivare allo s. In questi casi l'espressione dello sguardo non è spenta ma, al contrario, è molto vivace. La psiche estremamente accelerata nel suo funzionamento, sembra abbandonare il contatto col corpo, troppo lento per starle dietro. Kraepelin considerava questo quadro come uno stato misto, cioè una combinazione di sintomi maniacali e depressivi (egli distingueva 6 tipi di stati misti: 1) s. maniacale; 2) depressione agitata; 3) mania improduttiva; 4) mania depressiva; 5) depressione con fuga delle idee; 6) mania acinetica). La diagnosi è basata sul dato anamnestico o sulla precedente osservazione del soggetto in stato maniacale, sull'espressione vivace dello sguardo, nonché sulla mancanza di segni di organicità che depongano per uno stato confusionale.

Stupore catatonico. – Si tratta di soggetti schizofrenici che, specialmente nel quadro della catatonia, assumono un atteggiamento di immobilità spesso con ipertonia muscolare; certe volte si oppongono a qualsiasi tentativo di mobilizzazione; in altri casi assumono qualsiasi posizione venga loro impressa dall'osservatore (*flexibilitas cerea* significa che sono plasmabili come la cera). Spesso assumono un atteggiamento e una postura scomoda e bizzarra che, a volte, è mantenuta anche per mesi (questo, però, specialmente in epoca manicomiale). Si possono avere piccoli gesti e sogghigni o smorfie. Questi soggetti, nonostante non reagiscano a quanto avviene intorno a loro, registrano prontamente gli eventi esterni, e

quando riprendono a parlare sono in grado di fare dei resoconti completi dell'esperienza.

Classicamente questi disturbi rientrano nella sfera volitiva o della psicomotilità, cioè del punto di passaggio fra pensiero e azione, e possono essere considerati un segno della dissociazione mentale nel senso di Bleuler; possono anche essere visti come un atteggiamento difensivo nei confronti di un mondo minaccioso, o una maniera per chiudersi alle stimolazioni esterne. A volte sembra che questi soggetti, con la loro immobilità rigida, debbano mantenere fermo l'universo intero, come a rappresentare la tendenza omeostatica che essi assumono nella famiglia. In certi casi, quando escono dallo stato di s. riferiscono che la loro immobilità era imposta dall'esterno (sindrome di imposizione esteriore) o che era stata ordinata loro da certe voci (allucinazioni uditive). La teoria psicoanalitica ha anche ipotizzato che l'immobilità rappresenti uno stato di profonda regressione in cui l'ambivalenza raggiunge un punto tale che le forze che vanno in una direzione e quelle che vanno nell'altra sono totalmente bilanciate, per cui il soggetto rimane immobile. Va segnalato che il paziente può entrare nella catatonia in seguito a stress psichici o fisici, come, d'altronde, può uscirne in occasione di stimoli affettivi. La diagnosi differenziale è basata sulla presenza in passato di sintomi schizofrenici, sulla postura, sul tono muscolare, sull'espressione del volto.

Stupore confusionale. – È dovuto a un grave disturbo della coscienza a genesi organica. L'etiologia, infatti, può essere tossica (endogena o esogena) o infettiva o dovuta a traumi cranici, all'epilessia, a encefaliti, a malattie degenerative, etc. Il quadro stuporoso si inserisce pertanto in un quadro sintomatologico di marca medico-internistica o neurologica. L'espressione di questi soggetti è variabile come variabile e incoerente è il funzionamento del loro pensiero: a volte vi si può leggere una profonda angoscia, in altre l'estasi; in certi momenti appaiono del tutto spenti. La diagnosi differenziale rispetto alle forme precedenti è basata sulla presenza di febbre, dei segni di uno stato tossinfettivo e sui precedenti anamnestici.

Stupore psicogeno. – È quello che si osserva negli isterici, soprattutto come stati di «pseudosonno» (letargia isterica), ma anche di veri e propri stati d'arresto psicomotorio, che arieggiano la catatonia o la catalessia, ma che hanno sempre una *nuance* teatrale che orienta in senso funzionale. Questi stati sono in genere facilmente superabili con interventi psicoterapeutici estemporanei. In questo paragrafo va anche menzionato lo s. psicogeno da spavento: di fronte a calamità naturali, a certi eventi bellici, di fronte a stress eccezionali, vi sono persone che reagiscono con un blocco delle loro attività che ricorda, come giustamente rilevato da Kretschmer, il «riflesso di morte» di certi animali inferiori.

Bibliografia

Campbell R. J., *Psychiatric Dictionary*, 1981, Oxford, New York.

De Giacomo P., Resnik S., Pierri G., *Psicologia medica e psichiatrica clinica e dinamica*, 1980, Piccin, Padova.

Kolb L. C., *Psichiatria clinica*, 1979, Idelson, Napoli.

PIERO DE GIACOMO

STURGE-WEBER, MALATTIA DI

F. *maladie de Sturge-Weber.* - I. *Sturge-Weber disease.* - T. *Sturge-Webersche Krankheit.* - S. *enfermedad de Sturge-Weber.*

La malattia di Sturge-Weber-Krabbe, intravista già nel 1860 da Schiemer, porta i nomi degli AA. che per primi la descrissero in modo completo nei suoi aspetti fondamentali: clinico (Sturge), radiologico (Weber), anatomopatologico (Krabbe).

Essa è caratterizzata da un angioma della guancia (*naevus flammeus*), più spesso localizzato in corrispondenza della zona di innervazione cutanea della I e II branca del trigemino di un lato, ma talora esteso alla metà della faccia, alla lingua, al collo, alle spalle e, eccezionalmente, a tutto l'emicorpo, cui si associano una malformazione angiomatosa della pia madre, quasi sempre a livello della corteccia emisferica e un quadro caratteristico di strie ondulate e parallele di calcificazioni della corteccia cerebrale. Queste sono ben visibili all'esame radiografico, a livello della superficie dell'emisfero dal lato del *naevus*, specie nella regione parietoccipitale.

Si tratta di una malattia congenita che entra nel gruppo delle angiomatosi cutanee con anomalie del S.N.C., cui appartengono anche la sindrome di Rendu-Osler quella di Hippel-Lindau e altre ancora, tutte inserite nel capitolo delle facomatosi (v.). Restano tuttora ignote sia l'etiologia che la patogenesi dell'affezione; indagini genetiche hanno messo in evidenza solo qualche eccezionale caso di coincidenza familiare e in ogni caso il cariotipo dei pazienti non mostra alterazioni.

La *sintomatologia*, variabile, è contrassegnata da sintomi focali irritativi, in particolare epilessia jacksoniana, ma anche generalizzata, paresi, disturbi del linguaggio, aprassia, emianopsia, lesioni dei nervi cranici, specie degli oculomotori, etc., cui si associano alterazioni psichiche e deficit intellettivo più o meno grave, anche gravissimo, donde il nome di *amenza nevoide*.

Vari altri disturbi sono stati rilevati nelle singole osservazioni, in particolare: sintomi oculari (esoftalmo, glaucoma, atrofia ottica, ectasie dei vasi coroidei e retinici, di solito dalla parte del *naevus*); ipertrofia craniofacciale, prognatismo, ritenzione testicolare, tremori e discinesie di tipo coreico negli arti paretici, non di rado ipoevoluti, e varie malformazioni di organi e apparati, collegate con uno stato disrafico, che entra nel quadro della sindrome morbosa. Non mancano poi sintomi riferibili ad alterata funzionalità infundiboloipofisaria (disordini della crescita, acromegalia, diabete insipido, adiposità, distrofia adiposogenitale, etc.). Talvolta è percepibile anche un rumore di soffio all'ascoltazione cranica, mentre vasi pulsatili nella calotta vengono ascritti a un angioma concomitante. Si possono allora associare sintomi di ipertensione endocranica, con modificazioni del fondo oculare (edema papillare).

Le calcificazioni della corteccia cerebrale, che diventano più evidenti con il passare degli anni, si conformano sulla superficie dell'emisfero, anche se possono apparire assai discoste dalla teca, in quanto le circonvoluzioni atrofiche sono spesso coartate ed esiste un idrocefalo esterno, talora di considerevole grado, mentre non raramente lo spazio subaracnoideo può essere occupato da un ammasso di vasi allargati e angiomatosi, spesso visibili con la carotidografia, specialmente se vengono a trovarsi nel territorio delle arterie cerebrali anteriore e media.

La diagnosi viene fatta di norma sulla base dell'obiettività clinica e della coesistenza di lesioni vascolari e calcifiche intracerebrali; diversamente da quanto accade in caso di semplici malformazioni arterovenose, le anomalie vasali sono assai poco visibili.

È da sottolineare che gli emangiomi cutanei della faccia non sono invariabilmente associati a lesioni vascolari del cervello. I nevi facciali, ad es., specie quelli piani della linea mediana o quelli rilevati «a gelatina di lampone» non sono di norma associati a lesioni intracerebrali.

D'altro canto, oltre alla morfologia anche la sede ha importanza: quasi tutti gli angiomi che interessano la palpebra superiore sono associati a lesioni cerebrali, diversamente da quanto accade per quelli localizzati nella

palpebra inferiore, o al di sotto, o sul naso. Sembra esservi quindi una stretta correlazione tra un erroneo sviluppo della vascolatura embrionale della palpebra superiore e della fronte, da un lato, e quella delle regioni parieto-occipitali del cervello.

Il decorso della malattia è cronico e molti pazienti sopravvivono fino oltre il 4° e il 5° decennio di vita. È stato ipotizzato che la sintomatologia comiziale possa essere responsabile della progressione della malattia e che pertanto terapie adeguate, mediche o chirurgiche, di asportazione del focolaio epilettogeno potrebbero essere di particolare utilità rallentando il decorso. Su questo, peraltro, non esiste unanime accordo, e, in ogni caso, le lesioni cerebrali sono spesso tanto estese da controindicare l'intervento.

Bibliografia

Adams R. D., *Neurocutaneous Diseases*, in Fitzpatrick T. B. *et al.* eds., *Dermatology in General Medicine*, 1979, McGraw-Hill, New York, p. 1206.

STEFANO CAGLIANO

SUBACQUEA MEDICINA

F. *médécine subaquatique.* - I. *underwater medicine.* - T. *Unterwassermedizin.* - S. *medicina subacuática.*

SOMMARIO

Cenni storici

La pratica e l'evoluzione delle attività subacquee sono state sempre condizionate dallo stato delle conoscenze sul comportamento dell'organismo umano nell'immersione, tanto che per molti secoli l'esplorazione del mondo sommerso, pur preconizzata dai tempi antichi, dovette limitarsi a ben poche imprese, isolate ed eccezionali: costituivano infatti, allora, insormontabili difficoltà sia la mancanza di adatte apparecchiature (prima fra tutte la semplice maschera occhiale), sia le profonde lacune esistenti nella conoscenza della fisica e della fisiopatologia dell'immersione.

Ricordiamo, ad es., a questo proposito, come Aristotele non sapesse rendersi conto delle lesioni della membrana timpanica (certo assai frequenti tra i tuffatori di quei tempi, ai quali pare fossero sconosciute le manovre di compensazione), che cercava di spiegare riferendole al contatto sul timpano di un corpo più «duro» dell'aria, quale appunto l'acqua.

Da alcuni secoli molti grandi fisici hanno più a fondo affrontato i problemi in rapporto all'immersione subacquea (Leonardo da Vinci, Ufano, Borelli, Torricelli, etc.) ponendo spesso con idee geniali le basi per ricerche in questo campo, senza tuttavia arrivare a formulare nuovi suggerimenti di importanza pratica.

Poco più di un secolo fa, però, per le nuove esigenze di costruzioni e di lavori diversi nelle profondità subacquee, si cominciarono ad adoperare i cosiddetti cassoni pneumatici e cominciarono a immergersi i primi palombari con scafandri elastici. Da allora si susseguirono sempre più numerose le osservazioni cliniche sulle malattie barotraumatiche e vennero portati molti importanti contributi alla conoscenza della fisiopatologia dell'immersione.

In questi ultimi decenni, infine, si è verificata una notevole diffusione delle attività subacquee e un rapido progressivo aumento del numero dei sommozzatori che si immergono per scopi di lavoro, militari, di pesca e agonistici, nonché per altri fini, spesso di notevole utilità pratica, quali studi biologici, archeologici, geologici, etc., e per la ripresa di film e fotografie.

Ciò ha comportato una continua rincorsa tra i progressi tecnologici e di tecnica delle immersioni, da una parte, e l'approfondimento delle conoscenze fisiopatologiche dall'altra, che hanno consentito all'uomo di arrivare a effettuare prestazioni fino a pochi anni orsono inimmaginabili, quali immersioni a oltre 100 m di profondità in apnea e a oltre 600 m con la respirazione di particolari miscele gassose.

Fattori che agiscono sull'uomo immerso

I problemi fisiopatologici relativi all'immersione subacquea sono numerosi, vari e complessi anche per il fatto che le condizioni ambientali, del tutto inabituali e inadatte per l'uomo, agiscono sull'organismo per mezzo di fattori diversi e in situazioni caratterizzate da molteplici variabili.

Oltre, infatti, agli effetti dell'aumento della pressione, grande importanza hanno gli effetti delle variazioni di temperatura, del lavoro svolto e soprattutto gli effetti dei gas respirati a pressioni parziali che continuano a variare, anche in misura rilevante, nelle diverse fasi dell'immersione. D'altra parte, questi fattori intervengono in modo diverso a seconda di certe variabili individuali, quali le caratteristiche costituzionali, metaboliche, circolatorie, respiratorie, comportamentali, etc.

Alcuni problemi fisiopatologici sono comuni alle varie tecniche di immersione, come quelli in rapporto alla pressione ambientale e alle sue variazioni e alla temperatura dell'acqua; altri sono specifici delle immersioni in apnea, oppure delle immersioni con autorespiratori ad aria. Altri problemi ancora, veramente complessi e importanti, della medicina subacquea sono quelli riguardanti le immersioni a grandi profondità, con la respirazione di miscele gassose (ossigeno con elio, elio-azoto, idrogeno).

Effetti delle variazioni della pressione ambientale

Appena l'uomo entra in acqua e quando poi scende in profondità, su ogni punto del suo corpo viene a gravare, ovviamente, la pressione idrostatica vigente a quel preciso livello, che continua ad aumentare nella discesa e torna a diminuire nella risalita.

L'aumento della pressione ambientale di per sé, anche se raggiunge valori molto elevati, non reca alcun danno all'organismo: diverse ricerche, infatti, hanno dimostrato che le cellule possono sopportare bene pressioni di varie centinaia di atmosfere e che il corpo può essere sottoposto a pressioni anche molto elevate (animali sono stati compressi fino ad oltre 100 ATA o atmosfere assolute, corrispondenti a una profondità di oltre 1000 m) senza che si verifichino fenomeni patologici dimostrabili purché l'aria abbia libero accesso a tutte le superfici del corpo e sia mantenuto l'equilibrio fra la pressione ambientale e quella dell'aria contenuta nelle cavità craniche (cassa del timpano e mastoide, seni paranasali), polmonari e digerenti.

Se la pressione non è uniformemente distribuita su tutte le superfici libere del corpo, si verifica uno squilibrio e basta una differenza di meno di 50 mmHg (corrispondenti a circa 65 cm d'acqua) fra la pressione dei tessuti e

quella ambientale per alterare lo stato dei tessuti stessi e provocare edema, congestione e dolore.

Comunque, la pressione idrostatica determina alcuni effetti sull'organismo e infatti nel subacqueo allenato si manifestano in immersione (seppure in misura molto minore rispetto agli animali marini) vari fenomeni, quali bradicardia, riduzione del flusso ematico agli arti per vasocostrizione periferica, talora ipertensione diastolica e/o sistolica, diminuzione del metabolismo. Talora subacquei in apnea appena riemersi lamentano alcuni disturbi di lieve entità, che vengono riferiti agli effetti di una minore ossigenazione dei centri nervosi: si tratta di vari disturbi della vista e nervosi (scotomi o amaurosi transitorie, senso di disorientamento e talora paresi e disturbi a tipo atassico).

In alcuni casi piuttosto rari, poi, il subacqueo in profondità avverte improvvisa e intensa nausea, spesso con conati di vomito; questi disturbi, che dopo la riemersione in breve dileguano, sono probabilmente da riferire a eccitazione vagale da parte dell'aumentata pressione idrostatica.

Per effetto della pressione il contenuto gassoso dell'organismo nell'immersione subisce notevole riduzione di volume e, per es., alla profondità di 40 m il volume dei gas contenuti nell'apparato respiratorio sarà ridotto a circa 1/5 del volume alla superficie. Il parenchima polmonare, prima disteso nella profonda inspirazione iniziale, subisce pertanto notevoli e rapide sollecitazioni pressorie, che aumentano poi in occasione delle manovre di compensazione. Questi fenomeni sono verosimilmente alla base di alcuni casi di pneumotorace verificatisi in immersione (probabilmente in rapporto a piccole bolle sottopleuriche di enfisema) e delle frequenti alterazioni enfisematose riscontrate in anziani sommozzatori.

In verità, in immersione non tutte le condizioni sono sfavorevoli per l'uomo e vi è, anzi, un aspetto per il quale l'emodinamica risulta più facile in acqua. In ambiente aereo, infatti, la colonna sanguigna che scorre nei vasi esercita all'interno di questi anche una pressione idrostatica, proporzionale all'altezza della colonna ematica, ossia alla distanza verticale che separa ogni punto del corpo dal cuore. È così che, per es., le pressioni arteriosa e venosa a livello del piede sono assai maggiori di quelle riscontrabili a livello del cuore e delle parti che si trovano al di sopra del cuore. Se il soggetto si capovolge, con il capo in basso e i piedi in alto, la pressione arteriosa è maggiore a livello del capo che a livello del cuore e quindi maggiore che a livello dei piedi (fig. 1).

I valori della pressione e del flusso ematico non saranno tuttavia esattamente e necessariamente corrispondenti alla differenza di livello. Infatti, entreranno in azione, più o meno rapidamente, meccanismi di compenso tendenti ad aumentare o a ridurre il flusso, ossia ad attenuare gli inconvenienti causati dalla posizione. Nell'uomo immerso, invece, la pressione idrostatica esterna controbilancia la pressione idrostatica che grava all'interno dei vasi, ed evita nei diversi distretti corporei gli sbalzi di pressione che si verificano in ambiente aereo e che impegnano un insieme di riflessi vasomotori di importanza non trascurabile.

Pertanto, nell'immersione in acqua l'organismo si trova in uno stato di equipressione: i valori pressori non si modificano in relazione ai cambiamenti di posizione e praticamente corrispondono a quelli che si rilevano in ambiente aereo con soggetto disteso supino.

Variazioni della pressione nelle cavità paranasali e nella «maschera»

Se un'ostruzione, anche parziale, degli orifizi che mettono in comunicazione i seni paranasali con le cavità nasali,

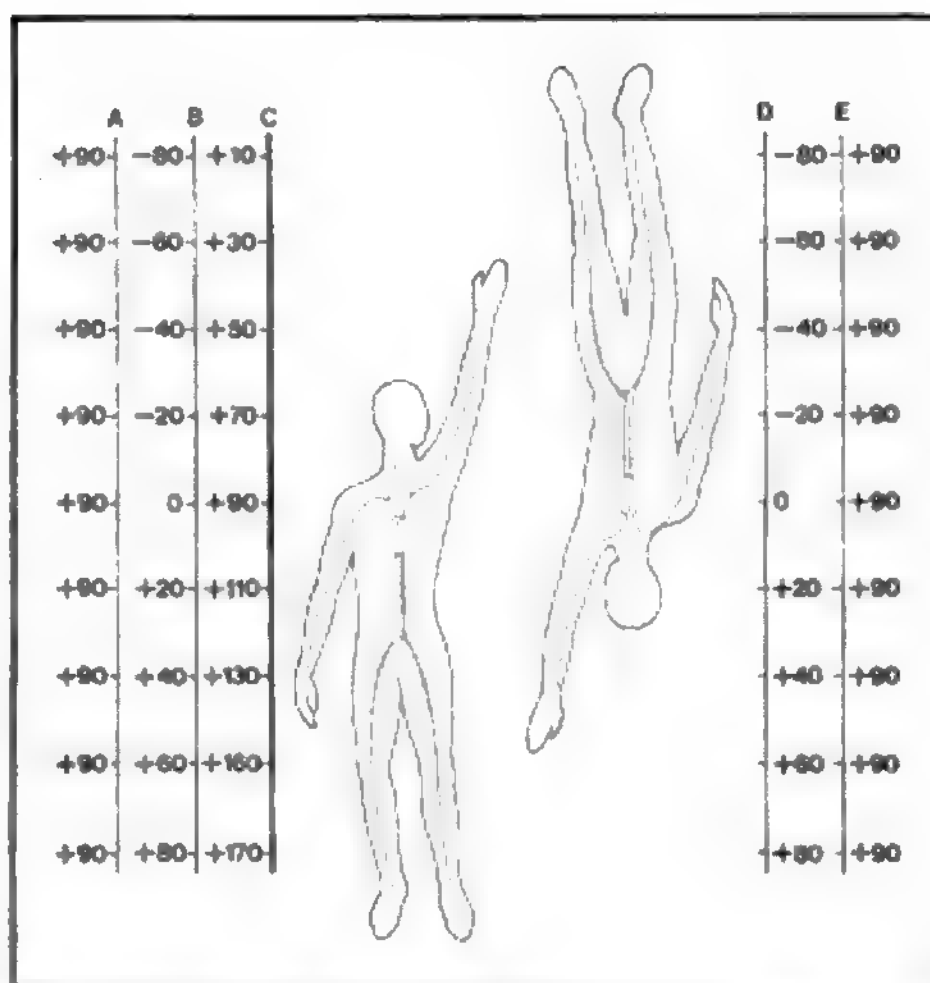



Fig. 1. Rappresentazione schematica e teorica dei valori della pressione arteriosa media in stazione eretta e capovolta, in aria (C) e nell'immersione in acqua (E). In aria la pressione arteriosa media è data dalla somma algebrica: A (pressione media teorica del soggetto supino) + B (pressione della colonna ematica in posizione verticale) = C, in mmHg. In acqua la pressione arteriosa media è data dalla somma algebrica: A + B − D (contropressione idrostatica esterna rispetto al livello del cuore) = E. Questo valore risulta eguale a quello dell'uomo in posizione supina. (*Da Zannini e Odaglia, ridisegnata*).

non consente una regolare penetrazione di aria all'interno dei seni stessi, durante la discesa sott'acqua la pressione vi risulta inferiore a quella idrostatica. Si può osservare allora una sintomatologia dolorosa caratteristica, analoga, d'altra parte, a quella che si verifica in altri casi quando l'ostruzione degli orifizi impedisce la fuoriuscita dell'aria dai seni paranasali durante la risalita.

L'ostruzione delle cavità sinusali è di solito dovuta a materiale mucoso purulento presente nelle cavità nasali nei processi infiammatori (sinusite). Con una certa frequenza, pertanto, si verificano casi di «aerosinusite»: viene così definita un'affezione acuta o cronica di una o più delle cavità nasali accessorie, causata generalmente dalla diffusione ai seni di fatti infiammatori per gli squilibri verificatisi durante le immersioni fra le pressioni nelle cavità nasali e in quelle sinusali, i quali causano la penetrazione in queste ultime di materiali infetti: non rari, dunque, sono i casi di sinusite cronica, specie fra i soggetti che hanno in precedenza sofferto della sintomatologia sinusitica acuta.

Altri effetti dovuti a non uniforme iperpressione sui vari punti del corpo si hanno con una certa frequenza a seguito del riflesso che determina abitualmente il sollevamento del palato molle con chiusura posteriore delle cavità nasali quando si applica la «maschera»: viene infatti a mancare un riequilibrio spontaneo della pressione all'interno della stessa e, in mancanza di manovre volontarie di espirazione attraverso il naso, si verifica una relativa ipopressione con effetto di ventosa e quindi epistassi e più o meno marcate soffusioni emorragiche congiuntivali e periorbitarie.

Digitized by Google

Effetti delle variazioni pressorie sull'apparato uditivo

Assai interessato dalle variazioni di pressione, specie in aumento, risulta l'apparato uditivo. Nell'immersione, solo in rari casi può aversi un passaggio spontaneo di gas attraverso le tube auricolari, mentre di solito per ottenere questo è necessario praticare ripetutamente particolari manovre atte a equilibrare gli effetti pressori sulle due facce delle membrane timpaniche. Talvolta vengono usati a questo scopo atti di deglutizione o movimenti della mandibola, ma quasi sempre, quando questi risultano inefficaci o non facilmente eseguibili, viene fatto ricorso alla manovra di Valsalva (espirazione a bocca e naso chiusi) di solito con un certo sforzo espiratorio.

L'uomo, infatti, già ad una pressione di 1,3-1,4 ATA (cioè a una profondità di 3-4 m) può avvertire intensi dolori trafittivi all'orecchio in rapporto alla distensione (introflessione) della membrana timpanica; se si continua ad aumentare la pressione ambientale senza che vengano compiute efficacemente le cosiddette «manovre di compensazione» sopra indicate, si verifica un rapido aumento del dolore e la comparsa di ipoacusia più o meno marcata, di ronzii e rumori, specialmente a tonalità acuta, e poi talvolta una brusca, accessionale sindrome vertiginosa. In questi casi le alterazioni anatomopatologiche, procedendo per gradi, consistono in congestione, rottura dei vasi per stiramento esagerato della membrana timpanica, trasudazione sieroematica *ex vacuo* nella cassa e, nei casi estremi, rottura della membrana timpanica.

Nella patogenesi di queste lesioni, piuttosto frequenti fra i nuotatori subacquei, oltre agli squilibri pressori debbono essere tenuti presenti anche altri fattori, quali la conformazione del condotto uditivo esterno, la resistenza individuale della membrana timpanica e soprattutto le condizioni del tessuto linfatico nei pressi dell'orifizio faringeo della tuba e l'eventuale presenza di processi infiammatori rinofaringei o tubarici. In vari casi la rottura del timpano avviene in occasione di movimenti bruschi di lateralità del capo, probabilmente in rapporto a repentino spostamento di un cuscinetto aereo rimasto nel condotto uditivo.

Le alterazioni dell'orecchio medio e soprattutto la rottura della membrana timpanica, spesso molto dolorosa, e l'eventuale penetrazione di acqua nella cassa hanno talora gravi conseguenze che mettono in pericolo la vita del nuotatore in immersione, quali, ad es., riflessi espiratori, sofferenze labirintiche con perdita del senso di orientamento e in certi casi anche sincope.

Anche l'orecchio interno risulta frequentemente compromesso nei soggetti che operano in ambienti a pressioni aumentate. È così che attualmente si trovano sempre più frequentemente casi di ipoacusie (fig. 2) spesso con alterazioni della membrana timpanica e talora con acufeni (ronzii, sibili), nonché — seppure molto più raramente — casi di sordità improvvise o di sindromi vertiginose.

Assai complesso è lo studio della patogenesi di tali alterazioni, anche perché, probabilmente, entrano in gioco sia fattori meccanici (conseguenti alle notevoli introflessioni della membrana timpanica), sia fattori circolatori locali, pure conseguenti alle brusche variazioni e sollecitazioni pressorie.

È soprattutto se esistono difficoltà a compensare e se la necessità di compensare non viene avvertita o giustamente valutata che si arriva a tali introflessioni; pertanto ogni cura deve essere rivolta all'esecuzione quanto più corretta ed efficace possibile delle manovre di compensazione. Peraltro alla manovra di Valsalva viene riconosciuta una tutt'altro che trascurabile importanza patogenetica, dato che provoca notevole sovradistensione delle pareti alveolari, complessi effetti a carico degli apparati circolatorio e respiratorio e brusche e intense sollecitazioni su delicati sistemi reflessogeni, quali specialmente i plessi pleuropolmonari e dei grandi vasi.

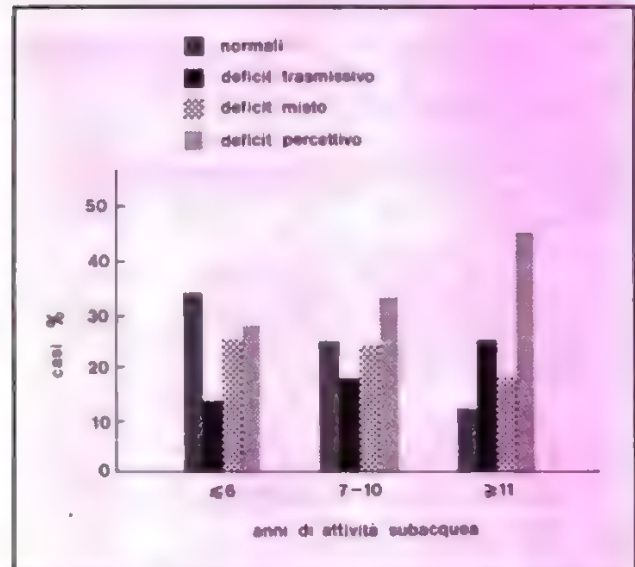



Fig. 2. In una casistica relativa a 160 sommozzatori professionisti erano rilevabili frequentissime ipoacusie (76,9%): in relazione agli anni di attività risultavano sempre meno numerosi i soggetti indenni e progressivamente più numerosi i casi di deficit percettivo. (*Da Zannini, Odaglia, Sperati, ridisegnata*).

Considerando, pertanto, come sia consigliabile evitare, quando possibile, l'esecuzione della manovra di Valsalva, appare raccomandabile un'altra manovra, da tempo descritta da Marcante e Odaglia, la cui esecuzione non determina alcun aumento della pressione intrapolmonare, né gli altri fenomeni conseguenti. Si tratta di una complessa manovra, che però abbastanza facilmente può essere appresa dal subacqueo: questi, a naso chiuso, dovrà cercare di sollevare il laringe e nello stesso tempo di fare pressione indietro e in alto col dorso della lingua. Il risultato è la chiusura delle cavità nasali e la loro diminuzione di volume a opera del velo palatino e della muscolatura del rinofaringe e quindi un aumento della pressione in esse; inoltre, poiché risultano direttamente impegnati muscoli che esercitano una trazione sulla *pars membranacea* della tuba e ne determinano un'energica dilatazione, la manovra risulta particolarmente efficace.

Effetti della temperatura dell'acqua

Sull'organismo dell'uomo immerso a corpo nudo si esplicano nel modo più immediato e maggiore gli effetti dei vari fattori ambientali. Il primo di essi è la temperatura dell'acqua, assai variabile in rapporto a fattori diversi, fra i quali, naturalmente in primo luogo quelli stagionali. Nel mare e negli strati superficiali, le temperature possono variare di molto a certe latitudini e secondo l'andamento stagionale; nei laghi, specie se l'altitudine è notevole, anche nelle zone temperate, le acque di norma hanno temperature molto basse. Nel Mediterraneo la temperatura alla superficie del mare oscilla tra 10 e 18 °C nella stagione fredda e tra i 18 e i 25 °C durante l'estate; alla profondità di 20-30 m la temperatura è più bassa e più costante e oltre i 60 m le variazioni non sono rilevanti.

Digitized by Google

L'uomo si trova dunque esposto a una notevole dispersione di calore, sia per le caratteristiche dell'acqua, sia per la temperatura, che può essere molto bassa (in certi mari o laghi vicina allo zero), e presentare pure sbalzi tra i diversi strati di acqua: in certi momenti addirittura il sub, se è in posizione verticale, può sentire una parte del corpo, di solito quella più in basso, in uno strato più freddo.

L'esposizione al freddo nell'acqua è molto importante perché la dispersione del calore è assai maggiore che in aria e poi perché in acqua viene disperso calore da tutta la superficie cutanea: in aria, invece, la superficie effettivamente disperdente è solo il 75% di quella totale perché le parti mediane degli arti inferiori si scambiano calore tra loro e le braccia col tronco.

Da tenere presente, inoltre, che a causa del basso calore specifico dell'aria, specie nell'uomo immobile e in assenza di vento, si forma, a contatto con la cute, uno strato gassoso a temperatura più alta di quella ambientale, che non viene facilmente rimosso. Invece l'acqua a contatto con la cute, a causa della sua maggiore conduttività termica, non rimane più calda di quella circostante e per di più viene facilmente allontanata; la differenza fra la temperatura interna del corpo e quella ambientale è pertanto maggiore e quindi aumenta la dispersione del calore. Ne consegue che la perdita di calore del corpo umano è, in acqua, doppia che nell'aria e ulteriore notevole aumento (di circa 3 volte) di dispersione si ha in acqua per convezione, quando, cioè, vi sia uno spostamento del corpo, come nel caso del nuoto.

L'organismo provvede a compensare la maggiore dispersione sia attraverso un aumento dei processi che producono calore (cioè aumento dell'attività muscolare e delle attività metaboliche degli organi interni), sia attraverso una limitazione della dispersione calorica mediante una vasocostrizione periferica.

La permanenza del corpo umano in acqua più o meno fredda determina con grande frequenza la comparsa di vari disturbi, generalmente, però, di lieve entità, e d'altra parte va tenuto presente che al fine di evitare, o almeno ritardare, i disturbi da raffreddamento, viene fatto ricorso abitualmente, soprattutto nelle immersioni in acque fredde, all'adozione degli appositi indumenti protettivi, le mute, confezionate con uno strato di neoprene o materiale similare e tali da isolare la superficie corporea dall'acqua fredda.

Effetti termici sono ritenuti i principali responsabili di episodi sincopali (sincope riflessa), che assumono grande importanza per la loro imprevedibilità e subitaneità e perché, generalmente responsabili di annegamenti improvvisi, definiti in passato idroshock o idrocuzione, sono da differenziare nettamente dall'annegamento per imperizia nel nuoto (fig. 3) (v. anche: ANNEGAMENTO).

Questi eventi, che si verificano con relativa frequenza nei bagnanti di superficie, sono da ritenere non rari nei subacquei che, scendendo in profondità, trovano temperature sensibilmente più basse che in superficie, subiscono una maggiore dispersione calorica e sono esposti a frequenti e notevoli variazioni termiche. La maggior importanza patogenetica viene attribuita a fenomeni vasomotori riflessi, soprattutto in rapporto al non adattamento all'acqua fredda, che si ritiene provochino turbe dei centri nervosi diencefalici e inibizione dei centri respiratori.

Vari altri fattori, però, possono contribuire a provocare la sincope, cioè tutti quei fattori capaci di determinare riflessi vasomotori, aggiungendo così i loro effetti a quelli dell'acqua fredda. Sono questi, principalmente, l'esposizione prolungata al sole, la sudorazione abbondante o il raffreddamento improvviso immediatamente prima dell'immersione, l'entrata in acqua fredda mediante tuffo senza un progressivo adattamento, intensi stati emotivi e, in particolare, la digestione in corso, già per conto suo responsabile di fenomeni vasomotori importanti, specie nel territorio dello splancnico. Altri fattori favorenti possono essere le ripetute entrate e uscite dall'acqua, che provocano turbe vascolari riflesse, diverse e successive, alle quali i centri nervosi diencefalici a un certo momento non riuscirebbero più ad adattarsi.

La sincope è in ogni caso caratterizzata da perdita di coscienza e arresto improvviso riflesso dei centri respiratori, al quale fa seguito, se la vittima non viene prontamente soccorsa, l'asfissia da annegamento. In rari casi sembra verificarsi primitivamente l'arresto dell'attività cardiaca. A seconda delle varie forme e della prontezza del soccorso le vittime presentano un diverso colorito cutaneo: in pochi casi, pertanto (circa il 10%), l'aspetto è marcatamente pallido; nella maggior parte dei casi (70%), modicamente cianotico; nel 20% dei casi, gravemente cianotico con schiuma alla bocca. Il decorso e gli esiti della sincope riflessa sono quelli degli stati asfittici e naturalmente sono in rapporto strettissimo con la precocità del soccorso e l'efficacia della terapia.

Fig. 3. Meccanismi dell'annegamento.

Le immersioni in apnea

Il modo più semplice e naturale per immergersi è quello in apnea inspiratoria, cioè dopo aver fatto un atto inspiratorio più o meno profondo. Naturalmente, in queste condizioni la permanenza sott'acqua è necessariamente di durata molto limitata: a scopo solo approssimativamente orientativo possiamo ricordare che i soggetti normali possono rimanere in apnea circa 15-30 sec dopo aver espirato, 30-45 sec dopo una normale inspirazione, 1 min dopo un'inspirazione profonda, $1^1/_2$-$2^1/_2$ min dopo breve iperventilazione. Le immersioni in apnea, così facili e accessibili a tutti, non sono affatto scevre di pericoli, ma anzi pongono vari problemi di ordine fisiopatologico e spesso, purtroppo, in occasione di queste immersioni possono verificarsi quadri morbosi svariati, che talora assumono notevole gravità e che si manifestano di solito in condizioni ambientali quanto mai sfavorevoli perché possano essere attuate le opportune misure terapeutiche.

Lo stato di apnea, già di per sé, secondo alcuni AA., può causare una bradicardia più o meno marcata anche nell'uomo, diversa a seconda dello stato emotivo. Il maggior responsabile della bradicardia sarebbe il contatto del

corpo, e soprattutto del viso, con l'acqua, per un riflesso che segue la via afferente trigeminale ed efferente vagale. Nell'immersione si avrebbe, comunque, un complesso coinvolgimento del sistema neurovegetativo, considerato che la bradicardia è impedita dalla somministrazione di atropina e non è influenzata invece dagli alfa- e betabloccanti, mentre la vasocostrizione e l'ipertensione sono fenomeni mediati dalla stimolazione nervosa e umorale del sistema simpatico.

Questi complessi fenomeni, del resto, non sorprendono se si pensa che, verosimilmente, corrispondono (seppure in una dimensione notevolmente inferiore) alle rilevanti modificazioni emodinamiche che presentano i mammiferi marini in immersione, e che consentono loro apnee lunghissime e profonde grazie a una caduta del flusso ematico periferico, un maggiore metabolismo anaerobico lattacido muscolare e un flusso preferenziale del sangue ossigenato nel cuore e nel cervello.

Quando si interrompe volontariamente la respirazione, naturalmente nell'apparato respiratorio continuano gli scambi gassosi, cioè si continua ad assorbire dall'aria contenuta nel polmone l'ossigeno necessario per tutti i processi vitali e si continua a immettervi l'anidride carbonica prodotta.

Con il diminuire dell'ossigeno nell'aria alveolare, poco a poco si ha diminuzione della pressione dell'ossigeno anche nel sangue (ipossiemia), mentre con l'accumulo di anidride carbonica nei polmoni si ha anche un aumento della concentrazione ematica dell'anidride carbonica (ipercapnia) (v. anche: APNEA; IPERCAPNIA).

Tutte le volte che si verificano nell'organismo tali variazioni del contenuto gassoso del sangue, ne vengono ovviamente subito risentiti gli effetti in tutti i tessuti e organi, e in particolare nei centri nervosi che controllano la respirazione.

Questi, infatti, risultano molto stimolati sia per effetto diretto della pressione dei gas sui centri stessi, sia per azioni riflesse. La $PAco_2$ costituisce il principale stimolo del centro respiratorio; gli studi sperimentali fanno ritenere anche che la CO_2 agisca perché, sciogliendosi nel sangue e formando ac. carbonico, modifica il pH ematico; infatti una stimolazione del respiro si ottiene anche immettendo nel sangue arterioso altri acidi, quali quello lattico o quello butirrico. Poiché, però, gli effetti della CO_2 sono superiori a quelli che ci si potrebbe attendere per la modificazione del pH, si deve ritenere che questo gas abbia un'azione specifica di stimolo sul centro respiratorio.

Inoltre, i centri bulbari sono sensibili agli impulsi riflessi provenienti dai chemocettori, localizzati nel glomo carotideo e nell'arco aortico, i quali, a loro volta, reagiscono direttamente in primo luogo alle variazioni della pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso (Pao_2) e in misura assai minore a quelle del pH ematico e della $Paco_2$: l'intervento dei chemocettori comincia a essere importante solo quando la Pao_2 scende al disotto di 80 mmHg, in modo che gli impulsi inviati ai centri bulbari provocano un'iperventilazione.

Le finalità di questi meccanismi sono evidenti: quando, infatti, l'organismo ha bisogno di una maggiore quantità di ossigeno o anche deve espellere un eccesso di anidride carbonica, i centri respiratori che risultano così stimolati determinano un aumento della ventilazione polmonare.

Ma quando il soggetto rimane in apnea, tali effetti, che non possono aumentare la ventilazione, si traducono in uno stimolo a riprendere a respirare, che viene avvertito come una sensazione caratteristica; questa diventa progressivamente più intensa e viene definita «senso di fame d'aria». Protraendo molto a lungo le condizioni di apnea il senso di fame d'aria diventa molto intenso e, a seguito dei forti stimoli inviati dai centri respiratori, possono comparire delle contrazioni spontanee, incontrollabili e più o meno estese e frequenti, dei muscoli respiratori e soprattutto del diaframma.

Una grandissima importanza va poi riconosciuta all'allenamento e all'inibizione volontaria degli stimoli; infatti, i soggetti non allenati interrompono l'apnea volontaria quando ancora le concentrazioni di ossigeno e di anidride carbonica negli alveoli non hanno raggiunto valori limite, mentre altri soggetti possono volontariamente prolungare l'apnea fino alla cianosi o alla perdita di coscienza.

Quando con l'allenamento e la volontà viene superata l'influenza dei fattori secondari limitanti l'apnea volontaria, la necessità di interrompere l'apnea è sempre determinata dall'influenza della diminuzione dell'ossigeno e dell'aumento dell'anidride carbonica. Allorché, infatti, si raggiungono le condizioni che abbiamo ricordato, gli stimoli a interrompere l'apnea divengono sempre più imperiosi e il soggetto è costretto a riprendere a respirare: questo viene definito «punto di rottura dell'apnea». Se, a questo momento, il soggetto insiste nel continuare l'apnea oppure non gli è possibile riprendere a respirare (ad es., quando è immerso in acqua), si verifica generalmente paralisi dei centri nervosi e quindi, in pratica, arresto dell'attività respiratoria e perdita della coscienza (sincope ipossica).

Un quadro sintetico delle condizioni che vengono a realizzarsi a livello alveolare a seconda dei diversi tipi di apnea effettuati, è riportato in tab. 1 (v. anche: APNEA). I soggetti colpiti dalla sincope anossica, se prontamente soccorsi presentano colorito pallido-terreo, bocca serrata con forza, occhi chiusi; sono in apnea senza aver ingerito assolutamente acqua; spontaneamente, o dopo qualche movimento di respirazione artificiale, riprendono a respirare e poco dopo riacquistano la coscienza.

Un interessantissimo aspetto dell'apnea è stato chiarito in seguito a recenti studi, precisamente quello del massimo limite di durata, dopo che diversi subacquei erano riusciti a effettuare apnee di quasi 14 min avendo fatto ricorso a protratte iperventilazioni e a respirazione di ossigeno.

È stato infatti possibile far rimanere in apnea soggetti non allenati dopo respirazione di ossigeno e profonda inspirazione per tempi fino a 8,5 min rilevando nell'aria alveolare, al termine della prova, $PAco_2$ tra 51 e 91 mmHg. Gli stessi soggetti, dopo 10 min di iperventilazione di ossigeno, raggiunsero tempi di apnea inspiratoria fino a 14 min, e in questo caso la $PAco_2$ raggiungeva valori non superiori a quelli delle prove precedenti.

Sembra, pertanto, che in questi casi non sia possibile raggiungere tensioni di anidride carbonica più elevate nell'aria alveolare perché prima interviene il punto di rottura dell'apnea. D'altra parte, però, la notevole eliminazione di anidride carbonica nella preventiva iperventilazione fa sì che la tensione raggiunga valori critici quando già si è arrivati al completo esaurimento dell'ossigeno inspirato. Nei soggetti esaminati, infatti, dopo 13 min poteva considerarsi del tutto esaurito il volume della capacità vitale e al termine dell'apnea non era praticamente possibile effettuare alcuna espirazione. In questi termini, pertanto, si può ormai dire che, dopo una preventiva protratta iperventilazione in ossigeno, la durata dell'apnea è soltanto in rapporto alla capacità vitale del soggetto e, naturalmente, al suo consumo di ossigeno; comunque non sembra possibile scostarsi molto da quei massimi valori già raggiunti che abbiamo precedentemente ricordato.

Le immersioni in apnea in profondità

Nelle immersioni profonde in apnea assumono notevole importanza patogenetica gli effetti delle modificate pressioni dei gas ed è proprio in occasione di queste immersioni che si verifica il maggior numero di incidenti mortali. Va considerata in primo luogo l'influenza dell'iper-

pressione sugli scambi gassosi alveolocapillari e in particolare il fatto che già alla profondità di circa 8 m, la pressione parziale dell'anidride carbonica nell'alveolo ha raggiunto i valori esistenti nel sangue venoso: ad es., una $PAco_2$ di 40 mmHg all'inizio di un'immersione intrapresa dopo respirazione tranquilla, diventa a 8 m di profondità di 46 mmHg, cioè eguale alla $Pvco_2$.

Da tale momento si inverte il senso degli scambi alveolocapillari di anidride carbonica e si ha un continuo passaggio del gas dall'alveolo al sangue, tanto che, alla profondità di 30 m, si calcola che circa il 50% della CO_2 che era presente in partenza nell'aria alveolare, è stata fissata dal sangue. Quando, nella risalita, la $PAco_2$ diminuisce per effetto della diminuzione di pressione ambientale, ricomincia la diffusione del gas verso l'alveolo, ma tale processo avviene con una certa lentezza e in genere più lentamente di quanto discende la $PAco_2$ per effetto della decompressione, col risultato che, al termine delle risalite veloci, si hanno valori di pressione alveolare addirittura inferiori a quelli che esistevano prima dell'immersione.

Anche gli scambi dell'ossigeno risultano influenzati dalla maggiore pressione ambientale, seppure in modo più semplice. A seguito della maggiore PAo_2, infatti, si ha maggiore passaggio del gas nel sangue con la più completa saturazione ossiemoglobinica e con la dissoluzione fisica nel plasma: i valori pressori alveolari, pertanto, aumentano, in iperpressione, notevolmente, ma meno di quanto si potrebbe calcolare teoricamente.

Per la grande disponibilità di ossigeno che, perciò, risulta a carico dei chemocettori e dei centri nervosi, il soggetto immerso non avverte stimoli a riprendere a respirare e rischia di permanere sul fondo un periodo troppo lungo. Nella risalita, infatti, si ha naturalmente caduta della tensione di ossigeno nell'aria alveolare e quindi nel sangue, tanto più che si verifica persino inversione degli scambi e passaggio di ossigeno dal sangue all'alveolo: se la permanenza sul fondo era stata troppo lunga, la tensione di O_2 arriva a valori bassissimi, di 20-25 mmHg, al di là, pertanto, dei punti di rottura dell'apnea.

Queste considerazioni ci spiegano la frequenza dei fenomeni sincopali fra i nuotatori in apnea, fenomeni che conducono inevitabilmente alla caduta a fondo e alla morte per annegamento se il soggetto non è prontamente soccorso e spiegano, inoltre, come essi si verifichino con speciale frequenza quando il soggetto espira durante la risalita, quando, cioè, si verifica un'ulteriore caduta della pressione di ossigeno.

L'iperventilazione

Un altro fattore importante, che va tenuto presente perché può costituire un pericolo per il sub, è l'iperventilazione forzata preliminare, cioè la ripetizione di profondi e frequenti atti respiratori prima dell'immersione, accorgimento che consente di aumentare il tempo di apnea. Con l'iperventilazione risulta del tutto modificata quella condizione di stabilità della composizione dell'aria alveolare che si ha in situazione di respirazione tranquilla: dapprima, la pressione parziale di anidride presente nell'apparato respiratorio diventa minore nel maggiore volume di aria ventilata e col ripetersi dei profondi atti respiratori viene diminuita in misura maggiore.

Gli effetti sono più rilevanti se l'iperventilazione viene effettuata aumentando soprattutto la fase espiratoria, cioè riducendo il più possibile (praticamente al volume residuo) l'aria che rimane nei polmoni tra un atto respiratorio e il successivo e che quindi viene a mescolarsi con il maggiore volume di aria inspirato.

Ne risulta, in un primo tempo, una diminuzione della

TAB. I. VALORI DI PRESSIONE ALVEOLARE DEI GAS IN CONDIZIONI DIFFERENTI DI APNEA

	$PAco_2$		PAo_2	
	Prima	Dopo	Prima	Dopo
Apnea semplice (90")	40	50-60	100	50-75
Apnea (120") dopo intensa iperventilazione	15-20	40-45	125	40-45
Immersione profonda in apnea (90") dopo iperventilazione - Risalita lenta	15-20	40-50	125	30-40
Immersione profonda in apnea (90") dopo iperventilazione - Risalita rapida	15-20	30-35	125	25-30

$PAco_2$, che, partendo dai valori abituali di circa 40 mmHg, è stata riscontrata da vari AA. fino a valori di 25-20 mmHg e anche meno. Naturalmente aumenta, invece, la pressione alveolare di ossigeno, che dai circa 100 mmHg è stata trovata dopo iperventilazione fino a circa 125 mmHg (tab. I).

Nello stesso tempo, però, per l'aumento del gradiente tra pressione venosa e pressione alveolare di anidride carbonica, si ha aumento della dismissione del gas dal sangue: questo (che nei tessuti nei quali viene prodotto si trova a pressioni di 43-50 mmHg in condizioni di riposo e di 63-75 mmHg durante l'attività) si trova poi nel sangue venoso in grande quantità (da 55 a 60 volumi %, con una pressione di circa 46 mmHg) e si riversa quindi più abbondantemente nell'alveolo, dove la sua pressione parziale è stata ridotta.

Dopo periodi di tempo variabili a seconda degli individui, e soprattutto a seconda del volume ventilatorio (tempi che possono andare da pochi secondi a parecchi minuti), l'iperventilazione protratta conduce abitualmente a una sintomatologia più o meno marcata, caratterizzata da senso di costrizione alla gola e di stordimento, da nausea e astenia, parestesie circumorali e agli arti, fino a rigidità delle dita delle mani e dei piedi.

Si tratta, peraltro, di disturbi transitori, che comunque precedono l'immersione e che non rappresentano di per sé un pericolo: questo si verifica, invece, per le influenze che le modificazioni subite dall'organismo con l'iperventilazione possono avere sull'evoluzione della successiva apnea (v. anche: IPOCAPNIA).

L'apnea dopo iperventilazione

Intanto, in primo luogo risulta aumentata la possibilità di mantenere l'apnea: infatti, per ristabilire le condizioni di base, riequilibrando il pH e il normale rapporto ac. carbonico/bicarbonati, e arrivare poi a valori elevati di pressione di CO_2 nel sangue e nei tessuti, tali da raggiungere il punto di rottura dell'apnea, l'organismo dovrà produrre nuovamente notevoli quantità di CO_2 impiegando pertanto, in questo processo, un tempo prolungato.

Dopo iperventilazione è ovvio che l'anidride carbonica prodotta durante l'apnea vada in primo luogo a ristabilire le condizioni di equilibrio di partenza nei globuli rossi e nel plasma, con formazione di bicarbonati e composti carbaminici, mentre solo in tempi successivi potrebbero tornare ad aumentare le quantità di gas disciolto fisicamente. Allora assume importanza limitante la diminuzio-

ne della disponibilità di ossigeno: è stato infatti ormai dimostrato che, durante l'apnea, la PAo_2 continua progressivamente a diminuire, mentre la $PAco_2$ aumenta lentamente e tende a livellarsi su valori massimi di circa 55 mmHg (rilevati alla fine di apnee durate sia 60-90 sec, sia fino a 180 sec).

In effetti, con l'iperventilazione si ottiene aumento del contenuto di ossigeno nell'aria alveolare, che passa dal 15 al 19%, con valori di pressione parziale da 100 fino a 125 mmHg. Ciò, a sua volta, determina:

leggero miglioramento della saturazione ossiemoglobinica, che si avvicina così al 100%;

dissoluzione fisica di ossigeno nel plasma, aumentata di circa il 25%, che comunque rimane sempre quantitativamente irrilevante (aumento di pochissimi millilitri in tutto l'organismo);

leggero aumento della quantità di ossigeno contenuto nei polmoni, valutabile approssimativamente in non più di 100 ml.

Pertanto, il miglioramento delle condizioni di ossigenazione ottenuto con l'iperventilazione ha importanza molto limitata ai fini del prolungamento dell'apnea. Diventano dunque determinanti del punto di rottura gli effetti della ipossia: i rilievi eseguiti da vari AA. hanno evidenziato, infatti, che in questi casi le pressioni raggiunte dall'ossigeno nell'aria alveolare alla fine dell'apnea sono sensibilmente più basse, mentre risultano pure nettamente meno elevate le pressioni di anidride carbonica (tab. I): a questi punti, tra l'altro, la PAo_2 si avvicina a quei valori di circa 30 mmHg ai quali si ritiene che possa verificarsi perdita di coscienza e paralisi respiratoria.

Apnea in profondità dopo iperventilazione

Però la pericolosità e gli effetti dell'iperventilazione risultano notevolmente maggiori quando l'apnea viene effettuata in immersioni profonde. In queste condizioni, infatti, entrano in gioco gli effetti delle modificazioni di pressione ambientale, e quindi di pressione parziale dei gas respiratori, che già abbiamo ricordato. Gli stimoli a riprendere il respiro dovuti alla CO_2 rimangono sempre molto scarsi perché la pressione nel sangue arterioso resta comunque assai bassa e aumenta poi molto gradualmente in conseguenza delle attività metaboliche: gli effetti sono in rapporto col numero di molecole di CO_2 prodotte, quindi non variano in relazione alle differenti pressioni ambientali e si sviluppano con lentezza, praticamente secondo i processi che abbiamo visto verificarsi a pressione atmosferica.

D'altra parte, la pressione alveolare di ossigeno (che abbiamo visto salire anche fino a 125 mmHg a seguito dell'iperventilazione) aumenta in misura rilevante in ragione della profondità e rimane a valori assai elevati anche se la quantità di O_2 nell'organismo continua a decrescere per i fabbisogni metabolici: si mantengono così a lungo, in profondità, condizioni di normale saturazione arteriosa e viene pertanto a mancare, oltreché lo stimolo ipercapnico, anche quello ipossico. Pertanto, se l'apnea era stata troppo prolungata per l'assenza degli stimoli ipossici e ipercapnici in profondità, alla risalita le condizioni ipossiche risultano gravi, tali da compromettere le possibilità funzionali dei centri nervosi.

Le massime profondità raggiungibili in apnea

Le modificazioni di pressioni e volumi dei gas nell'apparato respiratorio possono assumere grande interesse e importanza specialmente nel caso delle immersioni in apnea effettuate a profondità rilevanti.

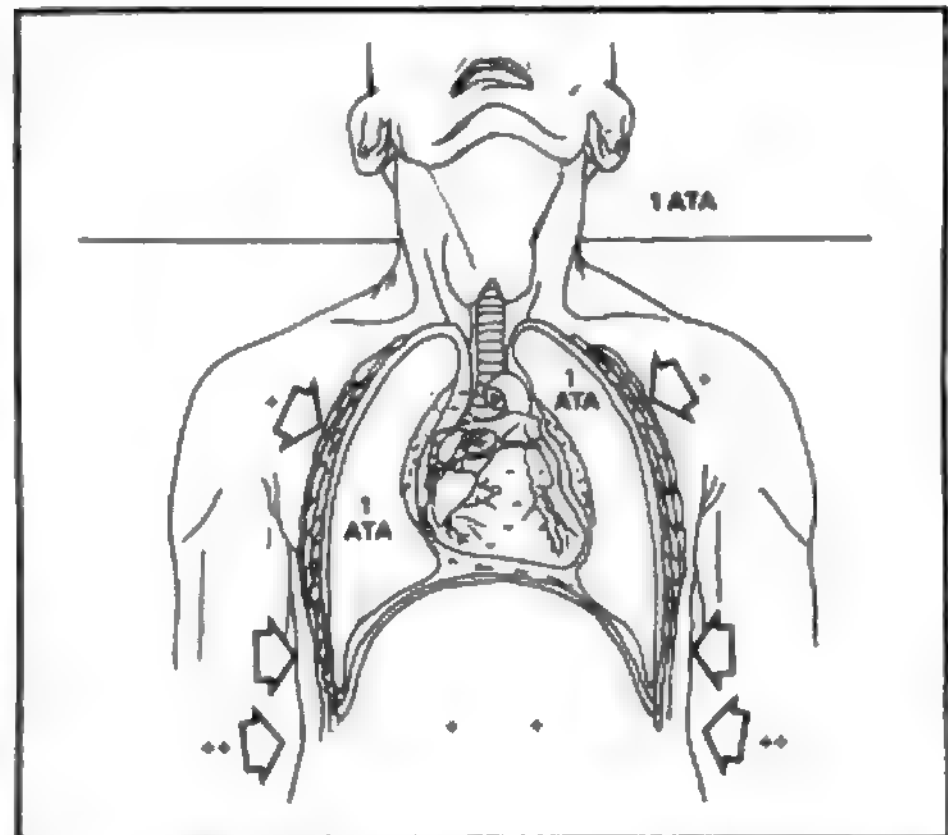



Fig. 4. La differenza di pressione esistente fra l'alveolo (pressione uguale a quella atmosferica) e gli altri distretti del corpo (pressione positiva, 20-40 cmH_2O), quando il soggetto respira in aria con il corpo immerso nell'acqua, provoca un aumento del flusso ematico che dalla periferia converge verso il circolo polmonare. Le frecce indicano la pressione esercitata dall'acqua sull'organismo.

Il contenuto ematico all'interno della gabbia toracica continua a cambiare da momento a momento in rapporto ai più svariati fattori e soprattutto ai movimenti respiratori (l'inspirazione ne richiama grandi quantità), ai colpi di tosse e, in misura rilevante, alle manovre di Valsalva, che invece ne ostacolano decisamente l'afflusso. Quando poi a queste variazioni si aggiungano quelle dovute alle variazioni di pressione relative all'immersione, tutti questi fenomeni risultano ancora più rilevanti.

Nel caso del soggetto immerso in acqua e ancora respirante liberamente all'esterno, nell'alveolo, direttamente comunicante con l'ambiente, si ha la stessa pressione atmosferica che grava sulla superficie dell'acqua; sull'esterno del torace, però, agisce la pressione idrostatica (da 20 a 40 cmH_2O all'incirca): questa viene sostenuta dai muscoli inspiratori senza che il soggetto neppure se ne renda conto, ma la differenza di pressione tra l'interno del torace e le altre parti immerse richiama nel torace una quantità di sangue di circa 250-300 ml (*blood shift*).

Infatti, nella semplice entrata in acqua si determinano evidenti variazioni dei volumi polmonari e delle pressioni interne (fig. 4), con riduzione, in particolare, del volume residuo, evidentemente per subentro di sangue in spazi precedentemente occupati da aria. Abbiamo rilevato anche come soggetti al termine di espirazioni massimali possano ancora scendere alle profondità di alcuni metri, riducendo quindi notevolmente (di oltre 1/3) il proprio volume residuo.

Quando il soggetto, prima di immergersi in apnea, compie un profondo atto inspiratorio, la pressione intratoracica diventa positiva e il sangue viene scacciato, ma, durante la discesa, poco a poco torna negativa, tanto da risultare decisamente negativa a -20 m e di -30 cmH_2O alla profondità di 30 m, fenomeno che determina un rilevante afflusso di sangue nel torace.

Con la pletismografia a impedenza (v. REOGRAFIA), sono state valutate entità di *blood shift* anche di oltre

1000 ml, ciò che rende ragione della possibilità per l'uomo di raggiungere rilevanti profondità in apnea (appunto più di 100 m).

Infatti, il fattore limitante fondamentale di tali prestazioni consiste nella possibilità di mantenere all'interno del torace una pressione eguale a quella esterna. Per ottenere ciò, quando l'aumento della pressione ambientale ha ridotto i gas contenuti nell'apparato respiratorio a un volume eguale al volume residuo del soggetto immerso, non vi è altro modo per mantenere l'equilibrio pressorio con l'ambiente se non quello di un afflusso di sangue al cuore, ai grandi vasi e a tutto il sistema vascolare polmonare. Per quanto riguarda il primo degli adattamenti all'aumentata pressione ambientale, cioè la riduzione di volume dei gas respiratori, va ricordato che il volume residuo rappresenta, in genere, il 20-25% della capacità polmonare totale e, in soggetti atletici e particolarmente allenati, anche il 15-18%: con la compressione del torace fino a tal punto si potrebbe ottenere una riduzione di volume sufficiente per arrivare a una profondità di quasi 60 m. Per quanto riguarda il *blood shift*, si è calcolato che possa arrivare oltre i 1000 ml, e va tenuto presente che, alle pressioni maggiori, naturalmente sono sufficienti modificazioni compensatorie sempre meno rilevanti dal punto di vista volumetrico: ad es., tra i 50 e 60 m, il volume endotoracico dovrà ridursi soltanto del 2,5% rispetto ai valori di partenza, tra i 60 e i 70 m dell'1,8% e così via.

Ciò fa pensare che, ricorrendo a questo meccanismo, sia possibile andare ancora ben oltre in fatto di profondità in apnea: probabilmente, in definitiva, il limite alle discese in profondità verrà posto non tanto dagli effetti della pressione, bensì dalla possibilità di resistere in apnea. Non si può tuttavia escludere che, a un certo punto, possa esservi un limite anche nelle variazioni emodinamiche endotoraciche e che un suo eventuale superamento possa essere causa di gravi danni a carico di vasi.

L'immersione con autorespiratori ad aria

Gli autorespiratori ad aria trovano oggi sempre più larga applicazione fra i sommozzatori e gli sportivi, specialmente per la loro minore pericolosità; tuttavia, anche adottando questo tipo di apparecchi, il subacqueo può andare incontro a eventi morbosi di diversa natura, che talora possono assumere notevole gravità.

Sovrapressione e sovradistensione polmonare

Il quadro clinico della sovrapressione e della sovradistensione polmonare, con l'embolia traumatica che ne consegue, ormai da tempo ben conosciuto, proprio in questi ultimissimi anni è ritornato della massima attualità e di grande interesse teorico e pratico per l'aumento dei casi manifestatisi e per il verificarsi, in molti casi, di difficoltà di diagnosi e di interferenze con la malattia da decompressione.

Il quadro clinico ha insorgenza acuta ed è spesso di notevole gravità; è dovuto a un repentino aumento di volume dei gas contenuti nell'apparato polmonare e a un conseguente aumento della pressione da essi esercitata. La malattia può comunemente osservarsi a seguito di rapide emersioni dei sommozzatori, quando, durante la risalita, i soggetti omettono di respirare in modo continuo e regolare e si stabilisce nell'apparato respiratorio una pressione superiore a quella esterna dell'acqua e a quella presente nei piccoli vasi del polmone.

Nel caso di sommozzatori con autorespiratore, infatti, data la continuità del rifornimento, il volume dell'aria contenuta nell'apparato respiratorio rimane costante, ma, in realtà, la quantità aumenta: così, alla profondità di 60 m, l'aria contenuta nei polmoni, pur avendo, ad es., un volume di 6 l, è nella stessa quantità che occuperebbe in superficie alla pressione atmosferica normale un volume di ben 42 l. Ciò vuol dire che, durante la risalita, aumentando progressivamente il volume dell'aria contenuta nei polmoni, mano a mano che ci si avvicina alla superficie è necessario espirare quantità sempre maggiori di aria: ad es., nel caso sopra considerato dovranno essere espirati durante la risalita ben 36 l di aria.

Quando ciò, per cause accidentali o per inesperienza, non venga fatto correttamente, si manifestano gli effetti della sovrapressione polmonare.

Risultano pertanto esposti a rischio di sovrapressione polmonare i soggetti che risalendo alla superficie:

a) non siano in condizione di eseguire regolari atti espiratori per chiusura volontaria o riflessa della glottide, soprattutto se si tratta di risalita troppo rapida;

b) siano affetti da broncospasmo, ostruzioni bronchiali, bronchioliti, tappi di muco, che non consentono la fuoriuscita dei gas alveolari da zone più o meno ampie del polmone;

c) si trovino esposti a una brusca erogazione di gas ad alta pressione;

d) determinino aumento della pressione nell'apparato respiratorio eseguendo la manovra di Valsalva.

In queste condizioni, l'aria fuoriuscita dagli alveoli può seguire strade diverse e dar luogo quindi a varie manifestazioni cliniche, isolate o variamente combinate tra loro.

1) Il gas si fa strada attraverso il connettivo peribronchiale causando enfisema interstiziale e poi mediastinico, con sintomi generalmente lievi e soprattutto senso di oppressione dolorosa retrosternale; di solito, dopo qualche ora si manifesta anche enfisema sottocutaneo, con gonfiore e crepitii al collo e alle fosse sopraclaveari.

2) Piuttosto raramente, per la rottura anche della pleura viscerale si verifica pneumotorace.

3) Rottura anche di piccoli vasi polmonari con penetrazione di aria nel letto venoso polmonare e quindi embolia gassosa arteriosa (EGA) a comparsa precocissima (nella risalita o nei primi minuti dopo la riemersione) con destinazione, in rari casi al circolo coronarico, quasi sempre al territorio cerebrale: la quantità di aria penetrata è solitamente notevole e quindi le manifestazioni cerebrali risultano molteplici e gravi.

Il quadro clinico inizia al termine della risalita con la sensazione di una certa resistenza respiratoria, rapidamente seguita da oppressione retrosternale penosissima, da intense cefalee, vertigini, grave malessere; in certi casi si ha il repentino instaurarsi di uno stato sincopale. A seconda dei casi, possono manifestarsi emottisi, pneumotorace, edema o enfisema polmonare acuto, nonché quadri diversi di embolia gassosa. Poiché, data anche la posizione assunta nella risalita, le bolle per lo più risalgono le carotidi e arrivano al cervello, le manifestazioni emboliche più frequenti sono emiplegie, emiparesi, alterazioni sensitive e sensoriali, che frequentemente si associano a convulsioni.

In tutti questi casi, data l'esistenza di bolle gassose nell'organismo, si rende indispensabile la ricompressione terapeutica, che va attuata quanto più precocemente possibile. Tuttavia, il trattamento può essere condotto diversamente a seconda della sintomatologia e a seconda delle quantità di gas che presumibilmente si trovano disciolte nell'organismo. Nel caso dell'embolia traumatica, anche con gravi forme neurologiche, si ottengono generalmente rapidi e notevoli miglioramenti, anche raggiungendo pressioni non elevate, e risulta poi assai efficace la somministrazione di ossigeno iperbarico. Quando, invece, si abbia motivo di sospettare la coesistenza di embolia da decompressione, o comunque uno stato di sovrassaturazione in azoto dei tessuti, il trattamento deve essere convenientemente prolungato.

Sovradistensione gastrointestinale

Naturalmente anche i gas contenuti nel tubo gastroenterico subiscono nell'immersione le variazioni di volume che già abbiamo ricordato. Quando, perciò, durante la permanenza in profondità la quantità di questi gas aumenta per abnorme produzione gassosa dovuta a dispepsia fermentativa o putrefattiva, specie se associata a ipotonia intestinale, oppure per abnorme introduzione di aria con i movimenti della deglutizione (aerofagia), durante la risalita possono aversi fenomeni di sovradistensione gastrointestinale.

Si tratta, in genere, di manifestazioni dolorose a tipo di colica con penoso senso di tensione addominale, talvolta accompagnate da disturbi respiratori o cardiaci, nausee, eruttazioni e flatulenze. Per lo più i disturbi vanno spontaneamente progressivamente attenuandosi e non costringono a far ricorso alla ricompressione terapeutica.

Effetti tossici dell'azoto iperbarico

Un altro importante fattore patogenetico, nelle immersioni a media e grande profondità, è rappresentato dall'azione tossica dell'azoto, la quale si rende responsabile di disturbi caratterizzati inizialmente da stato di euforia e apparente ebbrezza (a pressioni di 6-7 ATA), poi da stato di eccitazione, incoordinazione motoria, lentezza di riflessi (7-10 ATA) e quindi, a pressioni superiori, progressiva depressione sensoriale, stato confusionale, amnesia, fino alla narcosi e alla perdita di coscienza.

Questa sintomatologia, nota comunemente come *narcosi d'azoto* o *ebbrezza di profondità*, scompare se viene subito iniziata la risalita, ma si aggrava se viene protratta la permanenza o aumentata la profondità, esponendo il subacqueo a grave rischio di annegamento.

Il meccanismo d'azione dell'azoto è analogo a quello dell'anestesia gassosa e può essere messo in rapporto all'assorbimento delle molecole del gas inerte (così come di quelle dei gas anestetici) da parte dei lipidi delle membrane cellulari, causanti alterazioni delle loro proprietà elettriche e di permeabilità.

Generalmente, però, i disturbi che compaiono in profondità non possono essere riferiti a questi soli effetti, ma anche al concorso di altri due fattori, con importanza differente a seconda dei casi: sarebbero infatti, di volta in volta, l'iperossia (per l'eccessiva quantità di ossigeno presente nella miscela respirata) o l'aumento dell'anidride carbonica (prodotta da un aumentato lavoro muscolare e accumulata per l'ipoventilazione dovuta alla maggiore densità dell'aria) a modificare o aggravare l'azione tossica dell'azoto.

È soprattutto a causa di questi effetti che sono sconsigliabili immersioni con autorespiratore a oltre 50 m e che l'attività operativa a grandi profondità è possibile attualmente solo a condizione che vengano utilizzate miscele gassose nelle quali l'azoto sia assente, oppure presente a basse pressioni parziali, l'ossigeno si trovi a pressioni parziali ben determinate (attorno alle 0,4 ATA) e tutto il resto della miscela sia costituito da gas inerti dotati di minori effetti narcotici (v. anche: NEON).

Tuttavia, anche con l'uso di tali miscele (denominate *heliox* quelle di elio e ossigeno e *trimix* quelle contenenti anche azoto), a pressioni superiori a 30 ATA si manifesta, soprattutto quando la compressione sia stata fatta in modo relativamente veloce, la sindrome nervosa da alte pressioni (*high pressure nervous syndrome*, HPNS), caratterizzata nell'uomo da tremori, vari disturbi psichici e motori, malesseri con vertigine, nausee e vomito, alterazioni elettroencefalografiche.

Attualmente, pertanto, la ricerca è volta decisamente allo studio di metodiche che consentano l'utilizzazione di miscele respiratorie a base di idrogeno (*hydrox*), che, a fronte di una grande pericolosità per il rischio di esplosioni, risulta finora avere effetti tossici notevolmente minori.

La malattia da decompressione

Il processo, apparentemente elementare, della dissoluzione dell'azoto nei tessuti organici in condizioni di iperpressione è in realtà alla base di complessi effetti fisiopatologici e di manifestazioni morbose notevolmente polimorfe per differenti localizzazioni, gravità, evoluzioni ed esiti.

Poiché i componenti del miscuglio gassoso aria, secondo la legge di Henry, vengono assorbiti in misura proporzionale alle loro pressioni parziali, l'azoto, che rappresenta circa il 79% del volume dell'aria e possiede quindi la più elevata pressione parziale, con l'aumentare della pressione atmosferica si scioglie nel sangue e nei tessuti in misura notevole. Il sangue si satura rapidamente al suo passaggio attraverso i polmoni, data la grande superficie di contatto, e trasporta quindi l'azoto disciolto verso i vari organi. L'impregnazione in azoto dei tessuti non è immediata, ma avviene in modo graduale in rapporto alla differenza fra la pressione dell'azoto nel sangue e quella nei tessuti, alla vascolarizzazione, al flusso ematico e al coefficiente di assorbimento per l'azoto proprio dei tessuti stessi; si deve infatti tenere presente che il coefficiente di assorbimento di azoto dei lipidi è sensibilmente maggiore di quello del sangue. L'assorbimento di azoto di ogni tessuto può essere rappresentato da una curva esponenziale, che indica, cioè, un assorbimento sempre più lento mano a mano che ci si avvicina alla saturazione totale.

In seguito, quando l'organismo viene decompresso, diminuendo la pressione ambientale l'azoto sciolto in sovrappiù viene ceduto dai tessuti al sangue e quindi eliminato attraverso l'apparato respiratorio, tanto più rapidamente quanto più è elevata la tensione differenziale del gas a livello degli alveoli. L'eliminazione dell'azoto avviene secondo una progressione che può essere indicata da una curva esponenziale eguale a quella di assorbimento, rapida all'inizio e sempre più lenta in seguito.

L'eliminazione è in ogni caso relativamente lenta e si stabilisce così uno stato di soprassaturazione in azoto dei tessuti che ha un valore critico, variabile secondo i soggetti e le circostanze, indicante la maggiore variazione relativa di pressione cui si può sottoporre l'organismo senza pericolo (v. anche: AERONAUTICA MEDICINA, *sindrome da decompressione subatmosferica*).

Infatti, quando la diminuzione di pressione non viene regolata secondo particolari cautele e questo valore critico viene oltrepassato, l'azoto che si trova in eccesso nel solvente (sangue, tessuti) rispetto alla pressione ambientale, deve in qualche modo abbandonare la soluzione: per la confluenza e l'aggregazione delle molecole liberatesi si ha il processo di nucleazione o formazione di bolle.

Questo processo è facilitato o accelerato dalla preesistenza di piccoli nuclei di gas nell'organismo, ormai ben dimostrata, e dal formarsi di questi in punti dell'organismo nei quali si verifichino momenti di pressione inferiore alle zone circostanti (fenomeno della cavitazione), come, ad es., può avvenire in vari tessuti in occasione di movimenti violenti.

Quanto maggiore è lo stato di soprassaturazione, tanto maggiore è la probabilità che si abbia la formazione di bolle, e naturalmente tanto maggiore è la quantità di gas

che si libera nei tessuti. Le bolle che si formano tendono poi ad aumentare di volume, poiché in esse continuano a confluire altre molecole gassose dal tessuto circostante, fino a che quasi tutto il gas sia eliminato, quindi anche per diverse ore; quando poi ha raggiunto il suo massimo volume, la bolla permane, in genere, molto a lungo (anche molti giorni) nel tessuto, data la scarsa differenza di pressione esistente tra bolla e sangue e dati anche i fenomeni che tendono a incapsulare le bolle per effetto di aumentata coagulabilità e aggregazione piastrinica. Tendendo a scompaginare il tessuto e stirando le terminazioni sensitive, le bolle causano dolore e, comprimendo e ischemizzando il tessuto, possono comprometterne i processi vitali.

Il sangue ha un tempo di saturazione e desaturazione molto breve (data anche l'estesissima superficie di contatto alveolocapillare) cosicché si elimina molto rapidamente l'azoto in esso discioltosi e poi liberatosi. Però nel sangue si riversa anche il gas liberatosi negli altri tessuti e in parte quello delle bolle intratessutali, per semplice diffusione o per passaggio attraverso i pori endoteliali. Si ha così in tutti i casi una presenza di bolle in numero più o meno grande nel sangue venoso, dalla periferia al letto polmonare.

Poiché, generalmente, le loro dimensioni sono superiori a quelle dei capillari polmonari, le bolle si arrestano a questo livello e cedono lentamente il gas all'alveolo. Quando sono molto numerose, naturalmente, costituiscono un vero e proprio ostacolo emodinamico, che dà luogo a un quadro sintomatologico al quale è attualmente attribuita la denominazione di *choke*; questo è caratterizzato da più o meno gravi segni di insufficienza respiratoria e cuore polmonare acuto.

È certo, inoltre, che piccole bolle arrivano anche al circolo arterioso determinando fenomeni ischemici, specie in territori con arterie terminali o con scarso circolo collaterale e con conseguenze soprattutto a carico del sistema nervoso. Infatti, a seconda della localizzazione delle bolle possono manifestarsi quadri morbosi molto diversi (malattia da decompressione, MDD), riguardanti soprattutto il sistema nervoso, l'apparato locomotore, il polmone e, più raramente, la cute e il circolo linfatico.

1) Le *manifestazioni neurologiche* di gran lunga più frequenti sono quelle midollari, caratterizzate generalmente da paraparesi e da paraplegia, inizialmente flaccida, con gravi alterazioni funzionali degli sfinteri (paralisi vescicale, ritenzione urinaria, coprostasi). Assai più rare sono le localizzazioni midollari più alte, quindi con compromissione funzionale respiratoria, o circoscritte (monoparesi).

Pure rare le forme cerebrali, rappresentate da emiparesi, oppure presenti in casi molto gravi, con perdita di coscienza e localizzazioni neurologiche diverse, talora esitanti nella morte. Pure infrequenti, ma piuttosto gravi, le forme cocleari o labirintiche, in rapporto a formazione di bolle nella perilinfa o, invece, arrivo di bolle nelle piccole arterie; i disturbi sono ipoacusia, acufeni, vertigini, atassia, nausea e vomito.

2) La *manifestazione polmonare* della malattia da decompressione è spesso associata alle forme neurologiche ed è caratterizzata da tosse, senso di oppressione respiratoria o addirittura dolore urente retrosternale progressivamente ingravescente, con gravi fenomeni di insufficienza respiratoria.

3) A carico dell'*apparato locomotore* le forme acute iniziano talora immediatamente, ma per lo più entro 1 h dalla decompressione, in qualche caso dopo alcune ore ed eccezionalmente dopo più di 12 h. Il quadro clinico che occorre più frequentemente di osservare è caratterizzato da manifestazioni dolorose dei muscoli e delle articolazioni, prevalentemente localizzate agli arti: mialgie e artralgie talora precedute o accompagnantisi all'inizio a fenomeni generali caratterizzati da obnubilamento o perdita della conoscenza, collasso circolatorio, ipotonia muscolare generalizzata, cefalea, vertigini, etc.

Sono colpite, di solito, le grandi articolazioni, e più frequentemente quelle del ginocchio, dell'anca e della spalla. Il dolore insorge ora improvvisamente, ora con una certa gradualità, non di rado preceduto da formicolii e senso di prurito; raggiunge intensità notevole e, in certi casi, è terebrante, continuo, sordo; in altri, invece, è pulsante, con esacerbazioni parossistiche, seguito da periodi intervallari di remissione. In seguito la sintomatologia va attenuandosi e, dopo qualche giorno, rimangono senso di malessere, cefalea, vertigini e un dolore sordo, contusivo, che continuerà ancora parecchi giorni, alle articolazioni maggiormente colpite.

Da tenere presente che successivamente, per lo più a distanza di anni, nelle parti ossee nelle quali si erano verificati i fenomeni embolici, per lo più si realizzano alterazioni regressive, che danno luogo a forme generalmente gravi di osteoartrosi deformante.

4) A carico della *cute* possono aversi ecchimosi o macchie diverse (chiazze di angiodermite purpurea, chiazze erisipelatoidi, *rash* scarlattiniforme) e formazione di bollicine di gas nel tessuto sottocutaneo, accompagnate per lo più da intenso prurito.

5) La rara *forma linfatica* deriva, verosimilmente, dall'ostruzione dei vasi causata dalle bolle, e le sue manifestazioni comprendono dolore e gonfiore di gruppi di linfonodi e linfedema del tessuto drenato dai vasi linfatici interessati.

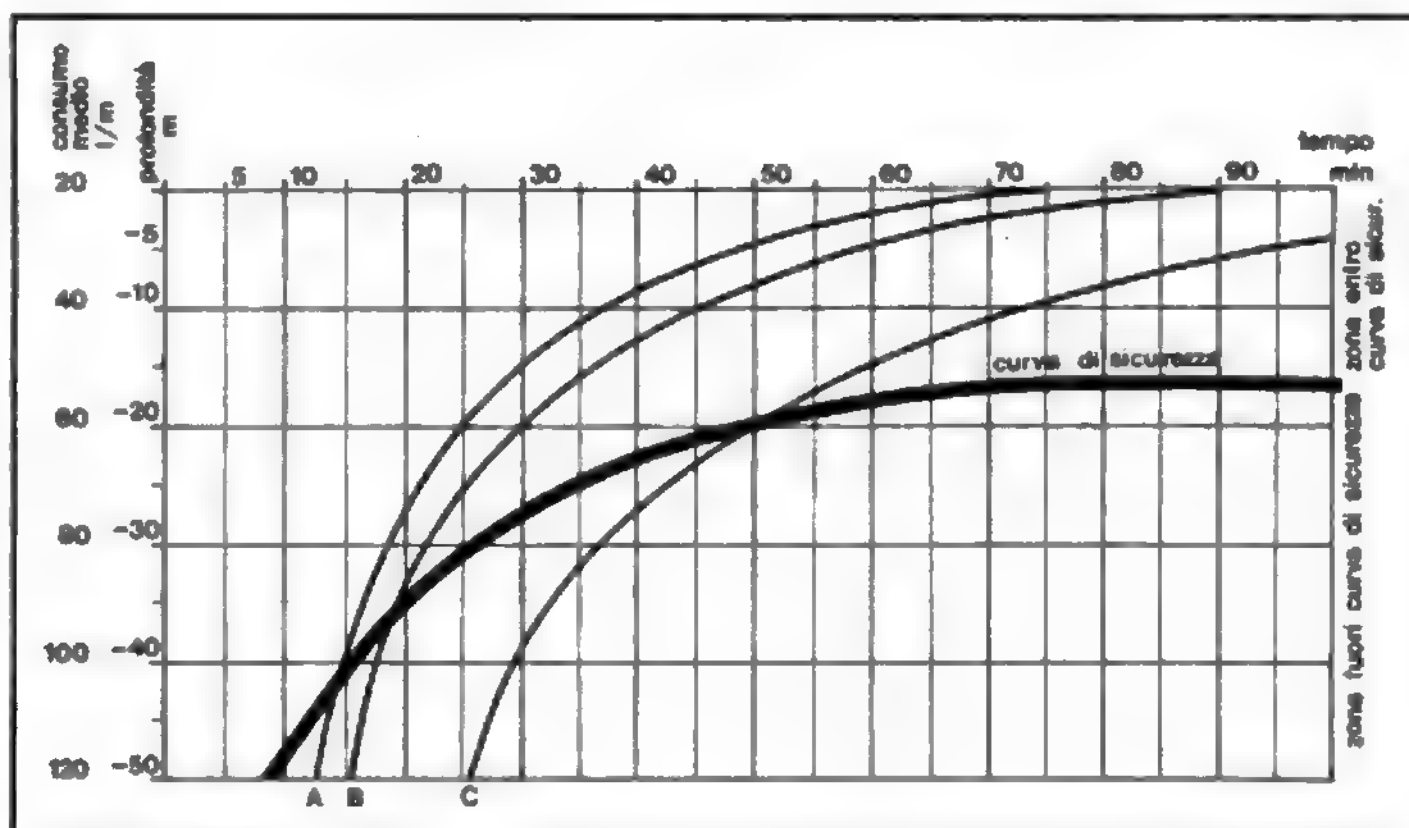
Mentre il decorso delle forme cutanee e linfatiche è di regola favorevole, quello di forme respiratorie gravi e di forme cerebrali può evolvere verso la morte e quello delle forme midollari conduce frequentemente a gravi postumi permanenti motori, sensitivi e sfinterici (paraplegia, paraparesi). Dinanzi a tali gravi prospettive assumono grande importanza le corrette norme di prevenzione.

Le norme per la risalita

L'immersione con apparecchi ad aria appare invero assai facile e possono così raggiungersi profondità anche notevoli e fermarvisi a lungo senza incontrare difficoltà di rilievo. Dinanzi, peraltro, alla pericolosità di tali immersioni, è indispensabile che la riemersione venga effettuata in modo che l'azoto, con la diminuzione di pressione, non si liberi troppo rapidamente formando bolle gassose: non deve, cioè, venir superato nell'organismo, durante la risalita, il valore critico di soprassaturazione di azoto. Va rilevato, a questo proposito, che sono stati compiuti approfonditi studi volti alla ricerca di metodiche di decompressione che offrano garanzie di maggiore sicurezza ai soggetti che abbiano soggiornato più o meno a lungo in condizioni di iperpressione.

Sensibili progressi sono stati fatti da quando, parecchi decenni addietro, Paul Bert aveva suggerito una decompressione molto lenta a velocità uniforme e da quando Haldane (1907) aveva compilato le prime tabelle indicanti precise norme per i palombari, basando i suoi calcoli sul rilievo che i palombari non incorrevano mai in manifestazioni aeroemboliche quando risalivano alla superficie direttamente dopo immersioni a −12, −13 m, per quanto lunga fosse stata la loro permanenza a quelle profondità.

Haldane aveva dedotto pertanto che, in questi casi,

Fig. 5. Curva di sicurezza: le immersioni che risultano per profondità e durata al disopra della curva di sicurezza non richiedono l'effettuazione di soste durante la risalita. Le altre curve indicano l'autonomia di diversi apparecchi autorespiratori in immersioni alle varie profondità, che evidentemente consentono immersioni fuori curva di sicurezza, cioè con necessità di effettuare soste durante la risalita. La curva A corrisponde all'autorespiratore monobombola da 10 l, carico a 150 atm; la B al monobombola da 12 l carico alla stessa pressione; la C al bibombola da 20 l, con uguale carica.

quando, cioè, la pressione assoluta esterna veniva bruscamente pressapoco dimezzata, non si verificava nei tessuti liberazione di azoto: il valore critico del coefficiente di soprassaturazione (cioè del rapporto tra la pressione di azoto nei tessuti e la pressione interna) poteva quindi essere considerato circa 2, e durante la risalita era possibile evitare fenomeni morbosi regolandosi in modo che la pressione esterna fosse sempre eguale o superiore alla metà della pressione di azoto nel tessuto più ricco di questo gas.

Con un criterio dimostratosi molto utile ai fini pratici, seppure teoricamente artificioso, Haldane aveva classificato i vari tessuti dell'organismo in sei diverse categorie, caratterizzate da periodi di emisaturazione di 5, 10, 20, 40, 75, e 120 min, e, prendendo in considerazione le prime cinque categorie e le corrispondenti curve di assorbimento ed eliminazione, aveva compilato le prime tabelle per la decompressione. Successivamente vennero svolti molti studi, che portarono a una certa evoluzione delle metodiche di decompressione e che fruttarono svariati tipi di tabelle.

In verità si possono effettuare soddisfacenti immersioni anche senza mettersi nelle condizioni di dover poi effettuare delle tappe nella risalita: infatti, come abbiamo ricordato, dopo immersioni a circa −10 m non sono da temersi manifestazioni emboliche per quanto lunga sia stata la permanenza sott'acqua. Anche dopo immersioni più profonde sarà possibile ancora la risalita diretta alla superficie, ma naturalmente, in questi casi, le immersioni dovranno essere tanto più brevi quanto maggiore ne sarà la profondità. In una rappresentazione grafica, perciò, i valori di profondità e durata di queste immersioni risultano delimitati da una linea curva, denominata «curva di sicurezza» per la risalita senza soste (fig. 5). Si raccomanda poi tassativamente di evitare immersioni oltre i 50 m di profondità, sia perché in immersione a profondità maggiori compaiono altri pericoli, sia perché i tempi di permanenza risultano assai brevi, una volta dedotti quelli impiegati nella discesa.

La tabella per il calcolo della decompressione per i subacquei che debbono affrontare immersioni di maggiore impegno, e soprattutto per coloro che nella stessa giornata dovessero immergersi più volte, elaborata dagli studiosi della U.S. Navy, è indubbiamente quella di gran lunga più diffusa e più largamente adottata, ormai da quasi 20 anni, e dimostratasi degna di grande affidamento.

Naturalmente, per poter effettuare una risalita corretta il subacqueo deve conoscere esattamente la profondità e la durata dell'immersione, perciò deve essere sempre equipaggiato con orologio e profondimetro.

Per quanto riguarda il calcolo del tempo di permanenza in profondità, va sottolineato che debbono essere considerati come trascorsi alla massima profondità raggiunta tutti i tempi impiegati a quote meno profonde. Questo è l'unico accorgimento accettabile perché possano essere adottate con tranquillità le tabelle: sarebbe infatti veramente difficile e pericoloso voler calcolare in qualche modo delle abbreviazioni.

È assai importante che la risalita a nuoto venga effettuata secondo ben precise norme, tanto più che è attualmente ben documentata, da strumenti a ultrasuoni ad effetto Doppler, la presenza di bolle nel sangue. Queste compaiono assai spesso, seppure in piccolo numero, anche dopo immersioni entro la curva di sicurezza (bolle silenti): poiché si è però constatato che sono sensibilmente più numerose quando la risalità viene effettuata alla velocità di 18 m/min, anziché a quella di 10 m, appare particolarmente raccomandabile che dopo tutte le immersioni venga rispettata quest'ultima velocità di risalita.

Quando il tempo impiegato nella risalita sia stato più breve, è necessario che il sommozzatore faccia una sosta 3 m al di sotto della prima fermata prevista dalla tabella per un tempo uguale alla differenza fra il tempo stabilito dalle tabelle e il tempo impiegato. Quando, invece, la risalita sia avvenuta più lentamente, si deve tener conto del tempo di risalita, sommarlo al tempo impiegato nella discesa e a quello di permanenza sul fondo e considerare tutto questo periodo complessivo come trascorso alla massima profondità, al fine della programmazione della decompressione.

Ciò, ovviamente, non è più necessario quando il rallentamento viene effettuato negli ultimi metri della risalita: in questo caso, infatti, si può addirittura ritenere che delle soste più lunghe siano utili ai fini di una maggiore deazotazione prima della riemersione. In pratica, ad es., si può grossolanamente calcolare che, dopo un'immersione profonda, il subacqueo possa permanere a pochi metri dalla superficie (per es., per completare la sua immersione fino all'esaurimento delle bombole) senza che l'ulteriore assorbimento di azoto raggiunga livelli pericolosi.

Le tabelle sono di consultazione assai facile; la tab. II presenta quella parte che riguarda immersioni accessibili a subacquei non professionisti e possibili in base all'auto-

TAB. II. CALCOLO DEI TEMPI DELLA DECOMPRESSIONE

Profondità in metri	Durata della immersione (in min)	Tempo di risalita alla prima sosta (in min)	Tempo di sosta a 6 metri	Tempo di sosta a 3 metri	Durata totale della emersione (in min)	Gruppo di appartenenza
12	200			0	0,7	N
	210	0,5		2	2,5	N
15	100			0	0,8	L
	110	0,7		3	3,7	L
	120	0,7		5	5,7	M
	140	0,7		10	10,7	M
18	60			0	1,0	J
	70	0,8		2	2,8	K
	80	0,8		7	7,8	L
	100	0,8		14	14,8	M
21	50			0	1,2	K
	60	1,0		8	9,0	K
	70	1,0		14	15,0	L
	80	1,0		18	19,0	M
24	40			0	1,3	I
	50	1,2		10	11,2	K
	60	1,2		17	18,2	L
	70	1,2		23	24,2	M
27	30			0	1,5	H
	40	1,3		7	8,3	J
	50	1,3		18	19,3	L
	60	1,3		25	26,3	M
30	25			0	1,7	H
	30	1,5		3	4,5	I
	40	1,5		15	16,5	K
	50	1,3	2	24	27,3	L
33	20			0	1,8	G
	25	1,7		3	4,7	H
	30	1,7		7	8,7	J
	40	1,5	2	21	24,5	L
36	15			0	2,0	F
	20	1,8		2	3,8	H
	25	1,8		6	7,8	I
	30	1,8		14	15,8	J
39	10			0	2,2	E
	15	2,0		1	3,0	F
	20	2,0		4	6,0	H
	25	2,0		10	12,0	J
42	10			0	2,3	E
	15	2,2		2	4,2	G
	20	2,2		6	8,2	I
	25	2,0	2	14	18,0	J
45	5			0	2,5	C
	10	2,3		1	3,3	E
	15	2,3		3	5,3	G
	20	2,2	2	7	11,2	H
48	5			0	2,7	D
	10	2,5		1	3,5	F
	15	2,3	1	4	7,3	H
	20	2,3	3	11	16,3	J
51	5			0	2,8	D
	10	2,7		2	4,7	F
	15	2,5	2	5	9,5	H
	20	2,5	4	15	21,5	J
54	5			0	3,0	D
	10	2,8		3	5,8	F
	15	2,7	3	6	11,7	I
57	5			0	3,2	D
	10	2,8	1	3	6,8	G
	15	2,8	4	7	13,8	I

L'attribuzione del «gruppo di appartenenza», in questa e nella successiva tabella, è stata fatta dai vari AA. con gli stessi criteri usati per la costruzione delle tabelle, che tengono conto della durata, della profondità e delle modalità di risalita della prima immersione. Le differenti quantità di azoto rimaste nell'organismo in funzione dei 3 parametri sono indicate convenzionalmente con le lettere dell'alfabeto dalla A alla N.

Digitized by Google

nomia di un normale bibombola. Tengono conto dei tempi di risalita e indicano le eventuali tappe a 3 e 6 m, e quindi i tempi totali di decompressione.

Indicano, inoltre, un altro elemento del quale oggi non è possibile non tenere conto: si tratta dei dati necessari per il calcolo della decompressione nelle cosiddette «immersioni successive» (tab. III). Piuttosto frequentemente, infatti, vengono effettuate in una stessa giornata più immersioni e naturalmente va tenuto presente che, al termine di una prima immersione, l'organismo, anche quando non è incorso in alcun disturbo, non si è ancora liberato completamente dell'azoto assorbito in iperpressione (la completa deazotazione può avvenire solo a distanza di parecchie ore, in genere quasi 6 h dopo le comuni immersioni).

Perciò, nella decompressione da programmare per l'immersione successiva si deve tenere conto dell'azoto disciolto durante la stessa e inoltre dell'azoto che era ancora presente nell'organismo al momento della reimmersione. I dati da utilizzare nel calcolo sono pertanto l'indicazione dell'azoto residuo alla fine della prima immersione (precisata con una lettera dell'alfabeto dell'ultima colonna a destra della tab. II) ed il tempo trascorso tra la prima e la seconda immersione (dal momento che con il passare del tempo l'azoto residuato nell'organismo poco a poco si libera e viene eliminato).

Con questi dati si possono trovare in una ulteriore tabella le altre preziose indicazioni: infatti, partendo dalla lettera relativa alla precedente immersione, che ora troviamo sulla sinistra della tab. III, e cercando sulla stessa linea il tempo trascorso tra le due immersioni, è sufficiente discendere in verticale alla profondità che si intende raggiungere nell'immersione successiva per ottenere una precisa indicazione numerica. Si tratta del tempo che si deve far finta di aver passato in più sul fondo, maggiorandone la durata della seconda immersione, ai fini di poter programmare una corretta decompressione successiva, naturalmente servendosi ancora delle indicazioni della precedente tab. II.

Per esempio, dopo una prima immersione a 30 m per 30 min e una risalita corretta secondo la tab. II, residua nell'organismo una quantità di N_2 indicata convenzionalmente con la lettera L. Se il soggetto si immerge nuovamente dopo 2,15 h (tab. III) e scende alla profondità di 36 m, oltre alla effettiva permanenza in profondità dovrà aggiungere 15 min per calcolare la risalita. Quindi, ad una reale permanenza di 15 min ne andranno sommati 15 ed egli dovrà fare una sosta di 14 min a 3 m.

I vari perfezionamenti tecnici dei nuovi apparecchi respiratori ad aria, che permettono attualmente lunghe autonomie, e d'altra parte la necessità di raggiungere sempre maggiori profondità e di permanervi più a lungo, fanno ormai frequentemente superare ai subacquei i limiti di sicurezza per la risalita diretta alla superficie e li costringono a osservare soste diverse e più o meno prolungate.

È questa una fase dell'immersione che spesso, in pratica, è assai problematica anche per il subacqueo più prudente ed esperto. Infatti, oltre ai casi nei quali inconvenienti tecnici o l'esaurimento delle riserve di aria costringono il nuotatore a una rapida risalita, frequentemente fattori diversi impediscono l'osservanza delle soste prescritte: ricordiamo, in particolare, le difficoltà di rimane-

TAB. III. CALCOLO DEI TEMPI DI PERMANENZA A DIVERSE PROFONDITÀ NEI VARI GRUPPI DI APPARTENENZA IN CASO DI IMMERSIONI SUCCESSIVE

Tempo (in ore) intercorso fra la prima immersione e quella successiva

Gruppo di appartenenza															
N	0,10	0,24	0,39	0,54	1,11	1,30	1,53	2,18	2,47	3,22	4,04	5,03	6,32	9,43	12,0
M		0,10	0,25	0,42	0,59	1,18	1,39	2,05	2,34	3,08	3,52	4,49	6,18	9,28	12,0
L			0,10	0,26	0,45	1,04	1,25	1,49	2,19	2,53	3,36	4,35	6,02	9,12	12,0
K				0,10	0,28	0,49	1,11	1,35	2,03	2,38	3,21	4,19	5,48	8,58	12,0
J					0,10	0,31	0,54	1,19	1,47	2,20	3,04	4,02	5,40	8,40	12,0
I						0,10	0,33	0,59	1,29	2,02	2,44	3,43	5,12	8,21	12,0
H							0,10	0,36	1,06	1,41	2,23	3,20	4,49	7,59	12,0
G								0,10	0,40	1,15	1,59	2,58	4,25	7,35	12,0
E									0,10	0,45	1,29	2,28	3,57	7,05	12,0
E										0,10	0,54	1,57	3,22	6,32	12,0
D											0,10	1,09	2,38	5,48	12,0
C												0,10	1,39	2,49	12,0
B													0,10	2,10	12,0
A														0,10	12,0

Tempo di permanenza (in min) da aggiungere a quello effettivo

Profondità raggiunta nella immersione successiva (metri)														
12	213	187	161	138	116	101	87	73	61	49	37	25	17	7
15	142	124	111	99	87	76	66	56	47	38	29	21	13	6
18	107	97	88	79	70	61	52	44	36	30	24	17	11	5
21	87	80	72	64	57	50	43	37	31	26	20	15	9	4
24	73	68	61	54	48	43	38	32	28	23	18	13	8	4
27	64	58	53	47	43	38	33	29	24	20	16	11	7	3
30	57	52	48	43	37	34	30	26	22	18	14	10	7	3
33	51	47	42	38	34	31	27	24	20	16	13	10	6	3
36	46	43	39	35	32	28	25	21	18	15	12	9	6	3
39	40	38	35	31	28	25	22	19	16	13	11	8	6	3
42	38	35	32	29	26	23	20	18	15	12	10	7	5	2
45	35	32	30	27	24	22	19	17	14	12	9	7	5	2
48	33	31	28	26	23	20	18	16	13	11	9	6	4	2
51	31	29	26	24	22	19	17	15	13	10	8	6	4	2
54	29	27	25	22	20	18	16	14	12	10	8	6	4	2
57	28	26	24	21	19	17	15	13	11	10	8	6	4	2

Digitized by Google

re, talvolta per molti minuti, alle profondità indicate (per lo più a 6 o 3 m), specialmente in caso di mare agitato e torbido, di risalire in punti distanti dal natante di appoggio, etc.

Appare pertanto evidente che, mentre da un lato è necessario cercare di rendere sempre più completa l'eliminazione dell'azoto, d'altro canto in molti casi sarebbe assai importante poter abbreviare i tempi di decompressione.

Nel campo delle immersioni con il respiratore ad aria ci sembra particolarmente raccomandabile il passaggio alla respirazione di ossigeno puro durante la risalita alla superficie. Con questo sistema, infatti, si potrà ottenere in pochi minuti una caduta della tensione parziale dell'azoto nel sangue e poi una più rapida eliminazione dell'azoto dai tessuti: ciò permette di abbreviare le soste durante la risalita e soprattutto, grazie a una più completa deazotazione, si renderà più sicura la decompressione.

La cura dell'embolia gassosa

Le diverse manifestazioni cliniche delle baropatie, che spesso rivestono carattere di notevole gravità per l'intensità della sintomatologia dolorosa o per la compromissione delle strutture nervose e sensoriali, trovano, come è noto, la loro terapia di elezione nella cosiddetta ricompressione terapeutica. I vari disturbi, mentre sono scarsamente influenzati dalle diverse terapie medicamentose sintomatiche e sono solitamente assai persistenti, possono trovare invece immediato e definitivo miglioramento con questo metodo di cura.

Una pronta ricompressione, diminuendo in un primo tempo il volume delle bollicine di azoto e favorendone poi la nuova dissoluzione nel sangue, ristabilisce la circolazione nei territori colpiti; successivamente, in una decompressione condotta con estrema cautela, sarà resa possibile l'eliminazione del gas senza che più si verifichino disturbi. Sono state ottenute, infatti, percentuali assai elevate di risultati positivi, per lo più assai prossime alla totalità dei casi trattati.

La ricompressione terapeutica (attraverso *camere iperbariche*), per essere veramente corretta ed efficace può essere eseguita soltanto nei moderni grandi impianti di ricompressione, rispondenti a particolari requisiti e forniti di attrezzature molto perfezionate, tali da permettere un controllo e un'assistenza adeguata della vittima (v. IPERBARICA TERAPIA). Di estrema importanza, inoltre, è che questi impianti siano sistemati presso istituti clinici specializzati, ove operino specialisti particolarmente preparati in questo campo e dove si possa disporre di tutti quei mezzi di pronto soccorso, di accertamento diagnostico e di cura che si possono rendere necessari durante il trattamento.

Va tenuto presente che si verificano, in alcuni casi, a seguito dell'embolia gassosa, svariate alterazioni umorali, circolatorie (shock), da embolia grassosa, da ipercoagulabilità, etc., che rendono necessarie, oltre alla ricompressione, anche altre cure ben diverse, come, ad es., infusioni venose di particolari soluzioni (quali soluzioni macromolecolari *anti-sludge*, tipo rheomacrodex, destrano, etc.), di anticoagulanti (eparina) e, secondo alcuni, di cortisonici.

Per quanto riguarda la terapia ricompressiva, continuano a essere seguite in prevalenza le indicazioni delle tavole preparate da Van der Aue. In verità, in questi ultimi tempi è notevolmente aumentato l'interesse per l'impiego dell'ossigenoterapia anche in misura maggiore di quanto indicato in tali tavole, in considerazione del fatto che la pressione riduce il volume delle bolle, ma aumenta l'accumulo di azoto nelle bolle stesse e nei tessuti, mentre l'ossigeno determina una deazotazione e contemporaneamente cura gli effetti ipossici dell'embolia. Per tali ragioni sono entrate nell'uso comune le tavole preparate da Goodman, che prevedono la ricompressione solo fino a 2,8 ATA e il trattamento quasi esclusivamente con ossigeno.

In realtà, tale metodo può risultare efficace in caso di disturbi lievi e soprattutto di immersioni a profondità modeste, mentre, nella maggior parte dei casi, si è potuto constatare che è indispensabile un maggior aumento della pressione e che, tutt'al più, il trattamento tipo Goodman può essere adottato come completamento di quello secondo Van der Aue. Anzi, in vari casi è stato possibile dimostrare che, mentre non era stata ancora raggiunta la quota di sollievo alle massime pressioni consigliate da queste ultime tabelle (tabb. II e III), era possibile vedere scomparire completamente la sintomatologia neurologica raggiungendo pressioni leggermente superiori.

Per questi motivi, nei casi gravi un corretto trattamento risulta possibile solo in centri specializzati e attrezzati e deve essere deciso di volta in volta a seconda delle diverse caratteristiche della sintomatologia e seguito da personale medico particolarmente esperto.

L'obiezione che il raggiungere questi istituti possa rappresentare un dannoso ritardo dell'inizio del trattamento, non trova invero conferma nella pratica: infatti, salvo che in rari casi di estrema gravità, il tempo impiegato per raggiungere, con i rapidi automezzi di soccorso, istituti clinici anche relativamente lontani, non pregiudica poi il risultato della terapia ricompressiva.

Per contro, bisogna ricordare che spesso il trattamento deve essere prolungato per molte ore, e allora l'infortunato deve godere di una certa comodità e necessita, nel frattempo, di continua assistenza, di particolari esami diagnostici (ECG, sfigmomanometria, etc.) e di cure mediche diverse. Addirittura indispensabili sono queste misure quando si presentano forme gravi, interessanti il sistema nervoso, e specialmente quando la vittima è in stato di incoscienza. Talora si impone, già durante la decompressione, l'intervento di medici specialisti, quali traumatologi e otorinolaringoiatri.

Data poi la possibilità che, dopo il trattamento, si verifichino riprese più o meno complete della sintomatologia e che si manifestino sequele diverse, sarebbe veramente sconsigliabile un troppo precoce allontanamento del paziente dal posto di cura. Anzi, i migliori risultati terapeutici, con un più completo e anche più rapido ristabilimento dell'infortunato, si ottengono avendo la possibilità di sottoporlo, nelle ore e nei giorni immediatamente successivi alla decompressione, a opportune terapie medicamentose e fisiche (termoterapia, marconiterapia, etc.).

È pertanto della massima importanza che i subacquei che compiono immersioni profonde e prolungate sappiano dove si trova il più vicino impianto per la ricompressione terapeutica, in modo che, in caso di comparsa di manifestazioni morbose di natura disbarica, l'infortunato possa esservi avviato nel più breve tempo possibile.

Bibliografia

Åstrand P. O., *J. Appl. Physiol.*, 1960, **15**, 220.
Begin R., Epstein M. A., *J. Appl. Physiol.*, 1976, [illegible], 293.
Bennet P. B., Elliot D. H., *The Physiology and Medicine of Diving and Compressed Air Work*, 1975, 2 ed., Ballière Tindall, London.
Cerretelli P., di Prampero P. E., *Sport, ambiente e limite umano*, 1985, Mondadori, Milano.
Corriol J. H., *Physiologie et physiopathologie de la plongée*, 1965, Masson, Paris.
Craig A. B., *Respir. Physiol.*, 1968, 5, 14.
Data P. G., *Medicina subacquea ed iperbarica*, 1984, Ed. Studio, Chieti.

Evans A., Barnard E. E., Walder D., *Aerospace Med.*, 1972, **43**, 1095.
Fati S., *L'uomo negli ambienti straordinari*, 1984, Curto, Napoli.
Ficini M., *Med. Sub. Iperb.*, 1979, **5**, 1.
Ficini M. *et al.*, *Med. Sub. Iperb.*, 1983, **3**, 125.
Fontanesi S., *Ann. Med. Navale*, 1977, **82**, 4.
Fructus X., Sciarli R., *La plongée*, 1980, Maritimes, Marseille.
Fructus X., *Etat actuel de la médecine subaquatique et hyperbare en France*, in *Stato attuale della medicina subacquea ed iperbarica*, 1984, Ammin. Prov. Teramo, Teramo.
Harris J. D., *Hearing Loss in Decompression. Underwater Physiology*, 1971, Lambersten, Bethesda.
Hong S. H., *J. Appl. Physiol.*, 1971, **30**, 540.
Lamphier E. H., Rahn H., *J. Appl. Physiol.*, 1973, **3**, 471.
Marcante D., *Una manovra di compensazione che sostituisce quella di Valsalva*, 1956, ed. C.I.R.S., Genova.
Marcante D., Odaglia G., *Scendete sott'acqua con me*, 1976, La Kalesa, Roma.
Odaglia G., *Lavoro e Medicina*, 1956, **5**, 78.
Odaglia G., *Med. Sport.*, 1958, **12**, 519.
Pallotta R., *La medicina subacquea ed iperbarica*, 1984, Curto, Napoli.
Rennie D. W., di Prampero P., Cerretelli P., *Med. Sport.*, 1971, **24**, 223.
Ricci G. C., *Med. Sport*, 1970, **23**, 185.
Schaefer K. E., *Science*, 1968, **11**, 1020.
Van der Aue O. E., Duffner C. F., Behnke A. R., *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1947, **29**, 359.
Viotti G., *La decompressione*, 1976, La Kalesa, Roma.
Workman R. D., Goodman M. W., *USN Exp. Div. Unit. Rep.*, 1965, **11**, 5.
Zannini D., Odaglia G., *Lavoro e Medicina*, 1964, **18**, 41.
Zannini D., Odaglia G., *Terapia e prevenzione delle baropatie nelle attività subacquee*, in *Relaz. 27° Congr. Naz. Medicina del Lavoro*, Napoli, 1965.
Zannini D., Odaglia G., Sperati G., *Auditory Changes in Professional Divers*, in *Underwater Physiology*, 1976, Lambersten, Bethesda.

GIORGIO ODAGLIA

SUBFRENICO ASCESSO

F. *abcès sous-phrénique*. - I. *subphrenic abscess*. - T. *subphrenischer Abszess*. - S. *absceso subfrénico*.

SOMMARIO

Definizione

S'intende per *ascesso subfrenico* un'infezione localizzata negli spazi peritoneali (e raramente extraperitoneali, per cui *a. s.* non è sinonimo di *peritonite circoscritta*) situati in un'area della cavità addominale, la regione subfrenica, limitata in alto dal diaframma e in basso dal mesocolon trasverso. Quest'area è ulteriormente suddivisa dal fegato e dai suoi legamenti.

Classificazione e anatomia patologica

Per una più dettagliata trattazione dell'anatomia della regione, V. PERITONEO E MESENTERE; PERITONITI.

Numerose classificazioni degli spazi sottodiaframmatici sono state proposte; le più note sono quella di Barnard (1908) e di Mitchell (1940). Faremo riferimento alla più recente classificazione di Harley (1955; 1980). Il fondamentale concetto anatomico di questa classificazione è quello che il fegato non è sospeso in alto mediante il legamento coronario alla superficie inferiore del diaframma, ma è invece aderente, per l'intermezzo del legamento coronario stesso e dell'«area nuda», piuttosto alla parete posteriore dell'addome, donde originano i fasci del diaframma. Non esistono così, secondo Harley, 2 spazi subfrenici destri, uno anteriore e l'altro posteriore, come vogliono gli anatomici classici, ma uno spazio sovraepatico destro unico (figg. 1 e 2). Più precisamente, secondo la classificazione di Harley esistono 2 spazi peritoneali a destra e 3 a sinistra, uno spazio extraperitoneale a destra e uno a sinistra (tab. I).

1) Lo *spazio sovraepatico destro* è situato tra il diaframma e il lobo destro del fegato ed è separato dal corrispondente sinistro a opera del legamento falciforme.

2) Lo *spazio infraepatico destro* è limitato in alto e in avanti dalla faccia inferiore del lobo destro del fegato e dalla cistifellea

Fig. 1. Sezione sagittale dell'addome, a destra del piano mediano che mostra gli spazi sovraepatico e infraepatico di destra. 1) Spazio sovraepatico destro; 2) spazio infraepatico destro con 2') recesso postepatico; 3) fegato; 4) surrene destro; 5) rene destro; 6) duodeno; 7) colon trasverso. (*Da Harley H. R. S., Thorax, 1949, 4, 1, modificata e ridisegnata*).

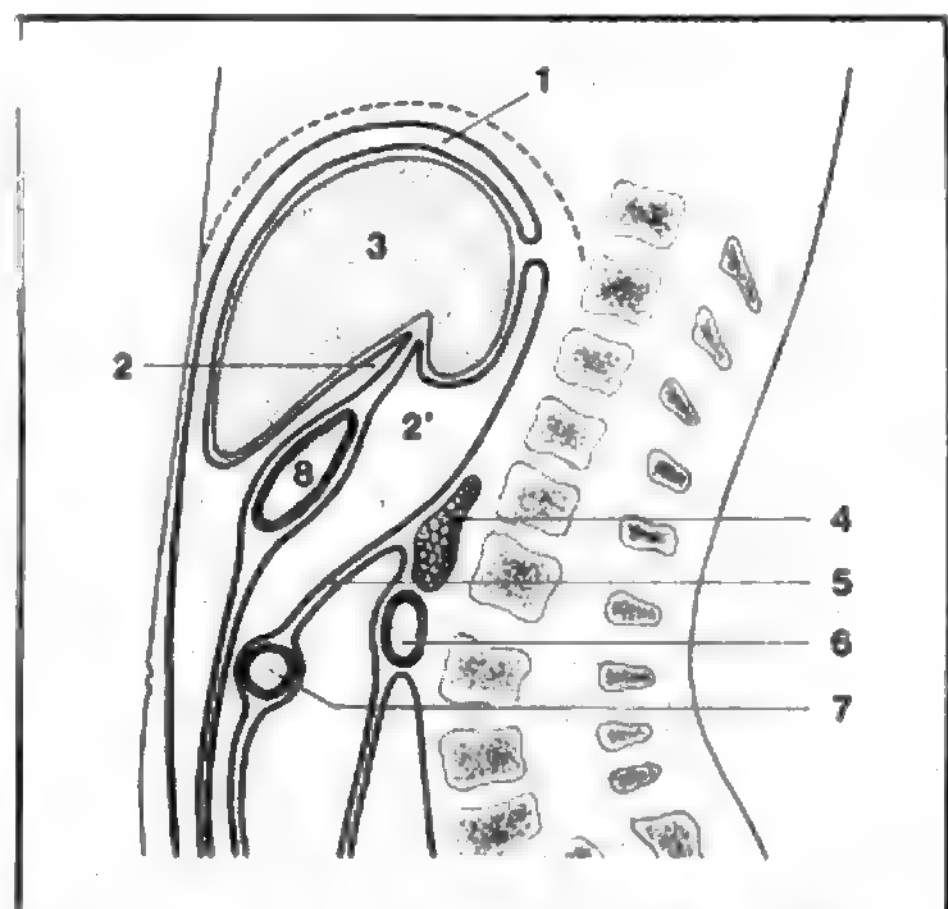
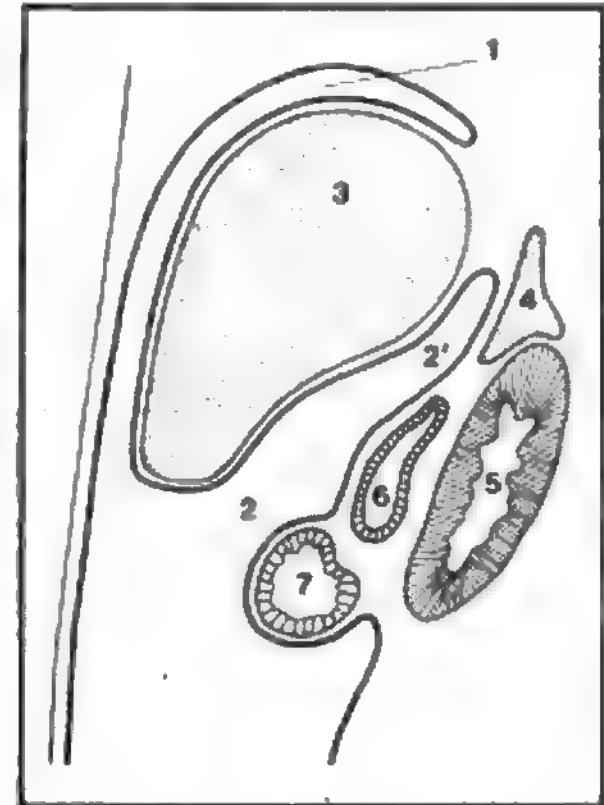



Fig. 2. Sezione sagittale dell'addome a sinistra del piano mediano che mostra lo spazio sovraepatico sinistro e gli spazi infraepatici, anteriore e posteriore, di sinistra. 1) Spazio sovraepatico sinistro; 2) spazio infraepatico sinistro anteriore; 2') spazio infraepatico sinistro posteriore o retrocavità degli epiploon; 3) fegato; 4) pancreas; 5) mesocolon trasverso; 6) duodeno; 7) colon trasverso; 8) stomaco. (*Da Harley H. R. S., Thorax, 1949, 4, 1, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEGLI SPAZI SOTTODIAFRAMMATICI SECONDO HARLEY

A destra	A sinistra
1) Spazio sovraepatico 2) Spazio infraepatico 3) Spazio extraperitoneale	4) Spazio sovraepatico 5) Spazio infraepatico anteriore 6) Spazio infraepatico posteriore 7) Spazio extraperitoneale

e indietro e in basso dalle seguenti strutture: surrene destro e polo superiore del rene destro, 2ª porzione del duodeno e adiacente testa del pancreas, metà destra del colon traverso e suo mesocolon.

Questo spazio è detto anche tasca o fossa di Morison (1894).

3) Lo *spazio sovraepatico sinistro* è situato tra il diaframma da una parte, il lobo sinistro del fegato e la faccia diaframmatica della milza dall'altra. Esso è in continuazione con:

4) Lo *spazio infraepatico sinistro anteriore* interposto tra fegato, milza, fondo dello stomaco e mesocolon traverso.

5) Lo *spazio infraepatico sinistro posteriore* è la retrocavità degli epiploon.

6) Lo *spazio extraperitoneale destro* corrisponde all'area nuda del fegato (*pars adfixa hepatis*) ed è delimitato dai due foglietti del legamento coronario e dal legamento triangolare destro.

7) Lo *spazio extraperitoneale sinistro*, mal definito, è formato dai connettivi che circondano il polo superiore del rene sinistro, il surrene sinistro, la coda del pancreas e la flessura splenica del colon.

Tutti gli spazi comunicano fra di loro e ciò spiega la diffusione dell'infezione da uno spazio all'altro; l'infraepatico sinistro posteriore (retrocavità o *bursa omentalis*) comunica unicamente con lo spazio infraepatico destro per mezzo del forame di Winslow.

Nella grande maggioranza dei casi la parola *ascesso* è appropriata, definendo una raccolta purulenta o sieropurulenta o biliare, ma l'infezione probabilmente inizia come una cellulite subfrenica (che alcuni chiamano col termine improprio di *subfrenite*) che non contiene pus. Soltanto nel 30% dei casi la cellulite sottodiaframmatica progredirebbe ad a. s. (Altemeier, 1973).

L'infiammazione del diaframma adiacente e della pleura basale si traduce comunemente in un versamento pleurico sieroso che può, a sua volta, diventare purulento.

L'a. s. non drenato può rompersi nella cavità pleurica inducendo l'empiema e/o provocando una fistola bronchiale. Più raramente può aprirsi nella grande cavità peritoneale o diffondere nel contesto della parete dell'addome.

Batteriologia

Come tutte le peritoniti, gli a. s. sono sostenuti da flora polimicrobica con prevalenza di anaerobi (70% secondo Altemeier, 1973). Wang e Wilson ritrovarono gli anaerobi in tutti i 24 pazienti della loro serie con predominanza di *Bacteroides fragilis* (83%); clostridi e cocchi anaerobi nel 50%, fusobatteri nel 38% ed eubatteri nell'8%. Gli aerobi coltivati, sempre secondo i suddetti AA., erano: *Escherichia coli* (96%), streptococchi (67%), *Proteus* (38%), *Klebsiella* (21%), stafilococchi e *Pseudomonas* (8%) (v. anche: PERITONITI).

Etiopatogenesi

Nella stragrande maggioranza dei casi, l'a. s. è la conseguenza di un'infezione endoaddominale, essendo eccezionali le raccolte sottodiaframmatiche successive a sepsi pleuropolmonare o scheletrica (osteomieliti vertebrali o costali). Ogni flogosi addominale può portare a un a. s., ma più spesso sono in causa l'appendicite acuta gangrenosa e/o perforata, l'ulcera peptica perforata, la perforazione di tumori gastrointestinali, la colecistite acuta, la pancreatite acuta, i traumi addominali, più di rado la malattia diverticolare del colon con perforazione manifesta o occulta e gli ascessi della milza.

Nell'era preantibiotica circa 1/3 degli a. s. seguiva l'appendicite acuta, 1/3 la perforazione gastroduodenale e circa il 13% le condizioni infiammatorie più gravi dell'albero biliare. Nella pratica chirurgica moderna l'a. s. segue soprattutto una peritonite postoperatoria.

Secondo Harley (1980) le localizzazioni destre corrispondono al 64,4%, le sinistre al 28,3%; nel 5,9% l'a. s. è bilaterale. Sempre secondo l'ampia casistica di questo A., negli a. s. interessanti un solo spazio, questo era il sovraepatico destro nel 57,5%, il sovraepatico sinistro nel 22,2%, l'infraepatico destro nel 12,4%, l'infraepatico sinistro anteriore nel 5,8% e quello posteriore nell'1,9%. Nel 91,9% gli a. s. erano intraperitoneali; nel 5,8% erano ascessi degli spazi extraperitoneali e nell'1,4% erano misti. La causa più frequente dell'ascesso dello spazio extraperitoneale destro era l'ascesso epatico.

Nell'età pediatrica le cause più frequenti di a. s. sono, ancora, l'appendicite e l'appendicectomia; una causa più rara le peritoniti primitive, specialmente streptococciche, nel periodo postoperatorio.

L'appendicectomia e l'appendicite acuta flemmonosa, gangrenosa e/o perforata provocano più spesso un a. s. degli spazi di destra; la chirurgia delle vie biliari è complicata occasionalmente da un a. s. infraepatico destro. Infatti, la raccolta ematico-sieroso-biliare nella tasca di Morison è la più comune delle complicazioni maggiori delle operazioni sull'albero biliare osservandosi, secondo Thorbjarnarson e Glenn (1964), nel 5,5% di tutti gli operati anche se solo in una minoranza di questi si sviluppa un a. s.

La pancreatite acuta o, più raramente, una perforazione peptica o neoplastica della faccia posteriore dello stomaco, possono produrre una raccolta nello spazio infraepatico sinistro posteriore.

In linea generale le localizzazioni sinistre sono più di sovente di origine postoperatoria e la ragione per cui la frequenza maggiore delle localizzazioni destre va diminuendo a favore di quelle sinistre è proprio quella che, mentre aumentano gli a. s. conseguenti a interventi chirurgici, è diminuito il numero dei casi di appendicite acuta perforata (Patterson, 1977). Si è però visto che questa inversione di tendenza non riguarda gli a. s. pediatrici, la cui causa più comune è sempre l'appendicite acuta perforata o le peritoniti primitive, e la cui prognosi rimane molto riservata (Mackenzie *et al.*, 1975).

Sintomatologia

Un'infezione sottodiaframmatica può insorgere 2-3 giorni dopo una peritonite diffusa o può essere ritardata di parecchie settimane dopo l'episodio iniziale. L'antibioticoterapia precoce e profilattica ha reso più raro l'a. s. ma non l'ha eliminato, anzi ha fatto ancor più insidiosi il già subdolo esordio e l'evoluzione di questa condizione morbosa.

Il quadro clinico di un a. s. consiste in sintomi generali e segni clinici locali. I primi non sono che le manifestazioni di una condizione settica progressiva: malessere, anoressia, nausea, perdita rapida di peso, febbre di tipo continuo-remittente o intermittente, brividi, sudorazioni profuse, iperleucocitosi, oliguria, anuria, anemia da le-

sione tossica del midollo osseo. Questa sintomatologia generale può progredire fino alla cachessia senza che compaiano segni di localizzazione (Dunphy e Botsford, 1958) cosicché si crede che il paziente sia affetto da una neoplasia occulta a rapida evoluzione.

Spesso il dolore è assente; se c'è può essere soltanto una profonda, ottusa, indefinita sofferenza risentita nei quadranti superiori dell'addome e/o alla base del torace.

Il dolore inspiratorio avvertito al moncone della spalla omolaterale alla lesione, cioè il dolore riflesso da irritazione del diaframma (dolore frenico), e il singhiozzo sono così rari da essere di poco aiuto.

La palpazione accurata e la percussione possono far rilevare zone di dolorabilità e/o di edema circoscritto della parete, raramente una massa evidente, e questi reperti possono servire a localizzare la raccolta. Essi saranno più frequentemente ritrovati sotto l'arco costale, negli spazi intercostali VI-X negli a. s. sovraepatici destri a sede più anteriore; negli spazi intercostali IX-XI posteriormente e al fianco destro negli a. s. sovraepatici destri localizzati più indietro. È raro che il fegato venga a debordare dall'arcata costale perché la dislocazione verso il basso di quest'organo, che ci si aspetterebbe, data l'interposizione della raccolta, è annullata dalla risalita dell'emidiaframma paretico e/o dalla fissazione flogistica.

Nell'a. s. infraepatico destro i segni suddetti vanno ricercati sotto l'arcata costale destra e sono questi i casi in cui è più probabile palpare una tumefazione evidente; nell'a. s. sovraepatico sinistro, sotto l'arcata costale sinistra e dal VI al X spazio intercostale anterolateralmente; nell'a. s. infraepatico sinistro anteriore, all'ipocondrio sinistro e all'epigastrio; nell'a. s. infraepatico sinistro posteriore, sulla XII costa e al fianco dello stesso lato.

Dei numerosi punti dolorabili elencati nella trattatistica classica ricordiamo i 3 punti di Vegni: 1) all'apice della XII costola; 2) all'intersezione dell'XI spazio con la massa sacrospinale; 3) al collo, tra i due capi dello sternocleidomastoideo (punto frenico).

Più importante di questi dettagli semeiologici è il vivo dolore provocato con l'improvvisa forte compressione anteroposteriore o laterale delle ultime costole.

Alcuni segni molto incostanti dipendono dalla contrazione riflessa del muscolo dei lombi: decubito preferito supino e laterale a gambe flesse, scoliosi convessa verso il lato affetto, difficoltà della deambulazione; oppure dalla diminuzione della forza contrattile dell'emidiaframma sollevato, come l'aumento dell'angolo costovertebrale con allontanamento dell'arcata costale dalla linea mediana (segno di Hoover).

La presenza di liquido libero nella pleura si traduce in tutta una serie di segni che sono quelli della semeiotica della pleurite (v. PLEURITI). Il classico segno percussorio delle 4 zone alternate dal basso in alto (ottusità epatica, sonorità dovuta al gas subfrenico, ottusità da versamento pleurico e risonanza del polmone sovrastante) è così eccezionale che probabilmente non sarà mai incontrato in tutta la vita di un medico (Adams).

Specialmente negli ascessi di sinistra non è raro che per molti giorni non si riesca a fare la diagnosi, in particolare quando la colliquazione purulenta e la formazione della raccolta sono state ritardate dalla precedente antibioticoterapia. Bisogna soprattutto sempre tenere a mente la possibilità di un a. s. quando il decorso postoperatorio di un operato sull'addome è insoddisfacente o lo diventa dopo le prime giornate (ritardo di canalizzazione, ipertermia, accessi di brividi, iperleucocitosi, tachicardia). Il sospetto di una tale complicazione si fa più insistente di fronte ai sintomi di una grave condizione infiammatoria cronica progressiva. Sarà allora utile ricordare il vecchio aforisma di Barnard: «Pus somewhere, pus nowhere else, pus under the diaphragm».

Diagnosi

La radiologia è fondamentale. Almeno nel 90% dei casi di a. s. la radiografia e/o la radioscopia del torace mostrano anormalità.

Lo studio radiografico deve essere eseguito con raggi penetranti (tecnica cosiddetta «dura») con un minimo di 4 proiezioni: 1) anteroposteriore a paziente in piedi o seduto; 2) laterale con le stesse modalità di ripresa; 3) anteroposteriore in decubito sul fianco destro; 4) anteroposteriore in decubito sul fianco sinistro. Lo studio radioscopico con apparecchio intensificatore di brillanza può essere effettuato anche sul paziente supino se questi è in condizioni che non permettono manovre affaticanti e pericolose.

I segni radiologici più importanti sono:

1) emidiaframma sollevato, ipomobile o fisso, ispessito e con contorni mal definiti;

2) segni di versamento pleurico libero sopra l'emidiaframma interessato;

3) iperdiafania sottodiaframmatica, dovuta al gas contenuto nell'ascesso, talora nettamente mobile nel cambiamento di posizione.

Il gas deriva dalla perforazione di un viscere cavo, ma occasionalmente è prodotto da anaerobi gasogeni. Questo segno non è molto frequente, osservandosi nel 25% dei casi secondo Ellis, 1984. Nelle localizzazioni sinistre, questa bolla aerea subfrenica può esser confusa con quella normale dello stomaco. Lo studio di quest'ultima può peraltro dare ragguagli preziosi e sarà eseguito introducendo aria nello stomaco con un sondino (pneumogastrogramma). La bolla gassosa gastrica può apparire schiacciata, distorta a triangolo e/o spostata verso destra (Rosner e Bosniak, 1959; Adams, 1961; Elliott *et al.*, 1961; Bondi e Erickson, 1964). Altro metodo per mettere in evidenza le dislocazioni dello stomaco dovute alla raccolta sottodiaframmatica può essere l'opacizzazione di questo viscere con pasto opaco baritato o meglio con Gastrografin®.

In questi ultimi anni la diagnostica degli a. s. s'è arricchita di tecniche, come l'ecografia e la T.A.C., che hanno reso molto meno difficili l'identificazione e la localizzazione di tali lesioni. Metodiche più sofisticate, complicate e costose sono le seguenti.

1) La scintigrafia con gammacamera contemporanea fegato-polmone usando come marcatore per il fegato il radionuclide ^{99m}Tc-HSA (*Human Serum Albumin*) e per il polmone il ^{99m}Tc-solfocolloide.

Con questo *scanning* l'eventuale a. s. appare come area fredda.

2) Lo *scanning* con ^{67}Ga-citrato, che identifica la lesione come *hot spot*.

3) La tomoscintigrafia a fotone singolo o SPECT (*Single Photon Emission Computerized Tomography*), sempre usando come rilevatore il ^{67}Ga o il ^{99m}Tc o ambedue con il metodo della sottrazione.

La *puntura esplorativa* è sempre da evitare per il pericolo di infettare la cavità peritoneale o quella pleurica ancora incontaminate ed è permessa soltanto nei casi in cui l'emidiaframma è molto sollevato, le condizioni generali del paziente sono molto gravi e la diagnosi non è ancora stata raggiunta e va eseguita in camera operatoria poco prima dell'intervento di salvataggio, possibilmente guidata dalla sonda ecografica. Alla pericolosa puntura e aspirazione con ago deve essere sostituita l'esplorazione

chirurgica dello spazio sospetto di essere sede di a. s. con le vie d'accesso extrasieroso che sono preferite in terapia (Dunphy, 1975).

Trattamento

Quando l'infezione sottodiaframmatica non ha ancora progredito alla formazione della raccolta purulenta, la terapia conservativa antibiotica e di supporto può ancora avere successo; ad ascesso conclamato e localizzato l'operazione è urgente e procrastinarla può avere immediate conseguenze letali o spingere il paziente sulla strada di un progressivo deterioramento delle condizioni generali per suppurazione cronica, col rischio aumentato di complicazioni gravissime.

C'è poca discussione sulla via d'accesso da scegliere. Mentre gli antichi AA. (Trendelenburg, 1883; Barnard, 1908) usavano sempre raggiungere la raccolta attraverso la pleura, che era spesso, in questi casi inveterati, francamente contaminata, la via extrasierosa (extrapleurica ed extraperitoneale) diventò la favorita di tutti i chirurghi dopo l'esperienza e i lavori di Nather e Ochsner, 1923, e Ochsner e DeBakey, 1938, anche se Lahey, 1944, e Boyd, 1966, seguitarono a preferire il drenaggio transpleurico con interventi in 1 o 2 tempi; Ariel e Kazarian, 1971, sostengono che l'approccio transperitoneale è più facile, domina meglio le lesioni e, con le tecniche moderne e il supporto antibiotico attuale, non è così catastrofico come si potrebbe supporre.

Invero, la maggior parte degli a. s. si possono raggiungere per via extrasierosa. Negli a. s. sovraepatici destri a evoluzione posteriore e sinistri, l'accesso da preferire è il posteriore attraverso la XII costola resecata evitando con dissezione ottusa sia il sacco pleurico che la cavità peritoneale. Tale via è quella indicata da Nather e Ochsner nel 1923 e può essere eseguita in alcune varianti.

Gli a. s. sovraepatici destri a evoluzione prevalentemente anteriore e gli a. s. infraepatico destro e sinistro anteriore saranno identificati, aperti e drenati attraverso l'approccio extrasieroso sottocostale anteriore (Clairmont e Meyer, 1926) o variamente anterolaterale.

Se la ferita operatoria è sufficientemente ampia, tanto che il chirurgo possa introdurre tutta la mano, le raccolte, e specialmente quelle interepatodiaframmatiche, sono facilmente raggiunte e aspirate. Le concamerazioni dell'ascesso sono aperte con le dita, si fanno prelievi per le colture e l'antibiogramma e uno o più tubi siliconati sufficientemente rigidi sono posti in sede, in maniera che il drenaggio avvenga per la strada più breve, e fissati saldamente ai bordi della ferita (v. DRENAGGIO). Eppure non è sempre possibile la via d'accesso extrasierosa: per es., l'apertura di a. s. infraepatici sinistri anteriori altissimi, situati a livello della giunzione cardioesofagea o degli a. s. della *bursa omentalis* è difficile con l'approccio extrasieroso e necessariamente la raccolta deve essere raggiunta per la via intraperitoneale. Ciò è stato fatto con risultati sorprendentemente benigni e senza funeste conseguenze (Halliday *et al.*, 1974).

Complicazioni

Le più comuni complicazioni di un a. s. sono intratoraciche. S'è già detto che una raccolta a contatto con la faccia inferiore del diaframma provoca frequentemente un versamento pleurico reattivo. Nell'era preantibiotica, circa 1/3 degli a. s. si complicava con l'empiema, la polmonite basale, l'ascesso polmonare, e la fistola broncopleurica non era rara. Il drenaggio extrasieroso adeguato e precoce dell'a. s. previene queste complicazioni.

Se si sviluppa un empiema questo sarà trattato dopo che si sia assicurato il drenaggio dell'a. s., dapprima con il drenaggio chiuso a valvola ad acqua (v. DRENAGGIO) e con gli agenti fibrinolitici tipo streptochinasi; se questi non bastano, sarà indicato il drenaggio aperto con resezione costale. Se un a. s. si rompe bruscamente in un bronco può insorgere una situazione d'emergenza che richiede l'immediata broncoscopia-broncoaspirazione e talora rende necessaria la tracheostomia seguita da adeguata e continua «toilette tracheobronchiale». Se l'a. s. è ben dominato dal drenaggio declive le complicazioni polmonari di solito guariscono. In un secondo tempo possono essere indicate la lobectomia basale per fistola broncopleurica persistente e/o per bronchiettasie secondarie e la decorticazione polmonare per il trattamento di una cavità empiematica residua.

Prognosi

L'a. s. è una grave condizione morbosa. La mortalità generale, che nell'era preantibiotica era intorno al 50% (Barnard, 1908, 47,5%), è discesa solo intorno al 25% (Musgrove, 1973; Konvolinka e Olearczyk, 1975, 21,9%; Harley, 1980, 38,3%).

Harley, che ha un'ampia casistica di 222 pazienti, ha precisato che nella sua serie, la mortalità era del 16,4% nei casi di ascesso non complicato, del 29,2% se era presente, oltre all'a. s., il versamento pleurico; le complicazioni intratoraciche e intraddominali più gravi hanno elevato la mortalità al 48,2%, particolarmente quelle addominali (rottura dell'ascesso con peritonite generalizzata, ascesso epatico, fistola interna col colon o lo stomaco) che hanno raggiunto una letalità del 55%. Se il drenaggio era efficiente la mortalità era del 25,6%, mentre nei casi non operati o nei quali il drenaggio era insufficiente si è avuto l'82,6% di decessi. Questi dati indicano quanto sia importante assicurare un drenaggio adeguato. Oltre che drenato, l'ascesso, deve essere drenato bene.

Bibliografia

Adams H. D., *Surg. Clin. North Am.*, 1961, **41**, 847.
Altemeier W. A. *et al.*, *Am. J. Surg.*, 1973, **125**, 70.
Ariel I. M., Kazarian K. K., *Diagnosis and Treatment of Abdominal Abscesses*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore.
Barnard H. L., *Lancet*, 1908, **371**, 429.
Clairmont P., Meyer M., *Acta Chir. Scand.*, 1926, **60**, 55.
Dunphy J. E., *Peritoneal Cavity*, in Dunphy J. E., Way L. W., *Current Surgical Diagnosis & Treatment*, 1975, 2 ed., Lange, Los Altos.
Dunphy J. E., Botsford T. W., *Physical Examination of the Surgical Patient*, 1958, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Ellis H., *The Peritoneum*, in *Goldsmith's Practice of Surgery; General Surgery*, vol. 3, 1984, Harper & Row, Philadelphia.
Halliday P. *et al.*, *Br. J. Surg.*, 1974, **61**, 453.
Harley H. R. S., *Subphrenic Abscess*, 1955, Blackwell, Oxford.
Harley H. R. S., *Subphrenic Abscess*, in Maingot R., *Abdominal Operations*, vol. 2, 1980, 7 ed., Appleton-Century-Crofts, New York.
Mackenzie M. *et al.*, *Br. J. Surg.*, 1975, **62**, 305.
Musgrove J. E., *Peritoneum*, in Bogoch, *Gastroenterology*, 1973, McGraw-Hill, New York.
Nather K., Ochsner A., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1923, **37**, 665.
Ochsner A., DeBakey M., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1938, **66**, 426.
Patterson H. C., *Am. Surg.*, 1977, **43**, 430.
Thorbjarnarson B., Glenn F., *Surg. Clin. North Am.*, 1964, **44**, 432.
Wang S. M. S., Wilson S. E., *Arch. Surg.*, 1977, **112**, 934.

CESARE DE SANCTIS

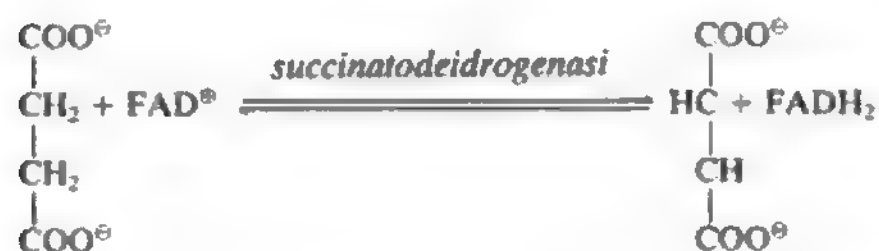
SUBLIMATO CORROSIVO: v. MERCURIO (IX, 931).

SUBLUSSAZIONI: v. LUSSAZIONI E SUBLUSSAZIONI (VIII, 2463).

SUCCINATODEIDROGENASI

F. *succinate-déshydrogénase*. - I. *succinodehydrogenase*. - T. *Succinodehydrase*. - S. *succinato deshidrogenasa.*

La succinatodeidrogenasi (SUDH), E.C. 1.3.99.1, catalizza l'ossidazione del succinato a fumarato:

$$\begin{array}{l} COO^{\ominus} \\ | \\ CH_2 + FAD^{\oplus} \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COO^{\ominus} \end{array} \xrightarrow{\textit{succinatodeidrogenasi}} \begin{array}{l} COO^{\ominus} \\ | \\ HC + FADH_2 \\ | \\ CH \\ | \\ COO^{\ominus} \end{array}$$

Questa trasformazione fa parte del ciclo tricarbossilico di Krebs (v. CICLI METABOLICI). La SUDH è un enzima FAD-dipendente e la sua importanza, oltre che quale componente del ciclo tricarbossilico, risiede anche nel fatto che la reazione che questo enzima catalizza costituisce una delle due «entrate» nel complesso della catena respiratoria: come è noto, questo complesso di reazioni, che comprende la catena dei citocromi (v.), è di importanza fondamentale nel metabolismo cellulare perché consente la rigenerazione dei coenzimi in forma ossidata (NAD e FAD) rendendoli così nuovamente disponibili per l'ossidazione di altre molecole di substrato (v. FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA).

Nella catena respiratoria sono presenti due flavoproteine, FP_1 e FP_2: la FP_1 accetta l'idrogeno dalle deidrogenasi NAD-dipendenti e lo trasmette al sistema ubichinonico, costituendo una delle due «entrate» nella catena respiratoria. La flavoproteina FP_2 fa parte integrante, quale gruppo prostetico, appunto della SUDH, e funge anch'essa da trasportatore di idrogeno dalle deidrogenasi FAD-dipendenti, costituendo la seconda «entrata» nella catena respiratoria.

La SUDH è un enzima mitocondriale, essendo strettamente legata alla membrana interna di questa struttura subcellulare. Oltre alla flavoproteina contiene anche 4 grammoatomi di Fe non eminico per mole di enzima. Nel mitocondrio intatto la SUDH è attivata dal coenzima Q ridotto e dall'ATP: questo sistema di attivazione costituisce un importante meccanismo di regolazione dell'attività SUDH che consente un equilibrio tra i processi NAD-dipendenti e quelli FAD-dipendenti evitando inibizioni competitive tra i due sistemi. Infatti la SUDH ha un'attività elevata se comparata con altri enzimi del ciclo di Krebs: se non vi fosse un meccanismo di regolazione, l'ossidazione FAD-dipendente sarebbe preponderante rispetto a quella NAD-dipendente. Ciò sarebbe energeticamente sfavorevole poiché l'ossidazione del NADH dà luogo a 3 ATP, mentre quella del FADH genera invece 2 ATP.

In contrasto con il considerevole interesse della SUDH dal punto di vista biochimico, questo enzima non ha trovato applicazione pratica in campo chimicoclinico: la spiegazione è probabilmente da attribuire alla distribuzione assai diffusa nei tessuti, che ne limita la specificità d'organo, ma soprattutto alla localizzazione mitocondriale e al legame assai saldo a questa struttura, che ne limita considerevolmente la fuoruscita dalle cellule anche in presenza di lesioni di considerevole entità. A ciò si aggiungono motivazioni di ordine tecnico-metodologico, relative alla FAD-dipendenza: questo coenzima non è infatti facilmente disponibile per l'allestimento di metodi sufficientemente semplici e praticabili per avere accesso alla routine del laboratorio clinico.

Bibliografia

Mattenheimer H., *Clinical Enzymology. Principles and Applications*, 1971, Ann Arbor Sci. Publ.
Montgomery R., Dryer R. L. *et al.*, *Biochemistry: A Case-Oriented Approach*, 1980, Mosby, St. Louis.

MARIO TARANTINO

SUCCINICO ACIDO

F. *acide succinique*. - I. *succinic acid*. - T. *Bernsteinsaüre*; *Succinylsaüre*; *Acidum succinicum*. - S. *ácido succínico.*

L'ac. succinico è un acido organico che si trova principalmente nell'ambra (3-8%). Da questa resina fossile si ottiene per distillazione. Presenta la seguente formula:

$$HOOCCH_2CH_2COOH$$

p. m. 118,09. Cristallizza in prismi e scaglie incolori con p. f. + 186 °C e p. e. + 235 °C. Solubile in acqua e in alcol, poco in etere, insolubile in benzene e in cloroformio.

L'ac. s., oltre che nell'ambra, si trova in altre resine, ligniti, numerosi vegetali superiori, funghi, etc.

L'ac. s. è presente a basse concentrazioni in una grande varietà di tessuti animali dove svolge un'importante funzione come intermedio del ciclo di Krebs o ciclo degli acidi tricarbossilici (v. CICLI METABOLICI), punto comune nel metabolismo dei glicidi, lipidi e proteine. Nel ciclo, l'ac. s. si forma dal succinilCoA per idrolisi a opera della succinilCoA-idrolasi. Nel ciclo di Krebs il succinilCoA viene prodotto dall'ac. α-chetoglutarico a opera dell'α-chetoglutaricodeidrogenasi, ma può derivare anche dal metabolismo lipidico come prodotto finale della degradazione degli acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio: infatti, durante l'ossidazione si ottiene come prodotto terminale il propionilCoA, il quale può essere trasformato in succinilCoA secondo lo schema seguente:

$$\text{propionilCoA} \rightarrow \text{metilmalonilCoA} \rightarrow \text{succinilCoA}$$

Le due tappe sono catalizzate, rispettivamente, da una propionilCoA-carbossilasi, biotinadipendente, e da una isomerasi, Vit. B_{12}-dipendente.

Il succinilCoA e la glicina rappresentano i metaboliti di partenza per la biosintesi della protoporfirina IX.

L'ac. s. può anche derivare dal catabolismo del GABA (v. γ-AMINOBUTIRRICO ACIDO), secondo il seguente schema:

$$\text{GABA} \rightarrow \text{semialdeide succinica} \rightarrow \text{ac. succinico}$$

L'ac. s. si forma, inoltre, anche nel processo di idrossilazione dei residui di prolina a livello del collagene:

$$\text{prolina} + \text{ac. α-chetoglutarico} + O_2 \rightarrow \\ \rightarrow \text{4-idrossiprolina} + \text{ac. succinico}$$

Nel ciclo di Krebs l'ac. s. viene trasformato per ossidazione in ac. fumarico a opera della succinatodeidrogenasi (v.).

L'ac. s. è presente nel plasma a una concentrazione di 0,1-0,6 mg/100 ml.

Bibliografia

Srere P. A., *Adv. Enzymol.*, 1975, **43**, 57.

ANTONIO LUCACCHINI

SUCCINILCOLINA: v. CURARO E SOSTANZE CURAROSIMILI (IV, 1947); ANESTESIA CHIRURGICA (I, 2147).

SUCCO GASTRICO: v. GASTRICO SUCCO (VI, 2183); STOMACO.

SUCCO PANCREATICO: v. PANCREAS, *fisiologia* (XI, 687); *indagini di laboratorio e strumentali* (XI, 711).

Digitized by Google

SUCRALFATO

F. *sucralfate*. - I. *sucralfate*. - T. *Sucralfate*. - S. *sucralfato*.

Premessa

Da quando nel 1954 Lavey e Sheinfeld osservarono che alcuni polisaccaridi solfati, tra i quali l'eparina, nota per le sue proprietà anticoagulanti, e la condroitina solfato, erano in grado di inibire l'idrolisi delle proteine da parte della pepsina, si sono intensificati gli studi aventi l'obiettivo di isolare un composto a elevata attività antipeptica, ma privo di attività anticoagulante. Successivamente venne dimostrato che l'attività antipeptica di questi composti è direttamente proporzionale al grado di solforazione del polisaccaride, mentre le proprietà anticoagulanti dipendono strettamente dal suo peso molecolare.

È sulla base di questi presupposti che si è giunti alla sintesi del sucralfato, che è un saccaroso solfato basico di alluminio.

Farmacologia

Il s. è un composto complesso la cui unità primaria è formata da saccaroso solforato legato all'idrossido di alluminio.

In ambiente acido ($pH < 4$), il s. subisce un'estesa polimerizzazione, stabilizzata dalla presenza di numerosi legami crociati. Il polimero è dotato di notevole adesività e si lega in maniera molto stabile alla mucosa, in particolare quella lesa.

Il meccanismo d'azione del s. si presenta complesso e può essere così riassunto: 1) forma una barriera protettiva a livello della lesione ulcerosa: il farmaco possiede infatti una maggiore affinità per la mucosa sede della lesione che non per quella indenne; è interessante osservare che il polimero aderisce più stabilmente alle ulcere duodenali che a quelle gastriche; 2) si oppone alla retrodiffusione idrogenionica a livello della lesione ulcerosa, benché dotato di scarsa attività antiacida; 3) inibisce l'attività della pepsina con meccanismo diretto e indiretto: infatti, da un lato adsorbe la pepsina riducendone la concentrazione, dall'altro si lega alle proteine impedendone la digestione da parte dell'enzima; 4) adsorbe gli acidi biliari proteggendo la mucosa gastrica dall'azione dannosa dell'ac. taurocolico nel riflusso biliare; 5) esplicherebbe attività citoprotettiva stimolando la secrezione di bicarbonati gastrici e duodenali mediante l'induzione della sintesi locale di prostaglandina E_2; 6) del tutto recentemente, infine, si è osservato che il farmaco è in grado di aumentare l'*output* della frazione solubile del muco mediante stimolazione diretta, cioè non mediata dalla sintesi di prostaglandine.

Farmacocinetica

Solo il 3-5% della dose somministrata è assorbita. Il 95-97% del farmaco rimane nel tratto gastroenterico e può essere recuperato immodificato nelle feci. La percentuale assorbita viene eliminata immodificata con le urine.

La sua durata d'azione dipende dal tempo di contatto del farmaco con le proteine del vallo ulceroso. Si è valutato che il tempo di contatto con la mucosa istologicamente alterata è di oltre 6 h.

Effetti collaterali

Il s. è assorbito in minima quantità ed è pertanto gravato da scarsi effetti collaterali. In una popolazione di 2300 pazienti trattati con il farmaco a dosi piene solo il 3,5% ha lamentato effetti indesiderati. I più frequenti sono risultati essere stipsi (2,3%), xerostomia (0,7%), nausea

TAB. I. SCHEMA RIASSUNTIVO CIRCA L'ATTUALE ESPERIENZA SULL'EFFICACIA DEL SUCRALFATO NEI CONFRONTI DEGLI H_2-ANTAGONISTI (CIMETIDINA 1, 0-1,2 *g/die* E RANITIDINA 300 *mg/die*) NELLA TERAPIA A BREVE TERMINE (4-8 SETTIMANE) DELL'ULCERA DUODENALE E DELL'ULCERA GASTRICA

	n. pazienti	% di guarigione	*range**
	Ulcera duodenale		
sucralfato (4 *g/die*)	374	84	65-96
H_2-antagonisti	389	86	71-92
	Ulcera gastrica		
sucralfato (2,6-4 *g/die*)	187	61	35-82
H_2-antagonisti	190	69	48-88

* Sono rappresentate le percentuali di guarigioni, minime e massime, ottenute nei diversi studi.

(40,2%). Sono stati descritti anche un incremento dei valori di alluminio plasmatico e una riduzione della fosfatemia in pazienti con insufficienza renale.

Modalità di somministrazione

La dose raccomandata di s. nella terapia a breve termine dell'ulcera peptica è di 4 g al giorno suddivisi in 4 somministrazioni 1 h prima dei pasti e prima di coricarsi. L'assunzione deve essere a stomaco vuoto: anche la somministrazione di antiacidi, con innalzamento successivo del pH intragastrico, può ridurre l'affinità del farmaco per le proteine del vallo ulceroso. Ancora meritevole di ulteriori verifiche è la modalità di somministrazione 2 volte al giorno: 2 g al mattino e alla sera. Per quanto attiene alla terapia profilattica la dose attualmente raccomandata è di 2 g alla sera prima di coricarsi.

Interazioni con altri farmaci

Si è documentata un'interferenza con l'assorbimento della fenitoina e del warfarin. La concentrazione plasmatica di questi due farmaci sarebbe ridotta dalla contemporanea somministrazione di s.

Impieghi terapeutici

Nel *trattamento a breve termine dell'ulcera duodenale* l'efficacia terapeutica del s. è paragonabile a quella degli H_2-antagonisti (tab. I). La dose utilizzata è, nella maggioranza dei casi, di 4 g al giorno in dosi refratte 1 h prima dei pasti e prima di coricarsi per un periodo variabile da 4 a 8 settimane.

Per quanto riguarda la *terapia di mantenimento* dell'ulcera duodenale, si è osservato che il farmaco, a dosi variabili da 1 a 3 g al giorno, è in grado di ridurre il rischio di recidiva in percentuale dosedipendente e in ogni caso significativamente superiore a quella del *placebo* e sovrapponibile a quella della cimetidina 400 mg/*nocte*.

Particolarmente interessante si è rivelata l'osservazione circa il perdurare dell'efficacia antiulcera del s. anche dopo la sospensione del trattamento acuto. Si è documentato infatti, in pazienti con ulcera duodenale cicatrizzata posti in osservazione clinica per 24 mesi, una per-

Digitized by Google

centuale di recidiva significativamente inferiore in quelli guariti con s. rispetto a quelli trattati con cimetidina.

In un gruppo di 20 pazienti con ulcera duodenale resistente a 8 settimane di terapia con cimetidina (1000 mg/*die*) o ranitidina (300 mg/*die*) il s. alla dose di 3 g al giorno per 6 settimane avrebbe indotto la cicatrizzazione nell'80% dei casi.

Nel *trattamento dell'ulcera gastrica*, il s., a dosi variabili da 2,6 a 4 g al giorno, è risultato più efficace del *placebo* anche se le percentuali fornite dalle diverse casistiche sono molto variabili: dal 50 all'85% per il s. e dal 17 al 71% per il *placebo*.

Nessuna differenza significativa è stata invece verificata nei confronti della cimetidina. L'analisi dei dati tuttavia sembrerebbe evidenziare un *trend* a favore della cimetidina: la mancanza di una differenza significativa a favore di quest'ultimo farmaco potrebbe essere secondaria alla relativa scarsità delle casistiche considerate.

Nei confronti della ranitidina sono noti i risultati di due indagini nelle quali il s. ha dimostrato un'efficacia clinica non significativamente inferiore all'antisecretivo. È possibile tuttavia che la scarsità della casistica considerata in uno studio possa giustificare la non significatività di una differenza a favore della ranitidina evidente dal punto di vista aritmetico (72 *vs.* 56%).

Nel caso della *terapia di mantenimento dell'ulcera gastrica*, i risultati mostrano che, alla dose di 2 g/*nocte*, il s. non sarebbe superiore al *placebo* nel prevenire le recidive, mentre un effetto positivo sarebbe stato osservato in un'indagine condotta utilizzando 1 g al mattino e 2 g alla sera.

La capacità del s. di legare i sali biliari, e quindi di ridurne la gastrolesività, ha rappresentato la base razionale dell'impiego del farmaco nella terapia delle cosiddette *gastriti alcaline* che ancora rappresentano un problema clinico di non facile soluzione.

Il farmaco, pur non determinando un significativo miglioramento clinico, sarebbe in grado, tuttavia, di ridurre in modo evidente, rispetto al *placebo*, la gravità di quei fenomeni flogistici che si accompagnano al reflusso alcalino.

Il presupposto dell'impiego del s. nelle *emorragie digestive*, sia come terapia dell'episodio acuto sia come profilassi del risanguinamento, risiede nella capacità del farmaco di adsorbire la pepsina, nella sua affinità per la mucosa sede di lesione e nel suo effetto citoprotettivo. Nelle indagini sino a ora pubblicate, il s., alla dose di 1-2 g 3-4 volte al giorno, si è dimostrato efficace nel controllare l'emorragia in misura simile a quella della cimetidina e degli antiacidi impiegati singolarmente oppure in associazione.

L'impiego del s. è stato inoltre proposto nella terapia delle *esofagiti da reflusso*, in particolare nelle forme associate a un significativo reflusso alcalino (v. STOMACO).

Bibliografia

Bianchi Porro G., Lazzaroni M., Parente F., *I farmaci della barriera mucosa*, in Bianchi Porro G., Tognoni G. eds., *I farmaci delle malattie gastroenteriche*, 1984, Pensiero Scientifico, Roma, p. 149.

Brogden R. N., Heel R. C. *et al.*, *Drugs*, 1984, **27**, 194.

Lavey S., Sheinfeld S., *Gastroenterology*, 1954, **27**, 625.

Marks I. N. Samloff I. M. eds., *3th International Sucralfate Symposium. Peptic Ulcer Disease and Gastritis: a Worldwide Rewiew*, in *Am. J. Med.*, 1985, **79**.

McGraw B. F., Caldwell E. G., *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 1981, **15**, 578.

Nagashima R., *J. Clin. Gastroenterol.*, 1981, **3**, Suppl. 2, 103, 117.

Scott Brooks W. jr., *Am. J. Gastroenterol.*, 1985, **80**, 206.

GABRIELE BIANCHI PORRO, MARCO LAZZARONI E SANDRO ARDIZZONE

SUDAMINA

Sin.: miliaria. - F. *sudamina*. - I. *miliaria*; *sudamina*; *heat rash*; *prickly heat*. - T. *Schweissfriesel*; *Miliaria*. - S. *sudamina*.

Il termine *sudamina*, che tende attualmente a essere sostituito da quello, equivalente, di *miliaria*, viene genericamente usato per designare le dermatosi caratterizzate dalla ritenzione del sudore delle ghiandole sudoripare eccrine. Queste dermatosi, frequenti nei climi tropicali, si osservano anche nei paesi a clima temperato dopo una prolungata esposizione solare e in corso di malattie altamente febbrili.

Le manifestazioni cliniche della s. erano già note a Plinio il Vecchio e a Celso, che le avevano messe in rapporto a disturbi della sudorazione. Robinson nel 1884 e Politzer nel 1893 sono stati i primi AA. a dare dell'affezione una dettagliata descrizione clinica e istopatologica.

Si distinguono varie forme di s. caratterizzate da diversi livelli di ostruzione del dotto escretore delle ghiandole sudoripare: la miliaria cristallina, la miliaria rubra e la miliaria profonda.

La *miliaria cristallina* rappresenta la forma più comune, colpisce indifferentemente i due sessi ed è molto frequente nei bambini, in particolare nei soggetti atopici. Clinicamente è caratterizzata da piccoli elementi vescicolari, irregolarmente disseminati sulla cute, della grandezza apparente di una capocchia di spillo, a contenuto citrino chiaro, simili a piccole gocce di rugiada (*dew drops*). Le manifestazioni compaiono spesso in maniera eruttiva, talora in corso di malattie febbrili croniche e si localizzano elettivamente alla regione toracoaddominale, alla fronte e al dorso delle mani, con costante risparmio delle superfici palmoplantari. La dermatosi è di norma priva di sintomi soggettivi e tende a regredire spontaneamente dopo alcuni giorni (2-5), dando luogo a una piccola desquamazione furfuracea; talora è presente prurito.

La *miliaria rubra*, molto rara nei climi temperati, si osserva soprattutto nei climi tropicali caldo-umidi e si localizza prevalentemente sulle zone coperte da indumenti. Può comparire talvolta in seguito a una medicazione occlusiva. È caratterizzata da numerosi elementi papulovescicolari della grandezza di 1-3 mm, non a sede follicolare, associati a piccole chiazze eritematiche. È frequente una lieve sensazione di bruciore, con notevole prurito, che provoca spesso lesioni da grattamento. Nei casi più gravi, con il ripetersi degli episodi, viene interessato un maggior numero di ghiandole sudoripare, con comparsa di astenia e anidrosi, quadro, quest'ultimo, già descritto durante la Guerra del Pacifico (1939-1945) con il nome di «astenia anidrotica».

A volte, per un'infezione secondaria prevalentemente stafilococcica, le manifestazioni possono divenire rapidamente pustolose dando luogo a una particolare variante dell'affezione, la *miliaria pustolosa*.

Nella *miliaria profonda*, rara al di fuori dei tropici e per lo più conseguente a episodi ripetuti di miliaria rubra, il sudore si accumula al di sotto dell'epidermide e compaiono, in corrispondenza dei pori sudoripari, numerosi elementi papulosi e papulonodulari del colore della cute normale, non pruriginosi, con un caratteristico aspetto a pelle d'oca. È spesso presente anidrosi a livello delle zone interessate. La sintomatologia clinica può regredire abbastanza rapidamente in seguito al mutare delle condizioni climatiche.

Sul piano dell'*istopatologia* la s. è caratterizzata dall'ostruzione dei dotti escretori delle ghiandole sudoripare eccrine da parte

di tappi di materiale cheratinico, PAS-positivo e diastasiresistente e dalla successiva formazione di vescicole ripiene di sudore.

Le varie forme di miliaria si differenziano fra loro in rapporto al diverso livello di ostruzione del dotto sudoriparo. Nella miliaria cristallina l'ostruzione è molto superficiale e la vescicola ha sede nelle assisi superiori dello strato corneo o subito al di sotto dello stesso. Nella miliaria rubra l'occlusione è invece più profonda e si osserva un diverso grado di spongiosi a livello del dotto ghiandolare e dell'epidermide adiacente; inoltre è presente un infiltrato prevalentemente linfocitario. Nella miliaria profonda, infine, la rottura del dotto sudoriparo avviene nel derma superficiale con formazione di grosse cavità ripiene di sudore.

Nell'*etiopatogenesi* della s. possono avere importanza diversi fattori quali la ionoforesi, l'applicazione di sostanze irritanti, la presenza di batteri, la macerazione, le radiazioni U.V., tutti in grado di indurre sperimentalmente varie forme di miliaria. Questo confermerebbe l'ipotesi che esse non sarebbero causate da un unico fattore, ma che elementi diversi potrebbero concorrere a provocarle. Le miliarie comunemente si osservano quando il clima è caldo-umido e la sudorazione è abbondante e prolungata: questa osservazione fa ritenere che l'iperidratazione e la diminuzione dei lipidi dello strato corneo, associata a un'eccessiva presenza di cloruro di sodio e a una maggiore colonizzazione batterica dell'epidermide, siano i fattori principali che entrano in gioco nella patogenesi di queste affezioni. In particolare, la formazione nel dotto sudoriparo del già citato tappo cheratinico viene oggi messa in relazione all'effetto di una tossina batterica, probabilmente di origine stafilococcica. Alcuni AA. avrebbero recentemente riscontrato qualche analogia tra la s. e la malattia di Grover: in entrambi i casi il sudore, agendo come un fattore irritante primario, potrebbe causare, rispettivamente, una spongiosi periduttale e un'acantolisi.

La *diagnosi* delle forme tipiche di s. e la loro differenziazione da altre dermatosi a carattere vescicolare raramente presentano difficoltà. La miliaria rubra deve essere talora differenziata dagli stadi precoci della dermatite da contatto, dalle epizoonosi, dalle eruzioni da farmaci, dall'orticaria da cause fisiche. La miliaria profonda può ricordare la cute anserina, ma se ne differenzia per la sede non follicolare delle lesioni.

La terapia della s. è basata su semplici misure. Le forme di miliaria cristallina sono di norma autorisolutive e non necessitano pertanto di alcun trattamento. La terapia topica è di scarso beneficio e in alcuni casi può risultare addirittura dannosa. Nelle forme pruriginose possono essere usati antistaminici *per os* e creme steroidee. Gli effetti benefici che si avrebbero, secondo alcuni AA., con la somministrazione di ac. ascorbico o tetracicline richiedono ulteriori conferme. Di fondamentale importanza rimangono le norme igieniche atte a prevenire o a ridurre la sudorazione eccessiva. In alcuni casi può essere necessario trasferire il soggetto in un ambiente più fresco o in un clima più idoneo.

Bibliografia

Champion R. H., *Disorders of Sweat Glands*, in Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, Blackwell, Oxford.
Degos R., *Dermatologie*, 1981, Flammarion, Paris.
Dobson L. R., *Miliaria*, in Demis D. J., Dobson L. R., McGuire J., *Clinical Dermatology*, 1976, Harper & Row, New York.
Griffin T., Maibach H., Sulsberger M. B., *J. Invest. Dermatol.*, 1967, **49**, 379.
Hu C. H., Michel B., Farber E. M., *Arch Dermatol.*, 1985, **121**, 1439.
Hurwitz S., *Clinical Pediatric Dermatology*, 1981, Saunders, Philadelphia.
Lever W. F., Schaumburg-Lever G., *Histopathology of the Skin*, 1983, Lippincott, Philadelphia.
Monacelli M., Nazzaro P., *Manuale di dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Moschella S. L., Pillsbury D. M., Hurley H. J., *Dermatology*, 1978, Saunders, Philadelphia.
Panconesi E., *Manuale di dermatologia*, 1982, USES, Firenze.

MARCELLO FAZIO E ALDO MORRONE

SUDORAZIONE

F. *sudation*; *transpiration*. - I. *sweating*; *perspiration*. - T. *Schweissabsonderung*; *Schitzen*; *Sudoration*. - S. *sudación*.

Nell'organismo si attua un bilancio idrico (v. IDRICO-MINERALE RICAMBIO), volto a mantenere costanti il volume e le proprietà fisicochimiche dei liquidi interni (sangue, liquido interstiziale, liquido intracellulare citoplasmatico e di imbibizione dei colloidi organici) a opera di un *apporto* di acqua (con bevande, con cibi e con quella formatasi nelle reazioni biochimiche del metabolismo) e di una *perdita* di acqua attraverso la pelle, i polmoni, l'intestino, i reni.

Per *evaporazione* se ne perdono giornalmente circa 800-1200 ml, in condizioni di temperatura esterna confortevoli e in assenza di esercizio fisico intenso, di cui circa la metà attraverso i polmoni e la metà attraverso la cute. Questa quota, detta *perspiratio insensibilis*, aumenta sensibilmente durante il fenomeno della *sudorazione* o *perspiratio sensibilis*, che può variare da 0 fino a 4 l/h, in condizioni di elevata temperatura esterna e di intenso lavoro muscolare, che, entrambi, tendono a far salire la temperatura corporea.

Per *s.* si intende quindi la produzione di sudore (v.) da parte delle ghiandole sudoripare (v. SUDORIPARE GHIANDOLE).

La s. e l'evaporazione del sudore sono uno dei principali meccanismi di regolazione della temperatura internà corporea (v. TERMOREGOLAZIONE).

I centri regolatori della s. sono situati nell'area preottica dell'ipotalamo anterolaterale. Strettamente connessi al centro termoregolatore contro il caldo, sono direttamente eccitati dall'aumento di temperatura del sangue che li irrora, ma sono altresì sottoposti a un duplice controllo da parte di centri superiori corticali e di impulsi afferenti dalla periferia. Si può così manifestare una *s. psicoemotiva* («sudor freddo» da ira, da paura, da stress emotivi di varia origine) che risulta particolarmente abbondante in aree localizzate (ascelle, mani, volto) e si può avere s. in seguito a stimolazioni nervose periferiche, non solo termiche, ma anche, per es., da stimoli gustativi.

Anche alcuni farmaci ipotermizzanti (antipiretici) provocano s.: ad es., l'aspirina, agendo sui centri vasomotori ipotalamici, dà vasodilatazione periferica, che si evoca pure in seguito a una stimolazione dei termocettori periferici per il caldo. Contemporaneamente, in entrambi i casi può intervenire anche s. Di conseguenza, l'aumento di dispersione termica dovuta alla vasodilatazione periferica e all'evaporazione del s. comporta un abbassamento della temperatura corporea. Altri farmaci, ad es. la pilocarpina, inducono s. per stimolazione delle fibre secretrici delle ghiandole sudoripare.

Per la patologia v. SUDORIPARE GHIANDOLE e relativo quadro sistematico.

Bibliografia

Casella C., *Principi di fisiologia*, 1980, La Goliardica Pavese, Pavia.
Guyton A. G., *Trattato di fisiologia medica*, 1978, Piccin, Padova.
Pasquinelli F., *Diagnosi e tecnica di laboratorio*, in *Chimica clinica*, parte 2, 1982, Rosini, Firenze.

ELOISA MILLA

SUDORE

F. *sueur*. - I. *sweat*. - T. *Schweiss*. - S. *sudor*.

Il sudore è il liquido prodotto ed elaborato in quantità preponderante dalle ghiandole sudoripare eccrine da cui esce spargendosi e bagnando uniformemente la superficie cutanea.

Il volume secreto (v. SUDORAZIONE; SUDORIPARE GHIANDOLE; TERMOREGOLAZIONE) dipende da vari fattori, ma aumenta soprattutto a temperature ambiente elevate e durante l'esercizio fisico.

Il s. vero e proprio ha una composizione diversa da quella del liquido precursore prodotto dalle cellule ghiandolari secernenti e che possiede una composizione assai simile al plasma sanguigno.

La tab. I presenta i valori medi delle concentrazioni dei diversi componenti nel s. e mostra come il rimaneggiamento del liquido originario a livello dei dotti consista soprattutto nelle variazioni di concentrazione degli ioni salini Na^+ e Cl^- rispetto al plasma.

Dal confronto delle concentrazioni di Na^+ e Cl^- si deduce che questi ioni vengono riassorbiti prima che il liquido secreto giunga alla superficie cutanea.

La loro concentrazione può scendere fino a 5 mEq/l in casi di forte sudorazione (v. SUDORIPARE GHIANDOLE); però, intensificandosi la secrezione, il riassorbimento di NaCl non procede proporzionalmente; anzi, a valori altissimi di intensità di sudorazione, la concentrazione in NaCl può avvicinarsi molto a quella del plasma.

Altre sostanze eliminate in quantità apprezzabili con il s. sono l'urea, l'ac. lattico e il K^+. Urea e ac. lattico sono molto più concentrati che nel plasma se la secrezione di s. è modesta; se la secrezione si fa più abbondante, la concentrazione di urea è circa 2 volte, quella di ac. lattico circa 4 volte, quella di K^+ circa 1,2 volte maggiore che nel plasma.

L'aldosterone diminuisce la concentrazione di Na^+ e di Cl^- nel s., favorendone il riassorbimento (attivo per il Na^+; i Cl^- seguono passivamente per il formarsi di un gradiente elettrico favorevole), in maniera analoga a quanto opera a livello degli epiteli renali. L'effetto dell'aldosterone tende perciò a ridurre la perdita di NaCl col s. e ciò è importante soprattutto nei casi in cui per una forte e continua sudorazione la concentrazione plasmatica di NaCl tende a diminuire.

Analisi chimicoclinica del sudore

Per raccogliere una certa quantità di s. da analizzarsi per scopi chimicoclinici (l'esame più importante è quello del contenuto in Na^+ e cloruri) si ricorre alla stimolazione con pilocarpina delle ghiandole sudoripare di una limitata regione cutanea. La pilocarpina, analogamente all'acetilcolina, stimola direttamente queste ghiandole. Si sceglie generalmente un'area pressappoco circolare, di circa 5-7 cm di diametro, della faccia anteriore dell'avambraccio. Dopo averla accuratamente lavata vi si applica una soluzione di pilocarpina, favorendone l'assorbimento percutaneo mediante un campo elettrico generato da una corrente continua (0,5 mA). L'elettrodo anodico è a contatto con la soluzione di pilocarpina, il catodo è posto sulla faccia posteriore dell'avambraccio.

Quando la zona cutanea è chiaramente arrossata (per vasodilatazione) si appoggia un disco di carta da filtro Whatman prepesato alla cute arrossata, si copre con un foglio di plastica e lo si lascia per 30 min. Si toglie con pinzette il disco ormai imbevuto di s. e lo si pesa; in casi normali si raccolgono da 100 a 300 mg di s.

Per le analisi chimiche si eluisce lavando il disco con 2 ml di H_2O bidistillata; si procede poi alla determinazione spettrofotometrica del Na^+, del K^+ e dei cloruri, scegliendo un metodo valido anche per lo stesso dosaggio nel siero di sangue; con gli

TAB. I. VALORI MEDI DELLE CONCENTRAZIONI DEI DIVERSI COMPONENTI NEL SUDORE E NEL PLASMA

Soluto	Sudore	Plasma
	mEq/l	mEq/l
Na^+	47,9	141
K^+	5,9	4,5
Cl^-	40,4	109
NH_3	3,5	1-2
Urea	8,6	5

opportuni calcoli, tenendo conto della diluizione, si risale alle rispettive concentrazioni.

Vi è anche la possibilità di determinazioni elettrometriche dirette molto rapide, usando elettrodi clorospecifici.

Se le analisi vengono compiute su lattanti e bambini in tenera età i dati ottenuti possono essere così valutati:

NaCl	Na^+	
mEq/l		
50	< 70	normali
50-60	70-90	significato dubbio
> 60	> 90	significato patologico

Negli adulti i valori normali possono essere alquanto più elevati e sovrapposti talvolta ai valori che si trovano nei malati di fibrosi cistica pancreatica.

Il dosaggio ha quindi maggior validità nei bambini.

Le concentrazioni aumentano significativamente nella fibrosi cistica del pancreas (Cl^- da 50 a 120 mEq, Na^+ da 50 a 140, K^+ ~ 15).

Le forme morbose in cui si rilevano aumenti spiccati di concentrazione di questi ioni nel s. sono (oltre la già citata fibrosi cistica pancreatica) l'insufficienza surrenale (con deficienza di produzione di aldosterone) non trattata, il deficit di glicoso-6-fosfato-deidrogenasi, la glicogenosi, il diabete insulinico ADH-resistente.

Bibliografia

Casella C., *Principi di fisiologia*, 1980, La Goliardica Pavese, Pavia.
Guyton A. G., *Trattato di fisiologia medica*, 1978, Piccin, Padova.
Pasquinelli F., *Diagnosi e tecnica di laboratorio*, in *Chimica clinica*, parte 2, 1982, Rosini, Firenze.

ELOISA MILLA

SUDORIPARE GHIANDOLE

F. *glandes sudoripares*. - I. *sweat glands*. - T. *Schweissdrüsen*. - S. *glándulas sudoríparas*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia e istologia	SUDORIPARE GHIANDOLE; TEGUMENTARIO SISTEMA
Fisiologia	SUDORIPARE GHIANDOLE; SUDORAZIONE; SUDORE; TERMOREGOLAZIONE
Istogenesi	SUDORIPARE GHIANDOLE
Patologia	SUDORIPARE GHIANDOLE, *aspetti generali*; *tumori*; FOX-FORDYCE, MALATTIA DI (VI, 1967); CILINDROMA (III, 2238); IDROADENOMA (VII, 1190); IDROCISTOMA (VII, 1218); IDROSADENITE (VII, 1300); IPERIDROSI (VIII, 55); SPORT, MEDICINA DELLO; SUDAMINA

Digitized by Google

SOMMARIO

Anatomia e istologia

Le ghiandole sudoripare si riscontrano disseminate nel contesto cutaneo di quasi tutto il territorio corporeo, con la sola eccezione di piccoli e particolari distretti come la zona di transizione delle labbra, il solco sottoungueale, il prepuzio, il glande, il clitoride, le piccole labbra e la faccia esterna del padiglione auricolare.

Classicamente, sulla base di differenze morfologiche e funzionali, le g. s. vengono suddivise in *eccrine* e *apocrine*.

Ghiandole sudoripare eccrine

Nell'uomo sono le più rappresentate. Sono particolarmente numerose nel palmo delle mani e nella pianta dei piedi (in media più di 300/cm^2), nella cute della fronte, del collo, della nuca (tra 200 e 300/cm^2), nei territori flessori degli arti (circa 150/cm^2). Non si riscontrano differenze distributive e quantitative legate al sesso, mentre ve ne potrebbero essere di legate alla razza (nei negri tali ghiandole sarebbero, secondo alcuni, più numerose che nei bianchi).

Dal punto di vista strutturale, le g. s. eccrine (fig. 1) sono ghiandole tubulari semplici di tipo glomerulare (v. GHIANDOLE). L'adenomero è posto profondamente nel derma o nel sottocutaneo, ove si attorciglia varie volte su se stesso a formare un *glomerulo* (fig. 2), il cui diametro complessivo arriva talora al millimetro. Esso è collegato alla superficie cutanea da un *condotto escretore* che dapprima assume decorso tortuoso (*dotto spirale*) per poi divenire regolare (*dotto rettilineo*) e raggiungere l'epidermide nell'intervallo tra due papille dermiche. Il decorso intraepidermico del dotto può essere quasi rettilineo se l'epidermide è sottile, ovvero tortuoso, se questa è spessa.

Fig. 1. Rappresentazione schematica di una g. s. eccrina e della sua irrorazione sanguigna. A) Epidermide. B) Derma. C) Sottocutaneo. 1) Glomerulo; 2) condotto escretore; 3) arterie cutanee; 4) vasi appartenenti alla rete arteriosa cutanea profonda; 5) vasi appartenenti alla rete arteriosa cutanea superficiale; 6) ramificazioni capillari nelle papille dermiche.

Fig. 2. G. s. eccrina nello spessore del derma umano. Dalla sezione sono interessati i vari tratti del glomerulo e il tratto iniziale del dotto spirale. Colorazione Mallory-Azan. (*Originale Renda*).

Il glomerulo è costituito da un epitelio cilindrico semplice che poggia su uno strato quasi continuo di cellule mioepiteliali, le quali, a loro volta, sono a contatto con un'evidente lamina basale. L'epitelio risulta costituito di due tipi cellulari, le cellule chiare e le cellule scure.

Le *cellule chiare* hanno forma piramidale con base verso le cellule mioepiteliali e apice che può arrivare al lume della ghiandola (in tal caso presenta alcuni corti microvilli) oppure prendere rapporti con le cellule scure limitrofe. Al microscopio elettronico a trasmissione presentano un tipico aspetto del versante basale con introflessioni del plasmalemma in ordinate serie tra cui si adattano lunghi mitocondri, alla stessa stregua di quanto si osserva in territori come quelli del rene (v. RENE E BACINETTO), delle ghiandole salivari (v. SALIVARI GHIANDOLE), in territori cioè a forti scambi idricosalini.

Le *cellule scure* hanno forma cilindrica, con la parte luminale un po' più espansa della basale. Il loro citoplasma contiene pochi mitocondri, abbondanti ribosomi liberi e numerosi granuli di secreto a contenuto PAS-positivo proteoglicanico.

Le *cellule mioepiteliali* hanno forma stellata e formano ampi canestri attorno alle cellule secernenti. Strutturalmente sono simili alle cellule muscolari lisce, da cui differiscono per l'origine (ectodermica) e per il diverso modo di prendere rapporti con il connettivo circostante (lamina esterna incompleta). Con la loro attività facilitano la progressione del secreto ghiandolare.

Il *dotto escretore* è rivestito da una doppia fila di cellule che poggia su una spessa membrana basale, attorno a cui si ramificano vasi e nervi. Vi mancano le cellule mioepiteliali.

Lo strato cellulare interno è costituito da cellule cubiche il cui plasmalemma luminale è atteggiato a orletto striato con numerosi, regolari microvilli contenenti tipici filamenti. Tale atteggiamento è solito riscontrarsi in territori ad attiva funzione assorbente. Le cellule dello strato esterno sono simili alle cellule chiare dell'adenomero e delimitano tra di loro esili *capillari di secrezione*. A livello dello sbocco nel poro il rivestimento trapassa insensibilmente negli elementi dello strato corneo dell'epidermide.

Digitized by Google

A livello delle cellule epiteliali del glomerulo e del dotto sono state dimostrate numerose attività enzimatiche, un discreto contenuto in glicogeno e uno stretto rapporto con l'innervazione ortosimpatica (v. sotto).

Il sudore (v.) delle g. s. eccrine è un liquido incolore, inodore a reazione neutra o lievemente acida, costituito per il 99% da acqua e per l'1% da soluti, di cui lo 0,6% inorganici (soprattutto sodio) e lo 0,4% organici (urea, ac. urico, creatinina, ac. lattico, etc.). Tutti questi componenti verrebbero elaborati dalle cellule chiare, mentre le cellule scure arricchirebbero il sudore di una componente proteoglicanica. A livello del dotto spirale, a causa dell'intensa attività delle cellule interne, il sudore viene privato di ioni sodio e reso fortemente ipotonico.

La produzione del sudore da parte delle g. s. eccrine (v. SUDORAZIONE) è piuttosto discontinua e risente di una serie composita di stimoli. Gli stimoli termici attivano le g. s. della fronte, del collo, del dorso, del petto, mentre stimoli emotivi attivano quelle delle ascelle, del palmo delle mani e della pianta dei piedi e delle zone laterali del tronco. In condizioni di temperatura normali, l'attività secretoria è piuttosto inapparente (*perspiratio insensibilis*), mentre diviene evidente (*sudorazione*) per effetto di stimoli diversi (fisici, chimici, metabolici, nervosi, emozionali, etc.).

La principale funzione delle g. s. eccrine è quella di intervenire nella termoregolazione attraverso l'evaporazione del sudore, che determina un raffreddamento proporzionale della superficie cutanea, sotto il diretto controllo dei centri ipotalamici.

Tra le altre funzioni, è importante quella emuntoria, dovuta al fatto che il sudore spesso veicola sostanze tossiche, o comunque scorie, in aiuto alla funzione renale. Importante anche il contributo che le g. s. eccrine danno alla formazione del film idrolipidico cutaneo.

Ghiandole sudoripare apocrine

Costituiscono un tipo particolare di g. s. che si riscontra in ben delimitati distretti del corpo umano come le ascelle, l'inguine, l'areola mammaria, il condotto uditivo esterno (ghiandole ceruminose), il monte di Venere, lo scroto, le grandi labbra, il perineo. Sono g. s. apocrine modificate la ghiandola mammaria (v. MAMMELLA), le ghiandole circumanali (v. RETTO ED ANO), le ghiandole di Moll delle palpebre (v. PALPEBRA). Il loro numero è maggiore nel sesso femminile e nella razza negra.

Sono costituite da un glomerulo ampiamente convoluto e ramificato che può approfondarsi sino al sottocutaneo e da un dotto escretore che di norma si getta in un follicolo pilifero al di sopra dello sbocco dell'annessa ghiandola sebacea.

Il *glomerulo* presenta una spessa lamina basale su cui poggia uno strato discontinuo di cellule mioepiteliali che accolgono in canestri le cellule secernenti. Queste sono cubiche o cilindriche (a seconda se a riposo o funzionanti) ed al microscopio elettronico a trasmissione evidenziano un discreto reticolo endoplasmico rugoso e un abbondante apparato di Golgi, da cui si producono vescicole ripiene di materiale ricco in pigmenti, ferro, lipidi e gruppi sulfidrilici. Detto materiale si accumula contro il versante luminale del plasmalemma e viene riversato in blocco insieme a esili frammenti citoplasmatici. Questo fenomeno non corrisponde esattamente alla secrezione di tipo apocrino, sostenuta per queste ghiandole in passato, dato che non vi è, praticamente, alcuna perdita di sostanza.

La microscopia elettronica ha ridimensionato le vedute originarie, riconducendo il meccanismo di estrusione del secreto a una semplice esocitosi.

Il *dotto escretore* è tappezzato da un epitelio a più file di cellule.

Le g. s. apocrine entrano in attività alla pubertà sotto l'influenza degli ormoni sessuali. Il sudore apocrino è un liquido opaco, alcalino, ricco in sostanze organiche (zuccheri, lipidi, proteine) e inorganiche (soprattutto ferro). In particolari territori la presenza di acidi grassi esterificati gli conferisce un colore particolare (come il cerume).

Appena emesso, il sudore apocrino è inodore, ma fenomeni di decomposizione batterica producono sostanze responsabili del caratteristico odore che ha fatto denominare le g. s. apocrine anche *ghiandole odorose*.

Negli animali il sistema delle g. s. apocrine è più sviluppato e rappresenta un dispositivo interessante con funzioni di difesa e di richiamo legate soprattutto all'attività sessuale.

Vasi e nervi

Le g. s. posseggono una ricca rete vascolare sanguigna (fig. 1) e linfatica che deriva dai plessi dermici papillari e sottopapillari. I capillari formano reti a larghe maglie attorno ai tubuli e ai dotti.

I nervi provengono, soprattutto come fibre amieliniche, dall'ortosimpatico. Formano una rete a livello della lamina basale, da cui alcuni filuzzi si addentrano a formare una rete subepiteliale. Le fibre sono sia colinergiche (per le cellule secernenti eccrine), sia adrenergiche (per le cellule secernenti apocrine e per le cellule mioepiteliali).

Istogenesi

I primi abbozzi delle g. s. *eccrine* sono riconoscibili al IV mese di vita intrauterina in forma di gemme epiteliali solide originanti dall'epidermide e addentrantisi nel derma, via via assumendo, all'estremità profonda, il classico aspetto a gomitolo. La formazione del lume ghiandolare e la canalizzazione del dotto escretore avvengono per confluenza degli spazi intercellulari a partire dal VII mese. Le cellule mioepiteliali derivano dalla differenziazione «in senso muscolare» dello strato esterno delle cellule epiteliali del glomerulo primitivo. Alla nascita sono già abbozzate tutte le g. s. eccrine che saranno presenti nella cute dell'adulto.

Le *g. s. apocrine* hanno un'istogenesi simile a quella sopra descritta, con la rilevante differenza che il loro abbozzo trae origine dallo zaffo di un pelo, analogamente a quello delle ghiandole sebacee, ma in posizione più prossimale. Lo sviluppo di una parte delle g. s. apocrine (come quelle dell'ascella e del pube) non si completa che alla pubertà.

V. anche: TEGUMENTARIO SISTEMA.

TINDARO RENDA

Fisiologia

Quando, per ragioni ambientali o per un cospicuo aumento della termoproduzione, la temperatura corporea tenderebbe a superare il livello fisiologico (v. TERMOREGOLAZIONE; V. SPORT, MEDICINA DELLO, *fondamenti di fisiologia dello sport*), sono soprattutto le g. s. *eccrine* a secernere abbondantemente il sudore che bagna la superficie cutanea: successivamente, la sua evaporazione sottrae calore al corpo (calore di evaporazione), raffreddandolo e assicurando costanza della temperatura interna.

Gli impulsi nervosi che stimolano la secrezione discendono dall'area preottica ipotalamica fino al midollo spinale e di qui, mediante fibre efferenti *simpatiche*, giungono a ridosso delle cellule ghiandolari secernenti su tutta la superficie corporea. Il mediatore chimico degli impulsi nervosi è rappresentato dall'*acetilcolina*. È, questa, una differenza basilare nei confronti della larghissima maggioranza delle altre efferenze simpatiche, i cui mediatori, a livello degli effettori periferici, sono l'adrenalina o la noradrenalina. Un'abbondante secrezione di sudore segue la stimolazione dei soli nervi simpatici, mentre nessun effetto si ottiene dopo stimolazione dei nervi parasimpatici. Ciò nonostante, i centri ipotalamici eccitatori delle g. s. vengono di solito considerati centri regolatori del parasimpatico (fenomeni di vasodilatazione accompagnano infatti la sudorazione [v.]); da questo punto di vista la secrezione sudorale potrebbe essere considerata una funzione parasimpatica. La pilocarpina, eccitante delle terminazioni periferiche parasimpatiche, induce infatti sudorazione (v.).

Le g. s. *apocrine* producono una secrezione più densa e odorifera in seguito a stimolazione simpatica, mentre non danno risposta a una stimolazione parasimpatica. È probabile che esse siano controllate anche da fibre adrenergiche oltreché colinergiche e da centri regolatori della sezione simpatica del sistema nervoso autonomo, nonostante la comune origine embrionale con le altre g. s. In molti stati emotivi, che implicano l'eccitazione dei settori adrenergici del sistema nervoso simpatico, è particolarmente evidente una sudorazione localizzata alle mani e ai piedi, alle ascelle, così come avviene anche durante l'attività muscolare, che pure si accompagna a un'eccitazione simpatica per aumento della secrezione di adrenalina.

Non sono ancora noti i meccanismi finali con cui le g. s. entrano in eccitamento. La porzione secernente produce un liquido «precursore», la cui composizione non è uguale a quella del sudore, in quanto, lungo la parte duttale, gli epiteli parietali ne operano un rimaneggiamento, riassorbendo selettivamente e attivamente alcuni costituenti salini (v. SUDORE), in particolare Na^+ e Cl^-.

La funzione delle g. s. risente molto del processo di *acclimatazione*: in una persona che si trovi esposta al caldo per settimane, la sudorazione con l'andar del tempo diviene sempre più profusa per un'acquisita maggiore capacità delle ghiandole stesse a produrre sudore. Questo si impoverisce, contemporaneamente e progressivamente, di cloruro di sodio, consentendo una cospicua economia del sale. Inoltre, gli epiteli duttali acquisiscono già di per sé una maggiore capacità di riassorbimento di sali. A questa proprietà si accompagnano però altri fattori che cooperano alla maggior conservazione di NaCl, quali un aumento di secrezione di aldosterone, e forse, una lieve diminuzione della concentrazione di NaCl nei liquidi corporei. La forte sudorazione tende a impoverire l'organismo di NaCl: senza acclimatazione, se ne possono perdere fino a 15-20 g *pro die*, che, ad acclimatazione avvenuta, si riducono a 3-5 g giornalieri. È quindi consigliabile, nei climi caldi e in presenza di abbondante sudorazione, aumentare l'apporto di NaCl con bevande e alimenti.

È interessante anche il processo di acclimatazione a lungo termine presentato dall'apparato sudorifero. Negli individui vissuti in climi tropicali fin dall'età infantile, la cute è dotata di un numero significativamente più elevato di g. s. Solitamente, infatti, vivendo in zone temperate, una gran parte delle g. s., pure numerosissime alla nascita, diventa permanentemente inattiva fin dall'infanzia. Esse restano invece in funzione per tutta la vita se il soggetto è nato, e vissuto durante l'infanzia, ai tropici, cosicché il suo apparato sudorifero si mantiene anche in età adulta molto più efficiente rispetto a quello degli individui cresciuti in climi temperati.

V. anche: TEGUMENTARIO SISTEMA.

Bibliografia

Casella C., *Principi di fisiologia*, 1980, La Goliardica Pavese, Pavia.

Guyton A. G., *Trattato di fisiologia medica*, 1978, Piccin, Padova.

Pasquinelli F., *Diagnosi e tecnica di laboratorio*, in *Chimica clinica*, parte 2, 1982, Rosini, Firenze.

ELOISA MILLA

Patologia

Aspetti generali

Della patologia delle g. s. fanno parte diverse forme morbose, di varia natura e tipologia clinica, molte delle quali sono già descritte altrove e vengono quindi in questa sede semplicemente passate in rassegna, rimandando, per la trattazione dei singoli argomenti, agli specifici esponenti.

I disturbi funzionali caratterizzati da eccessiva sudorazione, generalizzata o locale (*efidrosi*), sono descritti alla voce IPERIDROSI (VIII, 55), ove vengono anche trattate le alterazioni qualitative del sudore, come la *bromidrosi* (od *osmidrosi*) e la *cromidrosi* (comprendendo in quest'ultima anche l'*ematidrosi*). Le due più importanti condizioni di diminuita o assente secrezione sudorale, cioè la *displasia ectodermica ipoidrotica* e la *displasia ectodermica anidrotica* (o *malattia di Christ-Siemens*) sono invece descritte sotto l'esponente POLIDISPLASIE ECTODERMICHE (XII, 142).

Per la trattazione delle forme morbose da ostruzione dei dotti escretori delle g. s. eccrine (*miliaria*) o apocrine (*miliaria apocrina*) si rimanda alle voci SUDAMINA e, rispettivamente, FOX-FORDYCE, MALATTIA DI (VI, 1967).

Per l'infiammazione delle g. s. esiste una voce a sé stante (v. IDROSADENITE [VII, 1300]).

Una breve menzione in questa sede richiede, invece, la rara condizione morbosa nota come *granulosis rubra nasi*, che appare dovuta ad alterazioni distrofiche congenite delle g. s., e viene trasmessa come un carattere ereditario di tipo autosomico irregolarmente dominante. La malattia (anche conosciuta come *dermatitis micropapulosa erythematosa hyperhydrotica chronica nasi infantum*) inizia in genere nella prima infanzia con piccole papule miliari, talora associate a vescicole, che insorgono su una base eritematosa localizzandosi in corrispondenza dei pori sudoripari dell'estremità del naso e, meno frequentemente, delle guance e del mento. Accompagna e a volte precede il quadro sopra descritto un'intensa iperidrosi locale. Non esiste un'efficace terapia dell'affezione, che tende peraltro a regredire spontaneamente all'epoca della pubertà.

Tumori

La patologia tumorale delle g. s. è prevalentemente costituita da forme benigne, spesso di origine malformativa più che neoplastica, globalmente indicate come *adenomi sudoripari*. Piuttosto rari sono invece i tumori maligni, che vengono designati, nell'insieme, come *idroadenocarcinomi*. La classificazione dei tumori delle g. s. è piuttosto complessa e non sempre univoca circa l'origine, eccrina o apocrina, delle varie forme istologiche. Un ulteriore problema è costituito dall'esistenza, per diversi tumori, di denominazioni multiple non da tutti intese come esatti sinonimi. Nella seguente esposizione viene adottato uno degli schemi nosografici più semplici e largamente accettati, citando, quando necessario, i più comuni sinonimi in uso e rimandando, ove opportuno, alle diverse voci dell'opera in cui parte dell'argomento sia già stata eventualmente trattata.

1. Il *siringoma* (o *siringocistoadenoma* o *siringocistoma* o *idroadenoma*) è una piccola neoformazione cutanea benigna, di solito multipla, prevalente nel sesso femminile, che trae origine dai dotti escretori delle g. s. di tipo, secondo alcuni, apocrino. Comprende due diverse varietà anatomocliniche, raramente coesistenti nello stesso soggetto: l'*idroadenoma palpebrale* (relativamente frequente) e l'*idroadenoma eruttivo di Darier e Jacquet* (molto raro). Entrambe le forme sono trattate alla voce IDROADENOMA (VII, 1190), alla quale si rimanda per maggiori dettagli.

2. L'*idrocistoma*, spesso localizzato al volto e, in particolare, intorno agli occhi, è costituito da piccoli tumori benigni, cistici, generalmente multipli. Essi si producono, secondo l'opinione prevalente, per effetto di una ritenzione sudorale conseguente all'obliterazione (forse postinfiammatoria) dei dotti escretori delle g. s., sia eccrine

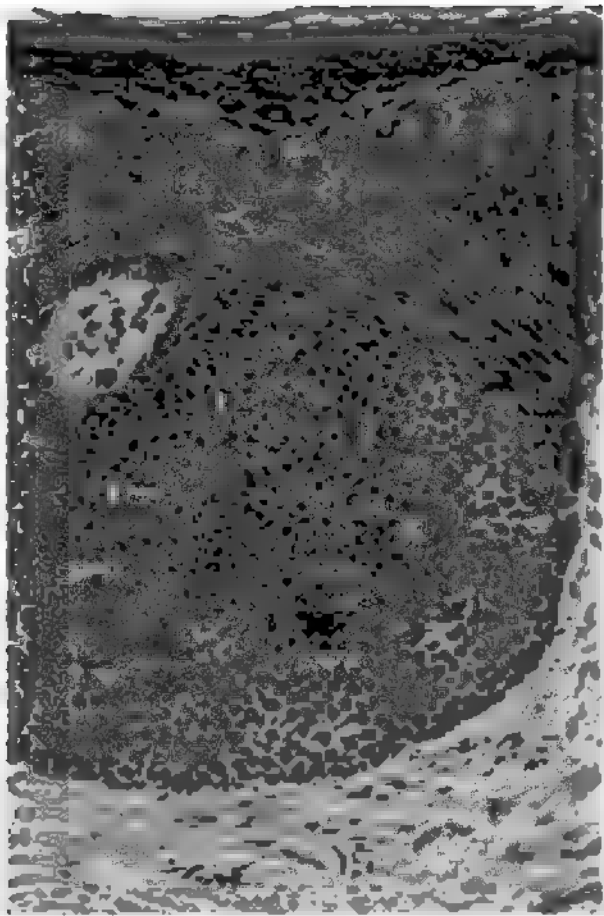



Fig. 3. Poroma eccrino di Pinkus. Notare la netta linea di demarcazione tra le cellule epidermiche non neoplastiche, situate nella parte superiore della figura, e, in basso, il compatto agglomerato tumorale costituito da elementi cellulari più piccoli, dotati di nucleo tondo od ovoidale e di un citoplasma scarso. Colorazione con ematossilina-eosina. Ingrandimento 140×. (*Da H. Haber e W. St C. Symmers in Systemic Pathology, 6, 1980*).

(*idrocistoma eccrino*), sia apocrine (*idrocistoma apocrino* o *cistoadenoma apocrino*). Secondo una diversa teoria istogenetica, gli idrocistomi, sia eccrini che apocrini, sarebbero invece di origine malformativa e avrebbero il significato di piccole inclusioni neviche nel contesto del derma. Per l'ulteriore trattazione dell'argomento v. IDROCISTOMA (VII, 1218).

3. Con il termine di *poroma eccrino di Pinkus* viene designata una malformazione benigna delle g. s., di solito unica, di aspetto tondeggiante, a superficie liscia, di colore roseo o rossastro, di diametro fino a 10 mm, sessile o peduncolata, elettivamente ma non esclusivamente localizzata alla pianta del piede o al palmo della mano, dove appare spesso circondata da un collare ipercheratotico alquanto spesso. Si accresce molto lentamente, non è dolente e raramente si ulcera, trasuda o sanguina.

L'esame istologico (fig. 3) rivela una proliferazione intraepidermica di caratteristiche cellule epiteliali, più piccole degli elementi malpighiani normali e da questi differenti anche per la forma, leggermente cuboidale. Tali cellule appaiono derivate dal tratto intraepidermico dei dotti escretori delle g. s. eccrine, come indica, tra l'altro, il loro elevato contenuto in glicogeno e in enzimi glicolitici.

La diagnosi di poroma, suggerita dalla stessa localizzazione plantare o palmare, deve escludere diverse altre affezioni dermatologiche che possono interessare la stessa sede: tra queste, il granuloma piogenico, il neurofibroma, le verruche, il melanoma maligno amelanico. Il trattamento consiste nell'escissione chirurgica, che è in genere risolutiva.

D'origine istologica analoga a quella del poroma e di simili caratteristiche cliniche sono due altri rari tumori benigni del dotto escretore delle g. s. eccrine, denominati, rispettivamente, *idroacantoma simplex* e *tumore del dotto dermico*. Secondo alcuni, le tre affezioni costituirebbero, nel loro insieme, un'unica entità morbosa, denominata *acrospiroma eccrino*, nell'ambito della quale l'idroacantoma *simplex* rappresenterebbe la forma tumorale a sviluppo intraepidermico, mentre il poroma eccrino costituirebbe la forma iuxtaepidermica e il tumore del dotto dermico, infine, la forma propriamente intradermica.

4. L'*idroadenoma eccrino* (o *idroadenoma cistico* o *idroadenoma a cellule chiare* o *mioepitelioma a cellule chiare*) è un infrequente tumore cutaneo benigno (raramente maligno) derivato dalle cellule mioepiteliali delle g. s. eccrine. In passato si riteneva, invece, che questo tumore originasse dalle g. s. apocrine e lo si denominava pertanto *mioepitelioma apocrino*. Clinicamente, l'idroadenoma eccrino assume l'aspetto di un nodulo ben delimitato, a volte lobulato, di 0,5-2 cm di diametro, a sede intradermica o sottocutanea, ma connesso alla sovrastante epidermide, che appare talora ulcerata o, al contrario, ispessita. Sul piano istologico, la neoformazione si distingue per la presenza di due distinte popolazioni cellulari: cellule scure, di origine mioepiteliale, di forma allungata, più numerose, disposte prevalentemente alla periferia, e cellule chiare, cuboidali, contenenti glicogeno, di origine secretoria, derivate dagli acini o dai dotti escretori delle g. s. eccrine. Il trattamento chirurgico è in genere risolutivo, ma le forme maligne possono dare metastasi a distanza.

5. Si denomina *idroadenoma papillifero* (o *idroadenoma della vulva*) una malformazione cutanea benigna che interessa, in genere, le regioni anogenitali femminili e, in particolare, le grandi labbra. Di osservazione piuttosto rara, si presenta abitualmente come un nodulo unico, di forma tondeggiante, di consistenza duroelastica, del diametro di 5-20 mm, situato profondamente nel derma, ben circoscritto e mobile rispetto alle strutture limitrofe. Di solito è asintomatico e viene scoperto casualmente, a volte, invece, può essere dolente o sanguinare. Istologicamente, l'idroadenoma papillifero risulta costituito da cellule sudoripare di derivazione apocrina che tappezzano, in strato semplice o doppio, numerose cavità cistiche inframmezzate da sepimenti arboriformi di tessuto connettivo. La diagnosi differenziale deve distinguere l'affezione da altre forme di tumefazione circoscritta frequenti nella stessa regione (angiomi, polipi, emorroidi). Il trattamento consiste nell'escissione chirurgica.

6. Il *siringocistoadenoma papillifero* (*siringoadenoma papillare* o *nevo siringocistoadenomatoso papillare*) è una malformazione benigna delle g. s. che può essere anche considerata come un'anomalia germinativa circoscritta di tipo nevico. In effetti, al pari di molti nevi, pur essendo presente fin dalla nascita, il siringocistoadenoma papillifero si sviluppa e si rende evidente, in genere, solo dopo la pubertà, rimanendo poi stazionario negli anni successivi. Si presenta, di solito, come un tumoretto unico, di pochi millimetri o 1-2 cm di diametro, giallo-brunastro, di consistenza alquanto dura, situato elettivamente al cuoio capelluto, al volto, all'inguine, alle ascelle e ai genitali. Si associa spesso a neoformazioni benigne dell'apparato pilifero, quali il nevo sebaceo e il tricoepitelioma. Questo reperto sembrerebbe deporre per una derivazione apocrina del tumore, la quale troverebbe del resto conferma, almeno in una parte dei casi, nella struttura microscopica della neoformazione (fig. 4) e nella sua composizione citologica.

7. Sotto la denominazione collettiva di *idroadenoma nodulare apocrino* alcuni AA. comprendono le neoformazioni sudoripare benigne classicamente designate come *cilindroma dermico*, *spiroadenoma eccrino* e *siringoma condroide*. L'inclusione delle tre forme nello stesso gruppo appare essenzialmente motivata da affinità di ordine istogenetico, che risultano particolarmente evidenti nei casi in cui i quadri istologici propri di ciascuna variante coesistono nel contesto di una stessa neoformazione. Peraltro, mentre sull'origine apocrina del cilindroma dermico e, con qualche riserva, del siringoma condroide esi-

Digitized by Google

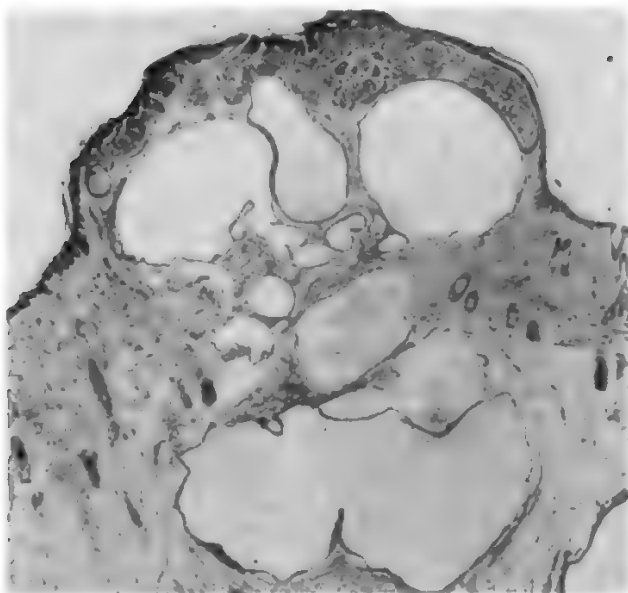



Fig. 4. Siringocistoadenoma papillifero del cuoio capelluto. Sono evidenti, a piccolo ingrandimento, le cavità «a cisterna» situate nella parte profonda del derma e nel tessuto sottocutaneo. Colorazione con ematossilina-eosina. Ingrandimento 5×. (*Da H. Haber e W. St C. Symmers in Systemic Pathology, 6, 1980*).

stono ampi consensi, meno chiara appare la derivazione istologica dello spiroadenoma, non per nulla definito *eccrino* e la cui inclusione nel gruppo dell'idroadenoma apocrino nodulare appare, in effetti, alquanto problematica.

Il *cilindroma dermico* (o *tumore a turbante* o *tumore di Spiegler*) è una neoformazione sudoripara benigna piuttosto rara, spesso familiare, più frequente nelle donne che negli uomini, che sembra trasmessa come carattere autosomico dominante. Colpisce tipicamente il cuoio capelluto (fig. 5), ove si manifesta sotto forma di noduli lobulati, spesso multipli, di consistenza solida e di colore roseo o rosso-bluastro, sessili o peduncolati, talora di diversi centimetri di diametro, che si accrescono lentamente e possono essere occasionalmente dolenti. Può essere talvolta interessato l'intero cuoio capelluto, che assume allora l'aspetto «a turbante» menzionato da una delle denominazioni dell'affezione. In una piccola parte dei casi si osservano anche localizzazioni al tronco e agli arti. Il viraggio verso la malignità è di riscontro eccezionale.

Fig. 5. Cilindroma dermico del cuoio capelluto. (*Da L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

All'esame istologico si osservano fitte compagini cellulari di aspetto vagamente cilindrico (lobuli), costituite, al centro, da elementi grandi, con nucleo chiaro, di origine secretiva, e alla periferia da elementi più piccoli con nucleo scuro, di derivazione mioepiteliale. All'interno dei lobuli si notano accumuli di materiale amorfo, di aspetto ialino e PAS-positivo.

Il trattamento consiste nell'escissione chirurgica, che può essere necessario integrare, nei casi più gravi ed estesi, con un intervento di plastica ricostruttiva. V. anche: CILINDROMA, *cilindroma cutaneo* (III, 2238).

Lo *spiroadenoma eccrino* (o, semplicemente, *spiroadenoma*) è un tumore benigno delle g. s., di solito singolo, che predilige i soggetti nel 2°-3° decennio di vita e si localizza preferenzialmente alla parte superiore del tronco e agli avambracci. Di forma nodulare e di consistenza generalmente molle, ha un diametro medio di 3-10 mm, ma può talora misurare anche 5 cm. Situato profondamente nel derma o nell'epidermide, è in genere ricoperto da cute normale, talora di colorito brunastro. Può essere dolente, sia spontaneamente che alla palpazione.

L'esame istologico mostra agglomerati cellulari di tipo lobulare, nel contesto dei quali si distinguono cellule larghe e pallide, di derivazione secretoria, circondate da elementi più piccoli e scuri di origine mioepiteliale. Non sono riconoscibili strutture ghiandolari, sia pure alterate, ma solo tralci tubulari e irregolari spazi cistici.

La diagnosi differenziale, basata sull'esame istologico, deve escludere, fra le varie possibilità, il neurinoma e il glomangioma. Il trattamento di scelta è costituito dalla asportazione chirurgica, che, per evitare le recidive locali, deve peraltro essere piuttosto accurata.

8. L'*idroadenocarcinoma* è la neoplasia cutanea maligna che trae origine dall'epitelio sudoriparo, sia apocrino (*carcinoma apocrino delle g. s.*), sia eccrino (*carcinoma eccrino delle g. s.*). È di osservazione piuttosto rara e predilige i soggetti anziani.

I caratteri istologici sono quelli di una proliferazione epiteliale anaplastica situata nello spessore del derma e nell'ambito della quale, accanto a zone del tutto indifferenziate, si possono a tratti riconoscere strutture acinose anomale e abbozzi di dotti ghiandolari aberranti. Le varianti eccrina (più comune) e apocrina (meno frequente) possono essere discriminate in base alle proprietà istochimiche e ai caratteri ultrastrutturali rivelati dalla microscopia elettronica.

Sul piano clinico il tumore assume l'aspetto di un nodulo dermico a superficie irregolare, di consistenza solida o francamente dura, di colorito rosso-bluastro, spesso spontaneamente dolente. Sono preferiti il volto e il cuoio capelluto, ma si possono avere localizzazioni in qualsiasi distretto cutaneo, compresi i palmi delle mani e le piante dei piedi. La varietà apocrina predilige le ascelle, le palpebre, la vulva. La neoplasia si accresce in genere piuttosto lentamente, per infiltrazione dei tessuti circostanti. Possono aversi, peraltro, anche metastasi a distanza, sia

Digitized by Google

cutanee che extracutanee (queste ultime dapprima limitate ai linfonodi regionali e poi diffuse).

La diagnosi differenziale, essenzialmente istologica, deve prendere in considerazione soprattutto gli epiteliomi basocellulari e spinocellulari, entrambi i quali possono dar origine a strutture similghiandolari atipiche.

L'exeresi chirurgica, che costituisce l'unico trattamento efficace, deve adottare, per quanto possibile, criteri di radicalità, con particolare riferimento all'eventuale presenza di metastasi nei linfonodi regionali.

Bibliografia

Castro C., Winkelmann R. K., *Arch. Dermatol.*, 1974, **109**, 40.
Giarelli L., Melato M., Antonutto G., *Atlante di anatomia patologica*, 1983, USES, Firenze.
Gjerris F., Olesen H. P., *Acta Neurol. Scand.*, 1975, **51**, 167.
Haber H., Symmers W. St C., *The Skin*, in Symmers W. St C., *Systemic Pathologic*, VI, 1980, Churchill Livingstone, Edinburg.
Headington J. H., *Cancer*, 1977, **39**, 1055.
Hölzle E., Kligman A. M., *Br. J. Dermatol.*, 1978, **99**, 117.
Johnson R. H., Spalding J. M. K., *Br. J. Hosp. Med.*, 1976, **15**, 766.
Marks R. *et al.*, *Br. J. Dermatol.*, 1977, **96**, 399.
Sanderson K. V., Mackie R., *Tumours of the Skin*, in Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, Blackwell, Oxford, p. 2129.
Smith N. P., Wilson Jones E., *Clin. Exp. Dermatol.*, 1977, **2**, 79.

RED.

SUGGESTIONE

F. *suggestion.* - I. *suggestion.* - T. *Suggestion.* - S. *sugestión.*

Col termine di *suggestione* intendiamo la trasmissione, da un individuo all'altro, di sensazioni, rappresentazioni mentali e impulsi volitivi attraverso un contatto essenzialmente emotivo e senza la mediazione effettiva della logica.

Nel campo medico ciò è avvenuto originariamente attraverso la terapia dell'*ipnosi* (v.).

La s. è una forma di comunicazione arcaica, che incontriamo a cominciare dal regno animale e nell'infanzia umana, fino agli inizi dell'era della ragione. Ma anche nella *vita umana* adulta, matura, in cui il rapporto propriamente intellettuale è altamente sviluppato, la s. mantiene la sua importanza; così, ad es., la forza persuasiva di un'idea dipende non solo dal suo contenuto intellettuale, ma anche dal potere suggestivo della personalità che la rappresenta e la propaga.

Premessa per siffatte forme di comunicazione è l'identità o profonda affinità di esperienze emotive fra i membri della specie; là dove, nello sviluppo della vita, compare la personalità umana con la sua vita affettiva spesso unica e individuale, il campo di azione dei fenomeni suggestivi si restringe notevolmente; eppure, anche fra gli esseri umani, situazioni, ad es. di intenso pericolo, che mettano a repentaglio l'esistenza comune e che mobilizzino quindi gli istinti più elementari (essenzialmente comuni a tutti i membri), evocano facilmente l'insorgenza di fenomeni suggestivi (s. di massa). L'identità dell'esperienza emotiva, che costituisce la base dei fenomeni suggestivi, si fonda non solo sull'identità dell'organizzazione biologica, ma anche sulla similarità dell'esperienza di vita. Studi recenti dimostrano come diverse esperienze di vita possano rendere fra loro estranei animali della stessa specie, sì che i segni di comunicazione emotiva non sono più intelligibili, né posseggono alcun potere suggestivo.

Esiste una diversa recettività individuale alle influenze suggestive, determinata così dalla costituzione emotiva del soggetto come anche dalle esperienze personali che intessono la sua vita vissuta. In linea di massima, la recettività è tanto più alta quanto più deboli sono i poteri critici e quanto maggiori la sensibilità e labilità emotiva del soggetto. Così non sorprende che bambini e persone psichicamente infantili siano più esposte a influenze suggestive che non uomini maturi. Una grande recettività può anche accoppiarsi a un'intelligenza astratta, come accade in molte personalità introverse e schizotimiche. Là dove tale suggestibilità viene avvertita dal soggetto come un pericolo, là dove essa non sta in rapporto adeguato con possibilità di difesa attiva, si creano le premesse per lo sviluppo di difese a tipo autistico: il paziente tende a chiudersi in se stesso, sfugge al contatto e si forma un proprio mondo interiore, da cui gli altri vengono esclusi. È interessante il fatto che nella schizofrenia osserviamo spesso, gli uni accanto agli altri, fenomeni di altissima suggestibilità (quali, ad es., l'ecoprassia, l'ecolalia, l'automatismo al comando) e di irriducibile negativismo (come nel caso di infermi che eseguono esattamente l'opposto di quanto da essi si desidera). Il negativismo può essere concepito come una difesa della persona contro il pericolo di un'eccessiva suggestibilità, come il tentativo autistico di affermare la propria personalità in un mondo di influenze predominanti (in modo analogo va compreso anche il negativismo fisiologico dei bambini). È un fatto che quegli stessi schizofrenici, che da un canto sembrano preclusi a ogni possibilità di s. diretta, reagiscono talora con estrema sensibilità alle più lievi influenze suggestive dell'ambiente. In tema di patologia mentale osserviamo una *diminuzione della suggestività* «normale» in pazienti che sviluppano intense difese autistiche (le idee deliranti del paranoico resistono, ad es., ad ogni s. contraria), in infermi maniacodepressivi a emotività del tutto rigida (è impossibile suggerire a un melanconico una rappresentazione lieta, a un maniaco una rappresentazione triste) e là dove manchino gli affetti corrispondenti (non si può influenzare in senso morale un infermo con comportamenti incontrollati). Aumento patologico della suggestibilità si ha in tutte le malattie che aumentano il senso di debolezza e di insicurezza dell'infermo e il suo bisogno di protezione (ad es., nevrosi, malattie fisiche croniche) e in quei processi cerebropatici che, investendo la corteccia cerebrale, labilizzano l'affettività del paziente e ne riducono i poteri critici. Dementi senili, arteriosclerotici, alcolisti cronici, sono tutti individui altamente suggestionabili. La vita emotiva di questi soggetti è profondamente labile; stati di euforia, di depressione, di collera e di irritabilità possono rapidamente alternarsi nel corso di una semplice conversazione, col mutare del tema. La profonda influenza (di per sé, in certo grado, fisiologica) che gli affetti, le emozioni, i desideri, le paure, le speranze, gli interessi esplicano sulla formazione delle idee è, in questi soggetti, aumentata in senso nettamente patologico (si pensi alla facilità con cui persone anziane e indebolite di mente vengono sedotte o raggirate in tema di questioni testamentarie). In talune malattie l'aumento della suggestibilità raggiunge forme veramente classiche: basta spesso presentare a un individuo affetto da *delirium tremens* un foglio bianco, perché incominci a leggere; basta avvicinargli un ricevitore telefonico all'orecchio perché inizi una conversazione. Alla s. diretta si mescola qui l'*autosuggestione*. Con tale termine si intende l'influenza che la propria affettività esplica sulla logica e la volontà. Alcolisti che tendono a nascondere di fronte a se stessi e agli altri l'indebolimento mentale provocato dall'intossicazione cronica, ad es. la perdita dei poteri mnestici, colmano le lacune mnemoniche (rivelate, ad es., dalla domanda: cosa il paziente abbia fatto ieri) me-

diante rappresentazioni mentali improvvisate («ero al cinema»), finzioni cui il soggetto autosuggestivamente crede (cosiddette «confabulazioni»).

La s. è stata *parte integrante della terapia* fin dai primordi dell'arte medica. Non vi è farmaco che agisca del tutto indipendentemente dai rapporti affettivi che legano l'infermo al suo medico; la malattia è anzi, nell'esistenza umana, uno dei luoghi in cui il bisogno di comunicazione affettiva si spoglia delle sue barriere e legami convenzionali e si manifesta in un linguaggio originario. Vi è, nell'arte medica, una forza suggestiva *sensu lato* che fa a meno di particolari espedienti suggestivi e che emana dall'intera personalità del medico, quali: rispetto verso la persona dell'infermo, interesse per il suo caso, fede nelle sue possibilità. Così, lo stesso farmaco che nelle mani di un terapista risulta inefficiente agisce per le mani di un altro (v. anche: PLACEBO).

La s. ha poi naturalmente una importanza particolare nell'ambito della psicoterapia (v.). Non vi è, si può dire, metodo psicoterapeutico che ne faccia totalmente a meno, anche se il terapista rinuncia *expressis verbis* a ogni tecnica propriamente suggestiva. Così, lo stesso Freud parla della necessità di «mescolare all'oro dell'analisi il rame della s.». Interpretazioni analitiche e argomenti razionali agiscono in psicoterapia nella stessa misura in cui il terapista trova, nelle sue parole, la propria immediata percezione delle sofferenze dell'infermo e la sua reazione emotiva a esse. Minore importanza hanno invece, al giorno d'oggi, le tecniche suggestive propriamente dette, che nei secoli scorsi (e ancora agli inizi di questo secolo) costituivano un elemento essenziale, anzi la base di ogni psicoterapia. Tali tecniche, che vanno dalla s. verbale in stato di veglia all'ipnosi, hanno diverse modalità di esecuzione (sedute in camere semioscure, ripetizione cadenzata di determinate parole, gesti e apparati tendenti a fare impressione sul paziente, etc.), ma principi comuni: esse tendono tutte ad accaparrare l'intera attenzione e remissività del paziente, a restringere il campo della coscienza, della vigilanza, sì che quanto accade fra terapista e malato domini su ogni altra rappresentazione mentale; esse tendono a dominare il paziente con la propria affettività e a imporgli quindi determinate rappresentazioni mentali, cariche di emotività e opposte al dinamismo della malattia.

Ricerche recenti. – Dal punto di vista fenomenologico ricordiamo i contributi della scuola tedesca, che, soprattutto con Stockvis e Pflanz, hanno riesaminato il problema della s. alla luce delle più recenti concezioni antropologiche.

Dal punto di vista empirico sono state le situazioni estreme di stress a mostrarci la capacità del fenomeno suggestivo di modificare profondamente, in modo più o meno temporaneo, la personalità umana. Dal cosiddetto «lavaggio del cervello» di prigionieri politici in stati totalitari, fino ai più recenti resoconti di ostaggi in situazioni di estremo pericolo mostranti anche la completa identificazione della vittima con l'aggressore (v. STOCCOLMA, SINDROME DI), abbiamo tutta una serie di reperti, che, pur andando al di là del campo strettamente medico, mostrano la flessibilità del limite fra sano e malato.

Ricordiamo qui infine gli studi puntualizzanti l'importanza di vissuti negativi che anche nell'adulto influiscono sulla sua futura salute mentale. Recentissime ricerche, come quelle condotte sui veterani del Vietnam, hanno mostrato in essi, nel confronto con individui dalle stesse caratteristiche, ma rimasti esenti dalla guerra, segni di una persistente s. negativa, successiva a esperienze cruente, e risultante in sintomi psichici.

Bibliografia

Bleuler E., *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*, 1911, Deuticke, Leipzig-Wien.

Bleuler M., *Lehrbuch der Psychiatrie*, 1955, 9 ed., Springer, Berlin.

Cart J., *Lives after Vietnam*, Lexington Books, D. C. Heath, Lexington, Mass.

Kretschmer E., *Medizinische Psycologie*, 1950, Thieme, Leipzig.

Stockvis B., Pflanz M., *Suggestion in ihrer relativen zeitbedingten Begrifflichkeit, medizinisch und sozial-psychologisch betrachtet*, 1961, Karger, Basel/New York.

GAETANO BENEDETTI

SUICIDIO

F. *suicide.* - I. *suicide.* - T. *Selbstmord.* - S. *suicidio.*

SOMMARIO

Aspetti medicolegali

Secondo una delle più recenti definizioni, *suicidio* è l'«atto fatale... di autolesione intrapreso con intenzione autodistruttiva più o meno conscia, per quanto indeterminata e ambigua» (Stengel).

Siffatta delimitazione concettuale del s. da altre forme di autosoppressione, e comunque dalla generalità di atti attraverso i quali l'individuo si dà la morte, può farsi risalire alla fondamentale lezione del Durkheim, il quale fin dal 1897 aveva provveduto a differenziare questo tipo particolare di morte dagli altri, nei quali il comportamento della vittima si configura pur sempre come causa dell'evento mortale: tali, per es., quelli che conseguono a comportamento errato o imprudente, ovvero determinato dall'altrui coercizione, come altresì gli altri eventi autosoppressivi determinati da alterazioni psicopatologiche dei processi volitivi e/o cognitivi.

Nel s. propriamente detto il soggetto attivo è mosso da un'intenzione diretta al conseguimento dello scopo autodistruttivo e da una rappresentazione psichica dell'evento che si intende realizzare, talché tra l'azione e l'evento sussiste pieno e diretto rapporto di causa ed effetto. Questo stretto legame di causalità psichica e materiale consente inoltre di discriminare il s. da altri atti, a esso assai prossimi, quali l'eutanasia e il s. cosiddetto altruistico o commesso come sacrificio di sé in favore di altri, la cui finalità non si identifica con lo scopo autosoppressivo ma è volta a evitare ulteriori sofferenze a se stessi e a sottrarre altri dal verificarsi di danni più o meno gravi.

Nondimeno, nella comune accezione il termine *s.* viene impiegato con notevole larghezza, venendo di frequente a comprendere atti che non corrispondono alla corretta nozione sopra illustrata.

Tentato s. è l'atto non mortale di autolesione, intrapreso anch'esso con intenzione autodistruttiva più o meno consapevole, per quanto indeterminata e ambigua.

L'indeterminatezza e l'ambiguità dell'intenzione autodistruttiva, già presenti in molti casi di s., sono ovviamente maggiori nel *tentato s.*, la cui discriminazione dal gesto dimostrativo o dall'atto imprudente risulta assai spesso disagevole.

Il *s.* e il *tentato s.* possono in conclusione definirsi come atti deliberati di autolesione ai quali chi li compie non può essere sicuro di sopravvivere: la differenza tra il primo e il secondo sta nell'esito, mortale o no, dell'azione autolesiva.

Sotto il profilo statistico le incertezze discriminative tra s., *tentato s.* e altri atti autolesivi si ripropongono puntualmente, anche per effetto del soggettivismo che informa la raccolta dei dati. Questi, in Italia, sono rilevati a mezzo di schede individuali compilate dagli uffici della Polizia di Stato e dai comandi dei Carabinieri in base alle notizie contenute nel rapporto o verbale di denuncia di s. o tentativo di s. che viene trasmesso all'Autorità giudiziaria: si deve quindi presumere che le dimensioni del fenomeno siano discretamente più ampie di quelle ufficialmente censite, soprattutto per quanto concerne il tentato s. Sulla base predetta, in ogni caso, l'ISTAT (v. anche sotto, col. 1605) ha registrato un totale di 2631 s. e di 1795 tentati s. nel 1980 (rispettivamente: 2755 e 1748 nel 1981, 2944 e 1628 nel 1982), con netta prevalenza nel sesso maschile per il s. e nel sesso femminile per il tentato s. I dati stessi evidenziavano incrementi stagionali (in primavera e in autunno) e una maggiore incidenza nelle regioni settentrionali e centrali rispetto a quelle meridionali. In rapporto all'età, il s. e il tentato s. sono estremamente rari fino ai 13 anni, per salire bruscamente fra i 14-17 anni e i 18-24 anni. Vi è poi una netta prevalenza di non coniugati tra i soggetti attivi di s. e di tentato s., mentre tra i moventi fanno spicco gli stati morbosi (più spesso psichici), seguiti, nell'ordine, dai motivi affettivi e da quelli economici. Naturalmente, la percentuale dei s. per 100.000 abitanti varia da Paese a Paese. Una tabella abbastanza aggiornata (Kreitman, 1981) è per l'Europa la seguente: Ungheria 38,2; Danimarca 24,6; Cecoslovacchia 23,5; Finlandia 23,5; Austria 23; Germania Federale 20,6; Svezia 20,4; Svizzera 19,6. Seguono altri Paesi tra cui Gran Bretagna con 7,8 e Grecia con 3.

I mezzi impiegati al fine di dare esecuzione all'intenzione suicidiaria sono i più diversi e ricorrono con frequenza difforme nei due sessi.

Le statistiche Istat relative al 1982 indicano una netta prevalenza dell'impiccagione nel s. attuato da individui appartenenti al sesso maschile, seguita dalle armi (da fuoco e da taglio), dalla precipitazione e dall'annegamento, mentre per il sesso femminile i principali mezzi di esecuzione sono stati, nell'ordine, la precipitazione, l'impiccagione, l'annegamento e l'avvelenamento. Nei tentativi di s. è prevalso invece, da parte di entrambi i sessi, l'uso dell'avvelenamento, seguito da quello di armi da fuoco e da taglio, e infine dall'asfissia da gas.

L'ipotesi del s. va sempre tenuta presente ai fini della diagnosi relativa alla causa di morte, accanto a quelle dell'omicidio e dell'accidente, dalle quali va differenziata.

Nella morte cagionata da lesioni inferte con mezzo tagliente, tipica dell'azione suicidiaria è la sede prescelta, più spesso localizzata ai polsi. Il numero delle lesioni non costituisce, invece, elemento differenziativo, giacché non di rado, in caso di s., si riscontrano molteplici ferite, la maggior parte delle quali superficiali.

Tipici del s. attuato a mezzo di arma da taglio sono il parallelismo a serie e il raggruppamento delle lesioni, in conseguenza del fatto che il suicida esegue movimenti ripetuti nelle medesime direzioni. Nello scannamento suicidiario le ferite si repertano in prevalenza nella regione laterocervicale e in quella mediana del collo, interessando laringe o trachea. La direzione delle ferite, rilevabile attraverso le cosiddette «codette», nel s. è obliqua dall'alto in basso e da sinistra a destra se l'arma è impugnata con la mano destra, da destra a sinistra se è impugnata con la mano sinistra. Nel s., inoltre, l'arma si rinviene per solito in prossimità del corpo. Analoghi sono i criteri discriminativi in caso di morte conseguente a lesioni da arma da punta o da punta e taglio.

Nella morte da arma da fuoco la diagnosi differenziale tra s., omicidio e accidente deve tener conto della distanza dello sparo, del numero dei colpi, della sede delle ferite, della direzione dei tramiti, delle eventuali tracce di colluttazione, della presenza o meno di affumicatura o di residui incombusti dell'esplosivo sul dorso della mano che ha impugnato l'arma. Va tenuto presente, al riguardo, che nel s. possono riscontrarsi molteplici colpi e che le sedi più frequenti sono le tempie, la regione cardiaca, la bocca, il mento e la fronte; la direzione dei colpi è generalmente obliqua dal basso verso l'alto se il colpo è stato sparato alla testa, dall'alto verso il basso se la sede è quella cardiaca.

Tra le morti di natura asfittica, raro è il s. attraverso soffocazione e strangolamento: più spesso, infatti, il suicida ricorre all'impiccamento e all'annegamento.

Sotto il profilo giuridico, l'atto suicidiario non è rubricato di per sé come reato e il soggetto attivo di esso, in caso di sopravvivenza, va esente da sanzioni penali. Con ciò non può, tuttavia, affermarsi la liceità giuridica della condotta suicidiaria, giacché questa ricade sotto il generale divieto degli atti di disposizione del proprio corpo di cui all'art. 5 del C.C. Nell'ordinamento penale è piuttosto stabilita la rinuncia, da parte del legislatore, a perseguire l'autore dell'azione autodistruttiva non coronata dall'*exitus* (tentato s.), mentre nei casi di azione suicidiaria culminante nell'*exitus* la morte estingue la reazione del diritto.

L'antigiuridicità sostanziale del s. è avvalorata dalle previsioni delittuose che si rivolgono contro chi nel s. abbia causa, pur col consenso della vittima.

A tenore dell'art. 579 C.P., 1° comma, è infatti punito con la reclusione da 6 a 15 anni «Chiunque cagiona la morte di un uomo, col consenso di lui» (omicidio del consenziente). Il fatto — secondo il 3° comma dello stesso art. 579 C.P. — è equiparato all'omicidio ed è punito applicando le relative disposizioni (artt. 575-577 C.P.) se è commesso: 1) contro una persona minore degli anni 18; 2) contro una persona inferma di mente, o che si trova in condizioni di deficienza psichica, per un'altra infermità o per l'abuso di sostanze alcoliche o stupefacenti; 3) contro una persona il cui consenso sia stato dal colpevole estorto con violenza, minaccia o suggestione, ovvero carpito con inganno.

Del pari è punita, a mezzo del successivo art. 580 C.P., la condotta di istigazione o di aiuto al s.: «Chiunque determina altri al s. o rafforza l'altrui proposito di s., ovvero ne agevola in qualsiasi modo l'esecuzione, è punito, se il s. avviene, con la reclusione da 5 a 12 anni. Se il s. non avviene, è punito con la reclusione da 1 a 5 anni, sempre che dal tentativo di s. derivi una lesione personale grave o gravissima». Le pene sono aumentate se la persona istigata o eccitata o aiutata si trova in una delle condizioni indicate nei nn. 1 e 2 dell'art. 579 C.P. (minore degli anni 18, inferma di mente, in condizioni di deficienza psichica). Si applicano le disposizioni relative all'omicidio se la persona suddetta è minore degli anni 14 o comunque è priva della capacità d'intendere o di volere.

In ambito civilistico, del s. si fa previsione da parte dell'art. 1927 C.C., nel caso di s. di assicurato sulla vita: «In caso di s. dell'assicurato, avvenuto prima che siano decorsi 2 anni dalla stipulazione del contratto, l'assicuratore non è tenuto al pagamento delle somme assicurate, salvo patto contrario. L'assicuratore non è nemmeno obbligato se, essendovi stata sospensione del contratto per mancato pagamento dei premi, non sono decorsi 2 anni dal giorno in cui la sospensione è cessata».

Bibliografia

Durkheim E., *Sociologia del suicidio*, 1974, Newton Compton, Roma.
Gerin C., Antoniotti F., Merli S., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1986, S.E.U., Roma.
Moron P., *Il suicidio*, 1976, Garzanti, Milano.
Portigliatti Barbos M., *Il suicidio*, in Chiodi V. *et al.*, *Manuale di medicina legale*, 1976, Vallardi, Milano.

FERDINANDO ANTONIOTTI

Aspetti socioculturali e psicopatologici

Concetti e problematiche generali

Il s. costituisce un fenomeno umano tra i più complessi, sia per le difficoltà connesse a una sua definizione esauriente e compiuta, sia per i diversi e numerosi quadri di riferimento (psicologico, psichiatrico, socioantropologico, etc.) entro i quali esso può venire collocato e studiato, seppure di rado integralmente compreso (Frighi, 1984).

Secondo gli esperti dell'OMS (OMS, 1969), i termini *s.* e *tentativo di s.* vengono usati per indicare un'estesa gamma di atti pregiudizievoli per l'individuo, compiuti nel quadro di un progetto di autodistruzione più o meno spinto e consapevole. Secondo la stessa fonte, in tali casi non è sempre possibile stabilire con esattezza se l'intenzione vera è l'autodistruzione oppure se l'atto è un semplice gesto dimostrativo, né si può scartare a priori l'ipotesi che un decesso per sospetto s. possa essere il risultato di un incidente o viceversa.

Il termine *s.* implica l'esito fatale, il termine *tentativo di s.* indica l'atto che non porta al decesso. Tuttavia, la semplice distinzione a seconda dell'esito (mortale o non) prescinde da una serie di altri fattori di valutazione, quali il mezzo usato (adeguato o no a procurare la morte), l'intenzionalità e la consapevolezza nell'usare un dato mezzo per quel determinato fine, per cui potremmo avere, ad es., un *s. preterintenzionale* (senza consapevolezza della mortalità del mezzo usato) oppure un *s. mancato* perché compiuto con ignoranza dell'inadeguatezza del mezzo usato.

I s. dei tossicomani presentano, al riguardo, esemplificazioni interessanti: si può avere una morte accidentale per *overdose* di cui il soggetto era inconsapevole, oppure si può assistere a un atto autodistruttivo sotto l'effetto di allucinogeni o per improvvisa scelta di una dose mortale di eroina. Inoltre, la stessa condotta tossicomanica può venire considerata come «un s. cronico». Comunque sia, per parlare di s. è necessario anzitutto presupporre nelle vittime l'intenzione di uccidersi. Questa intenzionalità o proposito non sempre risulta sufficientemente esplicita e spesso deriva da attribuzioni presuntive in base a variabili culturali.

Ad es., una morte violenta può venire più facilmente inscritta nel computo delle morti accidentali o per cause ignote che non in quello dei s., a seconda delle statistiche, non sempre attendibili, formulate dai vari Paesi.

Come una storia psichiatrica di depressioni e di ricoveri in clinica può facilmente suggerire l'ipotesi di s., così l'atteggiamento dei magistrati può, a sua volta, favorire o meno un verdetto in tal senso. Tipico è l'esempio fornito dalla città di New York, nella quale una delle modalità più frequenti di s. è sempre stata la precipitazione da edifici molto alti. Fino al 1958, se qualcuno precipitava da un edificio, la sua morte veniva classificata come accidentale, se non vi erano prove in contrario. Dal 1958 avviene praticamente l'inverso, per cui alla vittima viene attribuita un'intenzionalità suicida a meno che non ci siano prove per cause diverse (Tousignant, 1981).

È altresì noto che le statistiche dei s. in Africa risultano poco attendibili, sia perché le autorità locali sono poco interessate ai s. e molto più alle morti violente per omicidio, sia perché occorre ivi tener conto dell'atteggiamento tribale del luogo, per cui può avvenire che prescrizioni religiose impongano rituali collettivi di purificazione al fine di evitare il contagio di siffatto genere di morte, oppure che il s. debba tenersi nascosto per tema di perdere prestigio nella comunità.

I cosiddetti s. da *contagio* (eseguiti con modalità molto simili) costituiscono una realtà documentata da esempi numerosi.

Tra questi si possono elencare i s. per immolazione col fuoco eseguiti dai monaci buddisti, cui fecero seguito in Europa numerosi s. effettuati allo stesso modo, primo tra tutti quello di Jan Palach in Cecoslovacchia. Altro esempio è fornito dai s. compiuti in Giappone gettandosi nel cratere di un vulcano. Dopo una prima vittima, in un anno si contarono ben 944 s. simili. Sempre dal Giappone, si può ricordare il *revival* di *seppuku* (*harakiri*) che ebbe luogo dopo quello spettacolare messo in atto dallo scrittore Mishima, alcuni anni or sono.

Nella Guyana, nel 1979, si verificò un s. collettivo per avvelenamento da parte di circa 900 adepti di una setta dominata da una personalità fanatica aberrante.

Un esempio maggiormente calzante, anche se riferito ai tentati s. è quello che si può ricavare dallo studio epidemiologico condotto nella città di Mannheim. In questa città venne calcolata la frequenza dei tentati s. strada per strada. In una strada particolare il tasso dei tentati s. risultò talmente alto che praticamente un abitante su 14 aveva tentato il s. negli ultimi 10 anni. Gli AA. della ricerca per spiegare il fenomeno ricorsero all'ipotesi del contagio.

Abbastanza inedite sono apparse, in questi ultimi anni, alcune forme di s. messe in atto, per fini politici, attraverso lo sciopero della fame o mediante l'esplosione provocata dalla volontaria distruzione di autobomba.

Di recente l'attenzione degli studiosi, in particolare negli U.S.A., si è incentrata su di una particolare forma di s., in qualche modo assimilabile a quella per contagio. In questo caso il canale di comunicazione era rappresentato dai *mass media* e, in particolare, dalla televisione. Alcune indagini epidemiologiche hanno indicato un incremento dei s. nei giorni immediatamente successivi alla trasmissione televisiva di storie nelle quali si parlava di s. L'incremento era maggiore tra gli adolescenti che nella popolazione adulta e cresceva all'aumentare del numero dei *network* che avevano trasmesso il programma. Alcuni hanno utilizzato per il fenomeno l'espressione «effetto Werther», già coniata per indicare l'incremento dei s. osservato dopo la pubblicazione del romanzo «I dolori del giovane Werther» di Goethe. Il fenomeno del contagio rappresenta uno dei tanti interrogativi di ordine psicologico che si possono formulare sul problema del s.

Epidemiologia del suicidio e del tentativo di suicidio

Le indagini in questo campo sono, come si è visto, viziate per difetto per diverse ragioni: non omogenea rubricazione delle morti violente, atteggiamento dell'opinione pubblica e annesso stigma morale, riserve di ordine religioso, travisamento dei fatti determinato da conseguenze nell'ambito delle assicurazioni, etc. Si sa, ad es., che spesso morti inserite nel computo degli incidenti stradali potrebbero ugualmente configurarsi come l'esito di condotte suicide od omicide particolarmente evidenti nella guida rischiosa di autoveicoli.

Per quel che riguarda la maggior parte dei Paesi europei e il Nord America, si è osservata una tendenza dei casi di s. a mantenersi abbastanza costante dall'inizio del secolo, con due grosse diminuzioni in corrispondenza delle due guerre mondiali (anche per Paesi neutrali come la Svizzera) e un picco nel 1930, in coincidenza della crisi economica (Kreitman, 1981). Mentre i casi di s. di uomini adulti non sembrano in aumento, quelli dei giovani e delle donne mostrano un aumento costante, seppure lento.

Si è cercato di porre in relazione quest'ultimo dato con il cambiamento del ruolo della donna nella società, partendo dal

presupposto che l'uguaglianza di status implicherebbe anche una maggiore patologia in comune tra i due sessi (ad es., malattie cardiache, consumo di alcol, tasso di s.). Tuttavia (Tousignant, 1981), una ricerca condotta su dati disponibili in 20 Paesi dell'occidente non ha dimostrato alcuna correlazione significativa tra occupazione della donna nel campo del lavoro e frequenza dei s. Una stretta correlazione esiste invece per quel che riguarda il divorzio, per cui si è dedotto che i fattori che agiscono negativamente sulla coesione della famiglia (o sullo status socioeconomico?) hanno maggiore influenza di quelli derivanti dall'uguaglianza dei sessi.

Per quel che riguarda il nostro Paese, le fonti cui si può ricorrere sono due pubblicazioni dell'ISTAT: l'*Annuario Statistico Italiano* che riporta il numero delle denunce fatte da polizia e carabinieri e l'*Annuario di Statistica Sanitario* che riporta il numero dei s. come risulta dai certificati di morte (v. anche sopra: col. 1601). Entrambe le fonti riportano dati non accurati per le ragioni già espresse. Tuttavia, da esse si può rilevare che, per il periodo degli anni '60, il tasso dei s. è abbassato dal 6 al 5,4 (sempre per 100.000). Dal 1978 il tasso ha cominciato a crescere e, rispetto al quinquennio precedente, la differenza è di un punto in più. Se si analizzano i dati regionali, si riscontra che la Valle d'Aosta presenta il tasso più alto: 13,6; seguita da Emilia-Romagna (De Fazio, 1983): 9,9; Friuli-Venezia Giulia: 9,2 e Umbria: 9. Le regioni meridionali hanno i tassi più bassi: Campania: 2; Sicilia: 3,8, etc. Gli uomini, come avviene quasi dappertutto, salvo nel Giappone e in India, sono in netta prevalenza sul sesso femminile, specie dopo i 55 anni di età.

In assoluto, il mezzo più usato nel nostro Paese è l'impiccagione (30%), specie per i maschi. La precipitazione risulta al secondo posto, seguita dalle armi da fuoco e da taglio, dall'annegamento, dall'asfissia da gas, etc.

L'avvelenamento da farmaci rappresenta, invece, il mezzo più diffuso nei *tentativi di s.* (Loprieno, 1980; Cazzullo, 1975). Per questi il sesso femminile ha la netta prevalenza e l'età più rappresentata è quella dell'adolescenza. Si calcola che per ogni s. vi siano almeno 8 tentati s.

In generale, il tentativo di s. è segnalato in netto aumento in tutti i Paesi, è più frequente nelle classi sociali più basse e nelle città e appare associato alla disoccupazione, all'emarginazione (ad es., immigrati recenti), alle famiglie disgregate (Cazzullo, 1975). Il s., invece, appare in diminuzione in alcuni Paesi e in aumento in altri, è più frequente nei divorziati, nei celibi, nei vedovi, nelle classi sociali medio-alte ed è spesso associato con malattie fisiche, con la solitudine, il pensionamento.

Ipotesi esplicative e prevenzione

Molti sono stati i tentativi di formulare una spiegazione globale del fenomeno; tuttavia si è sempre dovuto constatare che si trattava di soluzioni parziali, ognuna delle quali portatrice di un nucleo di verità.

Così, ad es., l'ipotesi sociologica (Durkheim, 1897) che correla la frequenza del s. con le condizioni di anomia, cioè di disgregazione di norme e valori di un dato contesto sociale, può adeguatamente spiegare la significatività della relazione tra frantumazione del nucleo familiare e s., ma non dimostra perché solo determinati individui si uccidano e non tutti quelli sottoposti alle stesse condizioni di anomia. La psicologia sembra fornire una ipotesi esplicativa maggiormente valida dal momento che collega l'evento sociale esterno con la storia dell'individuo, secondo il paragone della chiave nella giusta toppa.

La psicoanalisi ritiene fondamentale l'esperienza della perdita dell'oggetto d'amore e, mediante un'identificazione con esso, una ritorsione di fantasie e desideri omicidi, per introflessione dell'aggressività, in funzione sia espiatoria che riparativa.

Dal punto di vista psichiatrico, la malattia che presenta il rischio suicidale maggiore è la psicosi depressiva (v. MANIACODEPRESSIVA PSICOSI). A essa fanno seguito la schizofrenia (v.), specie iniziale, l'alcolismo cronico, l'epilessia. Il tentativo di s. è frequente nelle personalità isteriche e nelle nevrosi di carattere. Nell'ambito adolescenziale, si possono osservare intere condotte autodistruttive come la tossicomania e l'anoressia mentale. Anche per i tentativi di s. adolescenziali si sono invocate ragioni sociali, fattori biopsicologici (spinte puberali e contesto culturale: De Martis, 1983), spiegazioni psicologiche (crisi d'identità) e altre nell'ambito della comunicazione. È infatti noto che, spesso, gli atti autolesivi degli adolescenti esprimono, anzitutto, un messaggio (*cry for help*) diretto, per lo più, ai familiari. Per quel che concerne la *prevenzione*, il discorso si riallaccia a quello sulla psichiatria in genere, dal momento che si tratta di modificare, per quel che è possibile, condizioni familiari e socioambientali sfavorevoli e stressanti. È stata pure individuata una *sindrome presuicidale* costituita da una progressiva coartazione (situazionale, di relazione, di autostima), dal blocco dell'aggressività verso l'esterno e dalla sua introflessione, da fantasie autodistruttive (dapprima attivamente pensate, in seguito passivamente subite).

Purtroppo, gli errori nella valutazione della sindrome sono frequenti e spesso dovuti alle ansie dello psichiatra di fronte al problema della morte che mobilitano meccanismi di negazione.

Il tentativo di s. rappresenta una situazione di crisi tanto per il soggetto che lo compie che per le persone a lui emotivamente collegate; più precoce sarà l'intervento dello psichiatra e dello psicologo sul paziente e gli altri del suo *entourage*, più facile sarà il recupero psicologico del soggetto e la composizione della crisi.

L'attività del soccorso telefonico, complessa e difficile a organizzarsi, ha dato, in molti Paesi, risultati notevoli nel campo della prevenzione. Di notevole interesse sono anche le condotte suicidali che si possono manifestare nel corso di una *psicoterapia* (Mintz, 1971; Frighi, 1984). Lo psicoterapeuta può, in questi casi, sentirsi sottoposto a uno stress defatigante, sia per la sensazione continua di un probabile rischio mortale, sia per l'entità delle richieste in termini di tempo, di abilità professionale e capacità di sopportazione che la dipendenza orale di siffatto tipo di pazienti contribuisce a sostenere. Inoltre, questi pazienti sono spesso trascinati, più o meno coscientemente, in un gioco sadomasochistico per cui tendono a stimolare le angosce del terapeuta fino a provocarne una reazione di rifiuto.

Oltre a un accurato scrutinio delle proprie reazioni controtransferali, può essere utile tener presente sia l'ambivalenza per cui la persona vuole e, nello stesso tempo, non vuole uccidersi, sia l'aspetto diadico del s. per cui l'evento coinvolge sempre il suicida e chi gli sopravvive: amante, sposo, genitore, etc.

Inoltre, la fantasia di s. rappresenta spesso lo sforzo, il tentativo, anche se maldestro, di una persona infelice e disperata, di risolvere un problema di vita personale intollerabile, attraverso l'imposizione di un agognato cambiamento nell'ambiente e nel mondo psichico interno. Se si considera il candidato suicida da questo punto di vista, risulta più facile domandarsi qual è il problema che la persona percepisce in un modo così privo di speranza, cos'è che essa cerca disperatamente di cambiare e perché si sente così impotente di fronte alla possibilità di provocare un qualche cambiamento favorevole.

Un esame approfondito della situazione, condotto in modo molto umano insieme al paziente, può, a volte, servire al terapeuta per controllare e risolvere una crisi altrimenti imprevedibile nei suoi sviluppi. L'abbandono

temporaneo della neutralità del *setting* psicoterapico e l'uso di una maggiore flessibilità nella conduzione del rapporto con il paziente possono costituire, in emergenze del genere, i parametri entro cui situare l'azione psicoterapica.

Bibliografia

Cazzullo C. L., Invernizzi G., Vitali A., *Epidemiologia del suicidio e del tentativo di suicidio in età giovanile, Atti 32° Congr. Naz. S.I.P.*, Bologna, 1975.
De Fazio F., Luzzago A., *Il suicidio in Emilia Romagna*, 1983, Giuffrè, Milano.
De Martis D., *Uno sguardo panoramico sui problemi del tentato suicidio adolescenziale*, in Lanza G., *L'adolescenza. Psicologia, psichiatria, sociologia*, 1983, Pensiero Scientifico, Roma.
Durkheim E., *Il suicidio (1897)*, 1969, UTET, Torino.
Frighi L., *Il suicidio e tentato suicidio*, in Frighi L., *Manuale di igiene mentale*, 1984, Bulzoni, Roma.
Gould M. S., Schaffer D., *N. Engl. J. Med.*, 1986, **315**, 690.
Kreitman N., *Crisis*, 1981, **2**.
Loprieno P., *Quad. Neuropsichiatr. Infant.*, 1980, **22**, 741.
Mintz R., *Am. J. Psychother.*, 1971, **25**, 1.
OMS, *La prevention du suicide*, in *Cah. Santé Publique*, 1969, **35**, OMS, Genève.
Phillips D. P., Carstensen L. L., *N. Engl. J. Med.*, 1986, **315**, 685.
Tousignant M., Mishara B. L., *Transcultural Psychiatr. Res. Rev.*, 1981, **18**, 5.

LUIGI FRIGHI

SULFAMIDICI

F. *sulfamides*. - I. *sulfonamides*. - T. *Sulfonamide*. - S. *sulfonamidas*.

SOMMARIO

Definizione

La denominazione *sulfamidici* o *solfamidici* è riservata a una classe di farmaci, derivati dalla *p*-aminobenzensolfonamide (F.U. VIII: solfanilamide), che, avendo in comune lo spettro d'attività antibatterica, trovano impiego nel trattamento delle malattie provocate da germi ancora sensibili alla loro azione.

Sebbene l'importanza pratica dei s. si sia progressivamente ridotta, la loro scoperta ha avuto un'influenza determinante sullo sviluppo della chemioterapia antinfettiva, disciplina che ha dominato la scena degli ultimi 50 anni e, indirettamente, ha contribuito al ritrovamento di medicamenti ad attività diuretica e ipoglicemizzante.

Cenni storici

Sintetizzata da Gelmo nel 1908, la *p*-aminobenzensolfonamide fu inizialmente impiegata per la preparazione di azoderivati dotati di accentuata capacità colorante. Gli azoderivati già da tempo avevano interessato la ricerca farmacologica perché alcuni di essi, *in vitro*, agiscono in senso antibatterico. Il 15 febbr. del 1935, sulla *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, a firma G. Domagk comparve un lavoro dal titolo: *Ein Beitrag zur Chemotherapie der Bakteriellen Infektionen*, nel quale l'A., esponendo i risultati di ricerche condotte negli anni precedenti, comunicava che un composto sintetizzato da Mietzsch e Klarer e indicato soltanto col nome di *Prontosil rosso*®, pur essendo sfornito *in vitro* di attività antibatterica, somministrato ai topi infettati con streptococchi, ne preveniva la morte ed era ugualmente capace di ostacolare lo sviluppo di altre infezioni. In realtà, ancora prima che comparisse questa pubblicazione sperimentale, clinicamente era stato accertato che il nuovo derivato era attivo contro alcune infezioni da streptococchi, come l'erisipela.

Questi risultati così clamorosi richiamarono l'attenzione e stimolarono la ricerca da parte di studiosi europei e americani. In particolare, una volta stabilito che il Prontosil rosso® è un derivato della crisoidina (fig. 1), J. Tréfouel, F. Nitti e D. Bovet dimostrarono che esso, *in vivo*, si scinde liberando la *p*-aminobenzensolfonamide (fig. 1), la quale, oltre a essere attiva *in vitro*, *in vivo* agisce in senso chemioterapico. Il Prontosil rosso® è pertanto da considerare come il profarmaco della *p*-aminobenzensolfonamide. È, per certi aspetti, un caso sorprendente, ma sicuramente fortunato, che sia stata indagata l'azione *in vivo* di un derivato della crisoidina che, in rapporto alle modificazioni strutturali subite, *in vitro* perde la sua attività.

L'introduzione dei s. in terapia ha permesso di stabilire che mediante i chemioterapici, con i quali si erano già ottenuti dei risultati soddisfacenti nel campo delle spirochetosi e delle tripanosomiasi, era possibile anche combattere le malattie sostenute da batteri, le quali, oltre a essere molto diffuse, hanno rappresentato, per moltissimi anni, una delle cause più frequenti di mortalità indipendente dall'età.

Questo aspetto pratico ha certamente valore preponderante, ma non si esaurisce così l'importanza della loro scoperta; ai s., infatti, si deve la prima conferma di quanto aveva preconizzato Ehrlich, cioè che è possibile trovare delle sostanze capaci di agire sui processi metabolici indispensabili e specifici per le cellule del parassita e che non si verificano in quelle dell'ospite infettato. A questa conclusione si è arrivati attraverso l'osservazione che si riesce a ostacolare l'attività antibatterica dei s. *in vitro* aggiungendo nel terreno peptone, idrolizzati di tessuti animali, estratti di lievito, etc. L'azione è in rapporto con la presenza dell'ac. *p*-aminobenzoico (fig. 1) nei prodotti biologici che annullano l'effetto dei s. Questa molecola, necessaria per la sintesi dell'ac. folico da parte dei microrganismi sensibili, è strutturalmente simile alla *p*-aminobenzensolfonamide e l'affinità ne giustifica l'antagonismo di tipo competitivo.

I s., oltre all'azione prima descritta, la quale si esercita unicamente sulle cellule dei germi che riescono a moltiplicarsi soltanto quando sono in condizione di sintetizzare l'ac. folico, somministrati all'organismo animale, esplicano altri effetti che, non contribuendo all'attività chemioterapica, sono da considerare nel quadro di quelli indesiderati. In modo specifico, il riconoscimento che essi agiscono in senso inibente sull'anidrasi carbonica e

crisoidina — prontosil rosso — *p*-aminobenzensolfonamide — ac. *p*-aminobenzoico

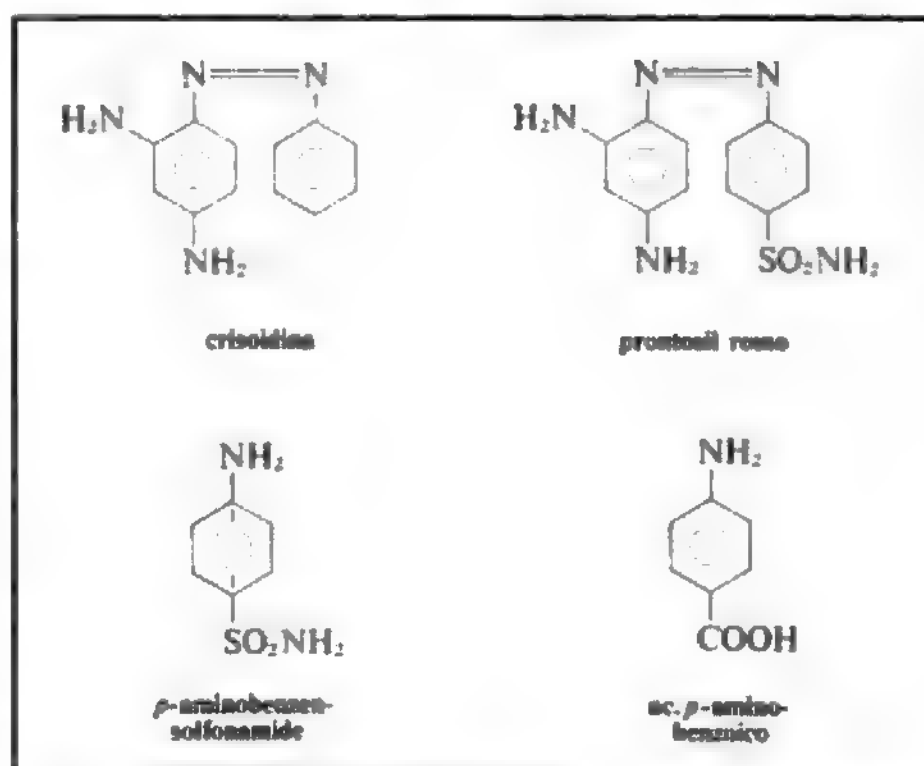



Fig. 1. Formule di struttura di alcuni s. e dell'ac. *p*-aminobenzoico.

Digitized by Google

TAB. I. SPETTRO D'AZIONE ANTIBATTERICA DEI SULFAMIDICI, ALL'INIZIO DEL LORO IMPIEGO IN TERAPIA*

Grampositivi		Gramnegativi		Altre specie	
molto sensibili	moderatamente o scarsamente sensibili	molto sensibili	moderatamente o scarsamente sensibili	molto sensibili	moderatamente o scarsamente sensibili
Bacillus anthracis (alcuni ceppi) *Corynebacterium diphtheriae* (alcuni ceppi) *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes* (gruppo A)	*Clostridium welchii* *Streptococcus viridans* *Mycobacterium tuberculosis*	*Colymmatobacterium granulomatosis* *Haemophilus ducreyi* *Haemophilus influenzae* *Neisseria gonorrhoeae* *Neisseria meningitidis* *Pasteurella pestis* *Proteus mirabilis* *Shigella* sp. *Vibrio cholerae*	*Aerobacter aerogenes* *Brucella abortus* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus vulgaris* *Pseudomonas aeruginosa* *Salmonella* sp.	*Actinomyces bovis* *Chlamydia trachomatis* *Coccidia* *Lymphogranuloma venereum* *Nocardia asteroides* *Plasmodium berghei* *Plasmodium falciparum*	*Plasmodium cynomolgi* *Plasmodium vivax*

* La diffusione abbastanza rapida di ceppi resistenti ha progressivamente attenuato l'efficacia chemioterapica dei sulfamidici. In seguito alla riduzione del loro impiego, per alcune specie batteriche, come il gonococco, è stato osservato un aumento dei ceppi sensibili.

determinano ipoglicemia, ha portato alla produzione di farmaci a struttura analoga, impiegati come diuretici e antidiabetici.

Analisi dell'azione antibatterica

Spettro d'azione antibatterica

I s. esercitano un effetto antibatterico qualitativamente sovrapponibile. All'inizio della loro introduzione nella pratica clinica, i successi terapeutici erano giustificati dal fatto che essi agivano su quasi tutti i ceppi dei numerosi germi grampositivi e gramnegativi e di altre specie compresi nel loro spettro d'azione (tab. I). Il rapido propagarsi di ceppi resistenti ne ha progressivamente ridotto l'efficacia chemioterapica e attualmente il loro uso, da soli, è modesto e giustificato solo da situazioni particolari.

Rapporti tra struttura chimica e azione

La sintesi di un gran numero di derivati della *p*-aminobenzensolfonamide (circa 10.000), oltre a permettere l'introduzione in terapia di farmaci molto più maneggevoli del composto di partenza, ha fornito indicazioni attendibili sui rapporti tra struttura chimica e azione antibatterica. L'elemento di maggiore rilievo è costituito dal fatto che il gruppo aminico ($-NH_2$) deve occupare la posizione para- rispetto al gruppo solfonamidico ($-SO_2NH_2$) ed essere libero o facilmente liberabile in seguito a processi di idrolisi.

Come già ricordato, questo è il caso del Prontosil rosso®. La scoperta dei s. è dovuta al fatto che la *p*-aminobenzensolfonamide si libera dalla molecola di partenza con una velocità tale da permettere che essa raggiunga concentrazioni efficaci nel sangue e nei tessuti. Corrispondentemente, i s. sono inattivati in seguito a quei processi di trasformazione che bloccano irreversibilmente il gruppo aminico.

Le sostituzioni apportate al nucleo benzenico in generale riducono l'intensità dell'effetto antibatterico, mentre quelle a carico di uno degli atomi di idrogeno dell'azoto amidico hanno influenza variabile; mediante questo tipo di sostituzioni sono stati ottenuti derivati con spettro di azione sovrapponibile a quello della *p*-aminobenzensolfonamide, ma molto più attivi e con caratteristiche farmacocinetiche più favorevoli.

Meccanismo d'azione

L'azione dei s. sui germi è di *tipo prevalentemente batteriostatico* e tende a permanere tale anche quando essi sono aggiunti al terreno di coltura in concentrazioni sensibilmente superiori a quelle capaci di inibire la moltiplicazione cellulare. Gli esperimenti effettuati per individuare il meccanismo con il quale si svolge questa attività sono stati suggeriti dalla constatazione che l'effetto antibatterico è ostacolato dall'aggiunta nel mezzo di sviluppo dell'ac. *p*-aminobenzoico, il quale, come già ricordato, ha chiare affinità di struttura con la *p*-aminobenzensolfonamide. L'ac. *p*-aminobenzoico è un costituente dell'ac. folico, molecola che ha funzione di vitamina per le cellule animali e per la quale anche alcuni microrganismi sono auxotrofici. Altri germi, invece, devono produrlo e le indagini che hanno permesso di individuare le modalità con le quali viene sintetizzato, attuate con estratti di germi come l'*E. coli*, sensibili ai s., hanno dimostrato che una delle tappe iniziali è rappresentata dall'apertura dell'anello imidazolico della guanosina trifosfato, con formazione della 2-amino-4-idrossi-6-idrossimetildiidropterina. Questa, a opera di due enzimi, la diidropterinapirofosfochinasi e la diidropteroatosintetasi, si condensa con l'ac. *p*-aminobenzoico e forma il diidropteroato. Un altro enzima, la diidrofolatosintetasi, lega il glutammato al diidropteroato e dà origine al diidrofolato o ac. folico (fig. 2).

La competizione tra ac. *p*-aminobenzoico e molecole a struttura sulfamidica si verifica nella fase della produzio-

Digitized by Google

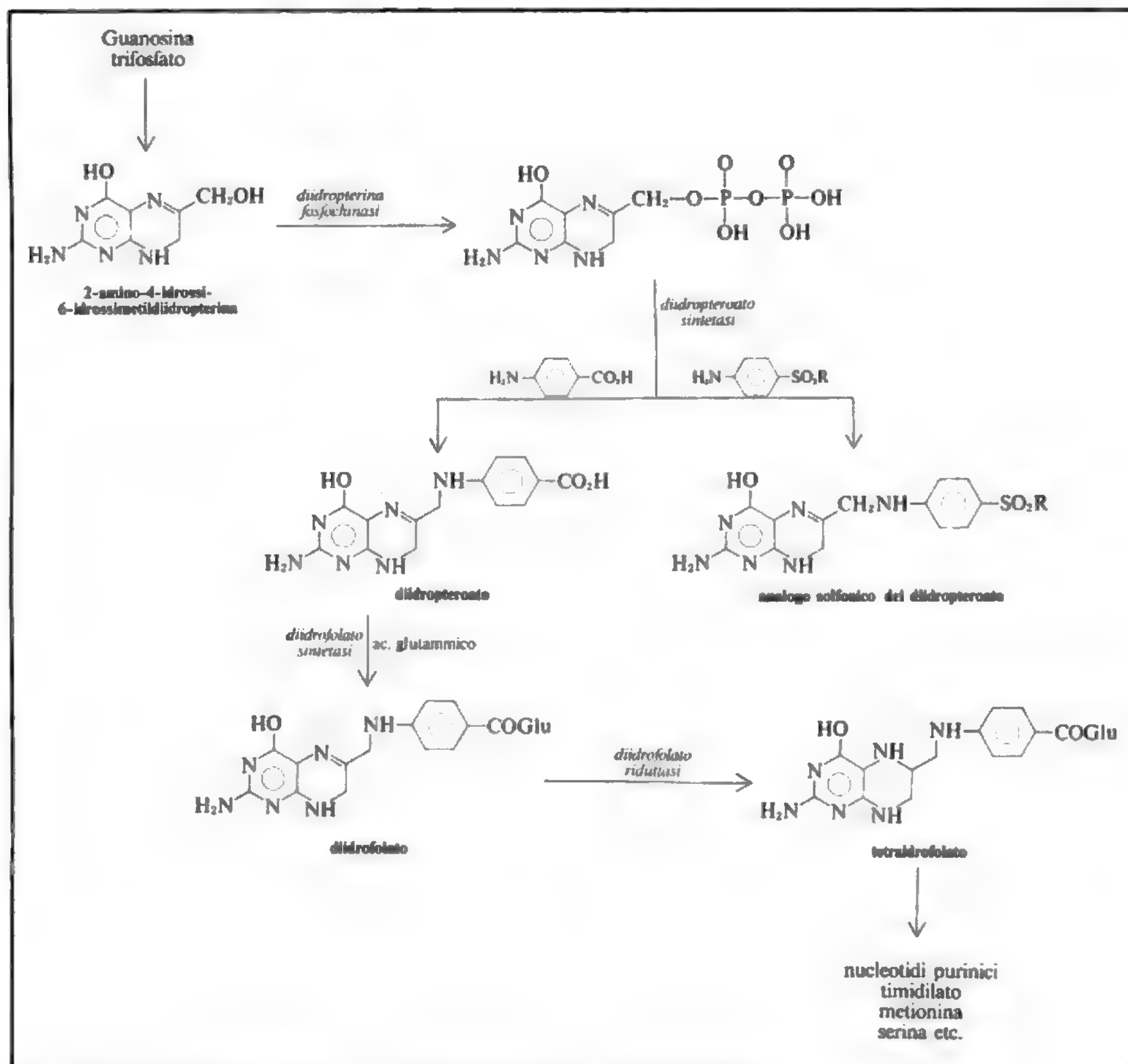



Fig. 2. Sintesi e funzione dei folati e sito dell'antagonismo tra ac. *p*-aminobenzoico e s.

ne del diidropteroato e, se la concentrazione dell'antagonista è prevalente (antagonismo competitivo), si forma un analogo solfonico del diidropteroato, con conseguente blocco della produzione del diidrofolato (fig. 2).

Per individuare le conseguenze della mancata sintesi del diidrofolato, bisogna tenere presente che questa molecola è trasformata dalla diidrofolatoriduttasi in tetraidrofolato (ac. folinico), che ne è la forma attiva e interviene come accettore di unità monocarboniose, le quali si legano agli atomi di azoto in posizione 5 e in posizione 10 dell'ac. pteroico. Si ottengono così diverse forme del coenzima, che permettono la produzione di importanti metaboliti, come la timina, la metionina, la serina, i nucleotidi purinici, etc., indispensabili per la moltiplicazione cellulare. Si spiega così l'effetto batteriostatico dei s. È stato osservato che, quando questi farmaci vengono aggiunti a colture di *E. coli* in fase logaritmica di sviluppo e si procede al conteggio dei microrganismi, l'effetto compare dopo una fase di latenza, durante la quale si hanno circa 5 generazioni. L'intervallo intercorrente tra l'aggiunta dell'antagonista e il manifestarsi dell'azione è attribuito al tempo necessario perché si esauriscano le riserve di diidrofolato presenti nella cellula.

Il riconoscimento delle funzioni svolte dall'ac. folico ha permesso di individuare i motivi delle differenti influenze esercitate dall'aggiunta nel terreno di parte o di tutti i metaboliti che non vengono sintetizzati per la mancanza del diidrofolato. Se la loro disponibilità è limitata a quelli dai quali dipende la sintesi proteica (guanina, metionina, glicina), ma non la produzione di DNA, la cellula batterica riesce ad aumentare di volume; tuttavia, siccome non arriva a dividersi, va incontro a morte («morte da deficienza di timina») e quindi l'effetto dei s. diventa battericida. Esso ritorna a essere batteriostatico se si evita

Digitized by Google

l'arresto completo della sintesi di DNA mediante l'aggiunta di tracce minime di timina o di timidina. Quando la concentrazione di uno di questi ultimi metaboliti è portata a valori tali da permettere un'adeguata produzione di DNA, il blocco dovuto all'esaurimento di ac. folico è superato completamente e i microrganismi possono moltiplicarsi anche in presenza dei s.

In vitro, l'intensità dell'azione antibatterica esercitata dai s. varia da composto a composto. L'effetto del sulfatiazolo e quello della sulfadiazina, ad es., sono di circa 600 volte superiori all'attività della *p*-aminobenzensolfonamide e, corrispondentemente, per antagonizzare la batteriostasi occorre una quantità di ac. *p*-aminobenzoico 600 volte superiore. Queste differenze di efficacia sono state correlate con il grado di dissociazione delle diverse molecole, il quale, a sua volta, dipende dalle sostituzioni apportate all'azoto amidico. L'effetto è maggiore per i composti il cui pKa è compreso tra 6 e 7,4 e quindi nell'ambito del pH fisiologico. Siccome i s. superano la membrana citoplasmatica in forma non ionizzata, sembra che il massimo di attività si ottenga quando il rapporto tra forma dissociata e forma non dissociata si avvicina al 50%.

Gli esperimenti eseguiti su estratti di *E. coli* hanno confermato che l'attitudine ad agire in senso antagonista varia da un s. all'altro, ma le differenze di attività non sembrano imputabili soltanto al grado di dissociazione; possono intervenire altri fattori, come il grado di idrofobia della molecola o l'affinità per l'enzima bersaglio. Tuttavia, la ricerca di nuovi derivati è stata fortemente influenzata dai risultati conseguiti esaminando i rapporti tra grado di dissociazione e intensità dell'effetto antibatterico, perché molti composti il cui pKa è compreso tra 6 e 7 si eliminano più lentamente e questa caratteristica, per alcuni aspetti, è giudicata utile ai fini terapeutici.

Resistenza acquisita

Alla progressiva riduzione dell'impiego dei s. ha contribuito in modo determinante la comparsa di ceppi resistenti. La resistenza è comparsa con una certa lentezza, ma si è andata successivamente allargando tanto da renderli, con notevole frequenza, chemioterapeuticamente inefficaci. A titolo di esempio, si ricorda che mentre nel 1942, in Giappone, le diverse specie di *Shigella* risultavano quasi sempre sensibili, dopo 10 anni esse erano tutte invariabilmente resistenti. Sempre a causa della resistenza, il trattamento della gonorrea con i s. è stato soppiantato da quello con la penicillina o con altri antibiotici.

La resistenza acquisita determinata dalla comparsa di mutanti, fenomeno riconosciuto già nel 1943, è messa in rapporto con due meccanismi diversi: aumento della produzione di ac. *p*-aminobenzoico e ridotta affinità dei s. per la diidropteroatosintetasi.

L'aumentata sintesi di ac. *p*-aminobenzoico, dimostrata in molti ceppi resistenti, è attribuita a una mutazione del gene regolatore ed è caratterizzata da una depressione del controllo tipo *feedback* del prodotto finale.

La ridotta affinità dei s. per la diidropteroatosintetasi è stata dimostrata per l'*E. coli* e per altre specie batteriche; nel caso dello pneumococco è stato riconosciuto che essa si accompagna a una modificazione della sequenza degli aminoacidi che costituiscono l'enzima.

A questo secondo meccanismo è attribuita anche la resistenza derivante dall'acquisizione del fattore R, processo messo in evidenza per la prima volta con i s. Nei germi gramnegativi che ne sono portatori, la diidropteroatosintetasi regolata dai plasmidi differisce da quella cromosomica per il peso molecolare e la sensibilità al calore ed è di circa 10.000 volte più resistente ai s. Pertanto i plasmidi forniscono ai microrganismi un enzima che permette di superare il blocco provocato da questi farmaci.

Anche se non si può escludere del tutto, sembra poco probabile che la resistenza acquisita possa derivare da una ridotta penetrazione dei s. nella cellula. Quest'ipotesi è stata avanzata per spiegare quelle situazioni di resistenza che non sono giustificate dai meccanismi prima indicati. In realtà, la perdita della sensibilità ai s. può insorgere attraverso altre vie. Come già ricordato, in seguito al blocco della produzione di diidrofolato operato dai s., si arresta la sintesi di alcuni metaboliti essenziali, come la metionina e la timina. Una mutazione che rende il germe auxotrofico per questi metaboliti, riduce o fa scomparire la necessità della produzione di diidrofolato; quindi si giustifica l'inefficacia dei sulfamidici. Per lo sviluppo di questi microrganismi sono sufficienti le piccole quantità di metaboliti presenti nell'ambiente nel quale vivono. Avvalora quest'ipotesi il fatto che da pazienti colpiti da infezioni delle vie urinarie e trattati con s. sono stati isolati germi che richiedono la timina per il loro sviluppo.

Dal punto di vista pratico, va tenuto presente che soltanto per il 10% dei ceppi resistenti le concentrazioni minime inibenti (MIC: *Minimal Inhibitory Concentration*) dei s. sono comprese tra 62 μg e 512 μg per ml; per il 90% sono superiori a 1000 μg/ml.

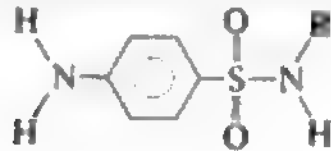
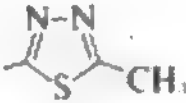
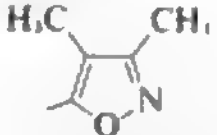
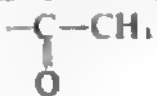
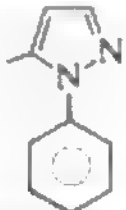
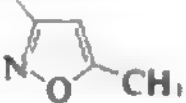
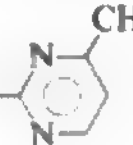
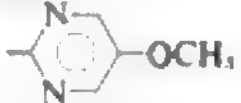
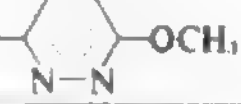
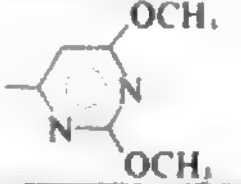
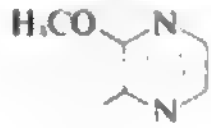
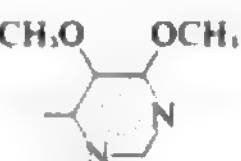
Classificazione dei sulfamidici

I s. usati per via generale sono stati ottenuti per sostituzione di uno degli atomi di idrogeno del gruppo amidico con radicali aromatici eterociclici di struttura molto varia: tiazolici, piridinici, pirimidinici, pirazinici, ossazolici, isossazolici, etc. Lo spettro d'azione antibatterica, anche se con differenze sensibili delle MIC, è sovrapponibile e quindi, dal punto di vista chemioterapico, essi sono intercambiabili. Solo per alcuni, la specializzazione nell'impiego delle infezioni delle basse vie urinarie deriva dalla rapida eliminazione renale in forma attiva.

Siccome le caratteristiche farmacocinetiche ne influenzano la dose quotidiana e l'intervallo tra le singole somministrazioni, i s. vengono in genere classificati tenendo conto di due proprietà tra loro interdipendenti, cioè la velocità di eliminazione e l'emivita plasmatica. Seguendo questo indirizzo, essi sono divisi come segue.

Derivati a eliminazione rapida: emivita inferiore a 9 h; somministrazioni giornaliere, da 4 a 6.

Derivati a eliminazione intermedia: emivita da 10 a 16 h; somministrazioni giornaliere, da 2 a 3.

Derivati a eliminazione lenta: emivita superiore a 17 h, fino a 150 h; somministrazioni giornaliere o settimanali, 1.

Nella tab. II sono indicati e confrontati il pKa, la liposolubilità, il legame con le proteine plasmatiche, il periodo di emivita e inoltre le MIC nei confronti di *E. coli* dei principali s. rappresentativi delle diverse categorie.

La frequenza delle somministrazioni è uno degli elementi che caratterizzano l'impiego dei s. in clinica. In proposito va rilevato che il trattamento con i derivati a rapida eliminazione, dovendo essere ripetuto da 4 a 6 volte al giorno, richiede un impegno maggiore da parte del personale infermieristico e dello stesso paziente; tuttavia, nel caso che si manifestino degli effetti indesiderati, questi regrediscono più velocemente di quanto non si verifichi nei soggetti che hanno ricevuto i derivati a eliminazione lenta perché, sospesa l'assunzione, la loro permanenza in circolo può prolungarsi per parecchi giorni.

Accanto alle categorie prima indicate, esistono altri s. usati per ottenere effetti locali. Questi composti saranno

TAB. II. FORMULA DI STRUTTURA, CARATTERISTICHE CHIMICOFISICHE, PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE E ATTIVITÀ ANTIBATTERICA DI SULFAMIDICI A DIVERSA VELOCITÀ DI ELIMINAZIONE

(dati ricavati da Anand, 1983)

	Denominazione	pKa	Lipo-solubilità %	Legame[1] proteine plasmatiche %	Emivita[2] plasmatica (h)	Attività *in vitro* su *E. coli* μg/ml
H₂N–C₆H₄–SO₂–NHR	Formula di struttura di base (R:H, Sulfanilamide)					
N-N, S, CH_3	Sulfametizolo	5,5	—	22	2,5	—
H_3C, CH_3, O, N	Sulfisossazolo	5,0	4,8	76,5	6,0	2,15
$-C(=O)-CH_3$	Sulfacetamide	7,4	82,6	66	7	2,3
$-H$	Sulfanilamide	10,5	71,0	9	9	128
N, N	Sulfafenazolo	6,09	69,0	87,5	10	1,0
N, O, CH_3	Sulfametossazolo	6,9	20,5	60	10 ± 4	0,8
N, N	Sulfadiazina (Sulfapirimidina)	6,4	25,4	37,8	17	0,9
CH_3, N, N	Sulfamerazina	6,98	62,0	56,8	24	0,95
N, N, OCH_3	Sulfametossidiazina	7,0	64,0	74,2	37	2,0
N–N, OCH_3	Sulfametossipiridazina	7,2	70,4	77,0	37	1,0
OCH_3, N, N, OCH_3	Sulfadimetossina	6,1	78,7	92,3	40	0,7
H_3CO, N, N	Sulfametossipirazina	6,1	—	65,0	65	1,85
CH_3O, OCH_3, N, N	Sulfadossina (Sulfometossina)	6,1	5	95	150	0,8

[1] Concentrazione del farmaco: 1 μmol/ml. [2] Plasma umano.

Digitized by Google

descritti analiticamente nel capitolo dedicato agli usi terapeutici.

Caratteristiche farmacocinetiche

Assorbimento

I s. impiegati per ottenere azioni generali, comportandosi da acidi deboli, sono solubili in ambiente alcalino e presentano un pKa compreso tra 4,5 e 7,5. Essi superano la mucosa enterica in forma non dissociata con una velocità abbastanza simile. L'assorbimento, praticamente assente nello stomaco, è massimo nell'intestino tenue e molto ridotto in quello crasso.

Distribuzione e trasformazioni metaboliche

Se si escludono i derivati eliminati rapidamente per via renale in forma attiva e quindi utilizzabili per il trattamento delle infezioni a carico delle basse vie renali (per es. il sulfisossazolo), i s. si distribuiscono uniformemente in tutti i tessuti, dove raggiungono concentrazioni chemioterapeuticamente efficaci e superano la barriera ematoencefalica, anche quando essa è integra.

Quasi tutti i s., in misura maggiore o minore, vengono inattivati dal fegato per acetilazione del gruppo aminico. Per alcuni composti di più recente introduzione, come la sulfadimetossina e il sulfafurazolo, prevale la glicuroconiugazione del gruppo amidico. Di minore rilievo sono le altre trasformazioni, come la C-idrossilazione benzenica o le modificazioni dei radicali eterociclici o alchilici.

Tutti i s. e i loro derivati si legano con le proteine plasmatiche, prevalentemente con le albumine; il legame, facilmente reversibile, è superiore per i composti a più elevata liposolubilità ed è possibile che esso contribuisca a regolare la velocità di escrezione; certamente è il fattore che ha maggiore importanza nel determinare le interazioni con altri farmaci (tab. III) e con la bilirubina (v. sotto: *effetti indesiderati*).

Il periodo di emivita in forma efficace, e quindi la durata dell'azione terapeutica, varia sensibilmente da composto a composto ed è regolato, oltre che dalla velocità di inattivazione, dalle caratteristiche fisicochimiche dei singoli derivati (pKa, liposolubilità), che ne influenzano i processi di escrezione renale.

Escrezione

I s. vengono eliminati essenzialmente per via renale, con modalità che variano da composto a composto: sola filtrazione glomerulare; filtrazione glomerulare ed escrezione tubulare; filtrazione glomerulare e riassorbimento tubulare; filtrazione glomerulare ed escrezione e riassorbimento tubulare. In rapporto alla prevalenza di uno dei fattori prima elencati, si modifica sensibilmente la durata della loro permanenza in circolo. In particolare, a parità di legame con le proteine plasmatiche, il periodo di emivita è maggiore per quelli a elevata liposolubilità, che vanno incontro a un forte riassorbimento tubulare.

Nei tubuli tendono a precipitare i derivati che non vengono riassorbiti, quando la loro solubilità al pH urinario è molto piccola.

I s. attraversano la barriera placentare e sono escreti nel latte materno.

Effetti indesiderati

Reazioni da somministrazione per via generale o da applicazione topica

Gli effetti indesiderati da s., ai quali sembrano più sensibili gli acetilatori lenti, soltanto in un numero limitato di casi si presentano in forma tanto grave da richiedere la sospensione del trattamento. In rapporto a tale situazione, è bene tenere presenti alcune caratteristiche generali.

I s., tanto se sono somministrati per via generale, che in seguito ad applicazione locale, hanno uno spiccato potere allergizzante; siccome questa caratteristica è comune ai derivati ad attività diuretica e ipoglicemizzante di analoga struttura, è necessario tenere presente la possibilità di allergia crociata.

Le reazioni allergiche, in genere si manifestano a distanza di 7-10 giorni dall'inizio del trattamento o, nei soggetti già sensibilizzati, alla ripresa della somministrazione.

Molto spesso le reazioni, anche quelle che non rientrano nel quadro degli effetti dose-indipendenti, non sono rapportabili alla quantità di farmaco somministrata e compaiono più facilmente nei trattamenti prolungati.

Molti degli effetti indesiderati dei s. sono comuni a tutti i derivati, ma, tra i diversi composti, esistono delle differenze quantitative e di frequenza; alcuni di essi, come, per es., la salazosulfapiridina, per la natura del radicale che ne caratterizza l'attività, provocano delle azioni dannose specifiche.

Quando si manifestano, gli effetti indesiderati sono più prolungati per i derivati a eliminazione lenta, perché il farmaco continua a essere presente nell'organismo anche a molti giorni di distanza dalla sospensione del trattamento.

Tra gli effetti indesiderati di maggiore frequenza si ricordano la nausea e il vomito, probabilmente di origine centrale, la cefalea, le vertigini e le lesioni renali, più comuni con i composti introdotti inizialmente in terapia, come la sulfapiridina e il sulfatiazolo, e le reazioni allergiche di vario tipo, compresa la fotosensibilizzazione e la febbre da farmaci. Più rari i danni a carico della crasi ematica e del fegato, i disturbi psichiatrici (sonnolenza o insonnia, senso di fatica, confusione, depressione, incubi, psicosi), le nevriti periferiche, il gozzo e l'ipotiroidismo. Le lesioni renali, caratterizzate da dolore lombare, disuria, ematuria e oliguria, fino all'anuria, erano provocate con una certa frequenza dai primi derivati che, per la loro scarsa solubilità, tendevano a precipitare nei tubuli. La comparsa di questo danno è diventata molto rara dopo l'introduzione di composti a elevata solubilità o a lenta eliminazione. Per ridurre la probabilità di alterazione renale, per un certo periodo si ricorse alla somministrazione contemporanea di dosi ridotte di più s. Questo accorgimento è stato suggerito dalla constatazione che i derivati a struttura diversa, in rapporto al loro coefficiente di solubilità in acqua, si sciolgono senza interferenze reciproche.

Tra le reazioni allergiche, sono più comuni quelle a carico della cute, caratterizzate da manifestazioni papulose o eritematose, localizzate o generalizzate, e da dermatite da contatto. Può insorgere anche una sintomatologia analoga a quella della malattia da siero. La febbre da s., non infrequente e a volte accompagnata da brividi, malessere, prurito e *rash*, compare improvvisamente a 7-10 giorni di distanza dall'inizio della terapia o, nei soggetti già sensibilizzati, alla ripresa della somministrazione.

Sono rare, ma gravi, le reazioni allergiche che interessano il rene, con necrosi tubulare diretta, nefrite interstiziale e angioite necrotizzante, o quelle caratterizzate da una sindrome lupus eritematoso-simile, dalla sindrome di Stevens-Johnson (v. STEVENS-JOHNSON, SINDROME DI), osservata in qualche caso ad alcuni giorni di distanza dalla cessazione del trattamento con s. a eliminazione lenta, e dalla sindrome di Lyell (v. LYELL, SINDROME DI).

A carico del sangue, oltre alla cianosi, dovuta alla for-

mazione di metemoglobina e sulfametemoglobina, può manifestarsi emolisi di origine allergica o da difetto di 6-glicosofosfatodeidrogenasi; a volte insorge rapidamente, con nausea, pallore, ematuria, ittero ed epatosplenomegalia. Rara l'agranulocitosi e rarissima l'anemia aplastica. Descritti anche casi di trombocitopenia.

Molto rare le epatiti di tipo tossico o allergico, con cefalea, nausea, vomito, febbre, epatomegalia e ittero. Si manifestano a 3-5 giorni di distanza dall'inizio della terapia e possono evolvere nella forma mortale di atrofia gialloacuta. La loro insorgenza non è influenzata dalla dose e non è facilitata dalla preesistenza di un danno epatico.

Trattamento nel corso della gravidanza

Sebbene sperimentalmente sia stato dimostrato che alcuni s. sono teratogeni, le ricerche epidemiologiche retrospettive, basate su una casistica molto ampia, permettono di escludere che il loro impiego nei primi 4 mesi della gravidanza abbia provocato un aumento delle malformazioni.

La somministrazione di s., specialmente di quelli a lenta eliminazione, è da sconsigliare all'approssimarsi del parto. Questi composti entrano in competizione con la bilirubina per i siti di legame con le albumine; nei prematuri e nei neonati a termine, la bilirubina, scarsamente trasformata per il difetto dei processi di glicuroconiugazione, non potendo legarsi alle proteine plasmatiche, resta in forma libera e, per la sua elevata liposolubilità, supera facilmente la barriera ematoencefalica, che in questi soggetti è più permeabile, e danneggia le cellule del tessuto nervoso (*Kernicterus*). Per lo stesso motivo i s. non devono essere somministrati nei primi 2 mesi di vita.

Precauzioni

Prima di impiegare i s., è opportuno cercare di stabilire se trattamenti precedenti con il farmaco preso in considerazione o con derivati a struttura analoga abbiano provocato la comparsa di effetti indesiderati, specialmente di natura allergica. L'esame anamnestico acquista rilievo particolare quando si intende prescrivere un composto a lenta eliminazione.

Se, nel corso della somministrazione, dovessero comparire alterazioni cutanee, è opportuno sospendere il trattamento per ridurre la probabilità che si manifestino reazioni allergiche di tipo più grave.

Nel caso, poco probabile, che si debba ricorrere a s. a ridotta solubilità e a eliminazione rapida, è bene assicurare un apporto di liquidi non inferiore a 1500 ml giornalieri e favorire l'alcalinizzazione delle urine.

Va infine tenuto presente che gli effetti indesiderati da s. sono esaltati da quei fattori patologici, come l'epatite alcolica, l'insufficienza renale acuta e la malnutrizione, che provocano riduzione delle proteine plasmatiche.

Provvedimenti in caso di superdosaggio

Se il s. è stato assunto da poco, si deve cercare di allontanare il farmaco presente nel tubo gastroenterico per aspirazione e lavaggio dello stomaco. Subito dopo, per attivare la peristalsi, è bene somministrare solfato di sodio, alla dose di 30 g in 250 ml di acqua. L'escrezione può essere facilitata forzando la diuresi e alcalinizzando le urine. L'emodialisi e la dialisi peritoneale vanno attuate con molta cautela.

Interazioni

Le interazioni tra s. e altri farmaci, abbastanza numerose (tab. III) sono sostenute da fattori di carattere farmacocinetico e, più frequentemente, dipendono dalla competizione sulle proteine plasmatiche; di alcune di esse bisogna tenere conto soprattutto quando, per la presenza dei s., viene esaltata l'attività del medicamento somministrato contemporaneamente.

Esula da questo esame lo studio delle interazioni tra s. e altri chemioterapici nei confronti dell'influenza sull'attività antinfettiva. Si ricorda soltanto che alcuni s. e in particolare il sulfametossazolo, sono impiegati in associazione con il trimetoprim (v.).

Usi terapeutici

Sulfamidici per via generale

La progressiva riduzione dell'impiego dei s. per ottenere effetti chemioterapici generali è stata essenzialmente provocata — come già si è detto — dalla larga diffusione di ceppi resistenti delle specie batteriche inizialmente sensibili; inoltre, alla perdita dell'interesse per questi farmaci ha contribuito anche il fatto che la loro tollerabilità è inferiore a quella di numerosi antibiotici a spettro d'azione sovrapponibile. Attualmente il loro uso è limitato essenzialmente al trattamento del tracoma, che può essere effettuato anche per sola applicazione locale, e della nocardiosi. Per l'impiego dei s. come antimalarici si veda quanto detto nella voce ANTIMALARICI SINTETICI (II, 338).

Il sulfisossazolo, il sulfametizolo e la sulfaclorpiridazina, che si eliminano rapidamente in forma attiva e raggiungono concentrazioni elevate nelle urine, mantengono un certo valore terapeutico nelle infezioni delle vie escretrici renali. A essi si dovrebbe ricorrere dopo avere stabilito il grado di sensibilità dell'agente patogeno, ma questa precauzione è spesso vanificata dalla scarsa attendibilità delle prove di laboratorio quando queste non siano eseguite con terreni sicuramente privi di ac. *p*-aminobenzoico e di altri antagonisti del loro effetto *in vitro*.

L'utilità dei s. nella profilassi della meningite da meningococco è incerta poiché molti ceppi di *Neisseria meningitidis* risultano resistenti ai s. In ogni caso, essa va attuata con sulfadiazina (1 g ogni 12 h per 4 dosi; la metà nei bambini da 1 a 12 anni di età) e, se eseguita su una popolazione abbastanza vasta, è estremamente probabile che alcuni soggetti vadano incontro alla comparsa di effetti indesiderati. Attualmente la rifampicina (v. RIFAMICINE, XIII, 1397) è considerata il farmaco di scelta nelle meningiti da meningococco.

Elevato rimane l'interesse per il sulfametossazolo, perché questo farmaco è largamente usato in associazione con il trimetoprim (*cotrimossazolo*). Per più ampi particolari, v. TRIMETOPRIM.

Sulfamidici intestinali

Ftalilsulfatiazolo e succinilsulfatiazolo. – Sono dei profarmaci che arrivano praticamente immodificati nell'intestino crasso, nel quale sono lentamente idrolizzati con liberazione di sulfatiazolo, che passa in circolo in percentuale molto ridotta. Sono possibili reazioni allergiche da sensibilizzazione ai s. Sono descritte superinfezioni da *Candida*. In seguito all'azione negativa sulla flora batterica intestinale, è stata osservata una riduzione della sintesi delle vitamine del gruppo B e della Vit. K.

L'efficacia di questi derivati nel trattamento delle infezioni dell'intestino crasso è incerta per la diffusione dei ceppi di *Shigella* resistenti. A volte sono usati per ridurre la flora batterica intestinale, prima di procedere a interventi chirurgici sull'intestino crasso, ma i risultati non sono sempre soddisfacenti.

La dose suggerita per l'adulto è di 5 g *pro die*, distribuiti durante la giornata. Nei bambini la dose è ridotta a 1/4; nei ragazzi alla metà.

Salazosulfapiridina. – È indicata anche col nome di *salicilazosulfapiridina* o di *sulfasalazina*. Assorbita solo in percentuale ridotta dall'intestino tenue, arriva in quantità

Digi

TAB. III. INTERAZIONI TRA SULFAMIDICI E ALTRI FARMACI

Somministrazione contemporanea di	Effetti e significato clinico
Alcol etilico	Intensificazione e modificazione degli effetti dell'alcol, probabilmente per un'interferenza sul suo metabolismo simile a quella provocata dal disulfiram.
Anestetici locali che, per idrolisi, liberano ac. *p*-aminobenzoico [antagonismo reciproco tra procaina e sulfamidici (v. COCAINA E SUCCEDANEI SINTETICI)]	Riduzione dell'efficacia antibatterica dei sulfamidici nelle zone di infiltrazione, quando dall'anestetico si liberano quantità di ac. *p*-aminobenzoico sufficienti ad agire in senso antagonista. Per iniezione locale dell'anestetico, generalmente in circolo non si raggiungono concentrazioni di ac. *p*-aminobenzoico sufficienti a ostacolare l'effetto chemioterapico generale.
Antiacidi orali	Per un aumento della quota ionizzata, provocato dall'alcalinizzazione dell'ambiente intestinale, la quantità di sulfamidici assorbita si riduce e quindi diminuisce l'effetto chemioterapico.
Dicumarolici	I sulfamidici, competendo con i dicumarolici sui recettori di trasporto, ne incrementano la quota libera e quindi l'attività. L'effetto anticoagulante è inoltre accentuato dall'influenza negativa sulla flora intestinale batterica, che ha come conseguenza una riduzione della sintesi di Vit. K.
Fenilbutazone Indometacina Ossifenbutazone Salicilati Sulfinpirazone	In seguito ai processi di competizione per i recettori delle proteine plasmatiche, la quota libera di sulfamidico aumenta ed è quindi possibile un'accentuazione dell'effetto antibatterico e delle attività farmacodinamiche. Il risultato dell'interazione non è comunque facilmente valutabile.
Idantoinici	I sulfamidici, spiazzando gli idantoinici dai recettori delle proteine plasmatiche, ne fanno aumentare la quota libera. In conseguenza è possibile la comparsa della sindrome cerebellare da idantoinici.
Metenamina mandelato	È facilitato il pericolo del danno renale in seguito a processi di precipitazione a livello tubulare provocati dalla formazione di un complesso con i sulfamidici. Non è noto se tutti i derivati vanno incontro allo stesso fenomeno.
Metotrexate	Per competizione a livello dei recettori plasmatici, una percentuale maggiore di metotressato si ritrova allo stato libero e quindi si accentua il pericolo di effetti tossici.
Oli minerali	Gli oli minerali riducono l'effetto dei derivati che agiscono a livello del crasso (succinilsulfatiazolo, ftalilsulfatiazolo), probabilmente perché ne intralciano il mescolamento con il contenuto intestinale.
Paraldeide	Determinando aciduria, la paraldeide facilita la precipitazione dei sulfamidici scarsamente solubili e accentua il pericolo del danno renale.
Sulfaniluree	Con il sulfisossazolo, il sulfafurazolo e la sulfametazina è stato riscontrato un aumento dell'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree, attribuito al loro spiazzamento dalle proteine plasmatiche e a riduzione della velocità con la quale sono metabolizzate. È possibile che lo stesso fenomeno si verifichi con altri sulfamidici.
Tiopentale sodico	Col sulfisossazolo è stato riscontrato un aumento degli effetti del tiopentale, attribuito a competizione per il legame con le proteine plasmatiche e accentuazione della quota libera. È possibile che lo stesso fenomeno si verifichi con altri sulfamidici.

Interferenze sugli esami di laboratorio

I sulfamidici inibiscono la captazione dello ^{131}I da parte della tiroide, interferiscono con l'escrezione biliare della sulfafenolftaleina e rendono inattendibili i risultati ottenuti con alcune tecniche di determinazione dell'urobilinogeno.

La salazosulfapiridina determina la comparsa di colore arancio delle urine alcaline e può provocare un aumento dell'amilasi sierica, attribuito a un'azione dannosa sul pancreas (pancreatite).

Il sulfisossazolo può determinare la comparsa apparente di proteine nelle urine, quando queste vengono determinate col metodo dell'ac. solfosalicilico.

rilevante nel colon, dove, a opera dei microrganismi, è scissa in sulfapiridina, che passa in circolo e può esplicare il suo effetto durante l'attraversamento della mucosa, e in ac. 5-aminosalicilico, che si ritrova prevalentemente nelle feci.

Durante il suo impiego, oltre agli effetti indesiderati descritti per i s., possono manifestarsi salicilismo, infiltrazione polmonare associata a eosinofilia e oligospermia, reversibile alla sospensione del trattamento.

La salazosulfapiridina è usata nella cura delle malattie infiammatorie dell'intestino crasso. Nella colite ulcerosa è somministrata assieme ai cortisonici nella fase acuta e da sola per il mantenimento delle remissioni. È utile nella cura del morbo di Crohn, ma non è efficace nel mantenimento delle remissioni.

Il meccanismo d'azione non è conosciuto. Perché l'effetto si manifesti, è necessario che i due componenti della molecola si liberino nel segmento distale del colon; il farmaco, pertanto, servirebbe per portare in questa zona la sulfapiridina e l'ac. 5-aminosalicilico in concentrazioni che non si potrebbero raggiungere quando essi sono somministrati separatamente.

Sempre in rapporto al possibile meccanismo d'azione, è stato osservato che, nei portatori di colite ulcerosa, si ha un aumento delle prostaglandine nella mucosa del colon e nel sangue. La salazosulfapiridina, per il suo con-

Digitized by Google

tenuto in ac. 5-aminosalicilico, ne ridurrebbe la produzione.

Negli adulti la dose iniziale è di 1-3 g per 4 volte al giorno, evitando che l'intervallo notturno superi le 8 h. Alla remissione della malattia, la dose è portata a 1-2 g al giorno e il trattamento va continuato a lungo. Se ne eviti la somministrazione ai soggetti sensibilizzati ai s. e ai salicilati.

Sulfamidici per uso topico (cute e congiuntiva)

Sulfadiazina argentica. – Praticamente insolubile in acqua, deposta sulle ferite con essudato è idrolizzata lentamente. Circa il 10% della sulfadiazina passa in circolo e può dare gli effetti indesiderati dei s. Viene assorbita anche una quota ridotta di argento. Sono possibili reazioni locali e rallentamento della caduta dell'escara.

L'efficacia nel trattamento delle ferite infette e, a scopo preventivo, in quello delle ustioni, deriva dal largo spettro d'azione, che comprende germi grampositivi, gramnegativi e anche funghi. L'effetto è attribuito tanto alla sulfadiazina che all'argento.

È usata sotto forma di crema all'1%, applicandola 1 volta al giorno, in uno spessore di 3-5 mm.

Mefanide (α-aminotoluene-p-sulfamide). – Assorbita parzialmente dalla cute, può dare gli effetti indesiderati descritti per i s. Nell'organismo è trasformata in carbossibenzensulfonamide, che è eliminata con le urine. Questo derivato, sfornito di attività antibatterica, esercita un effetto inibente sulla carbonicoanidrasi e, a volte, provoca iperventilazione da acidosi. Per questo motivo il farmaco è da impiegare con cautela nei nefropazienti e nei soggetti con difficoltà respiratorie.

Applicata sulla cute ustionata, può provocare dolore e senso di bruciore.

La mefanide è impiegata nelle ustioni (v.) di 2° e 3° grado per prevenire o combattere le infezioni, particolarmente quelle da *Pseudomonas aeruginosa*. Presenta il vantaggio di non essere inattivata dal pus e dalle sierosità. Non sembra che esista resistenza crociata con gli altri s.

È usata sotto forma di crema, applicandola nello spessore di 1-2 mm, per 2 volte al giorno.

Sulfacetamide. – Eliminata rapidamente con le urine, la sulfacetamide è stata usata nel trattamento delle infezioni delle basse vie urinarie. Attualmente il suo impiego prevalente è in oculistica, perché, applicandola sulla congiuntiva, si trasferisce in quantità elevate nei tessuti e nei liquidi sottostanti. Possibili gli effetti indesiderati da s. Localmente può comparire senso di bruciore e di puntura, che raramente richiedono la sospensione della terapia.

Attiva nelle infezioni oculari non complicate, causate da numerosi microrganismi, si usa sotto forma di pomata al 10% o di collirio al 30%.

Bibliografia

Anand N., *Sulfonamides: Structure-Activity Relationship and Mechanism of Action*, in Hitchings G. H. ed., *Inhibition of Folate Metabolism in Chemotheraphy*, 1983, Springer, Berlin.
Fildes P., *Lancet*, 1940, **1**, 955.
Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.* eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York.
Reynolds J. E. F., Prasad A. D. eds., *Sulphonamides and Trimethoprim*, in Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 1982, The Pharmaceutical Press, London.
Struller Th., *Antibiot. Chemother.*, 1968, **14**, 179.
Wise E. M., Abou-Donia M. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975, **72**, 2621.

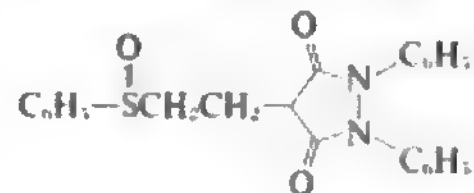
PIETRO BENIGNO

SULFINPIRAZONE

F. *sulfinpyrazone*. - I. *sulfinpyrazone*. - T. *Sulfinpyrazon*. - S. *sulfinpirazona*.

Chimica

Il sulfinpirazone è un farmaco dotato di attività uricosurica e inibente la funzionalità piastrinica, derivato dal fenilbutazone (v.), in cui il radicale butilico è sostituito da un radicale feniltioetilico; la successiva ossidazione della catena laterale dà luogo al s. La sua formula è pertanto la seguente:

$$C_6H_5-\overset{\overset{O}{\uparrow}}{S}CH_2CH_2-\text{(3,5-diosso-1,2-difenilpirazolidin-4-il: } N-C_6H_5,\ N-C_6H_5,\ 2\ C{=}O)$$

e corrisponde al difenil-1,2(sulfiniletil-2)-4-diosso-3,5-pirazolidina. Si tratta di un acido organico che forma facilmente dei sali solubili.

Farmacologia

La principale attività farmacologica del s. è la sua *azione uricosurica* (v. GOTTA); infatti il farmaco inibisce il riassorbimento tubulare dell'ac. urico con una velocità superiore a quella con cui l'ac. urico viene sintetizzato. Pertanto, dopo somministrazione di s., la concentrazione plasmatica dell'ac. urico diminuisce rapidamente.

L'attività uricosurica viene inibita dalla contemporanea somministrazione dei salicilati. A sua volta, il s. potenzia l'azione delle sulfaniluree, e, secondo alcuni AA., anche quella dell'insulina; il farmaco potenzia inoltre l'effetto di alcuni sulfamidici, come la sulfadiazina e il sulfisossazolo.

Nonostante le analogie strutturali, il s. non possiede le proprietà antinfiammatorie e analgesiche proprie del fenilbutazone.

Al contrario, il s. e alcuni suoi metaboliti *inibiscono la funzionalità piastrinica*, provocando allungamento della sopravvivenza piastrinica, inibizione dell'adesività piastrinica, della reazione di liberazione e dell'attività della ciclossigenasi piastrinica; tuttavia, il s. non allunga *in vivo* il tempo di emorragia.

Il farmaco viene facilmente e completamente assorbito dall'apparato digerente, raggiungendo, dopo una singola dose di 200 mg, la concentrazione plasmatica di circa 20 μg/ml. Il s. presenta un alto grado di legame con l'albumina, fino al 93-99%, un'emivita di 2,5 h e viene eliminato per via renale, per il 50% non modificato e per il resto sotto forma di metaboliti, attivi come uricosurici.

Applicazioni terapeutiche

Due sono le attuali indicazioni del trattamento con s.: la gotta (v.) e la prevenzione della trombosi (v.).

Quale agente uricosurico la sua somministrazione non deve essere iniziata durante un attacco acuto di gotta; successivamente il suo impiego previene la formazione di nuovi tofi, migliora i movimenti articolari, riduce l'edema e il dolore delle articolazioni colpite dal processo gottoso.

Durante la terapia con s., le urine devono essere mantenute alcaline per evitare la precipitazione dell'ac. urico. Il contemporaneo impiego dei salicilati è controindicato in rapporto alla loro proprietà di inibire l'azione del s. Infine, nei pazienti con nefropatia gottosa è preferibile utilizzare l'allopurinolo (v.), inibitore della xantinossidasi.

L'altra importante applicazione terapeutica del s., quale farmaco antiaggregante (v. PIASTRINICI ANTIAGGREGANTI) è rappresentata dalla prevenzione delle diverse forme cli-

Digitized by Google

niche della trombosi, in particolare della cardiopatia ischemica: il farmaco è risultato efficace nella profilassi secondaria dell'infarto del miocardio (con una riduzione del 43% dell'incidenza delle morti improvvise cardiache nei primi 24 mesi dal primo infarto), ma inattivo nella prevenzione delle complicanze dell'angina instabile e dell'infarto cerebrale.

Il dosaggio quotidiano, come uricosurico, è di 100-200 mg, pur essendo talora necessarie dosi superiori, come 400 mg; in ogni caso è preferibile utilizzare la minima dose efficace. Per la prevenzione delle trombosi, il s. viene impiegato alla dose di 800 mg/*die*.

Tossicità

La più frequente manifestazione collaterale del trattamento a base di s. è costituita dalla presenza di *disturbi gastrointestinali*, come nausea, vomito, riattivazione di ulcera gastrica o duodenale, disturbi che si verificano in circa il 12% dei pazienti trattati. Possibili sono i fenomeni di ipersensibilità, come *rashes* cutanei, febbre. Pur essendo teoricamente possibile una depressione dell'emopoiesi durante il trattamento con s. non si osservano di regola le gravi reazioni ematologiche descritte in corso di terapia con fenilbutazone.

In caso di *iperdosaggio* possono, infine, comparire difficoltà respiratorie, convulsioni e coma.

Bibliografia

Anturane Reinfarction Italian Study, *Lancet*, 1982, **I**, 237.
Anturane Reinfarction Trial Research Group, *N. Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 250.
Cairus J. A., Gent M. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1985, **313**, 1369.
Goodman Gilman A., Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, Macmillan, New York.
Gutman A. B., *Adv. Pharmacol.*, 1966, **4**, 91.
Margulies E. H., White A. M., Sherry S., *Drugs*, 1980, **20**, 179.

GIUSEPPE M. GANDOLFO

SULFONI

F. *sulfons.* - I. *sulfones.* - T. *Sulfonen.* - S. *sulfonas.*

Caratteristiche chimiche e meccanismo d'azione

I sulfoni sono composti chimici, dotati di attività batteriostatica e, forse, anche di proprietà immunomodulatrice. Anche se numerose sono le molecole sintetizzate, in realtà gli unici due composti che hanno trovato pratica utilizzazione per scopi terapeutici nell'uomo sono il *sulfoxone sodico* e soprattutto il *dapsone* che è il 4, 4'-diaminofenilsulfone (fig. 1).

Il meccanismo d'azione del dapsone non è ben conosciuto, ma sembra che l'attività antibatterica sia dovuta all'inibizione della sintesi di ac. folico nei batteri sensibili. La sua azione immunomodulatrice si estrinsicherebbe, invece, nell'inibizione della via alternativa di attivazione del complemento e, forse, di alcuni dei meccanismi citotossici interni dei neutrofili.

Biodisponibilità e farmacocinetica

Il dapsone si assorbe bene dal tratto gastrointestinale, si lega alle proteine plasmatiche nella misura del 50-80% e diffonde ampiamente nella maggior parte degli organi e tessuti, escluso l'occhio, il che limita la sua efficacia nelle lesioni lebbrose oculari. L'emivita plasmatica del farmaco è lunga (30-50 h) e nei tessuti esso può permanere ancora più a lungo. Viene in gran parte metabolizzato (acetilato) a livello epatico e viene escreto quasi esclusivamente per via renale.

Indicazioni

Il dapsone risulta attivo contro il *Mycobacterium leprae* oltre che contro altri micobatteri atipici. Tuttavia, in corso di terapia si può sviluppare, in modo graduale, una resistenza al farmaco. Ciò avviene con maggiore frequenza quando il dapsone è utilizzato a bassi dosaggi o in modo intermittente. Presenta una certa attività anche contro il *Plasmodium falciparum*.

Il dapsone è il farmaco di scelta nel trattamento di tutte le forme di lebbra (v.), eccetto quelle causate da micobatteri resistenti. Esso, però, al contrario di quanto avveniva per il passato, viene oggi impiegato in schemi di trattamento combinato per ovviare alla possibile comparsa di germi resistenti e per ottenere una più rapida guarigione del paziente. I farmaci più spesso utilizzati in combinazione con il dapsone sono rifampicina e clofazimina. Viene utilizzato anche a scopo profilattico in soggetti a rischio.

Altra indicazione all'impiego del dapsone in associazione a una dieta priva di glutine è rappresentata dalla dermatite erpetiforme. L'efficacia del farmaco si limita però al controllo del prurito e delle lesioni cutanee.

Il dapsone si è mostrato efficace anche nel trattamento di numerose altre manifestazioni cutanee, specie bollose, connesse a diverse malattie. Tra di esse ricordiamo: le manifestazioni cutanee del lupus eritematoso sistemico o discoide, il pemfigo, nonché numerose dermatosi infiammatorie e pustolose.

Il farmaco, in combinazione con la pirimetamina, può essere impiegato anche nella terapia della malaria causata dal *Plasmodium falciparum* resistente alla clorochina.

Tossicità ed effetti indesiderati

La tossicità del dapsone non è trascurabile e va distinta in effetti indesiderati veri e propri e in manifestazioni correlate all'andamento della malattia lebbrosa (la cosiddetta *sindrome da sulfoni*). Quest'ultima manifestazione si presenta in corso di trattamento con dapsone del malato lebbroso e consiste in un'accentuazione delle lesioni cutanee esistenti (arrossamento, edema, ulcerazione, febbre e neurite periferica) o nella comparsa di lesioni a tipo eritema nodoso, febbre, neurite, linfoadenopatia, artrite, ittero epatocellulare, irite e accentuazione delle lesioni cutanee. Detta sindrome compare in genere 1-4 settimane dopo l'inizio della terapia.

$H_2N-C_6H_4-SO_2-C_6H_4-NH_2$

dapsone

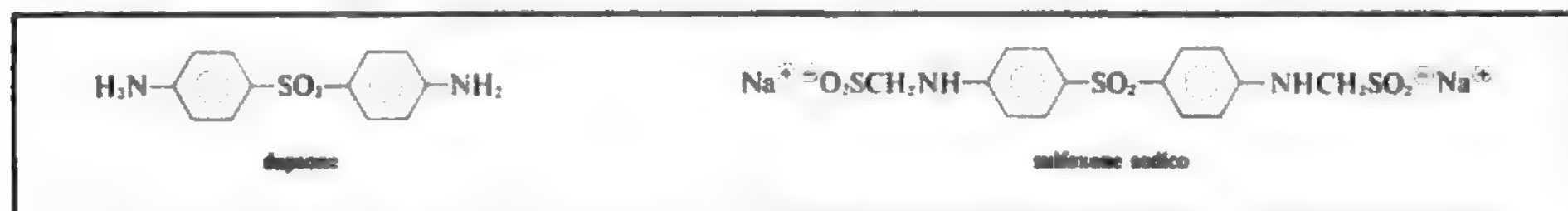
$Na^+ \, ^-O_2SCH_2NH-C_6H_4-SO_2-C_6H_4-NHCH_2SO_2^- \, Na^+$

sulfoxone sodico

Fig. 1. Formule di struttura del dapsone e del sulfoxone sodico.

Digitized by Google

Gli altri effetti indesiderati possono interessare quasi tutti gli organi e apparati e possono talora essere talmente seri da far interrompere la terapia o da richiedere tempi lunghi per la loro scomparsa. L'effetto collaterale più frequente è un'*anemia emolitica con metemoglobinemia* dose correlata e molto più grave in soggetti con deficienza di G6PD. Più raramente si può avere agranulocitosi o anemia aplastica. Altri effetti indesiderati sono: intolleranza gastrica, neurite periferica (in genere con alti dosaggi), epatite di tipo colestatico, danno renale e reazioni cutanee di vario tipo.

Dosi

Nella terapia della lebbra il dapsone è spesso utilizzato in combinazione con altri farmaci (rifampicina, clofazimina), alla dose di 50-100 mg/*die*. Il trattamento ha una durata minima di 2 anni, ma può protrarsi anche più a lungo.

Il dosaggio impiegato nella dermatite erpetiforme è più elevato: 50 mg, 3 o 4 volte al dì, e gli effetti indesiderati quindi più frequenti. Per quest'ultima affezione, specie nei pazienti che presentano intolleranza gastrica al dapsone, può essere impiegato il sulfoxone sodico alla dose di 330 mg/*die*.

Bibliografia

AMA Drug Evaluation, 1983, 5 ed., American Medical Association, Chicago, p. 1775.
Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.* eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, Macmillan, New York, p. 1212.
McEvoy G. K., McQuarrie G. M., *Drug Information 86*, 1986, Society of Ospital Pharmacists, p. 361.

ALBANO DEL FAVERO

SULPIRIDE

F. *sulpiride.* - I. *sulpiride.* - T. *Sulpiride.* - S. *sulpirida.*

La sulpiride (N.R.: Championyl; Dobren; Equilid) fa parte delle benzamidi, un gruppo di farmaci che ha come capostipite la metoclopramide, antiemetico molto diffuso; a questo stesso gruppo appartengono anche la tiapride e la sultopride.

Farmacologia

La s. è considerata un neurolettico, come le fenotiazina e i butirrofenoni; ha inoltre azione antiemetica e blocca la secrezione di gastrina. Le sue caratteristiche biochimiche sono: *a*) una spiccata affinità per i recettori dopaminici di tipo 2 (D2), che non dipendono dall'adenilciclasi dopaminosensibile, e una bassa affinità per quelli D1 (adenilciclasidipendenti); *b*) una bassa affinità per altri tipi di recettori. La s., quindi, agisce attraverso un blocco dopaminergico selettivo.

Il farmaco è assorbito nel tratto gastrointestinale e ha un'emivita di circa 8-9 h; viene eliminato con le feci e le urine. La sua somministrazione provoca nell'uomo un incremento liquorale dell'ac. omovanillico e un'increzione a livello plasmatico di prolattina (PRL) molto più marcata di quella provocata dalla somministrazione di dosi equivalenti di clorpromazina: ciò dev'essere attribuito alla natura di tipo D2 dei recettori dopaminergici ipofisari. Il farmaco passa la barriera ematoencefalica solo ad alte dosi e nel S.N.C. si concentra soprattutto nell'ipotalamo.

Clinica

La s., messa in commercio circa 15 anni fa, ha avuto inizialmente una grande diffusione per l'ampiezza delle indicazioni, che abbracciavano praticamente tutta la patologia psichiatrica e perché, rispetto ai neurolettici classici, aveva scarsi effetti collaterali di tipo extrapiramidale e nessun effetto di tipo anticolinergico (a differenza degli antidepressivi triciclici).

Tuttavia, col passare del tempo le sue indicazioni sono diventate più limitate anche a causa degli effetti collaterali di tipo neuroendocrino. L'incremento notevole e persistente della PRL, infatti, determina nella donna amenorrea, ginecomastia e galattorrea in una percentuale di casi molto alta, che varia in funzione dell'età e della sensibilità individuale; nell'uomo, la ginecomastia è rara mentre l'impotenza secondaria all'iperprolattinemia è di comune osservazione. Inoltre la s. può provocare, sia pure raramente, disturbi del sonno, agitazione e ipertensione arteriosa.

La s. sembra avere un'azione «anfotera» e cioè antidepressiva a basse dosi e antipsicotica ad alte dosi.

Nello stato depressivo la s. è utile, in associazione agli antidepressivi triciclici, all'inizio del trattamento; il dosaggio varia tra i 100 e i 150 mg/*die*. Il farmaco agisce rapidamente sulle somatizzazioni gastroenteriche del paziente depresso-ansioso (nausea, vomito, crampi allo stomaco, colite spastica) mentre, ottenuto questo effetto, è consigliabile sospenderne la somministrazione per evitare gli effetti collaterali neuroendocrini e proseguire con i triciclici.

Per ottenere un effetto neurolettico, ad es. nella schizofrenia, il dosaggio dovrà essere molto più elevato (800-1000 mg/*die*); a questi dosaggi la s. può causare sintomi extrapiramidali.

Rispetto agli altri neurolettici, il principale vantaggio della s. è quello di dare scarsa sedazione e di non causare effetti anticolinergici; come questi farmaci, però, può determinare un aumento ponderale.

Bibliografia

Sedvall G. ed., *Acta Psychiatr. Scand.*, 1984, Suppl. 311, **69**.
Spano P. F., Trabucchi M. *et al.* eds., *Sulpiride and Other Benzamides*, 1977, Italian Brain Research Foundation Press, Milano.

ANDREA DOTTI

SUMMERSKILL-WALSHE, SINDROME DI: V. ITTERI FAMILIARI CRONICI ANEMOLITICI (VIII, 821).

SUOLO

F. *sol.* - I. *soil.* - T. *Boden.* - S. *suelo.*

SOMMARIO GENERALE

MICROBIOLOGIA DEL SUOLO

SOMMARIO

Generalità

Le molteplici cause di diffusione dei microbi nel suolo, unitamente alla facilità con la quale essi si moltiplicano,

Digitized by Google

danno ragione della generale presenza di microrganismi in tutti i terreni, sia naturali che agrari, di qualunque condizione e ubicazione. Nessun terreno, pertanto, si presenta sterile: neppure i frigidi terreni polari, neppure gli aridi terreni desertici. Anche in questi, che rappresentano i casi estremi, ferve una insospettata vita microbica. È vero, dunque, che *la terre est quelque chose de vivant* (M. Berthélot).

Solo che, attese le varie cause di diffusione (trasporto del pulviscolo operato dai venti, azione delle acque superficiali e profonde, presenza di animali e vegetali) e, soprattutto, le varie esigenze trofiche dei microrganismi, nonché il loro vario grado di organizzazione, si determinano spesso variazioni numeriche e qualitative relativamente sensibili. Per quanto informa l'esame colturale, ci si sposta quindi da qualche centinaio di migliaia a qualche milione di organismi per grammo di terra.

Carico microbico del suolo

Vari sono i fattori che condizionano il *carico microbico* del terreno. In primo luogo sta la sostanza organica che determina lo sviluppo dei germi eterotrofi: in mancanza di sostanza organica non sarebbe infatti possibile se non lo sviluppo dei germi autotrofi, in numero relativamente limitato. La correlazione è evidente e stretta, tanto che vengono dati come biologicamente più attivi i terreni sufficientemente provvisti di sostanza organica. Altro fattore importante è il pH, indicandosi come ottima la reazione neutra o leggermente alcalina. Come il pH si abbassa, molti gruppi microbici si inattivano (ad es., i fissatori di azoto e i nitrificanti), risultando tutt'al più favorito lo sviluppo degli eumiceti (funghi). Né scarsa importanza hanno la tessitura meccanica (struttura) del terreno, il grado di umidità e di temperatura nonché, per i terreni agrari, le varie pratiche colturali (lavorazioni, concimazioni, eventuale presenza di erbicidi e pesticidi, etc.). Ciò spiega il variare del tasso microbico da terreno a terreno, anche in rapporto con la latitudine, l'altitudine, le vicende climatiche e i periodi stagionali. Per questi, in linea generale, almeno nei climi temperati, si verificano massimi in corrispondenza della primavera e dell'autunno e minimi nelle opposte stagioni.

Con la profondità il carico microbico diminuisce, ora più ora meno, ma sempre considerevolmente, tanto che, raggiunti i 4-5 m, il terreno si presenta — non verificandosi cause accidentali di inquinamento — pressoché sterile.

Qualitativamente la *facies microbiologica* del terreno è estremamente ricca e tutti i gruppi di germi possono esservi rappresentati. Dominano gli schizomiceti tra i quali si annoverano gruppi caratteristici; seguono gli actinomiceti e gli eumiceti. Non mancano mixobatteri, mixomiceti, protozoi, alghe e forme filtrabili.

Principali trasformazioni della materia operate dai microbi del suolo

Pervenendo al terreno nella quasi totalità i resti della vita vegetale e animale, ai microbi del terreno è affidata, in prevalenza, la *circolazione della materia in natura* e quindi lo svolgersi dell'alterno e continuo gioco delle trasformazioni che portano la sostanza organica sintetizzata dai vegetali superiori o trasformata dagli animali verso le riutilizzabili forme minerali.

È ciò che caratterizza il *processo di umificazione* o, meglio, di *umo-deumificazione*, giacché, se in una prima fase le sostanze organiche si trasformano in altre sostanze organiche che la consuetudine qualifica umiche o *humus* (fase di umificazione o progressiva), in una seconda fase queste vanno soggette a processi degradativi e mineralizzanti (fase di deumificazione o regressiva). Riportiamo da Waksman uno schema che indica come si svolgono i processi nella fase di umificazione (tab. I).

In tale schema è posta in evidenza la funzione fondamentale che pare doversi assegnare ai composti lignoproteici che costituiscono il nucleo dell'*humus*. Un tempo era ammessa l'esistenza di particolari composti umici. Oggi non si intende più riferire l'*humus* a una sostanza chimicamente definita; per *humus* si intende un miscuglio di sostanze derivanti dalla decomposizione della materia organica nel s. e gli si attribuisce una composizione varia, complessa e altresì mutevole.

TAB. I. SCHEMA DEI PRINCIPALI PROCESSI DI UMIFICAZIONE

(da Waksman, 1952)

SOSTANZA ORGANICA
TERRENO
Cellulosa, emicellulosa, amido, glicidi, grassi, etc.
Proteine, aminoacidi, amidi, etc.
Lignina
Residui indecomposti
Composti azotati solubili
Basi
per intervento dei microbi
per decomposizione microbica
CO_2 H_2O
NH_3
NO_3
Composti intermedi (ac. organici, alcol, etc.)
Corpo cellulare microbico
CO_2
H_2O
Protidi
Nucleo dell'*humus*
Emicellulose, lipidi, cere, etc.
HUMUS

Digitized by Google

Segue la fase di deumificazione. Essa è caratterizzata da una semplificazione delle strutture chimiche; in questa fase, cioè, dominano processi degradatori risolventisi, in definitiva, nella completa mineralizzazione della sostanza organica.

In primo piano stanno le trasformazioni che subiscono i composti del carbonio e in particolare i glicidi, i grassi, gli alcoli, gli acidi organici. Importanza subordinata hanno i composti benzenici, perché di più difficile, se pur possibile, attacco microbico. La demolizione degli zuccheri e dell'amido, quando non vengano direttamente combusti, porta in un primo tempo alla formazione di acidi, oppure di alcoli, a opera di microforme sistematicamente assai varie giacché vi rientrano schizomiceti, actinomiceti, eumiceti. Acidi e alcoli vengono a loro volta, dalle stesse o da altre forme, ulteriormente trasformati.

La degradazione della cellulosa e dei suoi derivati, costituenti nel complesso il maggior volume della sostanza organica del s., rappresenta lo stadio più caratteristico del processo di umificazione. Vi intervengono schizomiceti aerobi e anaerobi e altresì actinomiceti e funghi particolarmente segnalati come produttori di sostanze brune. Formatisi, durante la prima fase idrolitica, cellobioso e glicoso, questi cadono sotto l'azione di altri se non degli stessi microbi, per cui la trasformazione biochimica procede ulteriormente e profondamente. Del pari vengono attaccate le sostanze pectiche. La decomposizione di queste, dalla quale dipende la disintegrazione dei tessuti vegetali, facilita, tra l'altro, le ulteriori azioni degradative. Di più difficile attacco sono i grassi; ma alla fine anch'essi subiscono la scissione idrolitica, mentre il processo demolitivo si continua sugli acidi grassi e sul glicerolo, prodotti di idrolisi. Solo le lignine offrono una maggiore resistenza.

Non minori profonde azioni degradative subiscono i composti dell'azoto. Sono, ancora qui, azioni prevalentemente idrolitiche per cui dalle sostanze proteiche si passa agli aminoacidi; quindi processi di desaminazione o decarbossilazione fino ad aversi, in definitiva, ammoniaca, anidride carbonica e acqua.

Questo lavoro di demolizione si compie necessariamente per gradi ed è variamente influenzato da numerose circostanze dipendenti dalla natura dello stesso *humus*, dalla natura del s., dal clima con tutti i suoi fattori, e, per i terreni coltivati, dalle pratiche colturali. Nello studio di questi processi, assume particolare importanza il rapporto C/N, quale indice del modo con cui tali processi si compiono. Il valore ottimo di tale rapporto è di 10 : 1; valori eccessivamente diversi significano che il processo di umo-deumificazione decorre in maniera anormale.

Ne derivano: una troppo lenta umificazione, per cui si ha eccessivo ingombro di sostanza organica indecomposta; una troppo lenta degradazione delle sostanze umiche, sì da risultare un carico eccessivo di *humus*; una troppo rapida mineralizzazione della sostanza organica, che in tal modo sfugge ai processi di umificazione; una stasi o anche deviazione del processo, nel quale ultimo caso si possono formare composti tossici o non utilizzabili dai vegetali superiori.

In tutte queste azioni è implicito il *dinamismo, caratterizzato da processi ciclici degli elementi biogeni nel s.* Valgano, in forma riassuntiva, alcune esemplificazioni.

Il ciclo dell'azoto

Il *ciclo dell'azoto* muove dalle inesauribili riserve dell'aria. Per processi di sintesi esso viene trasformato in sostanza organica da un notevole gruppo di microrganismi, non più pochi e specifici come si riteneva un tempo, ma numerosi e vari.

Si elencano così:

schizomiceti anaerobi: *Clostridium pasteurianum*, Winogradsky;

schizomiceti aerobi: varie specie di *Azotobacter* Bejierinck, *Azomonas* Winogr., *Bejierinckia* Starkey, *Derxia* Jensen, oltre a specie di solfobatteri e specie non patogene dei generi *Arthrobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*;

alghe: si elencano specie di Nostocacee, Rivulariacee, Scitonematacee, etc.;

microrganismi simbionti di piante superiori. L'esempio più tipico è rappresentato dalle varie specie di *Rhizobium* Frank, viventi in associazione con le leguminose che formano caratteristici noduli radicali.

Il processo di azotofissazione è un processo chimicamente delicato e complesso che chiama in causa: 1) sostanze donatrici di elettroni; 2) una sorgente di energia quale l'ATP; 3) dei trasportatori di elettroni (tali le ferridossine e le flavodossine) verso 4) il sistema enzimatico denominato «nitrogenasi». Questa, geneticamente controllata e nota con la sigla NF (*nitrogen fixation*), è costituita da due subunità di natura metalloproteica: la ferroproteina e la molibdoferridossina. Oltre che sull'azoto la nitrogenasi agisce anche su altri substrati (NO_2, acetilene).

Fissatori di azoto si rinvengono in quasi tutti i terreni (alcune specie sono presenti anche nelle acque) pur essendo i loro sviluppo e attività condizionati da alcuni fattori quale un'adatta sorgente di energia e il pH.

L'azoto organico sintetizzato dalla cellula microbica e l'azoto organico che comunque perviene al terreno vanno quindi soggetti a processi demolitivi fino alla formazione di ammoniaca; pertanto il processo è detto di putrefazione o ammonizzazione. Dalle sostanze proteiche si passa a polipeptidi, quindi a peptoni e da questi ad aminoacidi. Gli aminoacidi vengono in seguito deaminati o decarbossilati per via idrolitica o riduttiva, fino alla formazione (intermedia talvolta la formazione di basi azotate semplici) di ammoniaca. Vi partecipano i comuni microbi degradatori provvisti di proteasi, peptidasi, desaminasi, etc., e quindi bacilli sporigeni e non sporigeni, aerobi e anaerobi, nonché actinomiceti e funghi. A questo processo demolitivo non sfuggono naturalmente le amidi e tra esse l'urea, peraltro soggetta all'attacco di un gruppo specifico di germi detti «ureolitici».

Il ciclo continua con l'ossidazione dell'ammoniaca ad ac. nitroso e ac. nitrico: sono le correlate fasi di nitrosazione e di nitratazione (nitrificazione). Alla prima fase partecipano specie autotrofe dei generi *Nitrosococcus*, *Nitrosomonas*, *Nitrosospira*, *Nitrosoglola*, tutti scoperti da S. Winogradsky; alla seconda, specie — ancora autotrofe — di *Nitrobacter* S. Winogr. e *Nitrocystis* H. Winogr. I due processi sono di natura enzimatica.

In questi ultimi tempi è stato messo in evidenza che oltre ai ricordati batteri possono essere responsabili di una nitrificazione eterotrofa anche alcuni altri batteri, actinomiceti e funghi. In questo caso il composto di partenza non è però l'ammoniaca, bensì l'azoto organico (peptone). Il processo ossidativo è sempre enzimatico; ma diversa è la sequenza dei composti intermedi.

Il processo di nitrificazione riveste grande importanza ai fini della nutrizione vegetale poiché è dai nitrati che le piante traggono il loro fabbisogno in azoto.

Naturalmente ammoniaca, nitriti e nitrati possono rientrare in circolo per processi di assimilazione e quindi nuova formazione di azoto organico.

Finalmente il ciclo si chiude con la demolizione dell'azoto nitrico, sfuggito all'assorbimento radicale, e quindi con il formarsi di azoto molecolare che ritorna all'atmosfera. Partecipano al processo di denitrificazione microbi non specifici detti «denitrificanti». Questi sono particolarmente presenti e attivi nei terreni acidi, organici, compatti, umidi e freddi, cioè in quelle condizioni di s. che generalmente si oppongono al processo di nitrificazione: processo che, per contro, esige terreni aerati, non acidi, non eccessivamente organici.

V. anche: AZOTO.

Il ciclo del carbonio

Il *ciclo del carbonio* è dominato dalla formazione di anidride carbonica. Ne deriva che il terreno produce sempre quantità di CO_2 («potere respiratorio del terreno), sep-

pure tali quantità si trovino condizionate dal carico di sostanza organica e dal carico microbico. Sono comunque quantità ingenti che salgono a 100 e più kg/ettaro per giorno e che contribuiscono all'alimentazione delle piante, essendo del tutto insufficiente la quantità di CO_2 contenuta nell'atmosfera.

Tali masse di CO_2 prendono origine dalla demolizione, graduale o meno, delle sostanze organiche massime dei composti ternari. Glicidi, lipidi, alcoli, acidi, idrocarburi, composti ciclici e aciclici, corpi a struttura estremamente complessa o meno complessa, cadono preda, nessuno escluso, di azioni microbiche. L'elenco di questi processi demolitivi si prospetta singolarmente lungo, giacché ogni composto meriterebbe una particolare trattazione essendo molteplici le forme microbiche che agiscono, spesso con specificità di azione, e molteplici quindi gli schemi decompositivi.

Comunque e sempre, da tali processi deriva — prevalendo i fenomeni ossidativi — la formazione di CO_2. Anche nei casi in cui i processi degradativi decorrono per via riduttiva e in anaerobiosi, come nella formazione di metano a opera dei «metanobatteri», si giunge pur sempre a CO_2 poiché anche gli idrocarburi non sfuggono, come prima si è detto, a ulteriori azioni ossidative.

Se dalle sostanze organiche si arriva a CO_2, è da questa che si parte per la sintesi dei composti organici. Interviene, prevalentemente, l'azione fotosintetica del cloroplasto (piante verdi); si unisce l'azione chemio- o chemiofotosintetica di pochi gruppi microbici autotrofi, quali i nitrificanti, i solfobatteri e i ferrobatteri, o metanobatteri, gli idrogenobatteri e soprattutto gli assimilatori di CO e CO_2 («batteri oligocarbofili»; ad es. *B. oligocarbophilus* Beij.).

V. anche: CARBONIO.

Il ciclo delle sostanze minerali

Il *ciclo del fosforo* comporta processi solubilizzatori, processi di assimilazione e processi ossidativi e riduttivi. I fosfati trimetallici possono così passare, intervenendo azioni solubilizzatrici, a fosfati bi- o monometallici; questi, assimilati dalle piante o dagli stessi microrganismi, vengono trasformati in fosforo organico, che a sua volta ritorna a fosforo minerale per via microbica. È possibile l'inserirsi nel ciclo di azioni riduttive, onde l'eventuale formazione di ipofosfiti o di fosfina a partire sia dal fosforo dei fosfati monometallici che dal fosforo organico. Si tratta di processi non specifici sostenuti da germi banali.

Accanto al fosforo possono essere ricordate le attività microbiche a carico dell'*arsenico*, ancorché questo elemento non sia normalmente presente nel s. Qui emergono i processi riduttivi, così brillantemente messi in evidenza da Gosio, sostenuti da molti germi, ma soprattutto da funghi dei generi *Penicillium* e *Aspergillus* («arseniomuffe»), attraverso i quali si ha formazione di composti volatili tipo etilarsine. Con la formazione di questi composti vengono spiegati, come è noto, quei casi descritti in tossicologia con il nome di «arsenicismo domestico».

Il *ciclo di potassio, calcio, magnesio* non offre particolare rilievo essendo limitato ad azioni di solubilizzazione o di precipitazione. Le prime non sono specifiche; anche le seconde sono dovute a batteri banali e più difficilmente a germi particolari (ad es., *Pseudomonas calciprecipitans* Mol.).

Il *ciclo del solfo* è dominato da processi riduttivi e ossidativi. In fase ossidativa, per la quale da solfuri si passa a solfati, vi partecipano i *solfobatteri*. In fase riduttiva, per cui si hanno produzione di idrogeno solforato per decomposizione della sostanza organica, riduzione dei composti solforati inorganici o anche diretta idrogenazione del solfo, vi partecipano germi anaerobi tra i quali merita di essere ricordato, tra i primi scoperti, *Vibrio desulfuricans* di Beijerinck.

Nel *ciclo del ferro* dominano processi ossidativi avendosi precipitazione di ossido ferrico nelle guaine delle numerose specie microbiche, conosciute con il nome di *ferrobatteri*.

Microrganismi patogeni nel suolo

Il terreno può ospitare numerosi microrganismi patogeni per l'uomo. Ricordiamo *Clostridium tetani* (agente etiologico del tetano [v.]), *Bacillus anthracis* (agente etiologico del carbonchio [v.]), *Clostridium botulinum* (agente etiologico del botulismo [v.]), alcuni funghi, causa di micosi e, attraverso gli alimenti, di micotossicosi.

A proposito, infine, dei funghi sono ricordati quali eventuali ospiti del terreno: l'*Aspergillus fumigatus* agente di affezioni polmonari; alcuni agenti di dermatiti, di tricofizie (*Microsporum, Trichophyton, Epidermophyton, Cladosporium*), di maduromicosi, l'agente dell'istoplasmosi (*Histoplasma capsulatum*) e della blastomicosi *Chrysosporium dermatitidis*; in ultimo alcuni lieviti, quali alcune specie di *Candida* (ad es. *C. albicans*) e *Cryptococcus neoformans*.

Bibliografia

Allen O. N., *Experiments in Soil Bacteriology*, 1949, Burgess, Minneapolis.
Florenzano G., *Microbiologia del terreno*, 1983, REDA, Roma.
Gilman J. C., *A Manual of Soil Fungi*, 1950, Jowa State College Press, Ames.
Verona O., *Elementi di Microbiologia pedologica*, 1947, Macrì, Firenze.
Verona O., *Microbiologia agraria*, 1977, UTET, Torino.
Waksman S. A., *Soil Microbiology*, 1952, Wiley, New York.
Winogradsky S., *Microbiologie du sol*, 1949, Masson, Paris.

ONORATO VERONA

IGIENE DEL SUOLO

In genere viene definito s. la parte superficiale della crosta terrestre, la quale, a sua volta, costituisce l'involucro esterno o *litosfera* del nostro globo.

Il s., che è essenzialmente un detrito sovrastante la roccia, rappresenta quella parte della crosta terrestre che può influenzare direttamente o indirettamente le varie forme di vita che si verificano nella biosfera; esso è costituito da rocce, più o meno disgregate o modificate per effetto degli agenti atmosferici e da elementi organici derivanti dalla trasformazione dei prodotti vegetali e animali compiuta da microrganismi o da altre cause esogene.

Per lo studio dell'igiene del s. sono di particolare interesse: lo stato di aggregazione delle rocce e le condizioni fisicomeccaniche dei terreni che compongono il s.

Gli *stati di aggregazione delle rocce* sono essenzialmente riconducibili alla seguente classificazione:

lo stato di compattezza (caratteristico delle rocce ignee e sedimentarie); tale compattezza va intesa peraltro in senso non assoluto, potendosi verificare, in seno alla struttura solida e compatta delle rocce, fessure (litoclasi) che ne alterano la continuità, influendo marcatamente sul regime idrico che interessa il s. stesso;

lo stato di cementazione (caratteristico delle brecce, delle puddinghe, delle arenarie e delle marne), è determinato dalla cementazione di terreni sciolti;

lo stato sciolto (caratteristico dei terreni sedimentari, clastici ed eolici) è proprio delle ghiaie, delle sabbie, delle argille, etc.

Per la determinazione delle caratteristiche igieniche del s. risulta particolarmente utile effettuare l'*analisi meccanica del terreno* e lo studio delle sue *proprietà fisiche*.

L'*analisi meccanica* del terreno si effettua esclusivamente quando lo stato di aggregazione del s. è sciolto. Questa analisi si basa sulla separazione e sulla valutazione quantitativa delle componenti del terreno in rapporto alle dimensioni dei granuli che lo costituiscono. Si usano a questo scopo procedimenti di setacciamento e di levigazione.

Il setacciamento viene compiuto con una serie di vagli disposti l'uno in successione dell'altro e ordinati con maglie progressivamente più fitte (la serie di Münke ha 7 setacci con diametri rispettivamente di 10; 5; 4; 3; 2; 1 e 0,5 mm; la serie di Knop ha 5 setacci rispettivamente di 7; 4; 2; 1 e 0,5 mm). Per l'ulteriore suddivisione del materiale residuo della setacciatura si ricorre alla levigazione (vengono usati allo scopo apparecchi di Nöbel e di Schöne basati sull'effetto di trascinamento dell'acqua che separa i materiali progressivamente più minuti in ragione inversa della velocità con cui una corrente idrica percorre una serie di recipienti di crescente capacità).

Lo studio delle *proprietà fisiche* del s. viene effettuato curando che il prelevamento del campione non comporti alterazioni della struttura e della dislocazione relativa degli elementi che lo compongono rispetto alla originaria, naturale giacitura.

A questo scopo, per il campionamento, si ricorre al cilindro di Flügge, costituito da un attrezzo cilindrico della capacità di 500 cm^3, il cui fondo è munito di un anello tagliente che consente l'infissione del cilindro sul terreno mediante battitura del lato opposto.

La porzione di terreno che resta racchiusa nel cilindro di Flügge rappresenta un campione idoneo per lo studio delle proprietà fisiche riguardanti la porosità, la permeabilità ai gas e all'acqua, la capacità idrica e la capillarità. Interessano inoltre, per lo studio delle proprietà fisiche del terreno, l'umidità e la temperatura.

La «porosità» è espressa dal rapporto tra il volume complessivo dei pori e il volume totale del campione di terreno. La misura della porosità si effettua, secondo il metodo di Flügge, computando la quantità d'aria contenuta nei pori attraverso un procedimento basato sull'immissione di CO_2 nel cilindro contenente il campione accuratamente essiccato. L'anidride carbonica scaccia l'aria dai pori che può essere successivamente valutata in volume, facendo assorbire la CO_2 da una soluzione di soda caustica contenuta in una campana di vetro e misurando l'aria residua che si raccoglie sulla sommità graduata della campana.

La «permeabilità» è la proprietà del terreno di lasciarsi attraversare da gas o da liquidi. Essa dipende solo in parte dal volume complessivo dei pori, ma più direttamente è funzione della grandezza dei singoli pori. La permeabilità all'acqua si misura facendo attraversare il campione di terreno contenuto nel cilindro di Flügge da una corrente d'acqua sotto un carico idrostatico costante e registrando il volume di liquido che passa nell'unità di tempo.

La «capacità idrica» rappresenta la proprietà del terreno di trattenere l'acqua. La «capacità idrica massima» è quella relativa alla saturazione dei pori fino a completo riempimento di tutti gli interstizi tra granuli e granuli.

La «capacità idrica minima» è quella che si ottiene lasciando gocciolare il campione saturo e misurando la quantità di acqua che esso è in grado di trattenere opponendosi alla forza di gravità; e cioè, in pratica, dal rapporto percentuale tra volume di acqua trattenuto e volume del campione di terreno in studio.

La «capillarità» (o potere di assorbimento capillare per l'acqua) è la proprietà di un terreno di lasciar risalire l'acqua che satura gli strati più bassi. Essa si misura osservando il massimo livello che bagna un campione di terreno posto in tubo di vetro, del diametro interno di 2 cm, chiuso a un'estremità con un diaframma di garza e immerso in una vaschetta contenente acqua per circa 1 cm.

La «temperatura del terreno» è influenzata dalle variazioni termiche giornaliere fino a una profondità di circa 1 m. A quote più basse, fino a circa 30 m, la fluttuazione della temperatura segue le variazioni stagionali, mentre attorno a 30 m di profondità si trova una fascia a temperatura costante, corrispondente a quella media annuale della località. Scendendo a profondità più elevate la temperatura del terreno sale di circa 1 °C ogni 33 m (grado geotermico).

Dal punto di vista igienico la temperatura del terreno è in relazione con la qualità delle falde idriche che lo attraversano in quanto l'eventuale fluttuazione della temperatura dell'acqua può costituire un indice indiretto della profondità a cui scorre la falda stessa.

La temperatura del terreno si misura per mezzo di geotermometri a trivella, costituiti da un'asta lunga fino a 3 m che contiene il termometro il cui bulbo è situato sulla punta della trivella, mentre la scala di lettura è posta nell'estremità superiore.

La «umidità del terreno» viene misurata attraverso la determinazione dell'acqua di imbibizione del terreno. Tale umidità può essere rilevata utilizzando particolari igrometri forniti di una sonda che può essere fatta penetrare nel terreno.

Nei rapporti del s. con l'acqua possono individuarsi — secondo Hoffmann — 3 zone, che, procedendo dall'alto in basso, sono rispettivamente: zona di *evaporazione*, zona di *passaggio* e zona di *capillarità*. Quest'ultima è a contatto, nella parte inferiore, con la falda idrica. La zona di evaporazione, che nei nostri climi ha uno spessore di circa 1 m, è quella più superficiale e comprende quello strato di terreno nel quale l'acqua infiltrandosi può evaporare verso l'atmosfera (per effetto dell'insolazione del s., della temperatura e dell'umidità relativa dell'aria). La zona di passaggio è la fascia intermedia tra la zona di evaporazione e quella di capillarità, nella quale avviene la penetrazione dell'acqua che riempie parzialmente i pori del terreno fino a un quantitativo corrispondente alla capacità idrica minima. La zona di passaggio ha notevole importanza dal punto di vista igienico in quanto interessa lo spessore di terreno attraverso il quale si verifica la naturale filtrazione delle acque superficiali prima che queste raggiungano la falda freatica. La zona di capillarità, essendo quella interessata alla presenza di acqua risalente per effetto di capillarità del terreno, assume importanza dal punto di vista igienico in quanto può contribuire a mantenere umidi gli strati superficiali del terreno e può far sì che l'acqua venga a contatto con le fondazioni o con le parti interrate dei fabbricati, inducendo umidità nelle sovrastanti strutture edilizie.

Per i problemi concernenti l'*inquinamento del s.* in generale, e in particolare quello da diossina, si rinvia alle voci INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE (VII, 2016) e TETRACLORODIBENZOPARADIOSSINA.

Per quanto concerne l'inquinamento del s. da sostanze radioattive, il meccanismo di ricaduta dalla troposfera è soprattutto legato alle piogge, mentre i movimenti dell'aria determinano la distribuzione tridimensionale del materiale in seno alla troposfera medesima. L'acqua ha perciò un ruolo molto importante nella diffusione e nel destino ultimo dei radioelementi contaminanti, determinandone la ricaduta al s. attraverso l'acqua piovana, alla quale si deve anche il trasporto in profondità nel s. stesso. In questo modo i contaminanti si rendono disponibili per l'assorbimento da parte delle radici dei vegetali oppure per l'immissione nelle falde idriche sotterranee. Quest'ultimo è un processo assai lento e graduale, nel quale entrano in gioco anche le capacità adsorbenti o di

Digitized by Google

scambio ionico del terreno che possono fortemente limitare la libera diffusione in profondità degli elementi radioattivi.

Bibliografia

Akroyd T. N. W., *Laboratory Testing in Soil Engineering*, 1958, Soil Mechanics Ltd, London.
British Standard Institution, *Methods of Test Soil Classification and Comparation*, 1943, British Standard Institution, p. 1377.
De Fraia Frangipane E., Bozzini G., *Ingegneria ambientale*, 1976, **1**, 35.
Puntoni V., *Trattato di igiene*, 1955, Tuminelli, Roma.
Romano E., *Ingegneria ambientale*, 1976, **1**, 61.
Scarpelli G., *Compendio di geologia applicata*, 1946, Giorgio Ed., Torino.

MARCELLO NICOLI

SUPPOSITORI: v. FARMACEUTICHE FORME (VI, 781).

SUPPOSTE: v. FARMACEUTICHE FORME (VI, 781).

SURFATTANTI: v. TENSIOATTIVI; per il tensioattivo alveolare, v. RESPIRATORIO APPARATO (XIII, 723); NEONATO (X, 367).

SURRENALI GHIANDOLE

F. *capsules surrénales*. - I. *adrenal glands*; *suprarenal glands*. - T. *Nebennieren*. - S. *glándulas suprarrenales*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
ACTH	ACTH (I, 384); IPOFISI (VIII, 331); SURRENALI GHIANDOLE
Adrenalina	ADRENALINA (I, 704); CATECOLAMINE (III, 1165); v. anche: NEUROVEGETATIVO SISTEMA (X, 857)
Adrenalite	POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI (XII, 152)
Aldosterone	ALDOSTERONE (I, 1076); RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE SISTEMA (XIII, 639)
Aldosteronismi	ALDOSTERONISMI (I, 1082)
Anatomia	SURRENALI GHIANDOLE
Apparato iuxtaglomerulare	IUXTAGLOMERULARE APPARATO (VIII, 863); RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE SISTEMA (XIII, 639)
Catecolamine	CATECOLAMINE (III, 1165); ADRENALINA (I, 704); NORADRENALINA (X, 1233); NEUROVEGETATIVO SISTEMA (X, 857)
Chirurgia	SURRENALI GHIANDOLE; ENDOCRINOCHIRURGIA (V, 2093)
Corticosteroidi	ALDOSTERONE (I, 1076); CORTISONE E CORTISONICI (IV, 1145); SESSUALI ORMONI (XIV, 55); SURRENALI GHIANDOLE
Corticotropina	ACTH (I, 384); IPOFISI (VIII, 331)
Diagnostica per immagini	SURRENALI GHIANDOLE
Emorragie	SURRENALI GHIANDOLE; WATERHOUSE-FRIDERICHSEN, SINDROME DI
Feocromoblastoma	FEOCROMOBLASTOMA (VI, 1458)
Feocromocitoma	FEOCROMOCITOMA (VI, 1458); SURRENALI GHIANDOLE
Fisiologia	SURRENALI GHIANDOLE; ADRENALINA (I, 704); ALDOSTERONE (I, 1076); CATECOLAMINE (III, 1165); CORTISONE E CORTISONICI (IV, 1145); NEUROVEGETATIVO SISTEMA (X, 857); NORADRENALINA (X, 1233); SESSUALI ORMONI (XIV, 55)
Fisiopatologia	SURRENALI GHIANDOLE
Glicocorticoidi	CORTISONE E CORTISONICI (IV, 1145); SURRENALI GHIANDOLE
Insufficienza surrenalica	SURRENALI GHIANDOLE; ADDISON, MORBO DI (I, 462); IPERSURRENALISMO E IPOSURRENALISMO, *ipocorticosurrenalismi* (VIII, 156); WATERHOUSE-FRIDERICHSEN, SINDROME DI
Iperaldosteronismi	ALDOSTERONISMI (I, 1082); SURRENALI GHIANDOLE
Ipersurrenalismo	IPERSURRENALISMO E IPOSURRENALISMO (VIII, 155); ALDOSTERONISMI (I, 1082); CUSHING, MORBO E SINDROME DI (IV, 1953); SURRENALI GHIANDOLE; ADRENOGENITALE SINDROME (I, 719)
Ipoaldosteronismo	SURRENALI GHIANDOLE
Iposurrenalismo	IPERSURRENALISMO E IPOSURRENALISMO (VIII, 155); ADDISON, MORBO DI (I, 462); ALDOSTERONISMI (I, 1082); SURRENALI GHIANDOLE; IPERPITUITARISMO E IPOPITUITARISMO (VIII, 131); SHEEHAN, MORBO DI (XIV, 133); SIMMONDS, MALATTIA DI (XIV, 279)
Irsutismo	IPERTRICOSI (VIII, 272); SURRENALI GHIANDOLE
Mineralocorticoidi	ALDOSTERONE (I, 1076); ALDOSTERONISMI (I, 1082); RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE SISTEMA (XIII, 639); SURRENALI GHIANDOLE
Malattie autoimmuni del surrene	POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI (XII, 152); MALATTIE AUTOIMMUNI (IX, 151); ADDISON, MORBO DI (I, 462)
Morbo di Addison	ADDISON, MORBO DI (I, 462); IPERSURRENALISMO E IPOSURRENALISMO (VIII, 158); SURRENALI GHIANDOLE
Morbo di Conn	ALDOSTERONISMI (I, 1082); IPERSURRENALISMO E IPOSURRENALISMO (VIII, 155)
Morbo di Cushing	CUSHING, MORBO E SINDROME DI (IV, 1953); IPERSURRENALISMO E IPOSURRENALISMO (VIII, 159)
Noradrenalina	NORADRENALINA (X, 1233); CATECOLAMINE (III, 1165)
Semeiotica funzionale	SURRENALI GHIANDOLE
Semeiotica radiologica	SURRENALI GHIANDOLE
Sindrome adrenogenitale	ADRENOGENITALE SINDROME (I, 719); ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO (VI, 105); SURRENALI GHIANDOLE

Digitized by Google

ARGOMENTI	RIMANDI
Sindrome di adattamento	ADATTAMENTO, SINDROME GENERALE DI (I, 458); SURRENALI GHIANDOLE
Sindrome di Conn	ALDOSTERONISMI; SURRENALI GHIANDOLE
Sindrome di Cushing	CUSHING, MORBO E SINDROME DI (IV, 1953); IPERSURRENALISMO E IPOSURRENALISMO (VIII, 159); SURRENALI GHIANDOLE
Sindrome di Waterhouse-Friderichsen	WATERHOUSE-FRIDERICHSEN, SINDROME DI
Sindromi endocrine paraneoplastiche	ENDOCRINE PARANEOPLASTICHE SINDROMI (V, 2084)
Steroidi sessuali	SESSUALI ORMONI (XIV, 55); ESTROGENE SOSTANZE (VI, 347); PROGESTERONE E PROGESTINICI (XII, 1081); TESTOSTERONE; SURRENALI GHIANDOLE
Stress	STRESS (XIV, 1441)
Tumori	SURRENALI GHIANDOLE; FEOCROMOCITOMA (VI, 1458)
Virilismo surrenalico	VIRILISMO; IPERSURRENALISMO E IPOSURRENALISMO (VIII, 155); ADRENOGENITALE SINDROME (I, 719); SURRENALI GHIANDOLE

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Definizione

Le ghiandole surrenali sono organi pari a secrezione interna, situati, nei mammiferi, nella cavità addominale in rapporto col polo superiore dei reni: sono costituite da una zona corticale e da una zona midollare di derivazione embriologica e significato funzionale diversi.

Anatomia comparata

Negli *Agnatha* e *Chondrichthyes*, le g. s. sono rappresentate da due organi distinti: l'organo interrenale, spesso impari e corrispondente alla zona corticale dei mammiferi, situato a ridosso del pronefro e dell'opistonefro; e i corpi cromaffini, corrispondenti alla zona midollare dei mammiferi, dislocati lungo il tronco limitante ortosimpatico. Negli *Osteichthyes*, il tessuto interrenale è raccolto bilateralmente in 2 corpuscoli, avvolti da una capsula connettivale: i corpuscoli gialli (o anteriori) sono situati in prossimità della superficie ventrale di una lamina connettivale che unisce i due mesonefri, vicino alla vena cardinale posteriore; i corpuscoli bianchi (corpuscoli di Stannius), posti anch'essi in vicinanza dei mesonefri, hanno probabilmente un significato funzionale del tutto diverso dal tessuto interrenale (Krishnamurthy). I corpi cromaffini hanno la stessa morfologia che nelle due classi precedenti. Negli *Amphibia*, il tessuto interrenale è bilaterale e costituito da isolotti situati ventralmente ai mesonefri in prossimità dei vasi renali; il tessuto cromaffine è spesso parzialmente frammisto agli isolotti corticali. Nei *Reptilia* e negli *Aves*, la compenetrazione dei due tessuti diviene molto più pronunciata. Nei rettili, il tessuto interrenale è costituito da una serie di masserelle ovoidali, ciascuna avvolta da una capsula connettivale, per lo più situate dorsomedialmente al polo cefalico delle gonadi. Negli uccelli, il tessuto interrenale forma due masserelle ovoidali (o talvolta una massa impari mediana), situate in prossimità delle gonadi. La tipica zonazione istologica della zona corticale (v. sotto: *anatomia microscopica*) è presente solo nei mammiferi (Deane).

Anatomia macroscopica

Le g. s. hanno la forma di piramidi molto appiattite anteroposteriormente, presentano un colorito giallastro e coprono il polo superiore dei reni (fig. 1). Classicamente vengono descritte 3 facce principali (anteriore, posteriore e inferiore), su cui sono visibili alcuni solchi. Il solco da cui emerge la vena surrenale, chiamato ilo, è situato in corrispondenza della faccia anteriore. Molti studiosi descrivono nella g. s. umana una testa, un corpo e una coda (Symington). La zona midollare è posta, eccentricamente, nella testa e in piccola parte nel corpo; la coda è costituita esclusivamente da tessuto corticale (fig. 2). Nell'adulto, il peso di una ghiandola oscilla tra 4 e 4,5 g. Il diametro trasversale si aggira tra i 40 e i 50 mm e quello verticale tra i 25 e i 45 mm; lo spessore è di 6-8 mm.

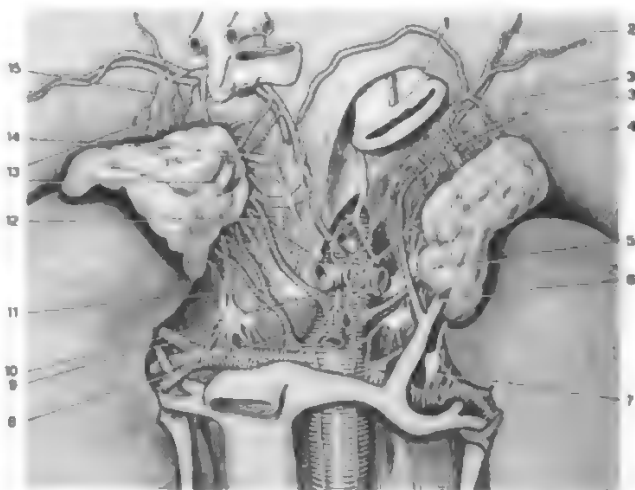
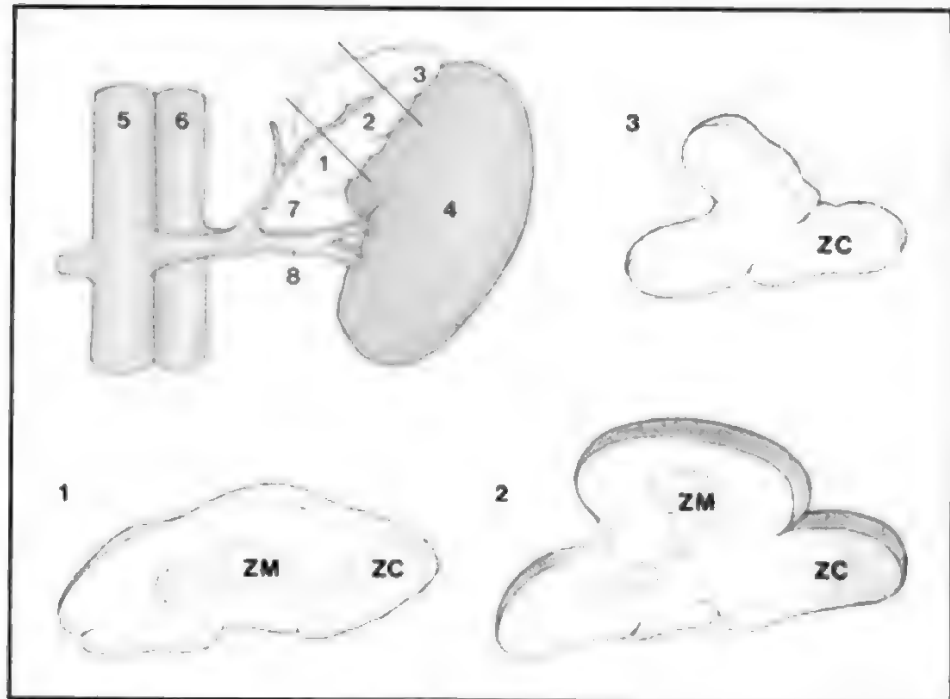



Fig. 1. Posizione, rapporti, vascolarizzazione e innervazione delle g. s. umane. 1) Esofago e nervo vago; 2) arteria e vena diaframmatiche di sinistra; 3) e 3') nervi capsulari e peduncolo vascolare superiore sinistro; 4) nervo frenico sinistro; 5) ganglio celiaco sinistro; 6) vena surrenale sinistra; 7) plesso renale sinistro; 8) arteria surrenale inferiore destra; 9) plesso renale destro; 10) arteria surrenale media destra; 11) ganglio celiaco destro; 12) rami nervosi diretti provenienti dal plesso celiaco; 13) vena surrenale destra sezionata; 14) nervo frenico destro; 15) nervi capsulari superiori. (*Originale Pettinari*).

Digitized by Google

Fig. 2. Rappresentazione schematica dei rapporti topografici tra zona corticale (ZC) e zona midollare (ZM) nella g. s. umana. 1), 2), 3) Sezioni a livello, rispettivamente, della testa, del corpo e della coda; 4) rene; 5) vena cava inferiore; 6) aorta addominale; 7) vena surrenale sinistra; 8) vena renale sinistra.

Rapporti. – La faccia anteriore della g. s. di destra è in rapporto con la faccia posteriore del fegato e con la flessura superiore del duodeno; quella della ghiandola di sinistra è in rapporto, in avanti, con la borsa omentale e quindi con la faccia posteriore dello stomaco e, in basso, con la coda del pancreas e i vasi lienali. La faccia dorsale di entrambe le ghiandole corrisponde al rispettivo pilastro diaframmatico, essendo quella di destra situata all'altezza della XII vertebra toracica e quella di sinistra all'altezza del disco intervertebrale compreso tra la XII vertebra toracica e la I lombare. Le facce posteriori sono pure in rapporto col seno costodiaframmatico e con il cordone limitante ortosimpatico. La faccia inferiore (spesso detta anche base) è applicata, più o meno strettamente, al margine mediale del polo superiore del rene. Il margine mediale della g. s. di destra è in rapporto con la vena cava inferiore, quello della ghiandola di sinistra con l'aorta addominale; ambedue entrano in contatto col plesso celiaco. Il margine laterale di entrambe le ghiandole è in rapporto con la cupola diaframmatica.

Mezzi di fissità. – Le g. s., circondate da tessuto adiposo, sono avvolte dalla fascia renale. Un altro importante mezzo di fissità è rappresentato dai peduncoli vascolari, molto corti.

Anatomia microscopica

La g. s. è avvolta da una capsula connettivale, dalla cui superficie interna si staccano sottili tralci connettivali, che suddividono in logge irregolari esclusivamente la porzione più superficiale del parenchima.

Zona corticale. – È costituita da cordoni di cellule epiteliali che, nell'insieme, convergono abbastanza ordinatamente dalla periferia verso la zona midollare. Tra i cordoni epiteliali decorrono abbondanti capillari fenestrati (di tipo sinusoidale), sostenuti da un tenue stroma reticolare. La diversa disposizione dei cordoni consente di descrivere 3 zone concentriche (fig. 3), dette, dall'esterno all'interno, glomerulare, fascicolata e reticolare. Nella zona glomerulare i cordoni sono contorti a gomitolo o disposti ad arcata; nella zona fascicolata decorrono alquanto paralleli tra loro; infine, nella zona reticolare si anastomizzano in una rete tridimensionale. Le 3 zone rappresentano approssimativamente il 15, 75 e 10% dell'intero volume della zona corticale.

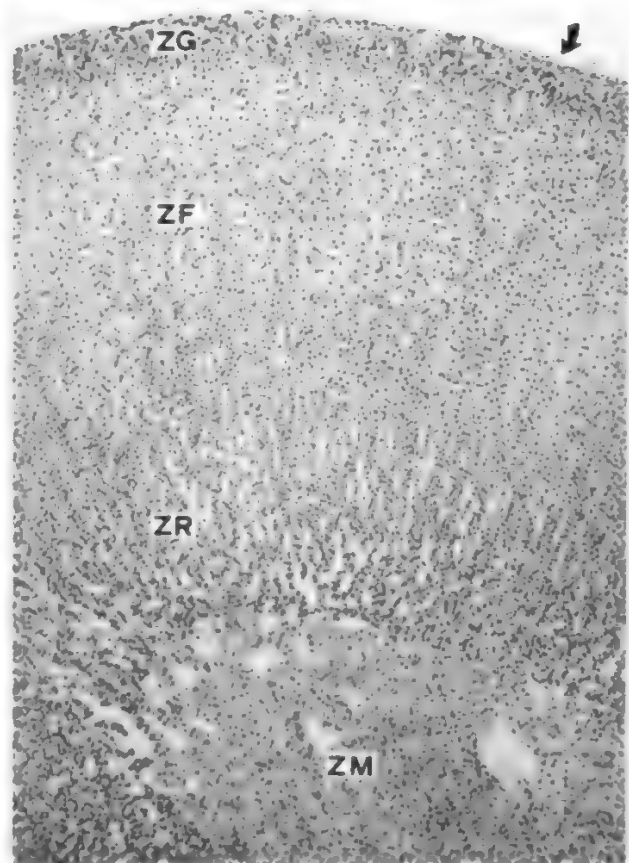



Fig. 3. Microfotografia ottica di g. s. di mammifero (ratto). La freccia indica la capsula connettivale. ZG) Zona glomerulare; ZF) zona fascicolata; ZR) zona reticolare; ZM) zona midollare. Ingrandimento 90×. (*Osservazione A. S. Belloni*).

Digitized by Google

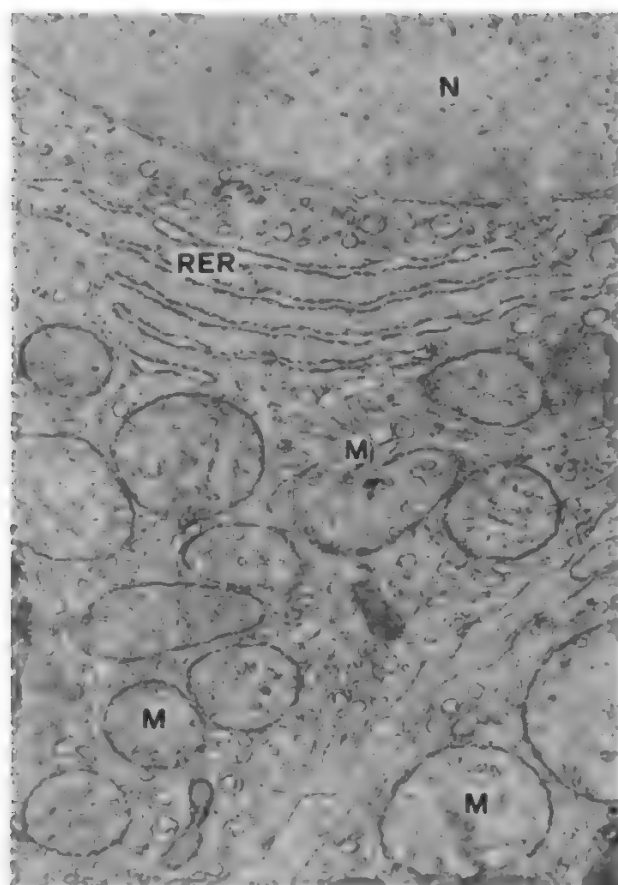



Fig. 4. Microfotografia elettronica di una cellula della zona fascicolata della g. s. umana. N) Nucleo; M) mitocondri; RER) reticolo endoplasmico rugoso. Ingrandimento 21.600×. (*Osservazione Nussdorfer et al., 1978*).

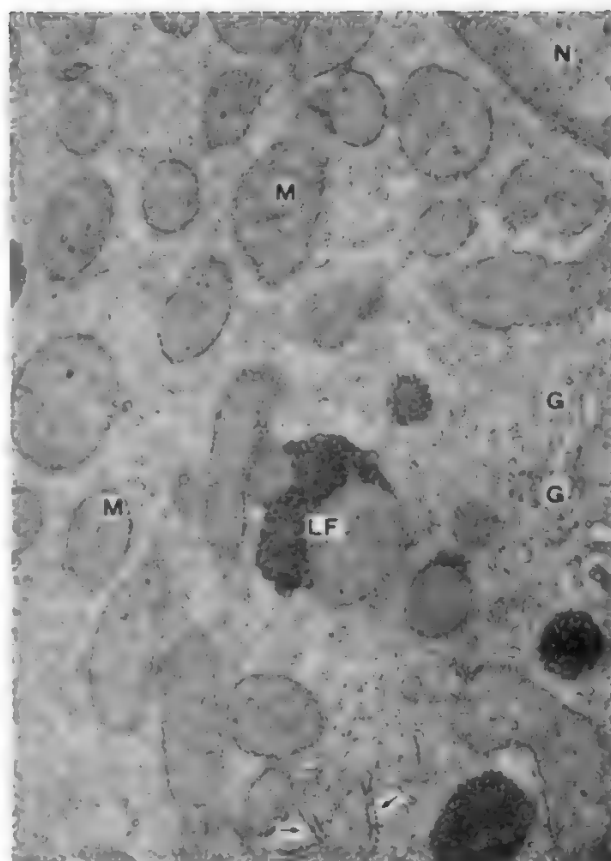



Fig. 5. Microfotografia elettronica di una cellula della zona reticolare della g. s. umana. N) Nucleo; M) mitocondri; G) apparato di Golgi; LF) accumulo di pigmento lipofuscinico. Le frecce indicano profili di reticolo endoplasmico rugoso. Ingrandimento 20.000×. (*Osservazione Nussdorfer et al., 1984*).

Le cellule corticosurrenaliche sono elementi di forma poliedrica, con nucleo a cromatina piuttosto addensata, situato centralmente, e possiedono le caratteristiche ultrastrutturali delle cellule capaci di secernere ormoni steroidei: mitocondri con *cristae* tubulovescicolari, reticolo endoplasmico liscio molto abbondante e numerose gocciole lipidiche. Ciò nondimeno le cellule delle tre zone corticali presentano qualche apprezzabile differenza morfologica (Idelman; Nussdorfer *et al.*; Neville e O'Hare; Symington). Le cellule della zona glomerulare possiedono un nucleo di forma ovoidale e mitocondri spesso allungati con *cristae* tubulari; il reticolo liscio è abbastanza ben sviluppato e le gocciole lipidiche non sono molto numerose; l'apparato di Golgi è situato in prossimità del nucleo. Le cellule della zona fascicolata presentano un nucleo sferico e mitocondri ovoidali, rotondeggianti o allungati, che invariabilmente contengono *cristae* vescicolari (fig. 4). Il reticolo liscio è estremamente abbondante ed è sempre presente qualche piccolo ammasso di reticolo rugoso; le gocciole lipidiche sono molto più abbondanti che nelle cellule della zona glomerulare (con le comuni tecniche istologiche le gocciole lipidiche vengono estratte o svuotate e il citoplasma assume un aspetto spugnoso; da ciò deriva il nome di *spongiociti* dato dai vecchi istologi alle cellule della zona fascicolata); l'apparato di Golgi è sempre ben sviluppato e nel citoplasma sono presenti numerosi granuli elettronopachi, la cui natura lisosomale è dimostrata dall'evidenziazione istochimica di attività fosfatasica acida. Le cellule della zona reticolare sono del tutto simili a quelle della zona fascicolata, ma contengono sempre notevoli accumuli di pigmento lipofuscinico (fig. 5), che tendono ad aumentare con l'invecchiamento.

Zona midollare. – È costituita da isolotti e cordoni anastomizzati di voluminose cellule epiteliali poliedriche, con nucleo chiaro situato centralmente, in stretto rapporto con ampi sinusoidi e venule postcapillari (fig. 3). Il citoplasma delle cellule della midollare contiene abbondanti granulazioni, che si colorano in marrone scuro con il bicromato di potassio (reazione cromaffine, da cui deriva il nome di *cellule cromaffini* o *feocrome* dato a queste cellule). Tale reazione istochimica è dovuta all'ossidazione e alla polimerizzazione delle catecolamine contenute in tali granuli citoplasmatici.

Esaminate al microscopio elettronico (fig. 6), le cellule della zona midollare presentano scarsi mitocondri con comuni *cristae* lamellari, sparsi profili di reticolo rugoso e un apparato di Golgi iuxtanucleare. La caratteristica più saliente è comunque la presenza di numerosissimi granuli elettronopachi, il cui diametro varia tra i 100 e i 300 nm. Se la fissazione è eseguita correttamente, in base alla morfologia dei granuli si possono distinguere 2 tipi di cellule cromaffini: un primo tipo cellulare possiede granuli a contenuto omogeneo e di media elettronopacità; un secondo tipo contiene granulazioni con *core* molto elettronopaco

Digitized by Google

separato dalla membrana limitante da una ben evidente fessura traslucida. Secondo la maggior parte dei ricercatori i due tipi cellulari sintetizzerebbero, rispettivamente, adrenalina e noradrenalina.

Vascolarizzazione e innervazione

L'irrorazione della g. s. umana è alquanto variabile. In genere si ritrovano 3 arterie surrenali: l'arteria surrenale superiore origina dall'arteria diaframmatica inferiore, l'arteria surrenale media si stacca direttamente dall'aorta e l'arteria surrenale inferiore deriva dall'arteria renale. Da questi tre rami si staccano numerosissime *arteriae comitantes*, che, attraversata la capsula connettivale della ghiandola, si anastomizzano a formare un plesso subcapsulare. Dal plesso subcapsulare si staccano due ordini di arteriole, corticali e midollari. Le prime danno origine al letto capillare della zona corticale, le seconde attraversano invece la zona corticale, senza quasi emettere collaterali e si capillarizzano nella zona midollare (fig. 7). I capillari della g. s. sono, come già detto, di tipo sinusoidale e la loro parete è formata oltre che dalle comuni cellule endoteliali anche da numerosissimi macrofagi fissi (Idelman). La rete capillare corticale è in parte drenata da ampie venule collettrici, poste nel confine tra corticale e midollare, e in parte si svuota nel letto capillare della midollare. Quest'ultimo, a sua volta, è drenato da venule collettrici. I vari ordini di venule collettrici confluiscono in un'ampia vena centrale, che percorre l'intero asse longitudinale della ghiandola ed emerge dall'ilo, prendendo il nome di *vena surrenale*. La vena surrenale di sinistra sbocca nella vena renale sinistra, dopo essersi talvolta anastomizzata con la vena diaframmatica inferiore. La vena surrenale di destra si getta direttamente nella vena cava inferiore. Sono presenti anche numerose piccole vene che decorrono satelliti delle rispettive *arteriae comitantes* (vene emissarie). Alcuni ricercatori ammettono che in particolari condizioni il sangue possa passare direttamente dalle *arteriae comitantes* nelle vene emissarie, saltando il letto capillare corticomidollare. Da quanto esposto appare comunque evidente che in condizioni fisiologiche la zona midollare riceve sia sangue arterioso che sangue venoso refluo (e pertanto ricco di ormoni steroidei) dalla zona corticale (v. sotto: *istofisiologia della zona corticale*). Lazorthes *et al.* hanno però descritto nell'uomo l'esistenza di un ritorno venoso dalla zona midollare alla porzione più esterna della zona corticale (zona glomerulare: fig. 7). Per il significato funzionale di quest'ultime osservazioni v. sotto: *istofisiologia della zona corticale*.

I linfatici formano ricche reti nella capsula fibrosa e nella zona glomerulare e fascicolata esterna; sono scarsi nella restante porzione della corticale. Reti linfatiche cospicue si ritrovano nella midollare. I tronchi linfatici collettori emergono dall'ilo e in larga misura terminano nei linfonodi para-aortici omolaterali.

L'innervazione della g. s. è assai abbondante e deriva dai plessi celiaco, aorticorenale e renale. I nervi sono costituiti da fibre ortosimpatiche postgangliari, originate per lo più dal ganglio aorticorenale e da fibre vagali parasimpatiche. Si ritiene che entrambi i tipi di fibre siano principalmente destinate alla componente vascolare della ghiandola. Alcuni dati ultrastrutturali hanno però suggerito l'esistenza di veri e propri contatti sinaptici tra terminali nervosi e cellule epiteliali della zona corticale (Garcia-Alvarez), il cui possibile significato funzionale verrà discusso più avanti. Inoltre, la zona midollare riceve pure qualche fibra ortosimpatica pregangliare tramite il nervo piccolo splancnico, il che è spiegabile in base alla comune origine embriologica delle cellule cromaffini midollari e dei neuroni gangliari ortosimpatici (v. sotto).

Embriologia

Le g. s. si sviluppano da due abbozzi distinti: un abbozzo mesodermico, che dà origine alla zona corticale, e un abbozzo neuroectodermico, che forma la zona midollare. Il corticosurrene fetale comincia a svilupparsi durante la VI settimana (CR [*crown-rump*: distanza vertice-podice]

Fig. 6. Cellule della zona midollare della g. s. di ratto. N) Nucleo; M) mitocondri; G) apparato di Golgi; SI) spazio intercellulare; F) fibra nervosa; S) lume di un capillare sinusoidale. Le frecce indicano profili di reticolo endoplasmico rugoso. Ingrandimento 14.500×. (*Osservazione Nussdorfer et al., 1984*).

Digitized by Google

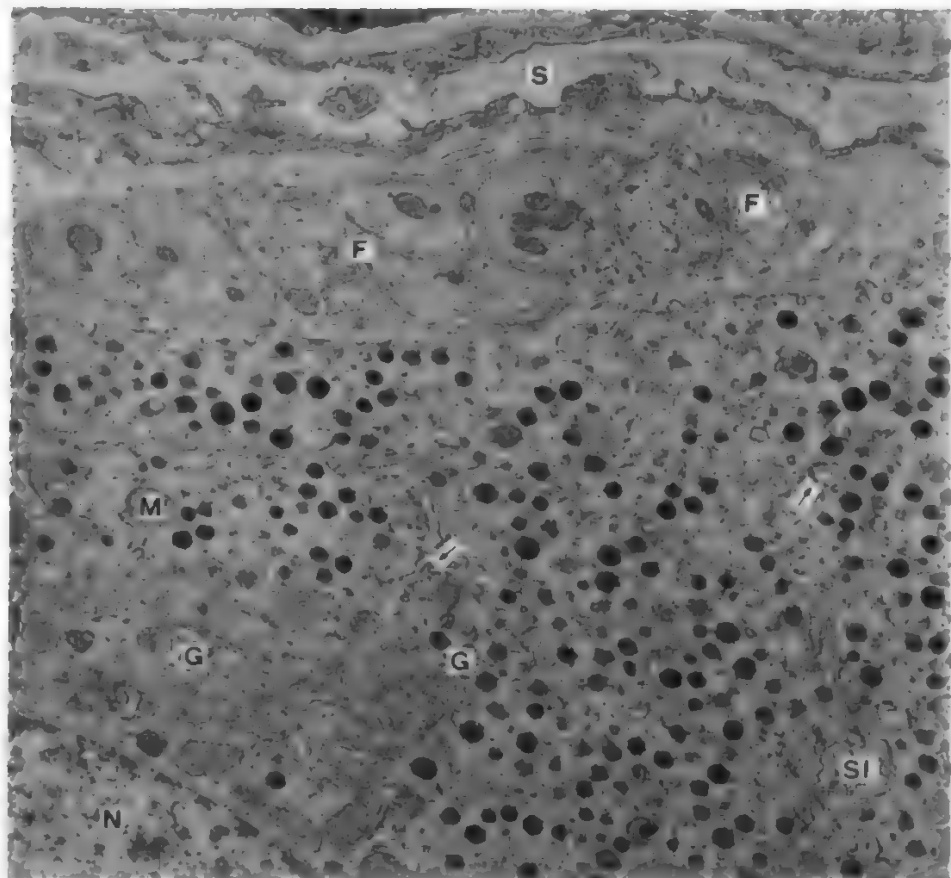
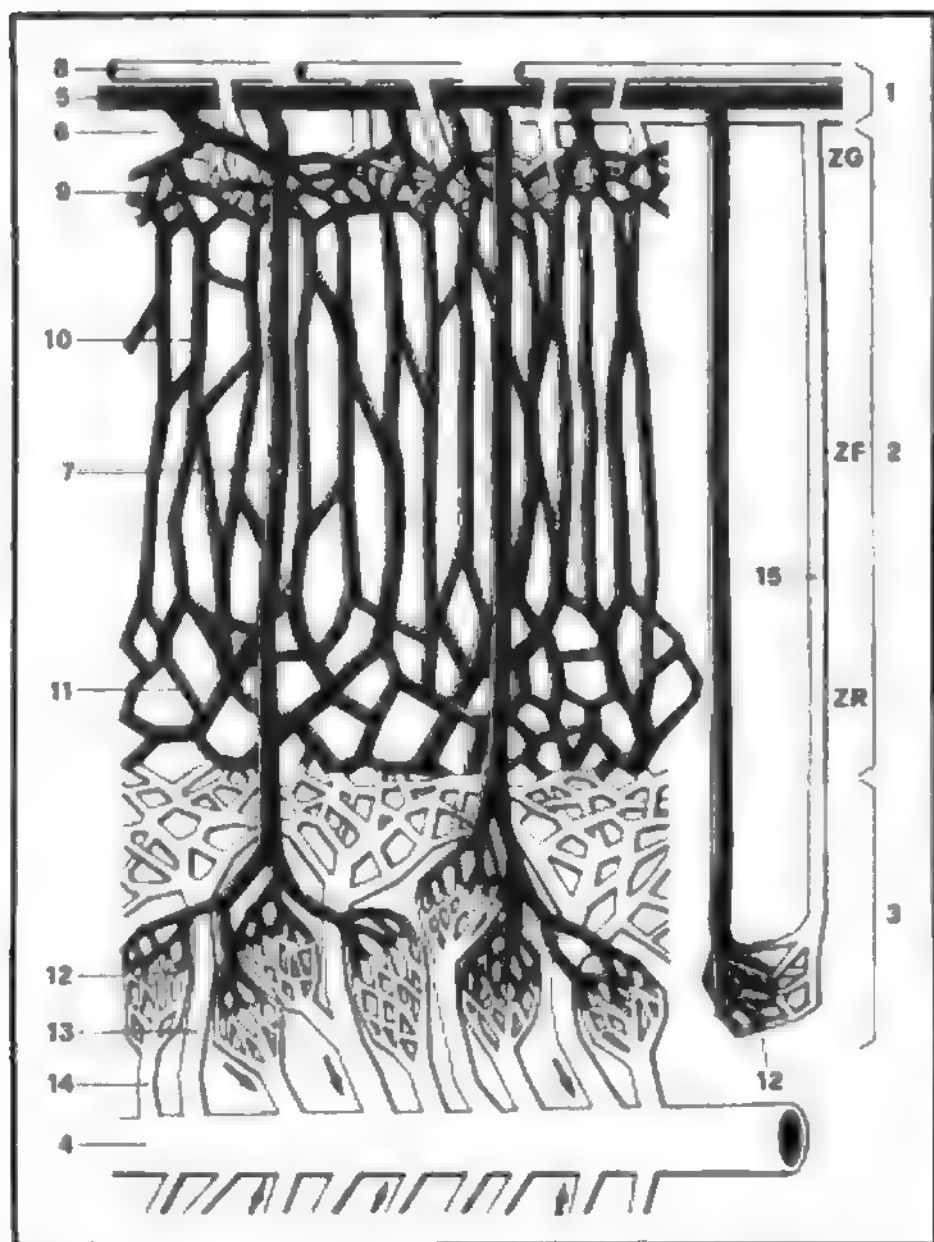



Fig. 7. Schema della circolazione sanguigna della g. s. umana. 1) Capsula connettivale; 2) zona corticale con le zone glomerulare (ZG), fascicolata (ZF) e reticolare (ZR); 3) zona midollare; 4) vena centrale; 5) arterie capsulari; 6) plesso subcapsulare; 7) arteriole dirette alla zona midollare; 8) vene capsulari; 9), 10) e 11) reti capillari nelle tre zone corticali; 12) rete capillare midollare; 13) e 14) venule collettrici; 15) ritorno venoso medullo-corticale.

10 mm) dalle cellule del mesotelio celomatico che riveste la parete addominale posteriore tra la radice del mesentere dorsale e il mesonefro. Queste cellule mesoteliali di forma cilindrica proliferano attivamente e si approfondano nel mesenchima sottostante, differenziandosi in voluminosi elementi acidofili. L'abbozzo si stacca dal celoma e si colloca di lato all'aorta dorsale, dando origine alla zona fetale della g. s. Intorno alla VII settimana (CR 12 mm), si effettua una seconda proliferazione di cellule mesoteliali dalla stessa area celomatica: questo secondo abbozzo avvolge il precedente e dà origine alla zona permanente della ghiandola. Contemporaneamente il mesenchima si condensa attorno ai due abbozzi formando la capsula connettivale della ghiandola. La zona midollare è costituita da cellule che originano, al pari di quelle ortosimpatiche gangliari, dalla cresta neurale (simpatogoni). Queste cellule migrano ventralmente e all'VIII settimana (CR 16 mm) si collocano in rapporto col margine mediale dell'abbozzo corticosurrenalico e tosto cominciano a invaderlo, occupandone la porzione centrale. Lungo tutto il decorso di migrazione dei simpatogoni possono rimanere piccoli isolotti di tessuto cromaffine, avvolti da una capsula connettivale (paragangli cromaffini), facenti parte del sistema paragangliare (v. PARAGANGLI). In realtà anche la midollare surrenalica può essere considerata un paraganglio (paraganglio surrenalico).

Le cellule della zona fetale presentano tutte le caratteristiche degli elementi in attiva secrezione steroidea (v. sopra: *anatomia microscopica*), mentre quelle della zona permanente possiedono caratteristiche ultrastrutturali assai poco differenziate (mitocondri con *cristae* lamellari, reticolo liscio poco sviluppato, scarsissime gocciole lipidiche, abbondanti profili di reticolo rugoso e numerosi ribosomi liberi). Le cellule della zona midollare cominciano a formare granuli citoplasmatici elettrondensi alla fine della X settimana, ma solo molto più tardivamente è possibile differenziare cellule con granuli di adrenalina e cellule con granuli di noradrenalina (v. sopra: *anatomia microscopica*).

Le g. s. fetali sono organi relativamente molto voluminosi; infatti al IV mese di vita fetale sono alquanto più voluminose del metanefro. Alla nascita il loro peso relativo è circa 18-20 volte maggiore che nell'adulto. Ciò è dovuto all'enorme sviluppo della zona fetale, che da sola rappresenta circa il 70-80% dell'intero volume ghiandolare. Subito dopo la nascita, le g. s. cominciano a ridursi notevolmente di volume, a causa della rapida regressione necrotica della zona fetale. A questo punto, la zona permanente comincia a proliferare e le sue cellule si differenziano dando origine alla zona corticale adulta. La zona midollare alla nascita è relativamente poco sviluppata e raggiunge la sua piena maturazione solo attorno al 3° anno di vita.

Ghiandole surrenali accessorie

Le g. s. accessorie strutturalmente complete sono rarissime. Sempre presenti sono piccoli ammassi di tessuto midollare cromaffine, sparsi in svariati punti del corpo, ma sempre in più o meno stretta connessione con i derivati della cresta laterale. Gli ammassi più voluminosi e forniti di capsula connettivale sono denominati paragangli. I distretti più comunemente sede di midollari accessorie sono il cordone limitante ortosimpatico, l'ilo ovarico, la parete dell'utero e della tuba e il dotto deferente. Le corticali accessorie sono molto più rare e sempre di dimensioni molto piccole. Per lo più sono localizzate nella loggia renale e nello spazio retroperitoneale vicino alle gonadi.

Istofisiologia della zona corticale

Il preciso meccanismo di mantenimento della normale morfologia della zona corticale è a tuttoggi oggetto di controversia. Due sono le più importanti teorie citogenetiche: teoria della migrazione (Celestino da Costa) e teoria zonale (Deane). Secondo la prima teoria, la zona glomerulare sarebbe costituita da cellule poco differenziate e in attiva proliferazione, che migrerebbero nella zona fascicolata e di qui nella zona reticolare, dove degenererebbero e verrebbero eliminate. La zona fascicolata rappresenterebbe la porzione secretoriamente attiva e la zona reticolare la sede di accumulo delle cellule senescenti. La teoria della migrazione è sostenuta da numerosi dati sperimentali: cellule parenchimali in mitosi si rinvengono quasi esclusivamente nella zona glomerulare; le cellule della zona reticolare presentano abbondanti accumuli di pigmento lipofuscinico (v. sopra: *anatomia microscopica*) e spesso appaiono in via di degenerazione (*apoptosi*) (Wyllie *et al.*); dopo enucleazione sperimentale, la porzione parenchimale subcapsulare rigenera l'intera zona corticale (Deane). Secondo la teoria zonale, ciascuna zona corticale possiederebbe un suo proprio ricambio cellulare; la velocità di tale ricambio sarebbe maggiore nella zona glomerulare, il che potrebbe spiegare la presenza in essa di numerose figure mitotiche (Long). Quest'ultima teoria ha ricevuto un sostegno notevolissimo dalla dimostrazione che ciascuna zona corticosurrenalica secerne un particolare tipo di ormoni steroidei: la

zona glomerulare produce ormoni mineralcorticoidi, la zona fascicolata ormoni glicocorticoidi e la zona reticolare, oltre a ormoni glicocorticoidi, secernerebbe pure ormoni sessuali (prevalentemente androgeni). Secondo vedute recenti, le 2 teorie ora esposte non sarebbero però tra loro inconciliabili (Nussdorfer; Neville e O'Hare).

Regolazione della secrezione e del trofismo. – La zona glomerulare è soggetta a un delicato controllo multifattoriale (Müller). I principali fattori interessati sono l'angiotensina II, la concentrazione ematica di Na/K, l'ACTH e la serotonina. Inoltre appare accertata l'esistenza di un controllo dopaminergico (Aguillera e Catt) e a questo proposito appare opportuno ricordare l'esistenza di un flusso venoso retrogrado diretto dalla zona midollare verso la zona glomerulare (v. sopra: *vascolarizzazione e innervazione*): la dopamina è infatti un prodotto intermedio della biosintesi catecolaminica (v. sotto: *istofisiologia della zona midollare*). La secrezione e il trofismo delle zone fascicolata e reticolare sono principalmente controllati dall'ACTH. Non si esclude però l'esistenza di un fattore ipofisario capace di stimolare la secrezione androgenica della zona reticolare (Parker e Odell).

Le ricerche ultrastrutturali sulle variazioni delle cellule corticosurrenaliche in condizioni di stimolazione e inibizione hanno fornito risultati alquanto omogenei (Nussdorfer *et al.*). La stimolazione acuta determina quasi esclusivamente una notevole deplezione delle gocciole lipidiche, mentre la stimolazione cronica provoca un notevole aumento del volume cellulare, dovuto principalmente alla proliferazione dei mitocondri e del reticolo liscio. Le gocciole lipidiche aumentano per lo più di numero e la membrana plasmatica presenta numerosi microvilli e *caveolae*. L'inibizione cronica delle cellule corticosurrenaliche provoca effetti in larga misura opposti.

Correlazioni morfofunzionali. – I dati ultrastrutturali finora esposti si adattano bene alle numerose ricerche biochimiche sulla topologia subcellulare degli enzimi della steroidosintesi (Tamaoki). Il principale precursore degli ormoni steroidei è il colesterolo, che in parte è captato dalle lipoproteine circolanti (Gwynne e Strauss) e in parte è sintetizzato endogenamente da enzimi contenuti nel reticolo liscio. Le molecole di colesterolo penetrano nei mitocondri dove vengono trasformate in pregnenolone, che a sua volta esce dai mitocondri e viene trasformato in progesterone da enzimi situati nel reticolo liscio. Il progesterone è quindi idrossilato, sempre nel reticolo liscio, a 11-deossicortisolo e 11-deossicorticosterone oppure è trasformato in androgeni, che vengono secreti. I due ultimi prodotti intermedi penetrano nuovamente nei mitocondri, dove vengono trasformati in prodotti ormonali definitivi (cortisolo, corticosterone, aldosterone).

Quanto ora esposto spiega sia la peculiarità morfologica delle *cristae* dei mitocondri corticosurrenalici (v. sopra: *anatomia microscopica*) che la ricchezza in reticolo liscio, dato che questi organuli partecipano attivamente alla sintesi steroidea. Anche la presenza di gocciole lipidiche è facilmente spiegabile, dato che in queste ultime è contenuto il colesterolo (Moses *et al.*). L'evidente deplezione lipidica osservata in condizioni di stimolazione acuta si può spiegare in base al fatto che il colesterolo è utilizzato nella sintesi degli ormoni steroidei. La stimolazione cronica delle cellule corticosurrenaliche causa la proliferazione dei mitocondri e del reticolo liscio, proliferazione che può essere interpretata come il substrato morfologico di un'aumentata produzione di enzimi della steroidosintesi (Nussdorfer e Mazzocchi) e quindi di una maggior capacità steroidogenetica delle cellule corticosurrenaliche. L'aumento di numero delle gocciole lipidiche può essere giustificato dal fatto che la captazione di colesterolo esogeno e la sintesi endogena di colesterolo superano l'utilizzazione del colesterolo stesso nella biosintesi steroidea. La presenza di un notevole numero di *caveolae* nella membrana plasmatica delle cellule stimolate può essere anch'essa espressione dell'aumentata captazione di colesterolo. Infatti, la captazione delle lipoproteine plasmatiche è un processo mediato da recettori di membrana, che appunto sembrano localizzati nelle *caveolae* (Gwynne e Strauss).

Rilascio degli ormoni steroidei. – Oggi le teorie della secrezione olocrina e apocrina degli ormoni steroidei appaiono definitivamente superate (Nussdorfer *et al.*). Secondo la teoria più accreditata gli ormoni steroidei diffondono liberamente attraverso la membrana plasmatica delle cellule corticosurrenaliche, mano a mano che vengono sintetizzati (Nussdorfer *et al.*). Oggi però sono sempre più numerosi i dati morfologici e biochimici che suggeriscono l'esistenza di un rilascio esocitotico di almeno parte degli ormoni steroidei (Nussdorfer *et al.*; Vinson *et al.*). Non può essere esclusa, dunque, la possibilità che alcuni piccoli granuli elettropachi presenti nel citoplasma delle cellule corticosurrenaliche abbiano natura secretoria e contengano ormoni steroidei legati a proteine vettrici.

Ipertrofia compensatoria. – La zona corticale della g. s. è anche capace di ipertrofizzarsi a seguito dell'ablazione della ghiandola controlaterale. L'ipertrofia compensatoria è dovuta all'iperplasia e all'ipertrofia delle cellule corticosurrenaliche e sembra non sia mediata dall'asse ipotalamoipofisario, dato che si verifica anche negli animali ipofisectomizzati (Robba *et al.*). Dati recenti suggeriscono che l'ipertrofia compensatoria sia dovuta all'attivazione dei terminali nervosi che entrano in sinapsi con le cellule corticosurrenaliche (v. sopra: *vascolarizzazione e innervazione*) (Dallman *et al.*).

Istofisiologia della zona midollare

Stante la derivazione neuroectodermica della zona midollare, non esiste apprezzabile ricambio cellulare. Come già detto, le cellule della zona midollare producono 2 ormoni catecolaminici: l'adrenalina (epinefrina) e la noradrenalina (norepinefrina). Le catecolamine sono due piccole molecole che derivano dalla tirosina e differiscono tra loro solo per la presenza nell'adrenalina di un gruppo —CH_3. Un importante prodotto intermedio della biosintesi catecolaminica è la dopamina (v. sopra: *istofisiologia della zona corticale*).

Correlazioni morfofunzionali. – L'adrenalina e la noradrenalina sono contenute in granuli citoplasmatici elettropachi (v. sopra: *anatomia microscopica*) e il meccanismo del loro rilascio è sicuramente esocitotico, anche se la rapidità di tale processo rende problematica la sua evidenziazione morfologica (Coupland). Dato il loro basso peso molecolare, le catecolamine potrebbero diffondere liberamente nel citoplasma attraverso la membrana limitante dei granuli, se non intervenissero degli adeguati meccanismi protettivi. Dati biochimici hanno dimostrato che la frazione granulare catecolaminica, isolata per centrifugazione differenziale, contiene solo il 20% in peso di molecole ormonali. Il restante 80% è costituito da una proteina solubile (cromogranina), ATP e cationi bivalenti (Ca^{++} e Mg^{++}) (Winkler e Smith). Secondo alcuni ricercatori, le molecole catecolaminiche sarebbero legate in «prodotti di accumulo» non diffusibili con tali sostanze; secondo altri studiosi, le molecole catecolaminiche potrebbero diffondere liberamente, ma verrebbero continuamente ricatturate e trasportate all'interno dei granuli

da una pompa ATPasi/Mg-dipendente localizzata a livello della membrana limitante dei granuli.

Regolazione della secrezione. – Dato che le cellule della zona midollare hanno la stessa derivazione embriologica dei neuroni ortosimpatici gangliari, è logico che la loro attività secretoria sia in larga misura controllata dalle fibre ortosimpatiche pregangliari, che, tramite il nervo piccolo splancnico, raggiungono la zona midollare. Ogni stimolazione (psichica o fisica) e ogni condizione capace di alterare l'omeostasi è in grado, tramite l'attivazione dell'ipotalamo, di determinare la liberazione massiva delle catecolamine surrenaliche.

Correlazioni funzionali corticomidollari. – La possibile influenza della zona midollare sull'attività secretoria della zona glomerulare è già stata menzionata (v. sopra: *istofisiologia della zona corticale*). A questo punto è utile discutere brevemente l'importanza del particolare rapporto vascolare esistente tra corticale e midollare, rapporto che consente alla zona corticale di modulare qualitativamente la biosintesi catecolaminica. Il sangue venoso refluo dalla zona corticale raggiunge direttamente la zona midollare, determinandovi quell'elevatissima concentrazione di ormoni glicocorticoidi necessaria ad attivare l'enzima che metila la noradrenalina ad adrenalina. Ciò spiega perché le cellule cromaffini paragangliari nonché i neuroni ortosimpatici gangliari siano in grado di sintetizzare esclusivamente noradrenalina.

Bibliografia

Aguillera G., Catt K. J., *Endocrinology*, 1984, **114**, 176.
Celestino da Costa A., *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1951, **12**, 361.
Coupland R. E., in Motta P. M. ed., *Ultrastructure of Endocrine Cells and Tissue*, 1984, Martinus Nijhoff, The Hague, p. 168.
Dallman M. F., Engelhand W. C. *et al.*, *Endocrinology*, 1980, **107**, 1397.
Deane H. W., in Eichler O., Farah A. eds., *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, XIV/1, 1962, Springer, Berlin, p. 1.
Garcia-Alvarez A., *Ann. Anat.*, 1970, **19**, 267.
Gwynne T., Strauss J. F. III, *Endocrin. Rev.*, 1982, **3**, 299.
Hamilton W. J., Boyd J. D., Mossman H. W., *Human Embryology*, 1959, Heffer, Cambridge.
Idelman S., in Chester-Jones I., Henderson I. W. eds., *General, Comparative and Clinical Endocrinology of the Adrenal Cortex*, II, 1978, Academic Press, New York, p. 1.
Krishnamurthy V. C., *Int. Rev. Cytol.*, 1976, **46**, 177.
Lazorthes G., Gaubert J. *et al.*, *Bull. Assoc. Anat.*, 1959, **103**, 489.
Long J. A., in Greep R. O., Astwood E. B. eds., *Handbook of Physiology*, VII/6, 1975, American Physiological Society, Washington, p. 13.
Moses H. L., Davis W. W. *et al.*, *Science*, 1969, **163**, 1203.
Müller J., *Regulation of Aldosterone Biosynthesis*, 1971, Springer, Berlin.
Neville A. M., O'Hare M. J., *The Human Adrenal Cortex*, 1982, Springer, Berlin.
Nussdorfer G. G., *Int. Rev. Cytol.*, 1980, **64**, 307.
Nussdorfer G. G., Mazzocchi G., *J. Steroid Biochem.*, 1983, **19**, 1753.
Nussdorfer G. G., Mazzocchi G., Meneghelli V., *Int. Rev. Cytol.*, 1978, **55**, 291.
Nussdorfer G. G., Meneghelli V., Mazzocchi G., in Motta P. M. ed., *Ultrastructure of Endocrine Cells and Tissues*, 1984, Martinus Nijhoff, The Hague, p. 189.
Parker L., Odell W., *Endrocrinol. Rev.*, 1980, **1**, 392.
Robba C., Mazzocchi G. *et al.*, *Cell Tissue Res.*, 1983, **234**, 573.
Symington T., *Functional Pathology of the Human Adrenal Gland*, 1979, Livingstone, Edinburgh.
Tamaoki B. I., *J. Steroid Biochem.*, 1973, **4**, 89.
Vinson G. P., Whitehouse B. J. *et al.*, *J. Steroid Biochem.*, 1979, **11**, 175.
Williams P. L., Warwick R. *et al.* eds., *Anatomia del Gray*, 1985, 2 ed., Zanichelli, Bologna.
Winkler H., Smith A. D., in Greep R. O., Astwood E. B. eds., *Handbook of Physiology*, VII/6, 1975, American Physiological Society, Washington, p. 321.

GASTONE G. NUSSDORFER

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

SOMMARIO

Introduzione

La tradizionale *diagnostica radiologica* delle g. s. ha subito nell'ultimo decennio una tale evoluzione che oggi è più opportuno parlare di *diagnostica per immagini integrate.*

Le nuove metodiche (tomografia assiale computerizzata [T.A.C.], tomografia RMN, ecografia, medicina nucleare, angiografia digitale) hanno apportato nuove possibilità che risultano non solo integrative ma più spesso sostitutive della radiologia tradizionale e tali da modificare profondamente i protocolli diagnostici del recente passato. Le diverse metodiche attuali *a livello morfologico* possono fornire immagini di tale peculiarità da consentire una diagnosi di natura: quest'ultima risulta comunque facilitata dalla possibilità di biopsie per agoaspirazione sotto guida eco o T.A.C.

Informazioni di *carattere funzionale* possono essere ottenute con le metodiche di medicina nucleare. In ogni caso il *follow-up* di patologia sia primitiva che secondaria risulta molto facilitato dalle nuove metodiche. La diagnostica per immagini presenta elevata affidabilità (come vedremo dall'analisi delle singole metodiche), è raramente invasiva, è in grado di esaminare soggetti di ogni età (compreso il feto) e in qualunque condizione clinica. Un marcato impulso è stato ottenuto nello studio di lesioni non secernenti (clinicamente non sospettabili) e nella ricerca di localizzazioni ripetitive in corso di *staging* di neoplasie a partenza da altri organi.

Radiologia tradizionale

In passato le indagini radiografiche rappresentavano le uniche possibilità di documentazione morfologica delle g. s. sia in condizioni normali che patologiche. Tale documentazione non era sempre agevole: il supporto radiologico alla clinica era pertanto limitato e generalmente riservato a lesioni di grosse dimensioni. Veniva esclusa da accurate possibilità diagnostiche una larga fascia di pazienti: feto, neonati, bambini, soggetti defedati.

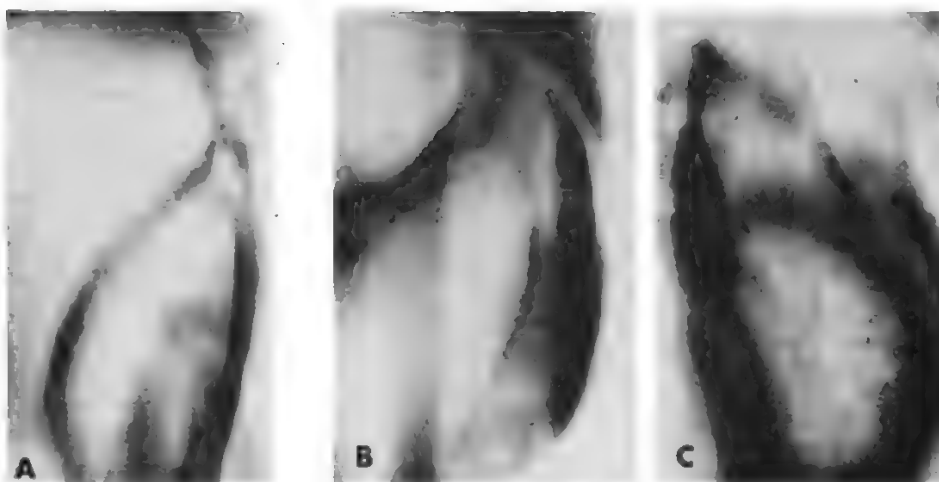
L'*esame radiografico diretto dell'addome* associato a stratigrafia rappresentava la tecnica di base per documentare o sospettare processi patologici delle g. s. Trattandosi di esame semplice e non invasivo esso è ancora oggi valido e significativo ove siano presenti processi espansivi di sufficienti dimensioni o calcificazioni; queste ultime si presentano con varia morfologia (nodulari, massive, a chiazze) nella tbc, nel neuroblastoma e negli esiti di ematomi perinatali, o mostrano una caratteristica forma a guscio o ad anello nei feocromocitomi.

L'*urografia* veniva spesso usata in passato per delimitare esattamente il confine del rene rispetto al surrene: questa indicazione oggi è caduta a favore della T.A.C. e dell'ecografia, che offrono immagini migliori.

Il *pneumoretroperitoneo* associato a stratigrafia ha costituito in passato la metodica più affidabile per accertare i caratteri di forma, sede e dimensioni dei surreni (fig. 8).

Delle *metodiche angiografiche* si tratterà più avanti in dettaglio.

Digiti... Google

Fig. 8. Pneumoretroperitoneo con studio stratigrafico. *A*) Surrene di normale morfologia e dimensioni. *B*) Aumento di volume della ghiandola senza alterazione dei contorni (iperplasia semplice). *C*) Aumento di volume e deformazione dei bordi (cancro).

Tomografia assiale computerizzata (T.A.C.)
La T.A.C. permette di visualizzare le g. s. nella totalità dei casi. In condizioni normali esse presentano margini concavi o rettilinei e uno spessore non superiore a 1 cm. Le indicazioni allo studio con T.A.C. delle g. s. sono rappresentate da: pazienti con massa surrenalica già identificata o sospettata, pazienti con segni clinici e biochimici d'iperfunzione surrenalica (sindrome di Cushing, sindrome di Conn), ricerca di metastasi in pazienti affetti da neoplasia ad alta incidenza di ripetizioni in tale sede (carcinomi del polmone e della mammella, melanomi).

Il rilievo di margini convessi, anziché concavi o lineari, consente l'identificazione mediante T.A.C. di lesioni anche molto piccole (1 cm). In presenza di masse voluminose la T.A.C. può non essere in grado di riconoscere con precisione l'organo di origine del processo: in tali casi gli ultrasuoni e l'angiografia possono fornire ulteriori elementi di giudizio.

I *criteri morfodensitometrici* non sono generalmente sufficienti per stabilire la natura delle lesioni rilevate. La T.A.C. può comunque guidare l'esecuzione di un'agobiopsia mirata. Nelle sindromi surrenaliche la T.A.C. può differenziare le lesioni tumorali dall'iperplasia: quest'ultima si manifesta con ispessimento dei lembi ghiandolari ed è solitamente bilaterale.

Nell'*adenoma* criteri a favore della benignità della lesione sono rappresentati da: contorni sottili e margini netti, presenza di un piano di clivaggio nei confronti delle strutture circostanti, assenza di crescita nei controlli seriati.

Nel *carcinoma* (fig. 9) l'aspetto dato dalla T.A.C. è quello di massa parenchimatosa, con aree di necrosi e/o emorragie; non è rara la presenza di calcificazioni; dopo mezzo di contrasto si osserva un irregolare e disomogeneo incremento dei valori di attenuazione.

Nel *feocromocitoma* (fig. 10) l'aspetto più comunemente rilevabile alla T.A.C. è quello di una massa di tipo parenchimatoso nel cui contesto possono essere presenti aree necrotiche. Le calcificazioni sono un reperto frequente.

Il *mielolipoma* è un tumore benigno costituito dalla presenza di midollo osseo e tessuto adiposo in sede ectopica. La T.A.C. permette il più delle volte una sicura caratterizzazione di questa neoplasia, per la presenza di valori densitometrici negativi, riferibili al tessuto adiposo.

Nel *neuroblastoma* la T.A.C. dimostra la presenza di una massa di tessuto molle, ipodensa rispetto agli organi circostanti; il mezzo di contrasto non modifica questo

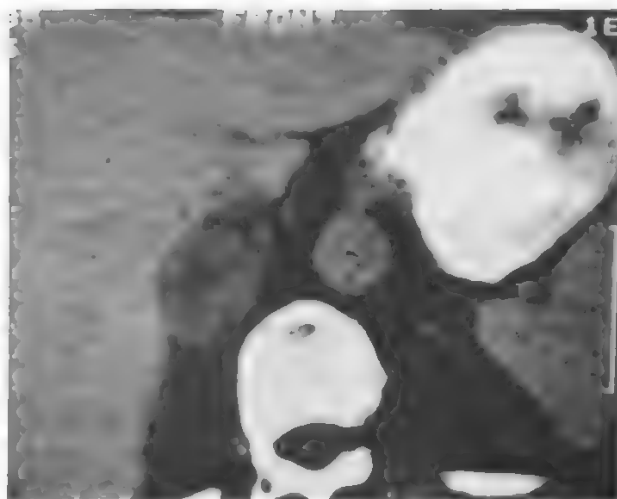



Fig. 9. Carcinoma surrenalico. Tomografia assiale computerizzata (T.A.C.): massa parenchimatosa, ancora ben capsulata ad origine dal surrene di destra.

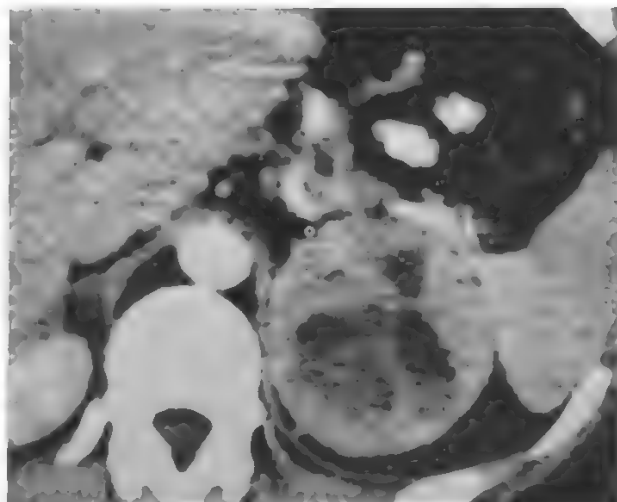



Fig. 10. Feocromocitoma. T.A.C.: massa parenchimatosa con aree di necrosi nel suo contesto localizzate in corrispondenza del surrene di sinistra.

Digitized by Google

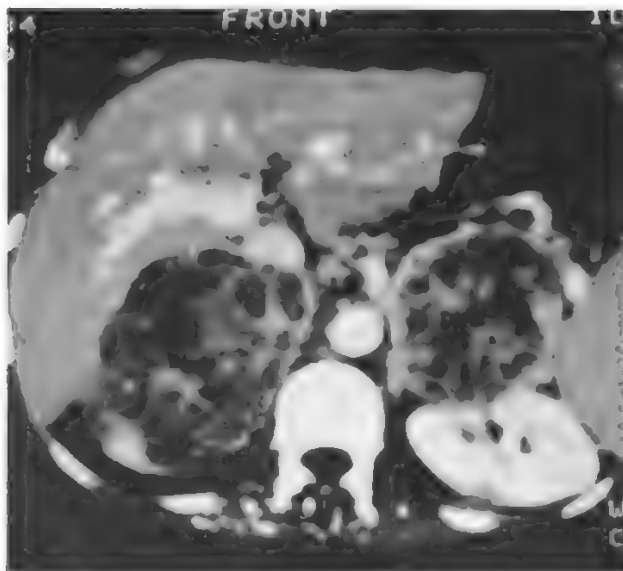



Fig. 11. Metastasi surrenaliche bilaterali. T.A.C.: masse parenchimatose riccamente vascolarizzate e con aree di necrosi nel loro contesto localizzate in corrispondenza delle g. s., bilateralmente.

aspetto che ne risulta anzi esaltato. Calcificazioni grossolane, irregolari o ad anello sono un reperto caratteristico e molto frequente (80%).

La ricerca di *metastasi* (fig. 11) è una delle più importanti indicazioni a uno studio mediante T.A.C. delle g. s. L'aspetto può essere rappresentato da una piccola tumefazione (2-3 cm) di densità omogenea o da una voluminosa massa di tessuto molle, con vaste aree di necrosi nel suo contesto.

La T.A.C. si è dimostrata come la tecnica più valida per il *bilancio d'estensione* delle neoplasie surrenaliche. L'*angio-T.A.C.* permette di valutare l'estensione della malattia rispetto alla vena renale e alla cava inferiore. Ai fini della programmazione chirurgica, la T.A.C. va integrata con l'angiografia, salvo che sia stata già dimostrata la presenza di una neoplasia in stadio avanzato e pertanto non suscettibile di una resezione radicale. La T.A.C. trova valida applicazione anche nel *follow-up* dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico, potendo dimostrare in tempi precoci la comparsa di recidive.

Tomografia a risonanza magnetica nucleare (TRMN)

La possibilità di ottenere immagini a elevato contrasto consente di identificare i surreni in modo accurato in oltre il 90% dei casi, anche nei soggetti magri o cachettici, in cui l'assenza di tessuto adiposo retroperitoneale costituisce un limite a una precisa valutazione T.A.C.

L'identificazione delle g. s. è favorita dall'impiego delle sequenze che consentono un'accentuazione del contrasto tra tessuto adiposo e parenchima ghiandolare; altro vantaggio è costituito dalla possibilità di tagli multiplanari. La TRMN consente di distinguere la corticale dalla midollare.

Nonostante il ricorso a sezioni multiplanari liberamente orientate, può non risultare agevole l'identificazione della sede di origine (renale o surrenalica) delle neoplasie molto voluminose. È suggestiva la prospettiva di identificazione precoce di una neoplasia intraparenchimale, senza alterazione dei contorni dell'organo, in base alle differenze dell'intensità di segnale nei confronti del parenchima circostante. Le diverse forme neoplastiche presentano aspetti spesso sovrapponibili. Un limite importante della TRMN è rappresentato dalla mancanza di segnale delle calcificazioni. La distinzione tra lesioni solide e cistiche è agevole, la qual cosa non è sempre ottenibile con la T.A.C.

La TRMN facilita la dimostrazione di estensione delle neoplasie surrenaliche alle strutture circostanti, grazie alla possibilità di ottenere sezioni multiplanari liberamente orientate. Il coinvolgimento di strutture vascolari è chiaramente evidenziato, senza ricorso al mezzo di contrasto.

Nel *follow-up* post-terapeutico la TRMN può registrare con accuratezza le variazioni volumetriche e strutturali di un processo massivo.

Ecografia

La visualizzazione ecografica delle g. s. normali, situate in zone ecograficamente male accessibili, richiede apparecchi ad alta definizione (preferibilmente a scansione dinamica di tipo settoriale) e una specifica competenza da parte dell'operatore, il quale deve identificare le ghiandole in base a reperti anatomici e vascolari precisi (vena cava, aorta, pilastri del diaframma) secondo i piani di sezione più favorevoli (generalmente con scansioni intercostali trasversali e longitudinali).

Le g. s. normali appaiono come strutture sottili (3-5 mm di spessore) con aspetto a V, o a Y, o lineare (fig. 12, *A*, *B*) a seconda del piano di scansione; corticale e midollare non sono distinguibili (eccetto che nel neonato). A differenza dell'adulto, le g. s. sono invece ben evidenziabili nel neonato e addirittura nel feto dopo la XXXII settimana di gravidanza, tanto che l'ecografia è considerata attualmente la metodica più accurata per lo studio delle g. s. nel neonato (altri vantaggi sono costituiti dall'assenza di radiazioni ionizzanti, dalla rapidità di esecuzione dell'esame).

Per l'adulto, la percentuale di successo dell'ecografia nell'identificare la g. s. come struttura anatomicamente

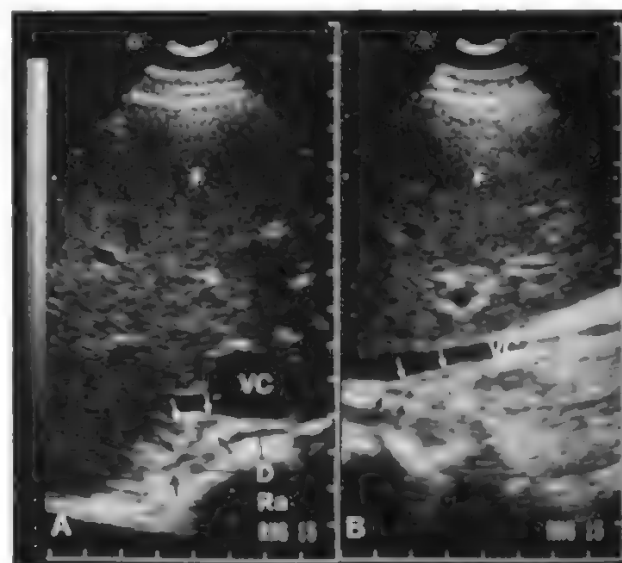



Fig. 12. Surrene normale. Scansione ecografica trasversale intercostale (*A*) e longitudinale paramediana destra (*B*); il surrene (*frecce*), riconoscibile nello spazio compreso tra fegato, vena cava e pilastro diaframmatico, appare come una struttura sottile e allungata a Y, dello spessore di qualche millimetro. F) Fegato; VC) vena cava; D) pilastro del diaframma; Ra) rachide.

Digitized by Google

distinta varia notevolmente a seconda di vari fattori: costituzione fisica del paziente, lato in esame, esperienza dell'operatore, apparecchiatura usata; una valutazione globale dell'area surrenalica è invece costantemente possibile. Pertanto, se scopo dell'esame è accertare o escludere una patologia espansiva, l'ecografia può dimostrare con accuratezza formazioni surrenaliche occupanti spazio, anche inferiori al centimetro, indipendentemente dalla tecnica di esame e da eventuali limitazioni tecniche.

Il riconoscimento dell'*iperplasia surrenalica* mediante ecografia, per quanto teoricamente possibile, in pratica è scarsamente attendibile. Pertanto, nella patologia endocrina funzionale conviene ricorrere direttamente ad altre metodiche per immagini quali scintigrafia e T.A.C. Per quanto riguarda la patologia espansiva, indipendentemente dal fatto che sia di origine corticale o midollare, benigna o maligna, primitiva o secondaria, le formazioni solide più piccole (3 cm) si manifestano come masserelle omogenee ipoecogene a margini regolari. Nel caso di *neoformazioni* più grandi, quali, soprattutto, carcinomi e metastasi (fig. 13), con l'accrescersi della massa tumorale la struttura interna diventa sempre più disomogenea, per aree di sclerosi o per fenomeni emorragici e di necrosi colliquativa (particolarmente spiccati nei feocromocitomi [fig. 14]), e con margini poco definiti se c'è una infiltrazione delle strutture anatomiche circostanti. Una diagnosi di natura è possibile quindi solo in determinati casi, quali, ad es., le *cisti* (per caratteri abituali delle formazioni liquide) e la *patologia emorragica* (soprattutto importante nel neonato), che possono presentarsi con aspetti polimorfi, ma che, comunque, si modificano rapidamente nel tempo, consentendo così una corretta interpretazione (soprattutto ai fini della diagnosi differenziale con il neuroblastoma).

Un aspetto abbastanza patognomonico è dato dal *mielolipoma* (a ecostruttura spiccatamente ecogena) e dal *neuroblastoma* (per la quasi costante presenza di zone ecogene con attenuazione acustica dovute a calcificazioni). Tranne queste eccezioni, l'aspetto ecografico delle lesioni espansive surrenaliche è abbastanza aspecifico e può solo orientare verso una diagnosi di probabilità circa la natura di una massa surrenalica. In generale, nella scelta tra ecografia e altre tecniche di immagini non invasive occorre quindi tenere conto della patologia clinicamente sospettata, dell'età e della costituzione fisica del paziente. L'ecografia è sicuramente la metodica di elezione in età pediatrica e in gravidanza e quando si richiede di escludere alterazioni espansive surrenaliche o di effettuare controlli ripetuti nel tempo (ad es., nel *follow-up* di pazienti neoplastici).

Medicina nucleare

L'*imaging* scintigrafico surrenale ha avuto particolare sviluppo nell'ultimo quindicennio grazie alla sintesi di due nuove linee di radiofarmaci: la prima, costituita dai composti marcati colesteroloaffini, a elettiva fissazione corticosurrenale (^{131}I-19-iodocolesterolo e analoghi); la seconda, rappresentata dalla metaiodobenzilguanidina (MIBG) radioiodata, selettivamente concentrata dalla midollare surrenale e dai tessuti a innervazione adrenergica. A tale sviluppo ha contribuito in modo determinante anche la strumentazione oggi disponibile. La gammacamera assistita da minicomputer consente infatti, non solo di ottenere immagini scintigrafiche di elevato livello qualitativo, ma anche di provvedere alla loro elaborazione, operazione particolarmente utile per lo studio dinamico e funzionale delle g. s.

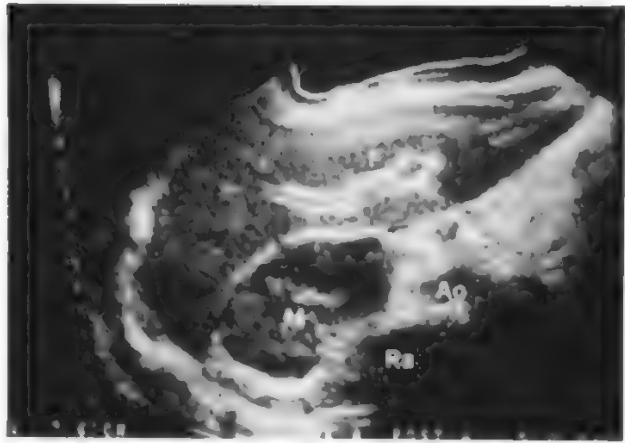



Fig. 13. Metastasi surrenale da carcinoma broncogeno. Scansione ecografica trasversale: in sede surrenalica destra è presente una voluminosa massa disomogenea (diametro 7,6 cm) che disloca anteriormente la vena cava (*frecce*). F) Fegato; M) metastasi; Ao) aorta; Ra) rachide.

La ^{131}I-MIBG, ha anche prospettive di impiego terapeutico.

Diagnostica corticosurrenale

La rappresentazione scintigrafica dei corticosurreni si ottiene in virtù dell'elettiva concentrazione nella corteccia surrenale di radiocomposti a struttura simile a quella del colesterolo. Lo ^{131}I-19-iodocolesterolo, lo ^{131}I-6-iodometil-19-norcolesterolo (NP59) e il 6-metil-(^{75}Se)-selenometil-19-norcolesterolo (Scintadren®) — questi ultimi due di più recente introduzione — sono i radiofarmaci utilizzati nella pratica clinica. Essi trovano impiego in procedimenti non invasivi e di semplice effettuazione che hanno come unico limite la necessità di dover eseguire ripetute riprese scintigrafiche nei 3-8 giorni seguenti la somministrazione del radiofarmaco.

L'esame scintigrafico può essere utilmente completato con il computo della captazione percentuale di radiofarmaco che si concentra nelle g. s., misura ben correlata con le modificazioni patologiche della funzione surrenali-

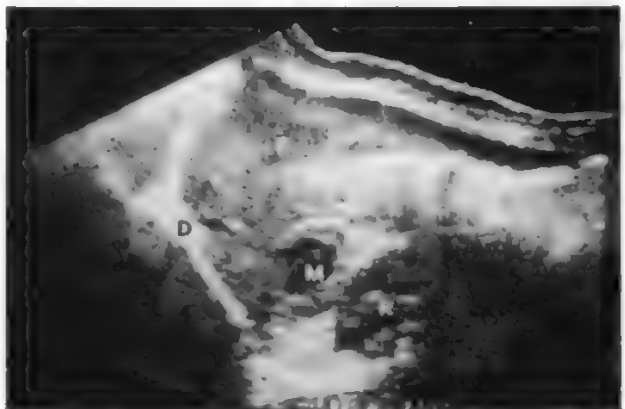



Fig. 14. Feocromocitoma. Scansione ecografica longitudinale destra: in sede sottoepatica si evidenzia una formazione solida con area centrale colliquativa; il rene è spostato caudalmente dalla massa surrenalica. F) Fegato; M) massa; R) rene; D) diaframma.

Digitized by Google

ca. L'esame può infine giovarsi di test dinamici: di stimolazione con ACTH, di soppressione con desametasone.

Nel *soggetto normale* le g. s. vengono rappresentate scintigraficamente come immagini tra loro leggermente asimmetriche per attività e morfologia: più globosa e attiva la ghiandola destra, meno captante e con aspetto allungato la sinistra. Quest'ultima si trova normalmente in posizione leggermente più bassa della controlaterale. Fanno parte del quadro scintigrafico anche altri organi dove pure il colesterolo tende a cumulare: il fegato (la cui immagine persiste a lungo), talora la colecisti (in tempi precoci), le anse intestinali e la vescica.

La captazione percentuale media dei surreni è dell'ordine dello 0,20% dell'attività iniettata.

L'esame scintigrafico trova la sua precipua indicazione nell'*ipercorticosurrenalismo* e in particolare nella caratterizzazione diagnostica delle maggiori sindromi endocrinologiche che ne sono l'espressione clinica. In altre condizioni morbose, come l'insufficienza surrenalica, le neoplasie maligne non funzionanti, l'ipertensione essenziale, l'indicazione dell'esame è più limitata, in genere riservata all'approfondimento diagnostico di determinate, specifiche situazioni.

Nella *sindrome di Cushing* i quadri scintigrafici, con accuratezza > 95%, identificano e localizzano l'adenoma cortisolosecernente, o l'iperplasia bilaterale surrenale, permettendone inoltre, con l'integrazione delle misure di captazione percentuale e dei test dinamici, la differenziazione tra forma ACTH-dipendente e ACTH-indipendente e dalle neoplasie maligne (fig. 15). Particolarmente preziosa è l'identificazione dei residui postchirurgici di tessuto corticosurrenale (responsabili della persistenza della sintomatologia dopo un intervento di «adrenalectomia totale») difficilmente individuabili con altre metodiche.

Nell'*iperaldosteronismo primario* e nelle sindromi virilizzanti l'interpretazione dell'immagine scintigrafica presenta qualche difficoltà, essendo differenti i meccanismi di controllo dell'increzione ormonale (che influenzano la formazione del quadro scintigrafico) per gli ormoni mineralattivi e androgeni rispetto a quelli che presiedono all'increzione di cortisolo.

L'indagine scintigrafica di base ha, in questa patologia, una portata diagnostica non trascurabile ma limitata (accuratezza = 60-80%). L'attendibilità migliora però decisamente quando si faccia ricorso al test di soppressione.

Nell'*iperaldosteronismo primario*, seguendo questo modo di procedere, l'esame mediconucleare è in grado di operare una differenziazione tra forme monolaterali e forme bilaterali e di pervenire, con minimo margine di errore (sensibilità = 93,4%), all'identificazione dell'aldosteronoma (fig. 16), del raro carcinoma e delle forme di iperplasia: sia quelle dovute a iperaldosteronismo idiopatico che quelle, più rare, dovute a iperaldosteronismo glicocorticoidesensibile.

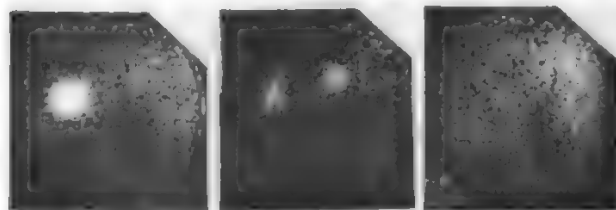



Fig. 15. Nella figura sono riprodotti i tre quarti scintigrafici caratteristici della sindrome di Cushing: la visualizzazione surrenale monolaterale, tipica dell'adenoma iperfunzionante (*a sinistra*); la visualizzazione bilaterale dei surreni, propria dell'iperplasia bilaterale (*al centro*); la mancata visualizzazione surrenale, che si riscontra nella maggioranza delle neoplasie maligne (*a destra*).

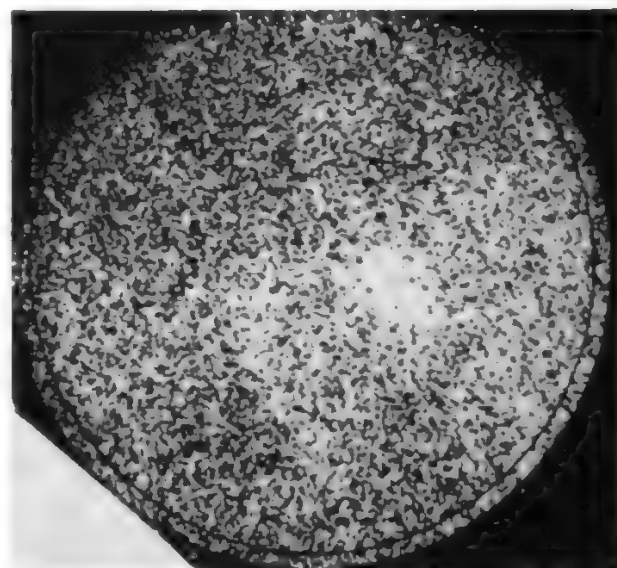
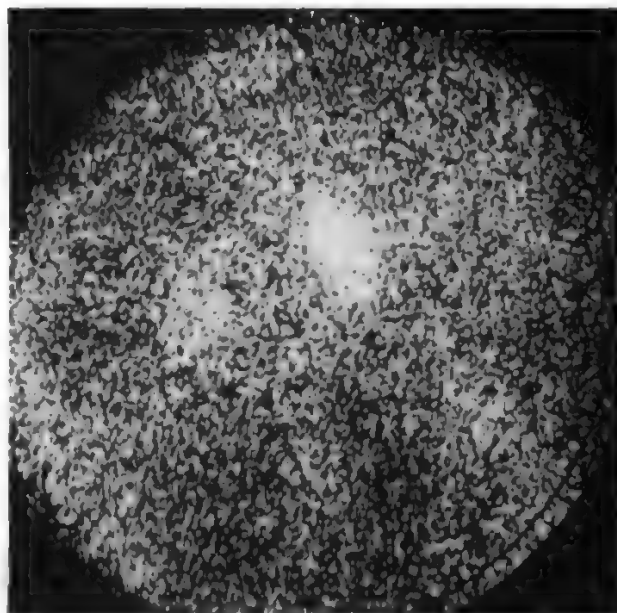



Fig. 16. Adenoma aldosterone-secernente del surrene destro in un caso di iperaldosteronismo primario. La diagnosi scintigrafica si fonda sul riscontro di una asimmetrica rappresentazione dei surreni, con prevalente fissazione di radiocolesterolo nell'adenoma (*in alto*). La conferma, di elevato valore diagnostico (sensibilità prossima al 100%), è data dalla mancata «soppressione» dell'immagine iperattiva dell'adenoma in seguito alla somministrazione di desametasone (*in basso*).

Nelle *sindromi virilizzanti*, la semeiologia scintigrafica è meno consolidata: permette di risalire all'origine corticosurrenale della sindrome oppure, nelle forme combinate, di più frequente riscontro clinico, di documentare il coinvolgimento delle g. s. I quadri scintigrafici, sostanzialmente simili a quelli dell'iperaldosteronismo, sono diagnostici e offrono la possibilità di differenziare le forme iperplastiche da quelle neoplastiche benigne e maligne.

La scintigrafia surrenalica è stata impiegata con succes-

Digitized by Google

so anche nella diagnostica dei *tumori non funzionanti*. In questa patologia il quadro scintigrafico è ovviamente meno affidabile, giacché non può che esprimersi in segni indiretti (mancata o incompleta rappresentazione della ghiandola, aree focali di assente fissazione); la sua accuratezza è tuttavia ancora ragguardevole: di poco inferiore al 90%. Un'interessante eccezione è costituita dall'*adenoma surrenale non funzionante*. In taluni di questi casi si sono potuti osservare, inspiegabilmente, quadri scintigrafici analoghi a quelli dell'adenoma cortisolosecernente, il che ha fatto avanzare l'ipotesi che tali casi potessero essere espressione anatomofunzionale di una «fase preclinica» della sindrome di Cushing.

Nel suo insieme, l'indagine scintigrafica con radiocolesterolo, si configura come «tecnica ponte», che si pone quale anello di congiunzione e complemento tra esami *in vitro* e indagini strumentali a elevata risoluzione spaziale (T.A.C., TRMN).

Diagnostica dei feocromocitomi e di altri tumori di derivazione dalla cresta neurale

La metaiodobenzilguanidina (MIBG), con ^{131}I o con ^{123}I, per le analogie chimiche con la noradrenalina, si fissa probabilmente con modalità non del tutto sovrapponibili nei tessuti adrenergici ed è accumulata all'interno dei granuli cromaffini. Il radiofarmaco è stato originariamente introdotto in diagnostica per la localizzazione topografica dei feocromocitomi; attualmente si sta però dimostrando specifico anche per una più vasta gamma di processi neoplastici di origine dalla cresta neurale, diversi per dislocazione anatomica e aspetti istopatologici, ma affini per caratteristiche funzionali e biochimiche.

L'esame, non invasivo e innocuo, consiste nella somministrazione per via e. v. del radiofarmaco (previa inibizione della funzione tiroidea) e in riprese scintigrafiche estese a esplorare tutto il corpo, ripetute nei 2-3 giorni successivi.

Fig. 17. Feocromocitoma maligno metastatizzato. L'esame con ^{131}I-MIBG (ripresa scintigrafica posteriore) visualizza la voluminosa neoplasia primitiva (*p*) e le localizzazioni secondarie alla teca cranica, alla spalla sinistra, alla colonna vertebrale e al femore (*freccia*).

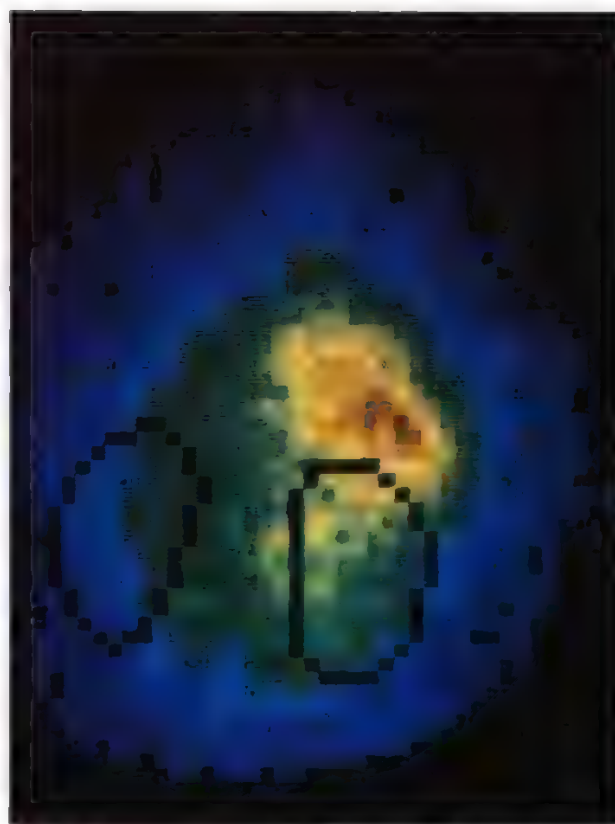



Fig. 18. Rappresentazione scintigrafica con ^{131}I-MIBG (ripresa posteriore) di un neuroblastoma addominale, originante dal surrene destro, in un bambino di 2 anni. La massa occupa pressoché completamente l'addome (dimensioni 15×11 cm) sviluppandosi anteriormente ai reni (il profilo dei reni – derivato dall'esame con ^{99}Tc-DMSA – è stato sovrapposto all'immagine scintigrafica ottenuta con ^{131}I-MIBG).

Nel *soggetto normale*, le midollari surrenali non vengono rappresentate. Si visualizzano invece vari organi e strutture: soprattutto nell'arco delle prime 24 h successive alla somministrazione, il miocardio, le basi polmonari, il fegato e la milza; in modo più duraturo, le ghiandole salivari e la vescica.

Il campo di maggior utilizzazione del nuovo radiofarmaco è quello della diagnostica dei *feocromocitomi*.

L'esame ha un alto grado di attendibilità (sensibilità globale di poco inferiore al 90%). Questa è particolarmente elevata nelle forme familiari (94,3%) e in quelle maligne (92,4%). Anche la specificità dell'esame è considerevole (98,8%).

L'impiego diagnostico della MIBG risulta essere soprattutto vantaggioso nei feocromocitomi a localizzazione extrasurrenale, nelle recidive e nelle neoplasie maligne metastatizzate (fig. 17).

Risultati diagnostici favorevoli, ma ancora in attesa di compiuta valutazione, si sono ottenuti nei *neuroblastomi*. L'indagine mediconucleare trova indicazione nell'accertamento iniziale dell'affezione neoplastica (fig. 18) contribuendo a una più accurata stadiazione. Dopo rimozione chirurgica del neuroblastoma, l'esame con MIBG offre informazioni utili per stimare l'entità della neoplasia resi-

Digitized by Google

dua. Si rivela anche prezioso per il monitoraggio degli effetti del trattamento chemioterapico e/o radiante.

Nella letteratura più recente sono presenti segnalazioni riguardanti l'impiego della MIBG nella diagnostica di varie neoplasie appartenenti al sistema APUD. Risultati interessanti, benché contraddittori, si sono ottenuti nei *tumori carcinoidi*, nei *ganglioneuromi* e nei *tumori midollari della tiroide*.

Prospettive di impiego terapeutico della ^{131}I-MIBG

Le favorevoli proprietà fisiche e biologiche della ^{131}I-MIBG, che si risolvono in un'elettiva concentrazione di radioattività nel contesto tumorale, hanno indotto a sperimentare in campo terapeutico — secondo modalità proprie della radioterapia metabolica — il nuovo radiofarmaco. La possibilità di portare dosi tumoricide di radioattività nei focolai neoplastici ha già trovato conforto in risultati sperimentali e clinici.

Angiografia

Lo studio angiografico delle g. s. può essere mirato in particolare al versante arterioso (arteriografia surrenale) o al versante venoso (flebografia surrenale). Queste due modalità si realizzano con tecnica di Seldinger, pungendo, in genere, i vasi femorali (l'arteria o la vena a seconda dello studio arterioso o venoso) e introducendo dei cateteri preformati adatti allo studio selettivo.

La vascolarizzazione arteriosa surrenale è complessa essendo presenti almeno 3 apporti arteriosi distinti: 1) arteria surrenalica inferiore, che origina dall'arteria renale; 2) arteria surrenalica media, che origina dall'aorta; 3) arteria surrenalica superiore, che origina dall'arteria diaframmatica.

Lo *studio arterioso* è indicato nelle neoplasie maligne (fig. 19) sia della corticale che della midollare e permette di valutare l'entità e il tipo di vascolarizzazione e i rapporti con gli organi vicini; nelle neoplasie estese non secernenti lo studio arterioso consente d'individuare l'organo di partenza della neoplasia, ove questo non sia conosciuto.

Attualmente, lo studio arteriografico selettivo nelle neoplasie della midollare surrenale (feocromocitomi, feocromoblastomi) è molto meno usato rispetto al passato in quanto la diagnosi di sede e di tipo della neoplasia, oltre che della localizzazione unica o multipla, è ottenibile con le metodiche poco o affatto invasive (scintigrafia, ecografia, T.A.C., TRMN).

Per le metastasi surrenali si è usata in passato l'arteriografia selettiva, ma attualmente non trova più applicazione pratica perché le metodiche non invasive sono in grado di evidenziarne la presenza.

La *flebografia surrenale selettiva* (fig. 20) consiste nell'iniettare contro corrente nella vena surrenalica una piccola quantità di mezzo di contrasto; consente di visualizzare tutta la g. s. di ciascun lato apprezzandone quindi le dimensioni e il tipo di vascolarizzazione. Prima di iniettare il mezzo di contrasto si può effettuare, attraverso lo stesso catetere selettivo, separatamente, un prelievo di sangue dalle g. s. per i dosaggi ormonali; questa metodica è molto utile per localizzare formazioni patologiche secernenti anche se non apprezzabili morfologicamente. Fino all'introduzione dell'ecografia e della T.A.C., la flebografia è stata utilizzata nell'iperplasia surrenale e nella localizzazione dei tumori benigni (adenomi, cisti), che appaiono come difetti di opacizzazione nel contesto di tutto il surrene impregnato di contrasto. Inoltre, la flebografia selettiva è indicata per localizzare tutte le neoplasie a scarsa vascolarizzazione o colliquate, a partenza sia dalla corticale che dalla midollare. Attualmente anche lo studio flebografico selettivo, eventualmente associato ai prelievi venosi per dosaggio ormonale, va limitato ai casi dubbi

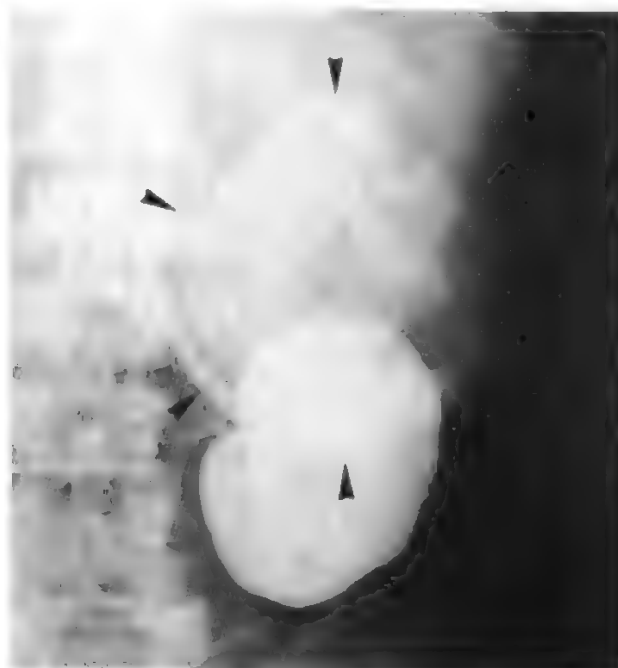
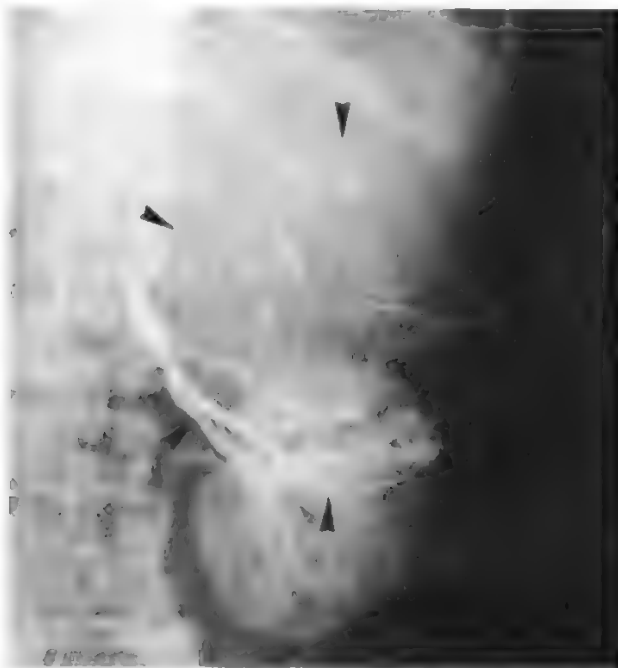



Fig. 19. Arteriografia selettiva renale sinistra: dall'arteria renale emergono arterie ipertrofiche surrenaliche inferiori che vascolarizzano con circolo anarchico maligno una grossa neoplasia indifferenziata della corteccia surrenale (*frecce*) apprezzabile sia in fase precoce (*a sinistra*) sia ancor più in fase avanzata (*a destra*) per l'impregnazione del mezzo di contrasto. Il rene appare caratteristicamente spostato in basso.

Digitized by Google

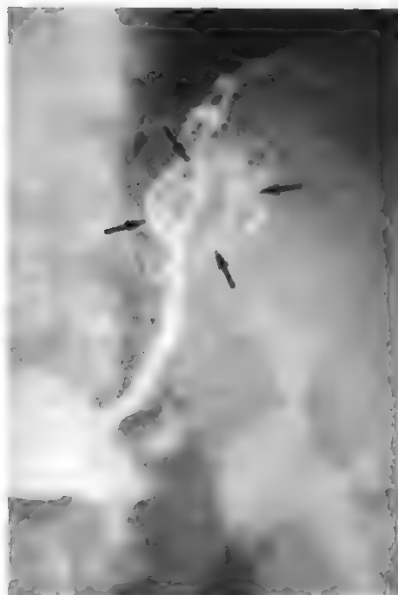



Fig. 20. Flebografia selettiva surrenale sinistra: il surrene sinistro appare ingrandito e le vene intraparenchimali surrenaliche circondano, con immagine «a canestro», un adenoma di Conn (*frecce*).

nei quali le metodiche non invasive risultino non risolutive o discordanti.

Inoltre la flebografia può essere indicata con scopo curativo (radiologia di intervento) in presenza di piccoli adenomi; in questi casi, dopo una dimostrazione morfologica del tumore, si provoca intenzionalmente una rottura della vena surrenale attraverso lo stesso catetere diagnostico in modo che l'emorragia surrenalica che ne deriva comporti una necrosi ghiandolare totale compreso l'adenoma. Si possono ottenere così guarigioni senza intervento chirurgico.

Le complicanze dell'arteriografia sono quelle generiche dei cateterismi selettivi e dei mezzi di contrasto; in particolare, però, possono insorgere crisi ipertensive gravi nello studio dei feocromocitomi per l'introduzione massiccia in circolo di sostanze adrenergiche; a questo pericolo si deve ovviare usando preventivamente, per alcuni giorni prima dell'arteriografia, una preparazione con α-bloccanti. Le complicanze della flebografia sono più alte della media di quelle degli studi angiografici (5-9%) perché i vasi venosi sono più fragili e si possono provocare trombosi o emorragie intraghiandolari, che, se bilaterali, possono condurre all'insufficienza surrenale totale.

Recentemente è stata introdotta l'*angiografia digitale*, che ha possibilità applicative solo se il contrasto viene introdotto selettivamente nelle arterie surrenaliche (arteriografia digitale selettiva) o nelle vene surrenaliche (flebografia digitale selettiva).

La possibilità di studio con il contrasto introdotto per via venosa generale non trova applicazione pratica se non in casi eccezionali di masse molto vascolarizzate. Il vantaggio di usare la tecnica digitale rispetto a quella tradizionale sta nell'uso di minor quantità di mezzo di contrasto e a concentrazione inferiore con minori rischi per il paziente.

Bibliografia

Cuccu P., Fasanelli S., Pedicelli G., *Riv. Radiol.*, 1969, **9**, 415.
Dunnick N. R., Dupman J. L. *et al.*, *Radiology*, 1982, **142**, 429.
Gross M. D., Thrall J. H., Beterwalters, in Freeman L. M., Weissmann H. S. eds., *Nuclear Medicine Annual*, 1980, Raven, New York, p. 127.
Gunther R. W., Kelbel C., Lenner V., *J. Clin. Ultrasound*, 1984, **2**, 211.
Hessel S. J., Adams D. F., Abrams H. L., *Radiology*, 1981, **138**, 273.
Hoevels J., Ekelund L., *Acta Radiol. Diagn.*, 1979, **20**, 337.
Kahn P. C., Kelleher M. D. *et al.*, *Radiology*, 1971, **101**, 71.
Metrewell C., Garel L., Montagne J. P., *Ann. Radiol.*, 1981, **24**, 13.
Mirk P., Colagrande C., *Diagnostic Adrenal Cortical Imaging: Ultrasound*, in Troncone L., *Diagnostics of Adrenal Cortex Diseases: an Integrated Approach*, 1986, CRC Press, Boca Raton.
Sample W. F., *Radiology*, 1978, **127**, 461.
Shapiro B., Copp J. E. *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 1985, **26**, 576.
Troncone L., *Diagnostics of Adrenal Cortex Diseases: an Integrated Approach*, 1986, CRC Press, Boca Raton.
Winkler C. ed., *Nuclear Medicine in Clinical Oncology. Current Status and Future Aspects*, 1986, Springer, Berlin.
Yeh H. C., *Am. J. Roentegenol.*, 1980, **135**, 1167.
Zappasodi F., *I surreni*, in Rizzato G., *Anatomia ecografica: quadri normali, varianti e limiti con il patologico*, 1983, Masson Italia, Milano.

GIOVACCHINO PEDICELLI, GIAN FRANCO GUALDI, PAOLETTA MIRK, LUIGI TRONCONE E PIER GIORGIO FALAPPA

MIDOLLARE DELLA GHIANDOLA SURRENALE

SOMMARIO

GLI ORMONI DELLA MIDOLLARE

Biosintesi

Le catecolamine, composti contenenti 1 gruppo fenolico e 2 idrossilici, sono ampiamente diffuse sia nel regno animale che in quello vegetale (v. anche: ADRENALINA; CATECOLAMINE; NORADRENALINA).

Nei mammiferi l'adrenalina è prodotta principalmente nella midollare del surrene, mentre la noradrenalina è presente, oltre che nella midollare surrenalica, anche nel S.N.C. e nelle terminazioni nervose simpatiche periferiche.

Il precursore della noradrenalina è la dopamina che si trova nella midollare del surrene, in alcuni neuroni dei gangli simpatici, nel glomo carotideo, nei mastociti e nelle cellule enterocromaffini.

La sintesi delle catecolamine (fig. 21) ha inizio dall'aminoacido tirosina, che può essere di origine esogena o endogena, sintetizzato nel fegato a partire dalla fenilalanina. La tirosina viene trasportata attivamente nelle cellule cromaffini e nei neuroni, dove viene trasformata in diidrossifenilalanina (L-DOPA) mediante l'enzima tirosinaidrossilasi. Questa reazione è di fondamentale importanza per la regolazione della sintesi delle catecolamine, essendo la «tappa limitante» dell'intero processo.

L'enzima DOPA-decarbossilasi trasforma la DOPA in dopamina, mentre l'enzima dopamina-β-idrossilasi catalizza la reazione di trasformazione della dopamina in noradrenalina. La DOPA-decarbossilasi si trova in molti tessuti, soprattutto nel fegato, nei reni e nel cervello, mentre la dopamina-β-idrossilasi è esclusivamente presente nel tessuto nervoso.

Digitized by Google

L-tirosina → (1) L-dopa → (2) dopamina → (3) noradrenalina → (4) adrenalina

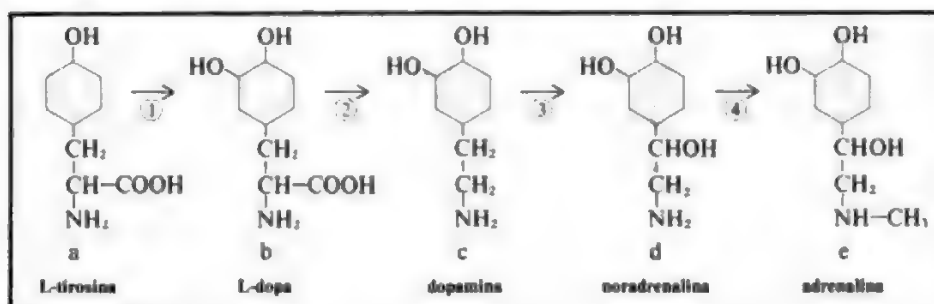



Fig. 21. Tappe biosintetiche delle catecolamine. 1) Tirosina-idrossilasi; 2) decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici; 3) dopamina-β-idrossilasi; 4) feniletanolamina-N-metiltransferasi.

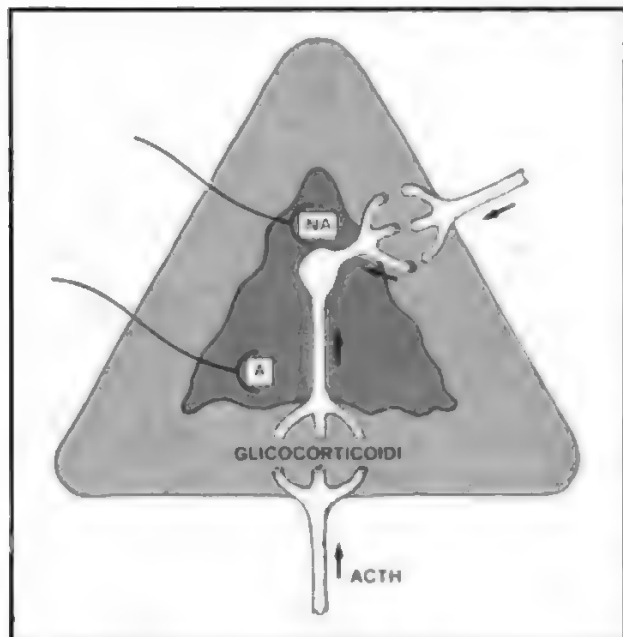



Fig. 22. Rappresentazione schematica che illustra i rapporti anatomici fra corteccia e midollare del surrene e il sistema vascolare adrenoportale. A) Adrenalina; NA) noradrenalina; ACTH) corticotropina.

L'adrenalina deriva dalla noradrenalina mediante l'intervento dell'enzima feniletanolamina-N-metiltransferasi che utilizza l'S-adenosilmetionina come donatore di gruppi metilici. Questo enzima è pressoché esclusivo della midollare del surrene, trovandosi nel S.N.C. soltanto in un numero limitato di neuroni. Esso viene indotto dalle elevate concentrazioni di cortisolo rese possibili dall'esistenza di un sistema portale surrenalico che convoglia il sangue dalla corticale alla midollare del surrene (fig. 22).

Deposito e secrezione

Midollare del surrene

Sebbene le catecolamine siano presenti in quasi tutti i tessuti, contenute nelle terminazioni nervose simpatiche, esse raggiungono le concentrazioni più elevate, pari a circa 0,5 mg/g di tessuto, nella midollare del surrene.

Esse sono accumulate in granuli elettrondensi contenenti anche ATP, Ca, Mg, proteine, lipidi, l'enzima dopamina-β-idrossilasi e l'ATPasi Mg-dipendente, che facilita la penetrazione delle catecolamine nei granuli e ne inibisce la fuoriuscita.

La secrezione delle catecolamine da parte della midollare del surrene viene indotta da numerosi fattori, quali: esercizio fisico, stress, anestesia, interventi chirurgici, grave ipoglicemia, ipossia, emorragie, *angina pectoris* e infarto del miocardio. La secrezione di questi ormoni è mediata dall'acetilcolina liberata dalle fibre nervose pregangliari attraverso l'intervento di ioni calcio. Tale fenomeno consiste in una fuoruscita (esocitosi) del contenuto dei granuli cromaffini intracellulari nello spazio extracellulare. Contemporaneamente alla liberazione delle catecolamine avverrebbe la secrezione di peptidi ad azione oppioide (quali la β-endorfina), il cui ruolo è poco noto sebbene possano essere importanti nel determinare analgesia in corso di stress.

Nervi simpatici

Nei nervi simpatici è presente noradrenalina, contenuta in granuli elettrondensi, insieme ad ATP, enkefaline e all'enzima dopamina-β-idrossilasi. I meccanismi che determinano l'accumulo della noradrenalina nei granuli delle terminazioni nervose non sono specifici per tale ormone o per la dopamina; pertanto alcune feniletilamine idrossilate possono essere accumulate dentro tali granuli. La captazione delle catecolamine da parte dei granuli è inibita dalla reserpina e da altri farmaci, quali la guanetidina. Nei mitocondri, presenti a livello delle terminazioni nervose simpatiche, è presente l'enzima monoaminossidasi che catalizza la deaminazione ossidativa della noradrenalina e della dopamina nei rispettivi acidi carbossilici. Questo enzima agisce sulle catecolamine a livello del citoplasma, ma non nei granuli; pertanto è in grado di regolare il deposito della noradrenalina nelle terminazioni nervose. In particolari circostanze possono essere accumulate nelle terminazioni nervose sostanze diverse dalla noradrenalina, funzionando come falsi trasmettitori che vengono rilasciati in risposta a stimoli nervosi. La liberazione della noradrenalina dalle terminazioni nervose simpatiche è indotta dalla depolarizzazione della membrana dell'assone per effetto del propagarsi del potenziale d'azione.

L'autocontrollo della liberazione della noradrenalina avviene mediante l'attivazione dei recettori α_2 nelle terminazioni presinaptiche. Tale reazione viene inibita dagli antagonisti dei recettori α_2, mentre i recettori β presinaptici stimolano la liberazione di noradrenalina (fig. 23).

Trasporto, metabolismo e inattivazione

Le catecolamine circolano nel sangue per il 50-60% legate debolmente all'albumina. Il resto è rappresentato da ormoni liberi.

L'inattivazione delle catecolamine avviene attraverso numerosi meccanismi: 1) *reuptake* da parte delle terminazioni nervose simpatiche; 2) catabolismo da parte della catecol-O-metiltransferasi o della monoaminossidasi; 3) coniugazione con ioni solfato o con ac. glicuronico;

Digitized by Google

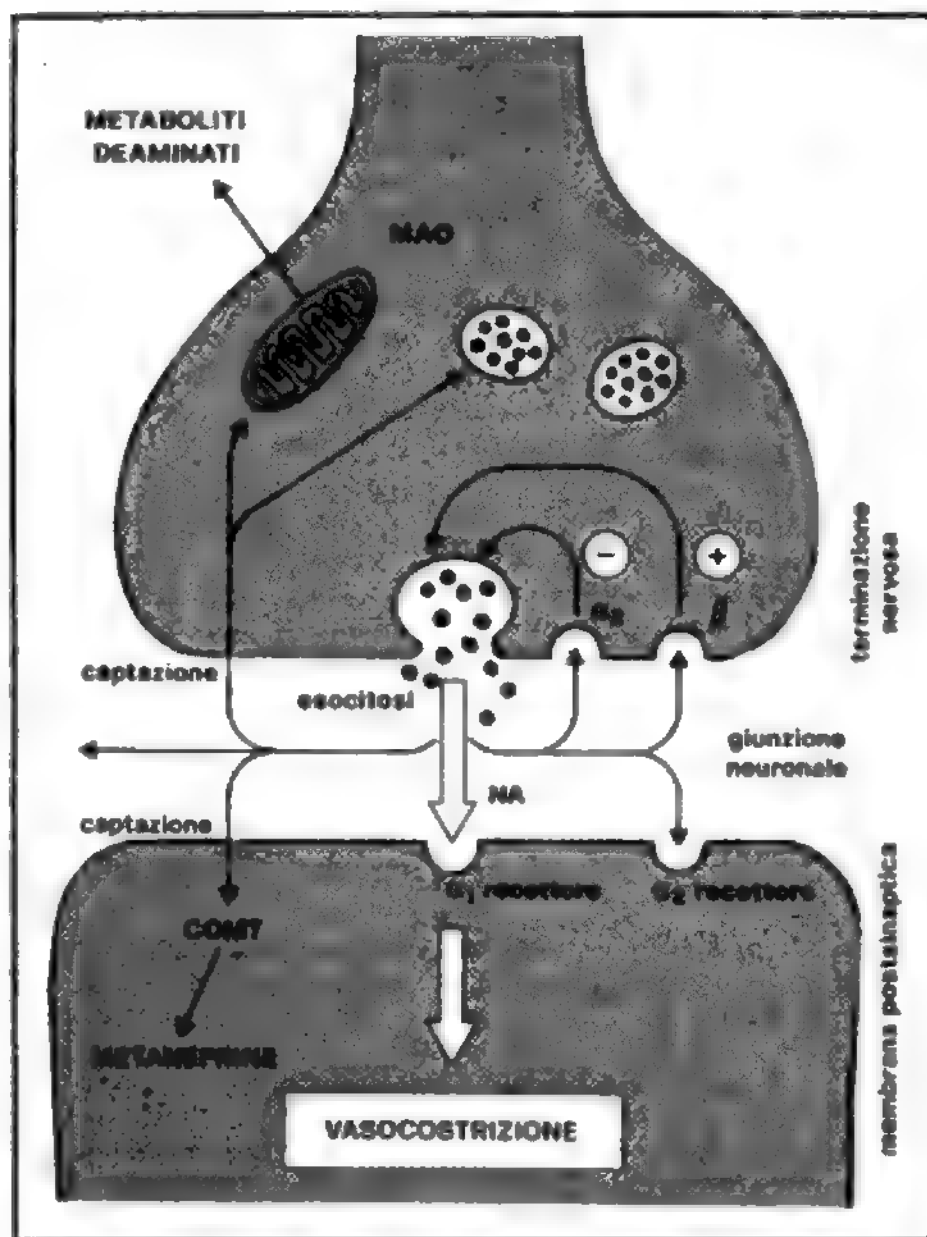



Fig. 23. Vie metaboliche di immagazzinamento, di liberazione e di eliminazione della noradrenalina a livello della terminazione nervosa. NA) Noradrenalina; MAO) monoaminossidasi; COMT) catecol-O-metiltransferasi.

4) escrezione diretta attraverso i reni senza subire alcuna modificazione.

Circa l'85-90% delle catecolamine liberate dalle terminazioni simpatiche viene nuovamente ricaptata dalle stesse terminazioni nervose. Anche una piccola quota delle catecolamine circolanti viene ricaptata a questo livello. Tale processo richiede energia e la presenza di ioni sodio; esso è invece bloccato da alcune sostanze come la cocaina, il metaraminolo, l'anfetamina, gli antidepressivi triciclici e le fenotiazine. Il destino successivo delle catecolamine è rappresentato dalla loro riutilizzazione o dal loro catabolismo mediante deaminazione ossidativa a opera della monoaminossidasi. L'enzima, che ha una maggiore affinità per la noradrenalina, catalizza la trasformazione di entrambe le catecolamine in ac. diidrossimandelico. L'azione della monoaminossidasi sulle metanefrine determina la produzione dell'ac. vanilmandelico (VMA). La monoaminossidasi svolge importanti funzioni, regolando il contenuto di dopamina e noradrenalina nei neuroni, la distruzione delle amine ingerite e il catabolismo delle catecolamine circolanti e dei loro metaboliti O-metilati.

Anche tessuti non nervosi sono in grado di captare e metabolizzare le catecolamine. Tale processo avviene con meccanismi non specifici che possono venire inibiti da vari steroidi, dalla fenossibenzamina e dalla normetanefrina. Questo secondo tipo di metabolismo delle catecolamine è mediato dall'enzima catecol-O-metiltransferasi, particolarmente abbondante nel fegato e nel rene. È un enzima extraneuronale, che agisce prevalentemente sulle catecolamine circolanti oltre che sulla noradrenalina liberata *in loco*, dando luogo alla produzione di metanefrina e normetanefrina. L'enzima catalizza anche la reazione di trasformazione della dopamina in ac. omovanillico (fig. 24).

Circa il 70% dell'adrenalina circolante viene inizialmente metilato a metanefrina, mentre, per il 24%, viene

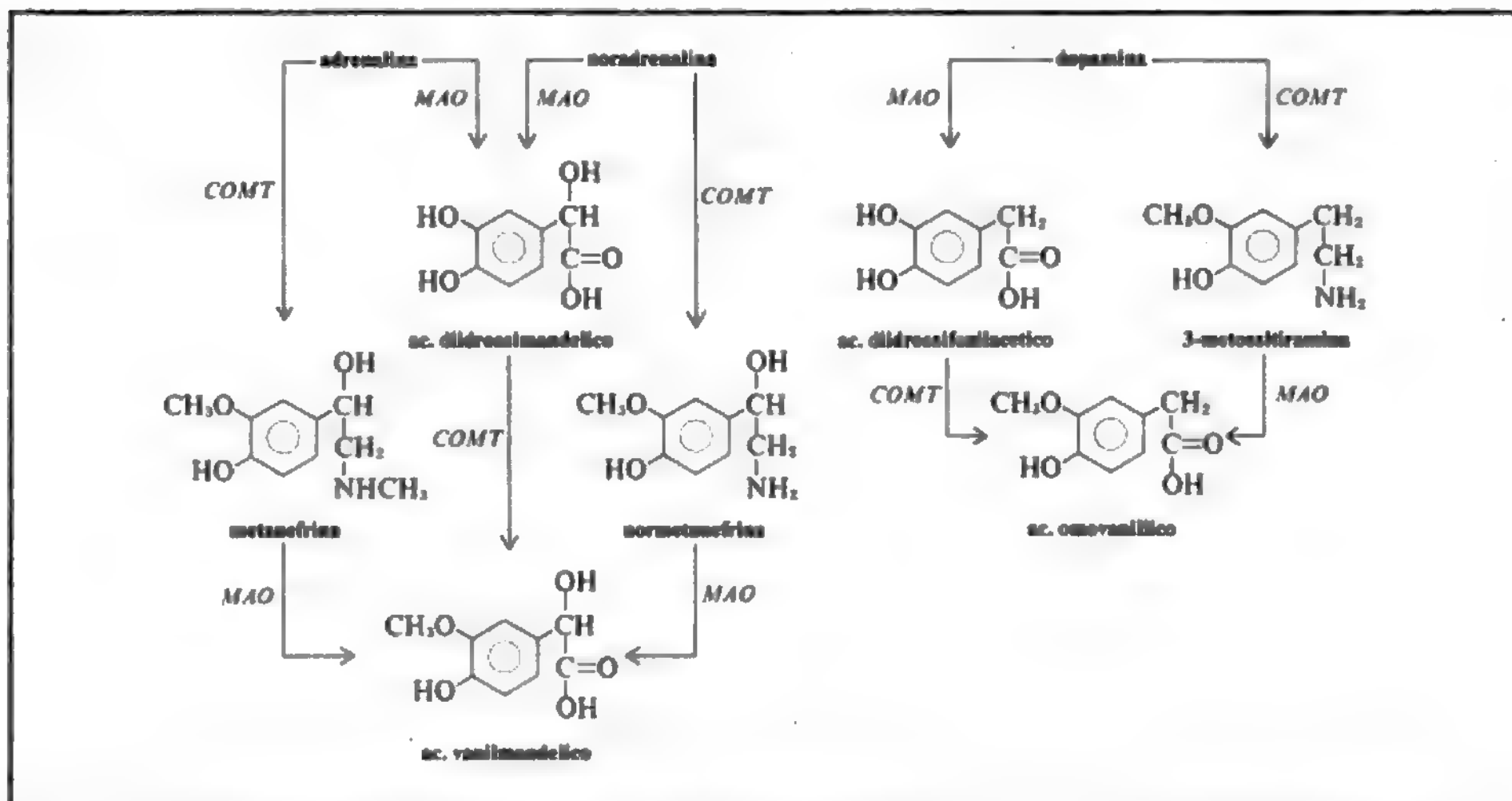



Fig. 24. Catabolismo delle catecolamine a opera degli enzimi monoaminossidasi (MAO) e catecol-O-metiltransferasi (COMT).

deaminato ad ac. diidrossimandelico. La maggior parte della metanefrina e dell'ac. diidrossimandelico è ulteriormente trasformata in ac. vanilmandelico, che è quindi il principale derivato del metabolismo delle catecolamine.

Le catecolamine e i loro metaboliti possono, inoltre, essere coniugati con ac. solforico o glicuronico a livello epatico.

L'escrezione delle catecolamine e dei loro derivati avviene attraverso le urine. La maggior parte è escreta sotto forma di metaboliti deaminati (ac. vanilmandelico, ac. omovanillico), una frazione minore in forma di amine O-metilate (metanefrine) o in forma immodificata.

Recettori

Le catecolamine svolgono la loro attività mediante legame con 2 tipi di recettori (α e β), presenti sulle membrane delle cellule bersaglio, ognuno dei quali è ulteriormente distinto in 2 sottotipi (α_1, α_2 e β_1, β_2-recettori) (tab. I).

TAB. I. RECETTORI ADRENERGICI E SOSTANZE AGONISTE ED ANTAGONISTE

Recettore	Agonisti*	Antagonisti*
α_1	Adrenalina > noradrenalina ≫ isoproterenolo	Prazosin > fentolamina ≫ iohimbina
α_2	v. sopra: agonisti dei recettori α_1	Fentolamina > iohimbina ≫ prazosin
β_1	Isoproterenolo > adrenalina = noradrenalina	Metoprololo > butoxamina
β_2	Isoproterenolo > adrenalina ≫ noradrenalina	Butoxamina > metoprololo

* in ordine di potenza

Gli α_2-recettori sono stati identificati nelle terminazioni nervose presinaptiche, dove, se attivati, determinano un'inibizione della liberazione di noradrenalina (fig. 23), nelle piastrine e anche nel tessuto adiposo e nel muscolo liscio insieme ai recettori α_1. L'attivazione dei recettori α_1 facilita la scissione del fosfatidilinositolo alterando la struttura fosfolipidica della membrana cellulare.

I recettori β_1 sono i mediatori dell'effetto inotropo e cronotropo positivo sul muscolo cardiaco, mentre i recettori β_2 intervengono nel rilasciamento della muscolatura liscia dei bronchi, dei vasi e dell'utero, essendo inoltre presenti nel tessuto adiposo.

L'azione α è svolta principalmente dalla noradrenalina, l'azione β_1 in maniera sostanzialmente equivalente da adrenalina e noradrenalina, mentre nell'azione β_2 è prevalente l'effetto della noradrenalina. L'adenosinmonofosfato ciclico (cAMP) rappresenta il secondo messaggero che media a livello intracellulare l'effetto delle catecolamine.

Il numero di recettori presenti sulle membrane cellulari delle cellule effettrici può essere ridotto dalla presenza di sostanze ad azione agonista legate ai recettori stessi. Questo fenomeno prende il nome di *down regulation* (v. RECETTORI).

Fisiologia (tab. II)

Effetti cardiovascolari

L'effetto sul cuore, mediato dai recettori β_1, consiste in un incremento della forza e della frequenza di contrazione del miocardio, con incremento della gettata cardiaca, e in un aumento della velocità di conduzione atrioventricolare. Tali effetti sul muscolo cardiaco comportano un incremento del consumo di ossigeno.

Nei vasi sanguigni sono presenti sia i recettori β_2 che mediano la vasodilatazione che quelli α, responsabili della vasocostrizione. La liberazione o la somministrazione di catecolamine dovrebbe, in teoria, produrre un incremento pressorio a causa della vasocostrizione e dell'aumento della gettata e della frequenza cardiaca. Questi due ultimi parametri possono tuttavia ridursi a motivo dell'instaurarsi di un meccanismo riflesso attivato dall'aumento pressorio. Un'infusione di catecolamine determina una rapida riduzione del volume plasmatico, presumibilmente allo scopo di adeguarlo alla ridotta capacità del letto vascolare.

Effetti sui muscoli lisci extravasali

L'azione delle catecolamine sulla muscolatura liscia intestinale, mediata dai recettori α e β, consiste in una riduzione della motilità e in un aumento del tono degli sfinteri.

L'azione degli α-recettori sulla muscolatura dell'utero determina contrazione, mentre la stimolazione dei recettori β_2 ne determina il rilasciamento.

Le catecolamine agiscono sulla muscolatura bronchiale determinandone il rilasciamento.

Effetti metabolici

Sono mediati dai recettori β e consistono in un aumento del consumo di ossigeno e della produzione di calore da parte dei tessuti.

La regolazione della termogenesi nell'uomo comprende 2 meccanismi: l'uno obbligatorio e l'altro facoltativo. Il termine *obbligatorio* si riferisce alla produzione di calore che avviene in condizioni basali, a digiuno e a temperatura costante, e comprende il calore prodotto dal metabolismo basale e l'energia necessaria al mantenimento dell'omeostasi corporea. Tale tipo di termogenesi viene prevalentemente influenzata dagli ormoni tiroidei e in modo minore dalle catecolamine. Queste ultime hanno, invece, notevole influenza nella termogenesi facoltativa che consiste in un'extraproduzione di calore rispetto a quello necessario per il mantenimento delle condizioni basali. Tale calore viene prodotto dall'attività muscolare nonché dall'attivazione di processi metabolici che determinano un incremento del consumo di ossigeno.

Le catecolamine agiscono sul tessuto adiposo stimolando la lipolisi mediante attivazione della lipasi che scinde i trigliceridi in

TAB. II. RISPOSTE DI ALCUNI ORGANI O TESSUTI ALLO STIMOLO ADRENERGICO

Organo o tessuto	Recettore	Effetto
Cuore (miocardio)	β_1	Aumenta la forza e la velocità di contrazione
Vasi sanguigni	α	Vasocostrizione
	β_1	Vasodilatazione
Reni	β	Aumento della liberazione di renina
Intestino	α; β	Riduzione della motilità e aumento del tono degli sfinteri
Pancreas	α	Riduzione della liberazione di insulina e di glucagone
	α; β	Aumento della liberazione di insulina e di glucagone
Fegato	α; β	Aumento della glicogenolisi
Tessuto adiposo	β	Aumento della lipolisi
Vari tessuti	β	Aumento della calorigenesi
Cute (ghiandole sudoripare apocrine)	α	Aumento della sudorazione
Bronchioli	β_2	Dilatazione
Utero	α	Contrazione
	β_2	Rilasciamento

Digitized by Google

glicerolo e acidi grassi. Tale effetto è mediato da un'interazione con i recettori β_1-adrenergici cui segue un'attivazione dell'adenilciclasi con aumento dei livelli di AMP ciclico intracellulare. L'azione della noradrenalina sul tessuto adiposo bruno comprende l'attivazione di una proteina, detta *termogenina*, che inibisce l'accumulo di energia prodotta a livello mitocondriale sotto forma di ATP, favorendo, al contrario, la liberazione di calore.

Le catecolamine agiscono a livello muscolare stimolando la glicogenolisi mediante attivazione dell'adenilciclasi indotta dall'interazione con i recettori β.

Esse promuovono anche la glicogenolisi e la neoglicogenesi a livello epatico con conseguente aumento della disponibilità di glicoso, mentre inibiscono la glicogenosintesi.

Effetti sul trasporto dei liquidi e degli elettroliti

Le catecolamine influenzano il passaggio dell'acqua e degli elettroliti attraverso le pareti dell'intestino, della colecisti, della trachea e della cornea. A livello renale esse intervengono sull'escrezione di acqua, sodio, potassio, calcio e fosforo, anche se con meccanismi non noti e di significato incerto.

Effetti sulla secrezione di proteine

Le catecolamine stimolano la secrezione di peptidi nella saliva, nelle lacrime e nel succo pancreatico. Influenzano, inoltre, la secrezione di muco a livello gastrico e bronchiale.

Regolazione della secrezione di altri ormoni

Due sono le sedi in cui le catecolamine intervengono nel controllare la secrezione degli ormoni. A livello centrale la noradrenalina e, soprattutto, la dopamina regolano la secrezione degli ormoni ipofisari. La dopamina costituisce il fattore ipotalamico che inibisce la liberazione di prolattina (PIF). Anche la secrezione di altri ormoni ipotalamici è regolata dal sistema nervoso simpatico.

A livello periferico le catecolamine controllano la secrezione di renina da parte delle cellule iuxtaglomerulari del rene, mediante un effetto di tipo β. La secrezione di insulina da parte delle cellule pancreatiche è inibita dall'interazione delle catecolamine con i recettori α. In seguito al blocco dei recettori α, la stimolazione dei recettori β induce, invece, liberazione di insulina. Un effetto analogo riguarda la secrezione di glucagone. Le catecolamine, infine, agiscono favorendo la liberazione di tiroxina, calcitonina, paratormone e gastrina mediante interazione con i recettori β.

Ruolo del sistema nervoso simpatico e della midollare del surrene in alcuni stati fisiologici e patologici

1. *Esposizione al freddo.* – Durante l'esposizione a basse temperature l'organismo è in grado di mantenere nei limiti della norma la temperatura corporea mediante un'attivazione del sistema nervoso simpatico e, in minor grado, della midollare del surrene con conseguente aumento dei livelli delle catecolamine circolanti (soprattutto della noradrenalina). L'attivazione del sistema nervoso simpatico è indotta da stimoli originati da recettori termici cutanei e da neuroni termosensibili localizzati nell'ipotalamo e nel midollo spinale. Le conseguenze di tale attivazione sono rappresentate da una ridistribuzione del flusso ematico con vasocostrizione cutanea, dalla piloerezione e dal brivido. Il sistema adrenosimpatico, inoltre, mobilizza dai tessuti substrati da ossidare con liberazione di calore. A livello del tessuto adiposo si ha, infatti, liberazione di acidi grassi mediante attivazione della lipolisi mentre nei muscoli e nel fegato viene stimolata la glicogenolisi con produzione epatica di glicoso e corpi chetonici.

2. *Ipoglicemia.* – Una riduzione dei valori glicemici determina un'attivazione della midollare del surrene con liberazione di adrenalina e, in minor misura, di noradrenalina. Già a livelli glicemici compresi tra 90 e 60 mg/dl si ha un'iniziale attivazione di tale sistema, anche se solo con valori glicemici pari o inferiori a 50 mg/dl la stimolazione diviene massimale. L'entità dell'attivazione è correlata direttamente al grado dell'ipoglicemia e alla sua durata, mentre è scarsamente influenzata dalla velocità di riduzione dei valori glicemici.

La risposta della midollare del surrene all'ipoglicemia viene scatenata da impulsi che partono da neuroni glicosensibili localizzati a livello del S.N.C. e più precisamente a livello ipotalamico. La riduzione della concentrazione del glicoso all'interno di tali cellule scatenerebbe la reazione del sistema adrenosimpatico. L'adrenalina svolge un ruolo di primaria importanza nei meccanismi di controregolazione dell'ipoglicemia mediante:

1) un incremento della liberazione di glicoso dal fegato (stimolazione della glicogenolisi e della neoglicogenesi);

2) un'attivazione della lipolisi nel tessuto adiposo che fornisce all'organismo substrati alternativi rispetto al glicoso, e precisamente glicerolo e acidi grassi;

3) un'inibizione della captazione di glicoso da parte dei muscoli, normalmente indotta dall'insulina, con conseguente risparmio del glicoso che può venire utilizzato dal S.N.C. per il quale rappresenta un substrato pressoché insostituibile;

4) una soppressione della secrezione di insulina e un incremento della secrezione di glucagone.

L'attivazione del sistema adrenergico in corso di ipoglicemia provoca tachicardia, aumento della pressione arteriosa differenziale e sudorazione profusa. Tali segni, importanti per la diagnosi di ipoglicemia insulinica nei pazienti diabetici, sono inibiti dalla contemporanea assunzione di farmaci β-bloccanti, nonché dalla concomitanza di una neuropatia autonomica.

3. *Digiuno.* – Durante il digiuno si verificano, in condizioni fisiologiche, due fenomeni che tendono a conservare l'omeostasi organica. Da un lato, mancando l'introduzione di calorie dall'esterno, si ha diminuzione del dispendio energetico e, dall'altro, al fine di conservare le funzioni vitali, si ha mobilizzazione di substrati dai tessuti. Il sistema nervoso simpatico, sia nel digiuno che, più semplicemente, in caso di restrizione dell'apporto alimentare, diminuisce la sua attività con conseguente riduzione del dispendio energetico. A questa azione concomita una riduzione dei livelli tessutali di triiodotironina conseguente a una riduzione della sua formazione dalla tiroxina. D'altro canto, in corso di digiuno si ha anche stimolazione della midollare del surrene con attivazione della lipolisi e mobilizzazione di substrati a opera dell'adrenalina.

4. *Esercizio fisico.* – Sforzi fisici protratti determinano un'attivazione sia del sistema nervoso simpatico che della midollare del surrene. L'aumento dei livelli di catecolamine, sia plasmatiche che tessutali, mantiene costante la pressione arteriosa e il flusso ematico cerebrale mediante una vasocostrizione nei distretti splancnico e renale, con contemporanea vasodilatazione cutanea e muscolare. Le catecolamine favoriscono, inoltre, la liberazione di substrati utilizzabili per fornire energia ai muscoli, attivando la lipolisi nel tessuto adiposo, la glicogenolisi nei muscoli e nel fegato e la neoglicogenesi epatica.

5. *Traumi, ipossia e insufficienza cardiocircolatoria.* – L'attivazione del sistema adrenosimpatico che si verifica costantemente in questi stati patologici, che minacciano l'integrità dell'organismo, è distinguibile in 2 fasi. In una prima fase, *acuta*, si attivano i meccanismi che consentono il mantenimento della pressione arteriosa e del flusso ematico ai diversi organi; in una seconda fase, *cronica*, si attivano i processi catabolici con mobilizzazione di substrati energetici rappresentati principalmente da proteine e da grassi.

In presenza di acidosi, quale si può verificare tra gli altri negli stati patologici sopra considerati, si ha una riduzione della sensibilità dei tessuti periferici alle catecolamine. Ciò può spiegare come nello shock sia di comune riscontro una grave ipotensione nonostante l'attivazione massimale del sistema adrenergico.

In corso di stress, specie se protratto nel tempo, l'attivazione prolungata del sistema nervoso simpatico può determinare gravi danni tessutali. Una vasocostrizione protratta può, infatti, determinare sia necrosi che acidosi lattica secondaria all'ipossia. L'aumento dei livelli di catecolamine sarebbe, inoltre, coinvolto nella patogenesi dell'ulcera da stress e dell'ileo dinamico di frequente riscontro dopo traumi o interventi chirurgici.

Nella fase acuta di uno stress si ha un incremento dei livelli plasmatici di glicoso, ac. lattico, glicerolo e acidi grassi. In queste condizioni l'iperglicemia dipende dall'aumento dei livelli, oltre che di adrenalina, di glucagone e cortisolo e dalla contemporanea riduzione dell'insulinemia.

6. *Catecolamine e ormoni tiroidei.* – Un eccesso di catecolamine determina sintomi e segni simili a quelli indotti dalla tireotossicosi, quali: sudorazione, intolleranza al caldo, tremori, perdita di peso, tachicardia, cardiopalmo e aumento del metabolismo basale. Esistono interazioni a diversi livelli tra le catecolamine e

l'attività funzionale della ghiandola tiroide. Innanzitutto, i follicoli tiroidei presentano nelle loro pareti terminazioni nervose simpatiche che possono intervenire nel regolare la secrezione degli ormoni tiroidei in varie situazioni. Gli ormoni tiroidei non influenzano l'attività della midollare del surrene, mentre la funzione del sistema nervoso simpatico risente delle variazioni dei loro livelli: infatti un eccesso di ormoni tiroidei determina una modesta riduzione dell'attività simpatica, mentre una deficienza di tali ormoni ne induce un aumento. Queste interazioni fanno sì che le manifestazioni simpaticomimetiche presenti nell'ipertiroidismo non possano essere spiegate da un aumento dell'attività simpatica.

Gli ormoni tiroidei controllano la sensibilità dei tessuti alle catecolamine: infatti farmaci β-bloccanti sono in grado di inibire le manifestazioni simpaticomimetiche di un eccesso di ormoni tiroidei.

Gli ormoni tiroidei potenziano le azioni mediate da recettori β-adrenergici, quali la lipolisi, la secrezione di insulina e la termogenesi. Le interazioni tra ormoni tiroidei e catecolamine nei riguardi della termogenesi sono alquanto complesse: infatti essi sono i principali regolatori del metabolismo basale, mentre le catecolamine controllano la termogenesi di adattamento (termogenesi facoltativa) coadiuvate da un'azione permissiva da parte della tiroide.

Gli ormoni tiroidei potenziano, inoltre, gli effetti delle catecolamine a livello cardiaco. Nel cuore di ratto essi inducono un aumento del numero dei recettori β-adrenergici senza modificarne l'affinità.

Le catecolamine, infine, influenzano la velocità di conversione tessutale della tiroxina a triiodotironina.

7. *Effetti del sistema adrenosimpatico sulla pressione arteriosa.* – La stimolazione del sistema nervoso simpatico a livello vascolare e cardiaco provoca un aumento dei valori della pressione arteriosa. Le resistenze periferiche vengono aumentate oltre che dallo stimolo simpatico diretto, anche dall'attivazione del sistema renina-angiotensina. L'aumento della contrattilità cardiaca, associato a maggior ritorno di sangue venoso secondario alla venocostrizione periferica, incrementa la gettata cardiaca, mentre la stimolazione delle terminazioni nervose simpatiche dei reni induce un maggior riassorbimento tubulare di sodio.

FISIOPATOLOGIA DELLA MIDOLLARE

Feocromocitoma

Il quadro patologico più importante conseguente a un'alterata secrezione di catecolamine è rappresentato dal feocromocitoma (v.) che si ritiene responsabile dello 0,1% dei casi di ipertensione arteriosa sistodiastolica. Il tumore può prendere origine da una qualsiasi sede dell'organismo dove sia presente tessuto cromaffine capace di secernere catecolamine. Sebbene la sede principale di localizzazione delle cellule cromaffini sia rappresentata dalla midollare del surrene, altre sedi sono costituite dall'organo di Zuckerkandl, dai gangli simpatici e dai plessi nervosi. Nel 95% dei casi il tumore origina da strutture presenti nella cavità addominale, principalmente (85%) dal surrene. Le sue dimensioni sono notevolmente variabili (da 1 g ad alcuni chilogrammi di peso), anche se di solito non supera i 100 g. Il tumore è riccamente vascolarizzato e può contenere aree cistiche ed emorragiche. Nel 10% circa dei casi è di natura maligna e può dare infiltrazioni e recidive *in loco* dopo l'asportazione, o metastasi a distanza. A volte il feocromocitoma fa parte della sindrome neoplastica endocrina multipla di tipo II, insieme al carcinoma midollare della tiroide e a iperparatiroidismo.

Le manifestazioni cliniche del feocromocitoma possono essere estremamente varie. La maggior parte dei pazienti si presenta con ipertensione arteriosa sistodiastolica, talora datante da molti anni, che può o no presentare episodi parossistici. Altre volte la malattia si manifesta solamente con episodi parossistici che possono essere intervallati anche da un lungo periodo di tempo. La crisi parossistica può manifestarsi con cefalea, sudorazione, sensazione di oppressione retrosternale, stato di ansia, dolore precordiale, cardiopalmo, tremori, astenia, nausea, vomito, sensazione di brivido, pallore delle estremità, parestesie, disturbi del *visus* e talora convulsioni. La vasocostrizione periferica mediata dagli α-recettori, insieme all'aumento della gettata cardiaca indotto dai β_1-recettori, determina una marcata elevazione dei valori pressori. La minor perdita di calore secondaria alla vasocostrizione periferica, insieme all'aumento del metabolismo basale, può indurre un incremento della temperatura corporea con *flushing* e sudorazione riflessa. Gli attacchi possono comparire più volte nell'ambito di un mese, di una settimana o di un giorno, protraendosi da pochi minuti fino ad alcune ore. Spesso sono scatenati da cambiamenti di posizione, dall'esercizio fisico, dall'assunzione dei pasti, dalla defecazione o da stress emotivi. I pazienti che presentano un quadro cronico, con o senza episodi parossistici, manifestano una sintomatologia variabile. L'aumento del metabolismo può indurre intolleranza al caldo, sudorazione e perdita di peso. Il cronico effetto controinsulare dell'eccesso di catecolamine può determinare intolleranza al glicoso o diabete mellito manifesto. Generalmente è presente ipertensione arteriosa, talora associata a ipotensione ortostatica secondaria all'ipovolemia cronica indotta dalla vasocostrizione. Spesso sono presenti sensazione di cardiopalmo, itto cardiaco ipercinetico, estremità fredde e sudate e pallore del viso.

Il sospetto di feocromocitoma deve sorgere ogni qualvolta ci si trovi di fronte a parossismi ipertensivi, accompagnati o meno dai sintomi sopra riferiti, oppure a una ipertensione stabile, non responsiva alla terapia farmacologica. Sono molto indicative della presenza di un feocromocitoma anche l'associazione di ipertensione arteriosa con intolleranza ai carboidrati e la comparsa di crisi parossistiche in seguito a movimenti del corpo, stress, anestesia, parto e interventi chirurgici. L'ipertensione che insorge in età giovanile o che si associa a sintomi quali perdita di peso, convulsioni, ipotensione ortostatica, neurofibromatosi e altre sindromi neurocutanee deve far sospettare la presenza di un feocromocitoma.

In tutti questi casi la procedura diagnostica da seguire comprende la determinazione urinaria dell'ac. vanilmandelico (VMA), della metadrenalina e normetadrenalina (metanefrine), della dopamina, adrenalina e noradrenalina (queste ultime anche su plasma).

In presenza di ipertensione arteriosa stabile o nel corso di crisi parossistiche può essere effettuato un test di soppressione mediante fentolamina (test al Regitin®). Il farmaco, α-bloccante, determina una brusca riduzione dei valori della pressione arteriosa in presenza di elevati livelli circolanti di catecolamine. Il test si esegue iniettando 5 mg di Regitin® e. v. in pochi secondi, misurano la pressione arteriosa ogni 30 sec per i primi 3 min e quindi ogni minuto per i 10 min successivi. Si considera indicativa di feocromocitoma una caduta della pressione arteriosa sistolica di 35 mmHg e di quella diastolica di 25 mmHg entro 1-2 min dall'iniezione della sostanza. Dato che in presenza di feocromocitoma secernente il farmaco può determinare una caduta drammatica dei valori pressori, è necessario saggiarne preliminarmente la sensibilità individuale iniettandone una dose di 1 mg.

In pazienti con rari episodi parossistici intervallati da periodi di benessere possono essere eseguiti test di provocazione, che sono, però, controindicati in presenza di *angina pectoris*, disturbi del *visus* o altri sintomi pericolosi che compaiano durante le crisi. Le sostanze usate a tale scopo possono essere il glucagone alla dose di 1 mg e. v., o, se questo dà una risposta negativa, l'istamina alla

dose di 25-50 μg per via e. v. Tali test si considerano positivi quando, entro 1-4 min dall'iniezione della sostanza, si verifica un aumento della pressione arteriosa di almeno 60 mmHg per la sistolica e 40 mmHg per la diastolica rispetto al valore basale. Un'eventuale crisi ipertensiva può essere controllata mediante fentolamina.

Quando la diagnosi laboratoristica di feocromocitoma sia stata appurata è necessario procedere alla localizzazione della neoplasia. Sebbene i tumori di grandi dimensioni, specie se localizzati nel surrene, possano essere evidenziati con tecniche radiologiche convenzionali, come l'urografia e l'arteriografia, o mediante ecografia, per quelli di più piccole dimensioni o a sede extraddominale può essere necessaria la tomografia assiale computerizzata. Recentemente sono stati ottenuti buoni risultati mediante una tecnica scintigrafica basata sull'uso della ^{131}I-metaiodobenzilguanidina (MIBG) che, una volta iniettata nel paziente, permette di evidenziare la presenza di una neoplasia anche di piccole dimensioni a distanza di 24-72 h. Questa tecnica ha un'elevata sensibilità, rivelando talora tumori non visibili mediante la T.A.C. specie in caso di feocromocitomi multipli (v. sopra, col. 1661).

SEMEIOTICA FUNZIONALE DELLA MIDOLLARE

La semeiotica della midollare del surrene si basa essenzialmente, oltre che sui test funzionali e sulle procedure strumentali analizzate nel corso della trattazione del feocromocitoma e descritte in precedenza, sul dosaggio delle catecolamine e dei loro derivati sia nel plasma che nelle urine.

La determinazione delle catecolamine plasmatiche può essere effettuata con metodo fluorimetrico, radioenzimatico o con cromatografia liquida ad alta pressione.

Poiché le catecolamine plasmatiche esprimono, istante per istante, l'attività del sistema nervoso simpatico e della midollare del surrene, è di fondamentale importanza un'adeguata tecnica di raccolta dei campioni di sangue da esaminare. Per evitare, infatti, che il dolore e l'ansia influenzino i valori è necessario che il paziente sia in posizione supina e completamente rilassato, effettuando il prelievo mediante un catetere venoso applicato almeno 30 min prima. Il sangue deve essere posto in provette refrigerate contenenti un agente riducente (ad es., metabisolfito di sodio) che previene l'ossidazione delle catecolamine, congelando il plasma subito dopo il prelievo.

Farmaci agenti sul sistema nervoso autonomo (in particolare α- e β-bloccanti e la clonidina) sono in grado di influenzare la determinazione delle catecolamine.

I livelli plasmatici basali della noradrenalina sono compresi tra 100 e 350 pg/ml. Questi valori indicano la quota di noradrenalina che, liberata dalle terminazioni nervose simpatiche, sfugge al *reuptake* e al catabolismo locale passando in circolo. Essi sono significativamente incrementati dalla posizione ortostatica, dall'esposizione al freddo, dall'esercizio fisico, dalla deplezione del volume dei liquidi extracellulari, da interventi chirurgici, da traumi e da altre malattie.

I valori basali dell'adrenalina plasmatica sono compresi tra 20 e 50 pg/ml. Essi esprimono l'attività funzionale della midollare del surrene e sono poco influenzati dall'assunzione della posizione ortostatica mentre risentono notevolmente di una marcata riduzione dei livelli glicemici.

Gli stessi fattori che influenzano i livelli delle catecolamine plasmatiche sono in grado di interferire sul dosaggio delle catecolamine urinarie. Tale dosaggio viene solitamente eseguito sulle urine delle 24 h raccolte in contenitori dove sia stato preventivamente posto dell'ac. cloridrico concentrato in modo che il pH resti costantemente inferiore a 3. I valori ottenuti sono in grado di esprimere il livello medio delle catecolamine presenti in circolo nell'arco di tempo della raccolta.

Di facile esecuzione e dotati di un buon livello di sensibilità sono i metodi che consentono la determinazione dei metaboliti urinari (metanefrine, VMA) delle catecolamine.

Il VMA in particolare può essere determinato nelle urine con metodo spettrofotometrico, che consente di eseguire uno *screening* iniziale nei pazienti con sospetto feocromocitoma. Va tenuto presente, al riguardo, come farmaci quali l'ac. nalidissico, la levodopa, il litio e la nitroglicerina o acidi fenolici presenti negli alimenti (caffè, vaniglia, cioccolato, agrumi) possano dare valori falsamente elevati del VMA, mentre, al contrario, gli inibitori della monoaminossidasi, la pargilina e l'alcol etilico, ne riducano l'escrezione urinaria. Non danno, invece, interferenza i diuretici tiazidici, la reserpina, la guanetidina, il propranololo, l'idralazina, la fentolamina e la fenossibenzamina. L'escrezione del VMA viene solitamente espressa come mg/g di creatininuria a evitare interferenze derivanti da inaccuratezze della raccolta urinaria o da alterazioni della funzione renale. I valori normali variano a seconda del metodo utilizzato, nonché del laboratorio, pur essendo generalmente compresi tra 2 e 7 mg nelle urine delle 24 h e tra 1,5 e 7 mg/g di creatininuria.

Bibliografia

Per la *bibl.*, v. sotto col. 1721.

FAUSTO SANTEUSANIO, PIETRO COMPAGNUCCI
E M. GIULIA CARTECHINI

CORTICALE DELLA GHIANDOLA SURRENALE

SOMMARIO

GLI ORMONI DELLA CORTICALE

Chimica

La struttura base degli ormoni prodotti dalla corticale del surrene (v. anche: ALDOSTERONE; CORTISONE E CORTISONICI; SESSUALI ORMONI; STEROIDI) è rappresentata da un composto a 4 anelli (3 anelli a 6 atomi di carbonio e uno a 5 atomi di carbonio) che prende il nome di ciclopentanoperidrofenantrene. La molecola contiene doppi legami e ha

una configurazione planare. Negli steroidi naturali la maggior parte dei doppi legami viene saturata da atomi di idrogeno che rendono la molecola orientata secondo piani diversi. In particolare, essendo 6 gli atomi di carbonio che si trovano nei punti di giunzione tra gli anelli contigui e potendo l'idrogeno essere legato a questo livello al di sopra (*cis* o β) o al di sotto (*trans* o α) del piano della molecola, si potrebbero teoricamente configurare 64 stereoisomeri. Gli steroidi dei mammiferi, tuttavia, sono caratterizzati dalla stessa disposizione in 5 dei 6 atomi di carbonio sopra indicati potendosi formare isomeri solo a carico del carbonio in posizione 5 (fig. 25). Se l'atomo di idrogeno legato a tale carbonio è in posizione α la molecola avrà una struttura quasi planare, mentre ciò non si verifica nel caso esso sia in posizione β. I gruppi metilici legati agli atomi di carbonio in posizione 18 e 19 vengono convenzionalmente considerati in posizione β e uniti con una linea continua, mentre una linea tratteggiata indica i sostituenti in posizione α.

Gli estrogeni (v. ESTROGENE SOSTANZE) differiscono dagli altri steroidi (v.) poiché posseggono una struttura aromatica in corrispondenza dell'anello A. Per tale motivo non hanno possibilità di stereoisomeria e la molecola ha una configurazione planare.

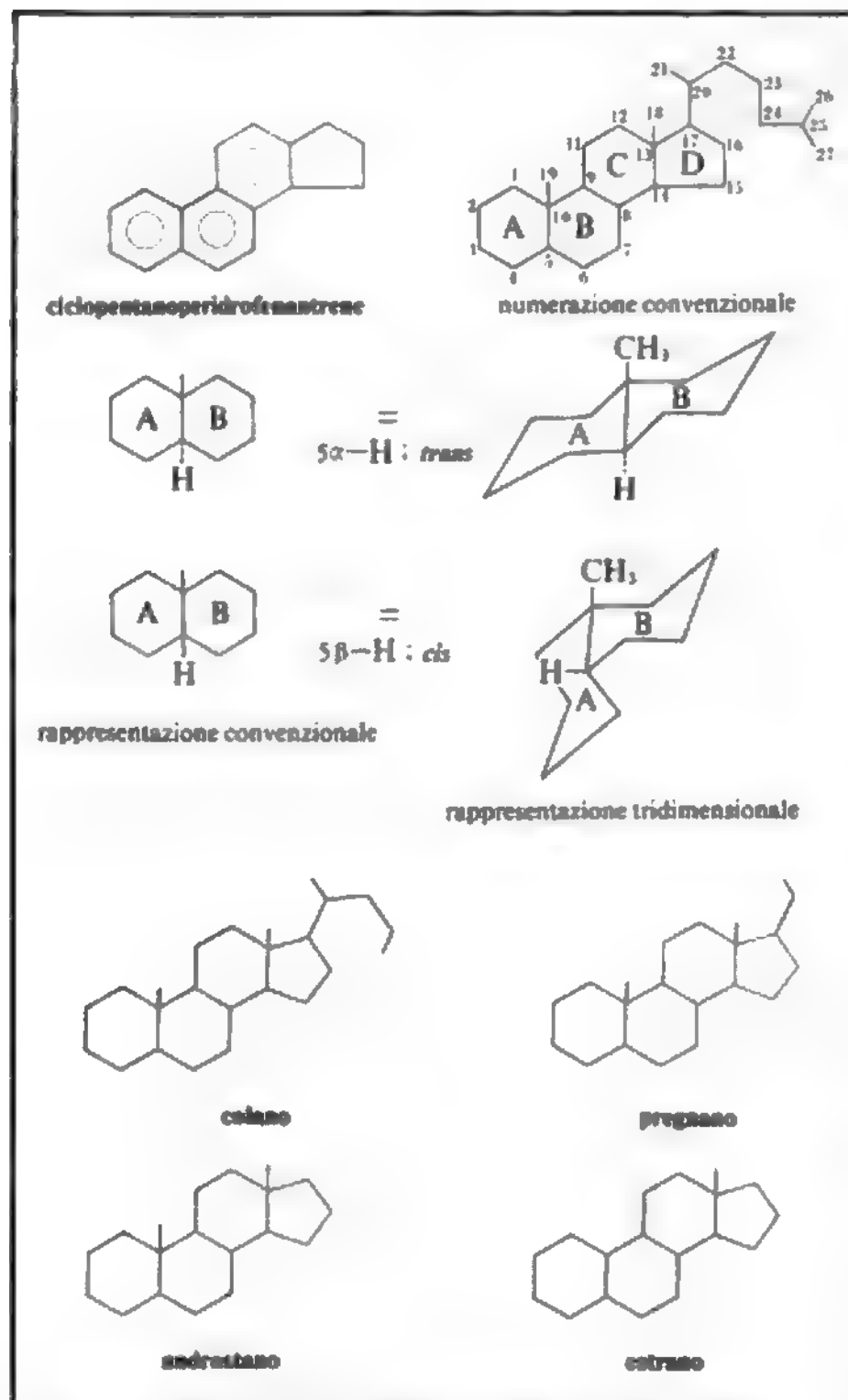



Fig. 25. Struttura e nomenclatura degli steroidi.

Gli steroidi secreti dalla corticale del surrene possono essere classificati in progestinici, glicocorticoidi e mineralcorticoidi (a 21 atomi di carbonio), androgeni (a 19 atomi di carbonio) ed estrogeni (a 18 atomi di carbonio).

Steroidogenesi

La corteccia surrenalica, dal punto di vista funzionale, può essere distinta in 2 zone: quella glomerulare, da un lato, e quella reticolare con quella fascicolata dall'altro, a motivo del differente contenuto enzimatico delle cellule che le compongono e dei diversi sistemi di regolazione e controllo. Nella zona glomerulare, dove è assente l'enzima 17α-idrossilasi, può essere sintetizzato solo l'aldosterone e non il 17α-idrossipregnenolone né il 17α-idrossiprogesterone che sono i precursori del cortisolo e degli androgeni surrenalici. La sintesi di aldosterone è regolata dal sistema renina-angiotensina e dai livelli di potassio plasmatici. Le zone fascicolata e reticolare producono cortisolo, androgeni e piccole quantità di estrogeni; sono regolate nella loro funzione dall'ACTH e non contengono il sistema enzimatico deputato alla sintesi del 18-OHcorticosterone e dell'aldosterone.

La sintesi del cortisolo e degli androgeni surrenalici inizia dal colesterolo come per tutti gli ormoni di natura steroidea (fig. 26). Il colesterolo è in parte di origine plasmatica, in parte viene sintetizzato dentro le cellule surrenaliche dall'acetil-CoA. Una piccola quota del colesterolo presente nelle cellule è disponibile per una sintesi ormonale rapida indotta da uno stimolo acuto. Il pregnenolone si origina a livello dei mitocondri a partire dal colesterolo mediante l'azione degli enzimi 20,22-idrossilasi e 20,22-desmolasi. Tale tappa viene definita «limitante» nella sintesi degli steroidi surrenalici ed è il principale punto di controllo su cui agisce l'ACTH. Successivamente il pregnenolone viene idrossilato in posizione 17α nel reticolo endoplasmatico liscio, con produzione del 17α-OHpregnenolone da cui deriva il 17α-OHprogesterone per azione del complesso enzimatico 3β-OH-steroidodeidrogenasi e Δ_5-isomerasi.

Una via alternativa è rappresentata dalla trasformazione del pregnenolone a progesterone e quindi a 17α-OHprogesterone. Il 17α-OHprogesterone viene quindi idrossilato in posizione 21 dando luogo alla sintesi dell'11-desossicortisolo che, a sua volta, viene idrossilato nei mitocondri a cortisolo dall'11β-idrossilasi.

Altri ormoni secreti dalle zone fascicolata e reticolare sono il desossicorticosterone (DOC), il 18-OHdesossicorticosterone, il corticosterone e il 18-OHcorticosterone.

La sintesi degli androgeni surrenalici (deidroepiandrosterone o DHEA, Δ_4-androstenedione, 11β-OHandrostenedione) inizia dal pregnenolone e dal progesterone mediante la loro idrossilazione in posizione 17α (fig. 26). Tale reazione non può avvenire nella zona glomerulare poiché manca l'enzima specifico 17α-idrossilasi. Il 17α-OHpregnenolone viene trasformato nel DHEA, steroide a 19 atomi di carbonio, e nel derivato deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) mediante una 17,20-desmolasi e una solfochinasi che agisce sul carbonio in posizione 3. L'altro androgeno surrenalico, il Δ_4-androstenedione (o semplicemente androstenedione) deriva dal 17α-OHprogesterone mediante la 17,20-desmolasi e, in minore quantità, dal DHEA. L'androstenedione può essere trasformato in seguito a testosterone, ma la produzione surrenalica di tale ormone è limitata. Il DHEA, il DHEA-S e l'androstenedione hanno una attività androgenica moderata, che aumenta dopo la loro trasformazione periferica in testosterone e diidrotestosterone, che avviene molto rapidamente.

La secrezione degli estrogeni da parte del surrene è molto scarsa e rappresenta meno del 4% della quantità totale degli estrogeni circolanti.

Gli androgeni e gli estrogeni possono essere prodotti a livello del tessuto adiposo e muscolare, sia nell'uomo che nella donna, a partire da precursori di origine surrenalica. Nella donna in menopausa la sorgente principale di estrogeni è rappresentata dall'aromatizzazione dell'androstenedione in estrone, che avviene, per il 15% circa, nel tessuto adiposo e per il 30% nel tessuto muscolare. L'androstenedione è pure il precursore del testosterone prodotto in sede extrasurrenalica sia nell'uomo che nella donna. In quest'ultima esso rappresenta circa il 60% di tutto il testosterone circolante.

Digitized by Google

colesterolo → (20-22) → pregnenolone → (17α) → 17-OH-pregnenolone → (D) → DHEA → (S) → DHEA-S

pregnenolone → (3) → progesterone; 17-OH-pregnenolone → (3) → 17-OH-progesterone

progesterone → (21) → 11-deossicorticosterone (DOC); progesterone → (17α) → 17-OH-progesterone

11-deossicorticosterone (DOC) → (11β) → corticosterone → (18) → 18-OH-corticosterone → (18) → aldosterone

17-OH-progesterone → (21) → 11-deossicortisolo → (11β) → cortisolo ⇄ cortisone

17-OH-progesterone → (D) → androstenedione

Fig. 26. Vie biosintetiche dei principali steroidi surrenalici. D) 17,20-desmolasi; S) solfochinasi; 3) 5-isomerasi 3-OHsteroidodeidrogenasi; 11β) 11β-idrossilasi; 17α) 17α-idrossilasi; 18) 18-metilossidasi o corticosterone-metilossidasi (CMO); 21) 21-idrossilasi; 20-22) 20,22-idrossilasi-desmolasi.

La sintesi dell'aldosterone avviene nella zona glomerulare della corteccia surrenalica. La via principale inizia dal progesterone, che viene trasformato in desossicorticosterone (DOC) e quindi in corticosterone (fig. 26). Tutti questi composti sono in grado di dar luogo *in vitro* alla sintesi dell'aldosterone. Mentre in passato si riteneva che ciò avvenisse obbligatoriamente attraverso la trasformazione a 18-OHcorticosterone, studi più recenti sembrano non confermare questa ipotesi (v. anche sotto).

Regolazione della secrezione degli ormoni corticosurrenalici

Regolazione della secrezione del cortisolo e degli androgeni

La secrezione del cortisolo e degli androgeni a livello delle zone fascicolata e reticolare è regolata dall'ACTH ipofisario (v. anche: ACTH; IPOFISI), la cui produzione, a sua volta, dipende dall'ipotalamo mediante il CRF (fattore rilasciante la corticotropina) e dal S.N.C. mediante connessioni nervose.

L'azione dell'ACTH sulla corteccia surrenalica determina sia una rapida sintesi e liberazione degli ormoni steroidei (effetto acuto), sia un aumento della sintesi del DNA, dell'RNA e delle proteine con conseguenti iperplasia e ipertrofia delle cellule surrenaliche (effetto cronico). Una deficienza di ACTH determina una diminuzione della steroidogenesi, accompagnata da atrofia corticosurrenalica con riduzione del peso della ghiandola e del con-

Digitized by Google

tenuto di proteine e acidi nucleici. L'ACTH interagisce con i recettori di membrana attivando l'adenilciclasi con conseguente aumento dell'AMPc intracellulare e delle fosfoproteinchinasi cellulari. La conseguenza di tali processi è la trasformazione del colesterolo a pregnenolone, tappa limitante della sintesi degli ormoni steroidei. L'ACTH agisce anche aumentando il colesterolo libero intracellulare come conseguenza della stimolazione dell'attività della colesterolo-esterasi e dell'inibizione dell'enzima che controlla la sintesi degli esteri del colesterolo, stimolando inoltre la captazione di lipoproteine da parte delle cellule surrenaliche e incrementando il legame del colesterolo con il citocromo P-450.

La secrezione dell'ACTH avviene mediante una regolazione neuroendocrina che si effettua a 3 livelli: ritmo circadiano, risposta a stress, inibizione a *feedback* da parte degli ormoni surrenalici.

a) *Ritmo circadiano.* – La secrezione fisiologica dell'ACTH viene regolata da impulsi nervosi mediati dal CRF ipotalamico. Questo stimola l'ACTH in maniera pulsatile con una ritmicità circadiana caratterizzata da bassi valori serali e nelle prime ore del sonno, da un aumento verso la 6ª-8ª ora dopo l'addormentamento e da un picco al momento del risveglio. La secrezione si riduce quindi gradualmente durante il giorno manifestando dei picchi modesti in corrispondenza dei pasti. Tale ritmicità può, tuttavia, subire delle modifiche in rapporto a variazioni del ritmo sonno-veglia, dell'esposizione alla luce o dell'orario dei pasti.

b) *Stress.* – Stress psicofisici quali traumi, interventi chirurgici, digiuno, ipoglicemia, infezioni, ipertermia, esposizione al freddo, irradiazione con raggi X, ustioni, ipotensione, ipovolemia influenzano la ritmicità circadiana della secrezione dell'ACTH e quindi del cortisolo. Infatti, durante stress psicofisici, si ha un rapido aumento dell'ACTH e, se la condizione si protrae, viene abolito il ritmo circadiano. Tale risposta è mediata dal S.N.C. attraverso la liberazione del CRF ipotalamico e può essere ridotta dalla somministrazione preventiva di elevate dosi di steroidi. In presenza di uno stress di entità eccessiva si può verificare una mancata risposta corticosurrenalica con gravi conseguenze per l'organismo.

c) *Feedback dei glicocorticoidi.* – Il terzo principale meccanismo di regolazione della secrezione di ACTH è l'inibizione a *feedback* esercitata dal cortisolo sulla secrezione del CRF e dell'ACTH. Esiste una regolazione rapida della secrezione di ACTH dipendente dalla velocità di incremento dei livelli plasmatici dei glicocorticoidi più che dall'entità di tale aumento, e persistente per meno di 10 min. Dopo tale inibizione iniziale, la prolungata somministrazione di glicocorticoidi induce una soppressione dell'ACTH e del CRF dipendente sia dalla dose che dalla durata della somministrazione e che si accompagna ad atrofia delle zone fascicolata e reticolare della g. s. Quando l'asse ipotalamo-ipofisi è soppresso diviene incapace di rispondere ad altri stimoli, compreso lo stress. Il *feedback* tardivo si attua tramite l'interazione dei glicocorticoidi con recettori cellulari specifici, cui consegue un'inibizione della sintesi dell'RNA messaggero precursore del CRF e dell'ACTH. Si ritiene che il *feedback* negativo degli steroidi possa attuarsi tramite neurotrasmettitori. Infatti, nel ratto anestetizzato, il blocco della sintesi cerebrale di GABA (ac. gammaminobutirrico) mediante ac. mercaptopropionico impedisce la soppressione dell'ACTH indotta dal desametasone. Essendo noto che il GABA blocca la secrezione dell'ACTH, il *feedback* negativo steroideo potrebbe essere mediato, almeno in parte, dall'attivazione della glutammicodecarbossilasi, con conseguente aumento della sintesi del GABA e del tono GABAergico a livello del S.N.C.

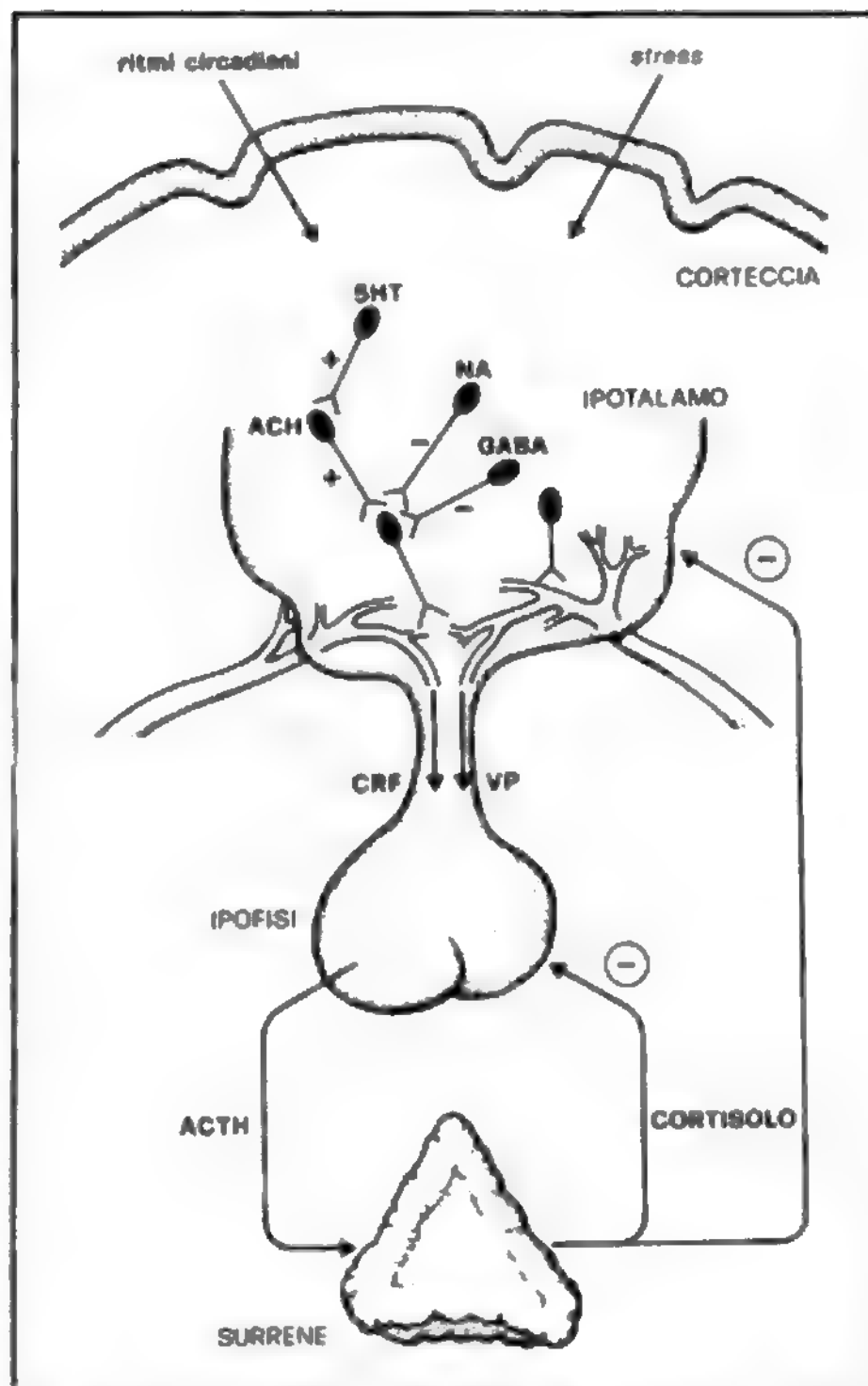



Fig. 27. Rappresentazione schematica dei meccanismi implicati nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. 5HT) 5-idrossitriptamina (serotonina); ACH) acetilcolina; NA) noradrenalina; GABA) acido gammaminobutirrico; CRF) ormone liberante la corticotropina; VP) vasopressina.

È stato dimostrato nell'animale da esperimento, ma la sua importanza non è ancora nota nell'uomo, che l'ACTH può inibire la sua stessa secrezione con un *feedback* che viene definito «ad ansa corta». Tale fenomeno potrebbe essere indotto a livello ipotalamico mediante la soppressione del CRF (*feedback* negativo breve) o direttamente sulle cellule ipofisarie ACTH-secernenti (*feedback* ultrabreve) . È stata inoltre avanzata l'ipotesi che il CRF possa inibire la sua ulteriore liberazione attraverso un *feedback* ultrabreve.

Numerosi fattori umorali sono in grado di controllare la liberazione di ACTH dall'ipofisi. La vasopressina stimola la liberazione di ACTH attraverso un meccanismo che non coinvolge il CRF, dato che è in grado di aumentare la secrezione di ACTH anche nel corso di una stimolazione massimale esercitata dal CRF. L'ossitocina sembra potenziare *in vitro* l'effetto del CRF. Altri fattori umorali che influenzano la secrezione di ACTH sono le catecolamine, l'angiotensina e il VIP (peptide vasoattivo intestinale). Una menzione particolare merita la serotoni-

Digitized by Google

na che, agendo sulle fibre colinergiche in contatto con i neuroni che producono CRF, è in grado di stimolare la sintesi dell'ACTH (fig. 27).

La produzione di androgeni surrenalici è regolata dall'ACTH. Pertanto, sia il DHEA che l'androstenedione presentano un ritmo circadiano sincrono a quello dell'ACTH e del cortisolo, mentre il DHEA-S non presenta un ritmo circadiano a causa del prolungato metabolismo cui va incontro. Il rapporto esistente tra ACTH e androgeni surrenalici spiega come la somministrazione di glicocorticoidi, riducendo i livelli di ACTH, possa inibirne un'eccessiva secrezione.

Regolazione della secrezione dell'aldosterone

La secrezione dell'aldosterone viene regolata principalmente dal sistema renina-angiotensina (v. anche: IUXTAGLOMERULARE APPARATO; RENINA; RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE SISTEMA). La renina è un enzima sintetizzato dalle cellule iuxtaglomerulari del rene che agisce su di un substrato costituito da una α_2-globulina (angiotensinogeno) dando luogo alla formazione di un decapeptide (angiotensina I). L'angiotensina I viene attivata nel sangue e nei tessuti da un enzima convertente che forma l'octapeptide angiotensina II. Questa, come anche l'angiotensina III, che deriva dall'angiotensina II dopo rimozione dell'ac. aspartico NH_2-terminale, stimola la sintesi dell'aldosterone e contemporaneamente aumenta le resistenze arteriose periferiche determinando un aumento della pressione arteriosa. La trasformazione dell'angiotensina I in angiotensina II avviene in gran parte durante il primo passaggio della sostanza attraverso il polmone. L'angiotensina II viene rapidamente inattivata nei tessuti e nel plasma a opera di peptidasi. Le angiotensine II e III agiscono sulle cellule della zona glomerulare del surrene legandosi a recettori di membrana con conseguente potenziamento dell'attività della 20,22-desmolasi e dell'enzima che trasforma il corticosterone in aldosterone.

Non sono ancora completamente noti i meccanismi che regolano la secrezione di renina. Si ritiene che le cellule iuxtaglomerulari del rene si comportino come barocettori in grado di risentire di variazioni del gradiente pressorio esistente tra il lume arteriolare e l'interstizio del rene. Anche la concentrazione di sodio nel fluido dei tubuli renali in corrispondenza della *macula densa* e la stimolazione delle fibre nervose simpatiche del rene possono influenzare la sintesi della renina. Lo stimolo β-adrenergico sembra provocare la liberazione di renina dal momento che farmaci β-bloccanti sono in grado di inibirla. Il potassio è in grado di inibire la secrezione di renina, mentre una deplezione dell'elettrolita ne incrementa la sintesi. Le prostaglandine, infine, mediano anch'esse la liberazione di renina. Infatti l'indometacina, che inibisce la loro sintesi, blocca la liberazione di renina in risposta a variazioni pressorie, alla restrizione di sodio e all'ortostatismo.

Le variazioni della concentrazione sierica degli elettroliti possono influenzare direttamente la produzione di aldosterone, senza la mediazione del sistema renina-angiotensina. Un carico di potassio, infatti, incrementa la secrezione di aldosterone mentre la sua carenza ne inibisce la produzione pur in presenza di una deplezione sodica. L'iposodiemia, d'altro canto, incrementa la secrezione di aldosterone anche se non rappresenta un fattore principale della sua regolazione. Le variazioni della volemia che accompagnano gli stati di ipo- o ipersodiemia rappresentano i meccanismi principali di regolazione. Infatti negli stati di disidratazione ipertonica, in cui si ha ipovolemia in associazione a ipernatriemia, si osserva un aumento dei livelli di aldosterone.

L'influenza dell'ACTH e dei peptidi a esso correlati (β-lipotropina, α-MSH) sulla secrezione di aldosterone è scarsa, anche se essi esercitano, probabilmente, una funzione di regolazione. In realtà si può osservare come, dopo ipofisectomia, non si abbia atrofia della zona glomerulare del surrene, ma solo delle zone fascicolata e reticolare.

Gli stimoli nervosi non sembrano essere essenziali nella regolazione della secrezione di aldosterone, dato che, dopo autotrapianto eterotopico, le g. s. continuano a rispondere normalmente pur essendo denervate. I mediatori nervosi esercitano, tuttavia, un'influenza indiretta. La dopamina, ad es., può sopprimere la secrezione di aldosterone e questa azione è condivisa dal dopaminoagonista bromocriptina, mentre la metoclopramide ha un'azione di stimolo. Anche la serotonina stimola la secrezione di aldosterone, mentre il suo antagonista ciproeptadina è in grado di ridurne le concentrazioni in pazienti con iperaldosteronismo idiopatico.

Trasporto in circolo degli ormoni corticosurrenalici

Il cortisolo e gli androgeni surrenalici circolano in gran parte legati alle proteine plasmatiche. L'emivita plasmatica del cortisolo è di circa 70-90 min. Il legame con le proteine avviene dopo che gli ormoni sono entrati in circolo. Mentre il cortisolo si lega principalmente alla CBG (*Corticosteroid Binding Globulin*) e, in minore quantità, all'albumina, gli androgeni si legano soprattutto all'albumina. Dal momento che la forma attiva di tali ormoni è quella libera, il ruolo del legame con le proteine plasmatiche è quello di costituire una riserva di ormone circolante, riducendo le marcate oscillazioni della forma libera e prevenendo l'estrazione da parte del fegato. Il cortisolo libero costituisce circa il 10% del cortisolo totale circolante, mentre la quota legata alla CBG rappresenta il 75%, essendo la quota restante legata all'albumina. La CBG è una proteina del p. m. di 50.000 dalton, prodotta dal fegato e dotata di elevata affinità per il cortisolo. La sua capacità legante il cortisolo è di circa 25 μg/dl; qualora il cortisolo totale plasmatico aumenti al di sopra di questo livello, la frazione libera potrà superare il valore normale del 10%. Nell'ultimo periodo di gravidanza il progesterone può competere con il cortisolo per il legame con la CBG, mentre altri ormoni steroidei naturali non si legano in modo significativo a tale proteina. Degli steroidi sintetici solo il prednisolone dimostra affinità di legame con la CBG. La CBG aumenta in varie situazioni quali gravidanza, uso di contraccettivi orali contenenti estrogeni, ipertiroidismo, diabete e in alcuni disordini ematologici, mentre si trova ridotta nei rari casi di carenza familiare della proteina, nell'ipotiroidismo e negli stati di ipoprotidemia, come in presenza di gravi epatopatie e nella sindrome nefrosica. Sebbene l'albumina abbia una notevole capacità di legare il cortisolo, l'affinità di legame è bassa e interessa solo il 15% dell'ormone. Tale percentuale aumenta qualora la quantità totale di cortisolo plasmatico superi la capacità di legame della CBG.

L'androstenedione, il DHEA e il DHEA-S circolano tutti legati all'albumina.

L'aldosterone è presente in circolo per il 30-40% in forma libera, mentre il resto è legato in modo labile alla CBG.

Catabolismo degli steroidi surrenalici

Gli ormoni surrenalici vengono metabolizzati e inattivati dall'organismo, resi solubili in acqua ed eliminati per via renale. Soltanto l'1% del *cortisolo* viene escreto immodificato nelle urine, mentre il 99% viene sottoposto, a livello epatico, a riduzione del doppio legame tra il carbonio 4 e il carbonio 5 dell'anello A con formazione del diidrocortisolo, che viene quindi convertito a tetraidrocortisolo per mezzo di una 3-OHsteroidodeidrogenasi. Una parte del cortisolo viene anche trasformata a tetraidrocortisone mediante gli enzimi suddetti. Sia il cortisolo che il cortisone possono essere metabolizzati a cortolo e cortolone, mentre il cortisolo può pure essere trasformato in β-idrossicortisolo, che è solubile in acqua e viene

6-OH-cortisolo

cortisolo

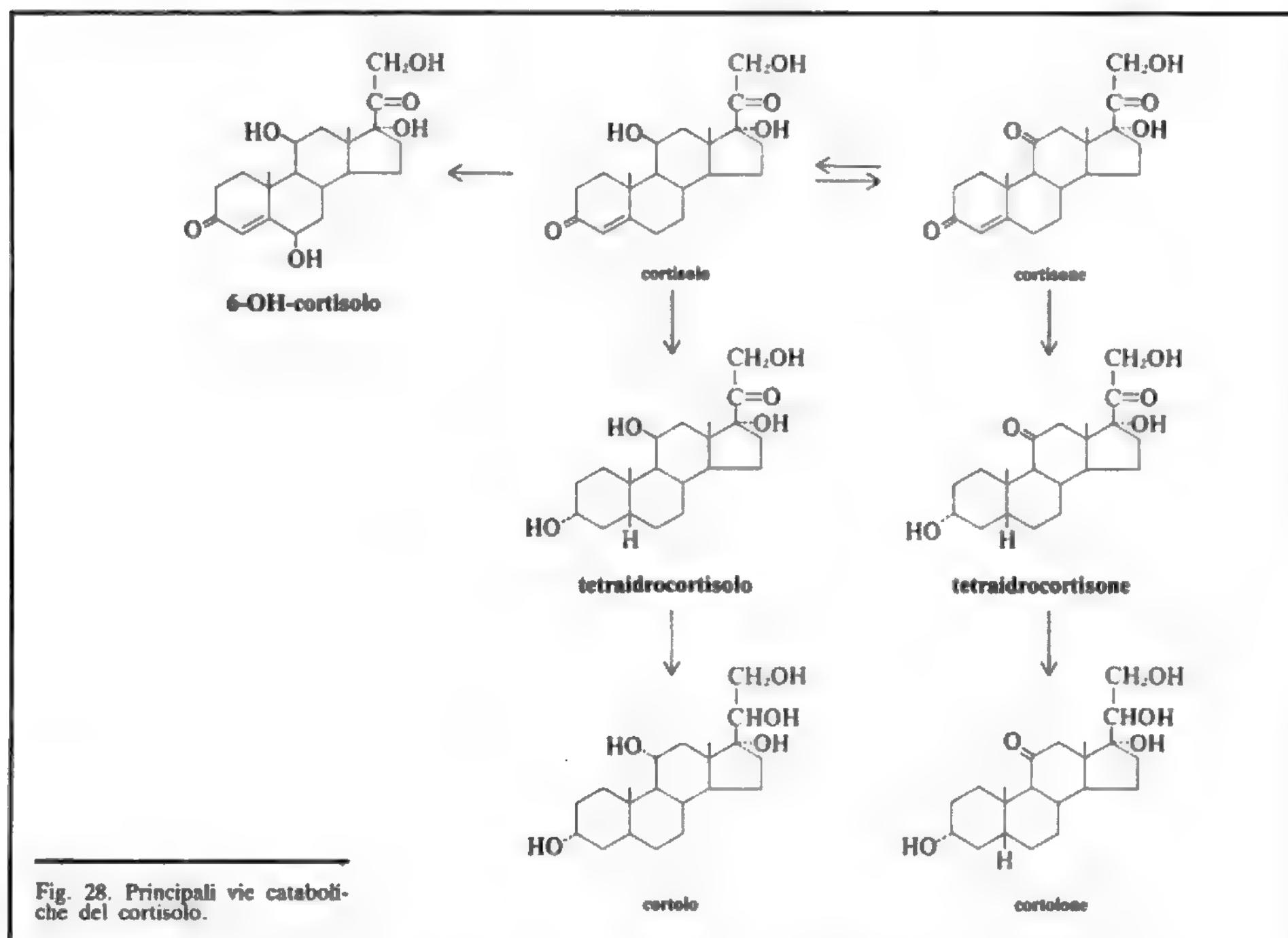
cortisone

tetraidrocortisolo

tetraidrocortisone

cortolo

cortolone

Fig. 28. Principali vie cataboliche del cortisolo.

escreto immodificato nelle urine (fig. 28). Circa il 95% dei metaboliti del cortisolo e del cortisone viene coniugato in sede epatica con ac. glicuronico o solforico prima di essere escreto con le urine. Diversi fattori possono influenzare il metabolismo del cortisolo. Esso è ridotto nei bambini, nei vecchi, nelle epatopatie, nell'ipotiroidismo, nel digiuno, nell'anoressia nervosa e nella gravidanza, caratterizzata da aumento dei livelli di CBG. Nel neonato, in gravidanza, durante terapie estrogeniche o in presenza di gravi epatopatie, aumenta la produzione di 6β-OHcortisolo. Farmaci capaci di indurre enzimi microsomali epatici, quali barbiturici, fenitoina, aminoglutetimide e rifampicina, potenziano tutti il metabolismo del cortisolo attraverso questa via. In condizioni fisiologiche ciò assume scarso rilievo, poiché non vengono modificati né la secrezione né i livelli plasmatici né l'emivita del cortisolo, anche se viene ridotta l'escrezione renale di metaboliti identificati come 17-OHcorticosteroidi. Tali farmaci, invece, possono divenire di importanza rilevante in presenza di terapia steroidea poiché determinano modificazioni delle concentrazioni plasmatiche di questi ormoni a causa dell'aumento della loro clearance.

Il catabolismo degli *androgeni surrenalici*, composti dotati di debole azione androgenica, può portare sia alla produzione di derivati più potenti come il testosterone e il diidrotestosterone che alla loro degradazione e inattivazione. Il DHEA è rapidamente convertito nelle g. s. in DHEA-S che è l'androgeno surrenalico prodotto in maggiore quantità. Tale reazione può avvenire anche a livello epatico e renale. Il DHEA può essere anche convertito ad androstenedione che a sua volta, può essere trasformato in testosterone o in etiocolanone e androsterone. Dal testosterone deriva l'androstenediolo (fig. 29). Il testosterone è trasformato nei tessuti a esso sensibili in diidrotestosterone e in androstenediolo mediante una 5α- e una 3α-reduttasi. Questi metaboliti sono escreti nelle urine come solfo- e glicuronoconiugati. Il DHEA-S può essere escreto senza ulteriori modificazioni o come Δ_5-androstenediolo che è un derivato 7α- e 16α-idrossilato.

Per quanto riguarda, infine, l'*aldosterone* solo circa lo 0,2% dell'ormone prodotto viene escreto immodificato nelle urine. La maggior parte dell'ormone viene, invece, coniugata con ac. glicuronico a livello epatico o renale ed eliminata dall'organismo. È stato dimostrato che la glicuronoconiugazione può avvenire nel rene a livello del carbonio in posizione 18 con formazione di aldosterone-18-glicuronide (fig. 30), che appare nelle urine ed è resistente all'azione delle glicuronidasi, venendo idrolizzato soltanto a pH 1 (coniugato acidolabile). Il 40% dell'ormone viene, invece, coniugato in sede epatica a livello del carbonio in posizione 3 dopo riduzione dell'anello A con 4 atomi di idrogeno e formazione di tetraidroaldosterone-3-glicuronide.

Meccanismo d'azione dei corticosteroidi

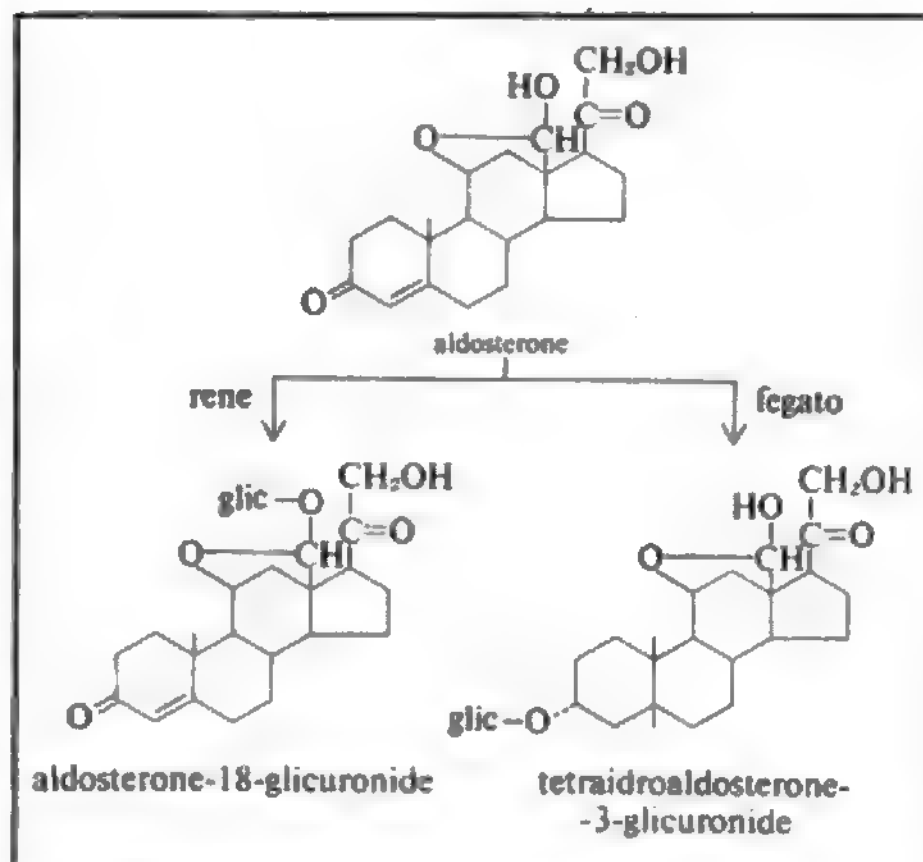
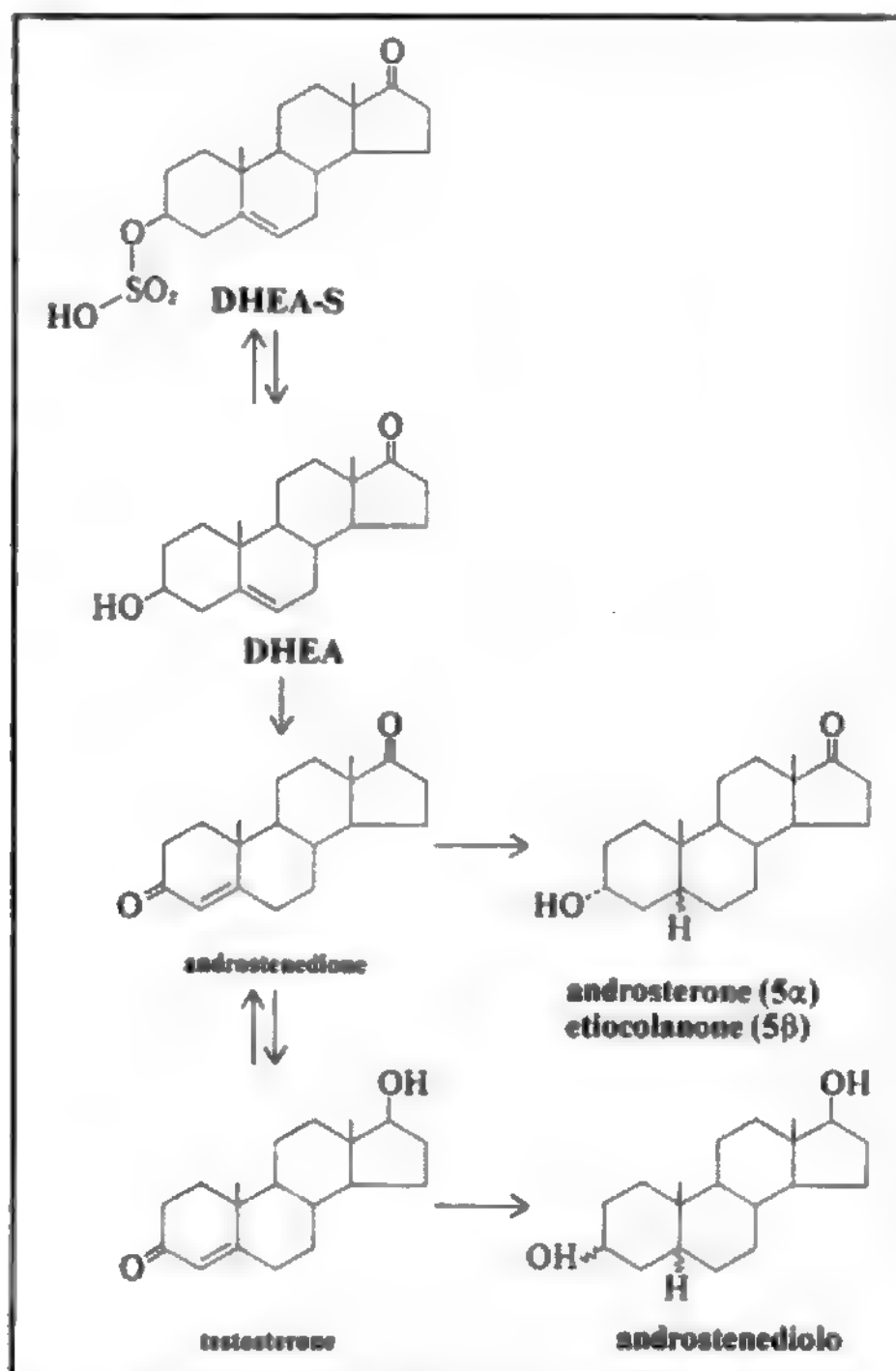
L'azione dei corticosteroidi si esercita sui tessuti bersaglio mediante un legame con specifici recettori citoplasmatici di natura proteica presenti in tutte le cellule. Una volta formatosi, il complesso ormone-recettore penetra nel nu-

Digitized by Google

cleo delle cellule e interagisce con specifici recettori determinando l'espressione di alcuni geni specifici con sintesi di RNA messaggero. Sebbene la struttura dei recettori nucleari sia comune a molti tipi di tessuti, le proteine sintetizzate sono diverse da un tessuto all'altro, essendo espressione dell'attivazione di geni diversi. Gli ormoni steroidei sintetici sono più attivi di quelli naturali a motivo di una maggiore affinità per i recettori cellulari citoplasmatici, alla quale conseguono un rallentamento della clearance plasmatica e un prolungamento dell'esposizione dei tessuti alla loro azione.

Altri effetti dei corticosteroidi non possono essere spiegati con questi meccanismi. Ne è un esempio l'azione inibente rapida svolta sulla secrezione dell'ACTH da parte dei glicocorticoidi che non può essere prodotta attraverso l'induzione della sintesi di RNA messaggero e proteine, che richiederebbe un tempo maggiore, bensì, probabilmente, tramite un'interazione diretta con la membrana cellulare.

Effetti biologici dei glicocorticoidi

Si definiscono *glicocorticoidi* quegli steroidi corticosurrenalici che agiscono predominantemente sul metabolismo intermedio, in contrapposizione ai mineralcorticoidi che hanno effetti principalmente sul metabolismo idroelettrolitico. Va tuttavia rilevato come tale distinzione debba considerarsi artificiosa in quanto gli ormoni ritenuti ad attività glicocorticoide hanno anche una certa azione mineralcorticoide e viceversa. Il principale glicocorticoide prodotto dall'organismo è il cortisolo.

I glicocorticoidi hanno, in generale, un effetto catabolico, inibendo la sintesi di DNA e, in molti tessuti, anche di RNA e proteine, mentre accelerano il catabolismo proteico fornendo substrati per il metabolismo intermedio. Ciò non si verifica a livello epatico dove essi, al contrario, stimolano la sintesi di RNA e di proteine, con il principale scopo di produrre enzimi per la neoglicogenesi e la glicogenosintesi.

Metabolismo epatico del glicoso

I glicocorticoidi stimolano la gliconeogenesi epatica mediante attivazione degli enzimi fosfoenolpiruvatochinasi e glicoso-6-fosfatasi. Essi svolgono, inoltre, un'azione permissiva nei confronti di altri ormoni neoglicogenetici agenti sul fegato, quali il glucagone (la cui liberazione viene stimolata dall'aumento dei livelli degli aminoacidi circolanti indotto dai glicocorticoidi) e le catecolamine. I glicocorticoidi inducono dismissione di substrati dai tessuti periferici, specie dai muscoli, in cui, oltre ad aumentare la liberazione di ac. lattico, determinano anche una riduzione della captazione degli aminoacidi e della sintesi proteica. Essi inducono liberazione di glicerolo e acidi grassi dai tessuti mediante attivazione della lipolisi mentre aumentano il glicogeno epatico inibendone la scissione e agendo sull'enzima glicogenosintetasi.

I glicocorticoidi inibiscono la captazione del glicoso da parte del tessuto muscolare e adiposo, svolgendo, quindi, un'azione antinsulinica che rende conto dello stato di insulinoresistenza osservabile nell'ipercortisolismo. Durante il digiuno, pertanto, essi contribuiscono al mantenimento dei livelli glicemici basali incrementando la neoglicogenesi simultaneamente alla liberazione di substrati dai tessuti periferici. Ciò spiega l'ipoglicemia osservabile nella carenza di glicocorticoidi.

Nel tessuto adiposo, i glicocorticoidi inducono la lipolisi con liberazione di glicerolo e acidi grassi. Ciò è conse-

aldosterone; rene; fegato; aldosterone-18-glicuronide; tetraidroaldosterone-3-glicuronide

Fig. 30. Principali metaboliti dell'aldosterone.

DHEA-S; DHEA; androstenedione; androsterone (5α) etiocolanone (5β); testosterone; androstenediolo

Fig. 29. Principali vie cataboliche degli androgeni surrenalici (le linee ondulate indicano la possibilità di un orientamento α o β degli atomi di idrogeno).

Digitized by Google

guenza sia di un'azione diretta dei glicocorticoidi che del potenziamento da essi indotto dell'effetto lipolitico di altri ormoni. Nonostante questa azione lipolitica, un loro eccesso determina un accumulo di tessuto adiposo prevalentemente a livello del tronco, verosimilmente come conseguenza dell'aumento dell'appetito e della stimolazione della liberazione di insulina da essi indotta.

Gli effetti dei glicocorticoidi sul tessuto muscolare sono di tipo catabolico, inibendo la captazione e l'utilizzazione del glicoso, riducendo la sintesi proteica e aumentando la liberazione degli aminoacidi.

Effetti dei glicocorticoidi su altri tessuti

1. *Tessuto connettivo.* – L'eccesso di glicocorticoidi inibisce l'attività dei fibroblasti con conseguente riduzione del collagene, assottigliamento della cute, aumento della fragilità dei capillari con comparsa di ecchimosi, ritardo nella guarigione delle ferite e formazione di *striae rubrae*.

2. *Tessuto osseo.* – Poco si conosce degli effetti dei glicocorticoidi in concentrazioni fisiologiche sul metabolismo dell'osso. Quando sono in eccesso, invece, essi determinano un'inibizione della formazione del tessuto osseo secondaria alla riduzione della proliferazione cellulare e della sintesi di collagene, proteine e ac. ialuronico. Sono inoltre in grado di produrre riassorbimento di tale tessuto attivando gli osteoclasti con conseguente osteolisi e aumento dell'escrezione urinaria di idrossiprolina. A queste azioni contribuisce anche l'aumento dell'attività del paratormone.

I glicocorticoidi riducono l'assorbimento intestinale di calcio e aumentano l'escrezione urinaria di calcio e di fosforo con conseguente ipercalciuria e iperfosfaturia. A seguito della riduzione così determinata dei livelli calcemici viene indotto un aumento della secrezione di paratormone con conseguente riassorbimento della componente minerale dell'osso, che, insieme alla riduzione dell'osteogenesi, è responsabile della notevole perdita ossea prodotta da un eccesso di ormoni corticosurrenalici.

Effetti sulla crescita

I glicocorticoidi stimolano nel feto la crescita e la differenziazione di molti tessuti interagendo con altri fattori in grado di produrre accrescimento. Esempi di tali effetti sono rappresentati dalla produzione del tensioattivo nel polmone fetale e dall'induzione di enzimi epatici e gastrointestinali.

Se presenti in eccesso nel bambino, tuttavia, essi inibiscono la crescita, verosimilmente come conseguenza della loro azione diretta sul tessuto osseo nonché della loro capacità di inibire la secrezione dell'ormone somatotropo e delle somatomedine.

Effetti dei glicocorticoidi sulle cellule del sangue e sull'immunità

1. *Globuli rossi.* – Su tali cellule i glicocorticoidi sembrano avere uno scarso effetto. La poliglobulia presente nel Cushing e l'anemia dell'Addison sarebbero, infatti, conseguenza, rispettivamente, di un eccesso o di un difetto di ormoni ad azione androgena.

2. *Leucociti.* – I glicocorticoidi influenzano la motilità e la funzionalità dei leucociti polimorfonucleati. Come conseguenza si verifica un aumento dei neutrofili circolanti dovuto ad aumento della liberazione di tali cellule dal midollo osseo, a riduzione del cosiddetto «*pool* marginato», costituito da cellule adese alle pareti dei vasi sanguigni, e ad aumento dell'emivita dei leucociti in rapporto alla riduzione della loro migrazione extravasale nei focolai di flogosi.

Nel sangue essi determinano, oltre alla leucocitosi neutrofila, una riduzione dei linfociti, dei monociti e degli eosinofili. La riduzione del numero dei linfociti dipende da un'inibizione delle cellule timodipendenti (linfociti T) e si associa a depressione della loro attività e dell'anticorpopoiesi. In dosi farmacologiche i glicocorticoidi determinano riduzione di volume degli organi linfopoietici in generale e dei linfonodi in particolare.

L'inibizione della migrazione extravasale delle cellule ematiche nei focolai di flogosi indotta dai glicocorticoidi riduce i segni clinici dell'infiammazione aumentando, però, nel contempo la suscettibilità alle infezioni.

Effetti sul sistema cardiovascolare

I glicocorticoidi aumentano la gettata cardiaca e il tono vascolare periferico, potenziando l'effetto delle catecolamine nei cui confronti svolgono un'azione permissiva.

Effetti sulla funzione renale

I glicocorticoidi influenzano il bilancio idroelettrolitico determinando un aumento della filtrazione glomerulare e della clearance dell'acqua libera (acqua eliminata in eccesso rispetto a quella necessaria per produrre urine isosmotiche con il plasma) con conseguente capacità di rispondere con un'adeguata diuresi a un carico idrico. L'effetto mineralcorticoide presente, in misura maggiore o minore, in tutti i glicocorticoidi naturali determina, però, anche ritenzione di acqua e sodio, ipokaliemia e ipertensione, che si verificano nelle condizioni di ipercorticosurrenalismo.

Effetti sul sistema nervoso centrale

Sebbene gli effetti sul S.N.C. di dosi fisiologiche di glicocorticoidi siano poco conosciuti, è ben noto come un loro eccesso e difetto possa produrre gravi alterazioni.

Qualora presenti in eccesso, infatti, essi possono provocare euforia e altre anomalie psicologiche e comportamentali, quali irritabilità, labilità emotiva, depressione, psicosi, compromissione della memoria e della capacità di concentrazione. A ciò si accompagnano spesso insonnia, stimolazione dell'appetito e riduzione della *libido*. I pazienti con insufficienza corticosurrenalica, d'altro canto, presentano spesso apatia, irritabilità, manifestazioni depressive e riduzione dell'appetito.

Effetti su altri ormoni e ghiandole endocrine

1. *Tiroide.* – In presenza di un eccesso di glicocorticoidi si osserva riduzione del T_4 totale con normalità dei livelli del T_4 libero a motivo della riduzione in circolo delle proteine leganti tale ormone. La riduzione del T_3, sia totale che libero, dipende, invece, da una riduzione della conversione del T_4 a T_3 indotta dai glicocorticoidi.

2. *Gonadi.* – Un eccesso di glicocorticoidi riduce in entrambi i sessi la secrezione di ormoni gonadici e la risposta delle gonadotropine alla stimolazione con LH-RH (ormone liberante le gonadotropine). Le conseguenze nel sesso femminile sono rappresentate da amenorrea e anovulazione.

Effetti biologici dei mineralcorticoidi

Il principale mineralcorticoide presente nell'organismo è l'aldosterone, i cui effetti concernono il mantenimento del volume dei liquidi extracellulari e il metabolismo del potassio. La regolazione dei fluidi corporei viene operata dall'aldosterone attraverso un'azione diretta sul riassorbimento renale del sodio. L'effetto biologico dell'aldosterone si svolge a livello del tubulo contorto distale, dove è in grado di ridurre l'escrezione tubulare del sodio aumentando quella del potassio. Infatti, in seguito al riassorbimento attivo di ioni sodio determinato dall'ormone, si crea all'interno del lume tubulare una negatività elettrica che richiama ioni positivi. Tali ioni sono rappresentati principalmente dal potassio, che viene spinto dall'interno delle cellule verso il lume del tubulo dai gradienti sia elettrico che di concentrazione. Gli idrogenioni, al contrario, sono più concentrati nel lume tubulare che non nelle cellule per cui, pur in presenza di un gradiente elettrico favorevole vengono eliminati in misura inferiore. Gli stessi fenomeni si verificano a livello delle ghiandole salivari, sudoripare e del tratto gastrointestinale.

Effetti biologici degli androgeni surrenalici

Gli androgeni surrenalici hanno scarsa attività biologica di per sé, manifestandosi il loro effetto androgeno solo dopo la loro conversione periferica in testosterone e diidrotestosterone.

Il DHEA e il DHEA-S vengono convertiti in periferia in androstenedione (fig. 29) che è il precursore degli androgeni attivi.

Gli androgeni surrenalici rivestono un ruolo profondamente diverso nei due sessi. Infatti, nei maschi la trasformazione dell'androstenedione in testosterone contribuisce per il 5% soltanto alla quota del testosterone totale circolante nell'età adulta, ed esercita quindi un effetto del tutto trascurabile. In età prepubere, invece, può determinare la comparsa precoce dei caratteri sessuali secondari. Nel sesso femminile, d'altro canto, pur essendo limitata in valore assoluto la quantità di androgeni secreta dal surrene, essa assume, in termini percentuali, importanza molto maggiore. Nella fase follicolare, infatti, è di derivazione surrenalica circa il 50% del testosterone circolante, mentre a metà ciclo, in coincidenza con l'aumento della produzione degli androgeni ovarici, tale percentuale scende al 40% circa.

FISIOPATOLOGIA

Insufficienza corticosurrenalica

L'insufficiente secrezione di ormoni corticosurrenalici può dipendere da cause inerenti al surrene (*iposurrenalismo primario*) o da deficiente produzione ipofisaria di ACTH (*iposurrenalismo secondario*).

Nell'80% dei casi l'insufficienza corticosurrenalica primaria (*morbo di Addison*) è idiopatica, verosimilmente in rapporto al manifestarsi di fenomeni autoimmuni. Le g. s., in questi casi, mostrano atrofia della corticale, che appare infiltrata da cellule mononucleate (v. ADDISON, MORBO DI).

Nei pazienti con morbo di Addison idiopatico si riscontra frequentemente la presenza di anticorpi diretti sia contro il tessuto surrenalico (nel 60% circa dei casi) che contro altre ghiandole endocrine, quali tiroide (nel 45% dei casi), paratiroidi e pancreas, oltre che contro le cellule parietali gastriche e contro il fattore intrinseco di Castle. Si trovano a volte associati al morbo di Addison quadri di insufficienza ovarica (nel 25% circa delle femmine con la malattia) o di insufficienza testicolare (nel 5% circa dei maschi).

Il 16% circa dei pazienti addisoniani presenta, inoltre, malattie tiroidee clinicamente manifeste come la tiroidite di Hashimoto oppure condizioni di iper- o di ipotiroidismo. Interessante è l'associazione, a volte osservata, del morbo di Addison con altre malattie a carattere autoimmune, come il diabete mellito insulinodipendente, l'ipoparatiroidismo, l'anemia perniciosa e la vitiligine.

Sebbene la forma idiopatica sia la causa più frequente di insufficienza corticosurrenalica primaria, altri stati morbosi possono compromettere la funzionalità dei surreni. Tra questi si possono citare, in ordine di frequenza, l'infezione tubercolare, caratterizzata dalla presenza di necrosi caseosa e di calcificazioni che interessano sia la corticale che la midollare del surrene, la necrosi emorragica dei surreni, le metastasi tumorali, le infezioni fungine, il mieloma, l'amiloidosi, la sarcoidosi, l'emocromatosi, la radioterapia, farmaci citotossici come l'*o,p'*-DDD (mitotano, Lysodren®) o inibitori enzimatici come il metirapone (Metopiron®) o l'aminoglutetimide (Orimeten®).

L'*insufficienza corticosurrenalica secondaria* è dovuta, al contrario, a deficit di secrezione dell'ACTH ipofisario. Ciò può dipendere da cause ipofisarie o ipotalamiche, le principali delle quali sono i tumori primitivi (adenomi, craniofaringiomi) o metastatici. Cause meno frequenti sono rappresentate dalla sindrome di Sheehan (necrosi ipofisaria *post partum*), da processi infiltrativi del tipo della sarcoidosi, dell'emocromatosi o dell'istiocitosi X, da traumi cranici, da interventi chirurgici, dalla terapia radiante, da infezioni (tubercolari, luetiche, micotiche) o da forme idiopatiche. Anche una terapia steroidea protratta, inducendo soppressione della secrezione di ACTH, può provocare un iposurrenalismo secondario al momento della sua sospensione.

Le conseguenze della ridotta produzione di ACTH sono rappresentate da insufficiente produzione surrenalica di cortisolo e di androgeni mentre non viene modificata quella dell'aldosterone.

Nelle fasi iniziali della malattia resta conservata la secrezione basale sia di ACTH che di cortisolo, mentre è insufficiente la risposta di tali ormoni in corso di stress. Nelle fasi più avanzate si ha, invece, una grave atrofia delle zone fascicolata e reticolare del corticosurrene, con insufficiente produzione di glicocorticoidi, anche in condizioni basali, e ridotta sensibilità della ghiandola all'ACTH.

Sul *piano clinico* l'insufficienza corticosurrenalica primaria si instaura in modo graduale nell'85-90% dei casi e in modo acuto nei restanti.

Qualora si instauri gradualmente, le fasi iniziali della malattia sono caratterizzate esclusivamente da una riduzione della riserva ormonale surrenalica. Pertanto, mentre la produzione basale dei glicocorticoidi è normale, manca la risposta secretoria in corso di stress, con possibile comparsa di una crisi surrenalica acuta. Quando la distruzione del tessuto surrenalico interessa più del 90% di entrambe le ghiandole si ha insufficiente secrezione sia di glico- che di mineralcorticoidi anche in condizioni basali, con conseguente comparsa del quadro clinico dell'insufficienza corticosurrenalica cronica.

Quando un processo emorragico distrugge entrambe le ghiandole in modo improvviso si determina un'*insufficienza surrenalica acuta*, come, ad es., nel caso della sindrome di Waterhouse-Friderichsen.

Sia che l'iposurrenalismo si instauri gradualmente, sia che s'instauri in modo rapido, alla caduta dei livelli circolanti degli ormoni corticosurrenalici fa seguito l'aumento dei valori di ACTH e di β-lipotropina, conseguente alla riduzione del *feedback* negativo normalmente esercitato dai glicocorticoidi. Ciò determina iperpigmentazione cutanea, ovviamente più evidente nella forma cronica della malattia.

L'iperpigmentazione si verifica sia a livello della cute che delle mucose. La cute viene maggiormente interessata a livello delle zone fotoesposte, di quelle sottoposte ad attrito (gomiti, ginocchia, zone di contatto con cinture o elastici), in corrispondenza delle areole mammarie, dei capezzoli, di cicatrici recenti, dei solchi palmari e del letto ungueale. Anche le mucose vengono interessate a livello della bocca, delle gengive, delle regioni perianale e perivaginale.

All'iperpigmentazione si associano altri sintomi, quali grave astenia e malessere generalizzato, anoressia, perdita di peso, nausea, vomito e diarrea. Talora i sintomi gastroenterici sono predominanti, simulando un quadro addominale acuto di tipo chirurgico.

In circa il 90% dei casi è presente ipotensione arteriosa sia in clino- che in ortostatismo, a volte associata alla comparsa di episodi lipotimici. Tale sintomo è particolarmente frequente nell'insufficienza corticosurrenalica primaria, per l'assenza concomitante sia di glico- che di mineralcorticoidi.

Nell'insufficienza corticosurrenalica secondaria, a differenza di quella primaria, è conservata la secrezione di aldosterone. Per tale motivo questi pazienti solitamente

presentano in misura meno evidente la disidratazione, l'iponatriemia, l'iperkaliemia e l'acidosi caratteristiche delle forme primarie. La mancanza di ACTH giustifica l'assenza di iperpigmentazione.

Sia nell'insufficienza corticosurrenalica primaria che in quella secondaria sono frequenti le manifestazioni ipoglicemiche, spesso scatenate dal digiuno, dalla febbre, dalle infezioni o dal vomito e dovute all'incapacità dell'organismo di mobilizzare substrati lipidici e glicidici.

Nelle donne in età fertile è comune l'amenorrea, in rapporto sia alla perdita di peso, che, a volte, alla malattia di base e a una insufficienza ovarica primaria. La riduzione della secrezione degli androgeni surrenalici può determinare perdita dei peli pubici e ascellari.

Il quadro clinico dell'insufficienza corticosurrenalica primaria acuta, che può insorgere nel corso di un Addison cronico in seguito a stress, infezioni, traumi o interventi chirurgici, è caratterizzato da anoressia, nausea, vomito, disidratazione marcata, ipotensione grave fino allo shock ipovolemico, dolori addominali e obnubilamento del sensorio. In rapporto alla presenza di infezioni si può osservare ipertermia. L'iperpigmentazione cutanea, presente nei casi cronici, è assente nei casi acuti *ab initio*.

I sintomi principali dell'insufficienza corticosurrenalica secondaria sono rappresentati dall'astenia, dalla letargia, dalla facile affaticabilità, dall'anoressia, a volte accompagnata da nausea e vomito, e dall'ipoglicemia. Anche in questa forma possono talora manifestarsi delle crisi acute caratterizzate da grave ipotensione e shock. È generalmente presente anche un'anemia normocromica normocitica, con neutropenia, linfocitosi ed eosinofilia.

Dal punto di vista laboratoristico, è suggestiva di insufficienza corticosurrenalica la presenza di iposodiemia con iperpotassiemia, di ipoglicemia e di anemia normocromica normocitica con neutropenia, eosinofilia, e linfocitosi relativa. Alla disidratazione si associa spesso iperazotemia di origine prerenale. Frequentemente presenti sono anche una lieve acidosi e un'ipercalcemia. In rapporto alle alterazioni elettrolitiche sono le alterazioni elettrocardiografiche, rappresentate da riduzione dei voltaggi con alterazioni aspecifiche del tratto ST e dell'onda T.

Per quanto riguarda la *diagnosi* di insufficienza corticosurrenalica, la tappa essenziale consiste nel sospettare tale eventualità non solo nei casi più ovvi (pazienti con recente sospensione di una prolungata terapia corticosteroidea), ma in ogni soggetto che si presenti con collasso cardiocircolatorio, ipoglicemia, calo ponderale o vomito, specie nel caso in cui l'aggravamento delle condizioni generali abbia fatto seguito a un episodio infettivo, a un trauma o a un intervento chirurgico.

In queste circostanze il medico deve valutare se le condizioni del paziente siano tali da consentire l'esecuzione degli appropriati test diagnostici prima dell'inizio della terapia sostitutiva o se, al contrario, tale inizio non possa essere procrastinato. Nel secondo caso, la diagnosi di insufficienza corticosurrenalica deve essere ugualmente accertata prelevando immediatamente del sangue per il dosaggio del cortisolo ed eventualmente dell'ACTH e somministrando desametasone (4-6 mg e. v.) che, come sarà detto in seguito, non interferisce con il dosaggio degli steroidi plasmatici o urinari. Si inizia quindi un test di stimolazione surrenalica con ACTH, che consentirà di chiarire la natura primitiva o secondaria dell'eventuale iposurrenalismo. La cortisolemia determinata sul prelievo eseguito all'inizio della terapia sarà indicativa di insufficienza corticosurrenalica solo nel caso che dia un valore inferiore a 15 μg/dl. Una risposta positiva al test all'ACTH, d'altro canto, se da un lato consente di escludere un'insufficienza corticosurrenalica primaria, dall'altro non indica l'entità dell'eventuale insufficienza corticosurrenalica secondaria. A tal fine possono essere utili gli altri test di indagine della riserva ipofisaria di ACTH (test al metirapone, ipoglicemia insulinica, etc.) che verranno descritti in seguito.

Anche la determinazione dei livelli plasmatici di ACTH può essere di utilità diagnostica, essendo solitamente superiori a 250 pg/ml nei pazienti con iposurrenalismo primario, mentre nell'iposurrenalismo secondario sono compresi tra 0 e 150 pg/ml.

V. ADDISON, MORBO DI (I, 462); WATERHOUSE-FRIDERICHSEN, SINDROME DI.

Iperfunzione corticosurrenalica (sindrome di Cushing)

La sindrome di Cushing è prodotta da un eccesso in circolo di ormoni glicocorticoidi di origine corticosurrenalica o esogena (sindrome di Cushing iatrogena). Sulla base dei livelli di ACTH si possono distinguere un'iperfunzione corticosurrenalica ACTH-dipendente, comprendente la malattia di Cushing (v. anche: CUSHING, MORBO E SINDROME DI) e la sindrome dell'ACTH ectopico (che si riscontrano nel 60-70% e nel 15% circa dei casi, rispettivamente) e una ACTH-indipendente, conseguente ad adenoma o a carcinoma surrenalico (9 e 8% circa dei casi, rispettivamente).

La *malattia di Cushing* è la causa più frequente di sindrome di Cushing e interessa in modo prevalente il sesso femminile (con un rapporto di 5:1 tra donne e uomini) nell'età compresa tra i 20 e i 40 anni. Alla sua base vi è, di solito, un adenoma ipofisario secernente ACTH, mentre più raramente si riscontra un'iperplasia delle cellule ipofisarie ACTH-secernenti (basofile) secondaria, verosimilmente, a eccessiva produzione ipotalamica di CRF. L'adenoma ipofisario è generalmente un microadenoma (diametro inferiore a 10 mm) a evoluzione benigna, costituito istologicamente da cellule basofile o cromofobe. Al microscopio elettronico esse sono cariche di granuli del diametro di 200-700 nm contenenti ACTH, β-lipotropina e β-endorfine. Intorno al nucleo si osservano bande di microfilamenti responsabili della zona di ialinosi evidenziabile al microscopio ottico (cellule di Crooke). I microadenomi non sono capsulati e sono circondati da un sottile strato di cellule ipofisarie compresse.

Una rara causa di malattia di Cushing è rappresentata da un'iperplasia diffusa delle cellule ipofisarie ACTH-secernenti conseguente a probabile iperstimolazione da parte del CRF ipotalamico. Molto raramente si osservano neoplasie maligne a carattere invasivo.

Nella malattia di Cushing le g. s. presentano un quadro di iperplasia con aumento di volume e di peso (15-20 g in media, mentre in individui non stressati il peso normale dei 2 surreni è inferiore a 12 g) per un ispessimento delle zone fascicolata e reticolare, senza modificazioni apprezzabili della zona glomerulare. In qualche caso la corticale del surrene presenta iperplasia nodulare bilaterale, con noduli di dimensioni variabili da microscopiche fino a qualche centimetro di diametro.

Le anomalie endocrine caratteristiche della malattia di Cushing sono le seguenti.

a) Ipersecrezione di ACTH che determina l'iperplasia corticosurrenalica bilaterale e l'ipercortisolismo.

b) Assenza del ritmo circadiano nella secrezione di ACTH e cortisolo con livelli di ACTH persistentemente elevati, non soppressi dall'eccesso di glicocorticoidi. I livelli raggiunti generalmente dall'ACTH e dalla β-lipotropina non sono sufficienti a indurre iperpigmentazione della cute e delle mucose. La secrezione dell'ACTH e del

cortisolo avviene in modo episodico, sia di giorno che di notte, vanificando l'utilità diagnostica di determinazioni isolate dei livelli plasmatici di tali ormoni. Sono pertanto necessari dosaggi ripetuti in vari momenti del giorno e della notte.

c) Assenza della risposta dell'ACTH e del cortisolo allo stress o all'ipoglicemia, conseguente all'inibizione della secrezione del CRF ipotalamico indotta dall'ipercortisolismo.

d) Aumento dei livelli degli androgeni plasmatici (DHEA, DHEA-S e androstenedione), che vengono convertiti, nei tessuti periferici, in testosterone e diidrotestosterone. Le conseguenze, nel sesso femminile, sono rappresentate da irsutismo, acne e amenorrea. Nell'uomo si osserva riduzione della *libido* e impotenza da riduzione della secrezione testicolare di testosterone, determinata dall'inibizione della secrezione ipofisaria di LH. Infatti, i livelli degli androgeni surrenalici, mentre sono sufficienti a inibire la secrezione ipofisaria di LH, non sono in grado di sopperire funzionalmente alla riduzione della secrezione testicolare.

Nel 15% circa dei casi la *sindrome di Cushing* deriva da un tumore ACTH-secernente localizzato in sede extraipofisaria. I tumori che più frequentemente danno luogo a tale sindrome sono i carcinomi polmonari con cellule «a chicco d'avena», i timomi, i tumori delle insule pancreatiche, i carcinoidi bronchiali o di altre sedi, il carcinoma midollare della tiroide e il feocromocitoma. La reale incidenza della sindrome dell'ACTH ectopico è sicuramente superiore a quella stimata, poiché può essere assente il quadro clinico secondario all'ipersecrezione di cortisolo; altre volte il decorso della malattia è talmente grave da portare a morte l'individuo prima che compaiano i segni dell'ipercortisolismo. In un discreto numero di tumori imputati di secernere ACTH sono state trovate contemporaneamente sostanze aventi l'attività biologica del CRF. Finora sono stati descritti in letteratura solo rari casi di sindrome di Cushing da CRF ectopico.

Eccezionalmente, una sindrome di Cushing può essere prodotta da tumori secernenti bombesina (peptide liberante la gastrina), dotata di debole attività intrinseca CRF-simile e di potente attività ACTH-simile, mentre raramente si è osservata un'iperplasia surrenalica primitiva, spesso con aspetto nodulare, non conseguente a iperstimolazione da parte dell'ACTH.

In tutte queste forme, le g. s. sono di solito notevolmente aumentate di volume fino a raggiungere un peso di 50 g con quadro di iperplasia surrenalica bilaterale.

Tumori surrenalici, sia benigni che maligni, sono responsabili del 15-20% circa dei casi di sindrome di Cushing.

Gli adenomi, generalmente capsulati, possono avere dimensioni variabili da 1 a 6 cm con peso da 10 a 70 g. Sono generalmente costituiti da cellule chiare della zona fascicolata o dalle cellule della zona reticolata.

Il carcinoma surrenalico può avere un peso oscillante dai 100 g fino a 1 kg, potendo essere apprezzato anche palpatoriamente attraverso la parete addominale. Nella massa tumorale si osservano frequentemente lesioni necrotiche, emorragiche, degenerazione cistica e aree di calcificazione. Esso tende a invadere la capsula e le strutture circostanti, quali i reni, il fegato e il retroperitoneo, dando anche metastasi a distanza per via ematica al fegato e al polmone. Il surrene controlaterale si presenta atrofico.

Sia gli adenomi che i carcinomi surrenalici sono indipendenti dall'ACTH, i cui livelli circolanti soppressi sono responsabili dell'atrofia del surrene controlaterale.

Mentre l'adenoma surrenalico dà una sindrome clinica da eccesso esclusivamente di glicocorticoidi, dato che, di solito, secerne solo cortisolo, il carcinoma surrenalico dà anche sintomi da eccesso di mineralcorticoidi e di androgeni. Infatti, spesso i carcinomi secernono 11-desossicortisolo, desossicorticosterone, aldosterone, estrogeni e androgeni. L'eccesso di androgeni è spesso perfino superiore a quello del cortisolo, con notevole aumento dei livelli plasmatici di DHEA e DHEA-S e dei 17KS urinari.

Una sindrome di tipo cushingoide è riscontrabile negli alcolisti, i quali possono presentarsi con obesità centripeta, pletora e miopatia. In questi soggetti si osservano spesso elevati livelli plasmatici di cortisolo con assenza del ritmo circadiano e assenza della soppressione con desametasone a basse dosi. Tale quadro deriverebbe sia da un'alterazione del metabolismo epatico del cortisolo che da eccessiva secrezione ipofisaria di ACTH.

Una rara forma di ipercortisolismo è osservabile in soggetti affetti da grave depressione endogena. La patogenesi di tale quadro, nonché l'utilità del test al CRF nella sua diagnosi, verranno discusse in seguito (v. sotto, col. 1713).

Le *manifestazioni cliniche* fondamentali della sindrome di Cushing sono rappresentate dall'obesità con distribuzione centripeta del grasso, prevalentemente in corrispondenza del viso, della nuca, del tronco e dell'addome. Il volto assume pertanto l'aspetto a «luna piena» (*facies lunaris*) mentre l'accumulo di grasso in corrispondenza delle regioni sopraclaveari e della nuca determina l'aspetto a «gobba di bufalo». Frequenti sono le manifestazioni cutanee caratterizzate da atrofia dell'epidermide e del derma con conseguente trasparenza dei vasi sottostanti e rubeosi del viso. La maggiore fragilità cutanea determina facilmente la comparsa di strie di colorito purpureo (*striae rubrae*) localizzate prevalentemente in corrispondenza dell'addome, delle mammelle e delle natiche. Le ferite, anche chirurgiche, guariscono lentamente e si ha talora deiscenza delle suture. Frequenti sono le infezioni, specie fungine, a livello della cute e delle mucose. L'irsutismo è presente nell'80% circa delle femmine in conseguenza dell'ipersecrezione di androgeni surrenalici. L'incremento dello sviluppo pilifero interessa il viso, l'addome, il torace e le mammelle e si accompagna ad acne e seborrea.

Nel 75% circa dei casi di sindrome di Cushing è presente ipertensione arteriosa con ipertrofia miocardica secondaria evidenziabile all'esame radiologico del torace e all'ECG. Frequenti sono anche le disfunzioni sessuali, con amenorrea e infertilità nelle donne in epoca premenopausale e riduzione della *libido* nei maschi. In una percentuale lievemente inferiore di casi si manifestano alterazioni psichiche caratterizzate da labilità emotiva, ansia, depressione, scarsa capacità di concentrazione, amnesia e talora euforia o manifestazioni maniacali. Sono pure frequenti i disturbi del ritmo sonno-veglia. Più raramente compaiono gravi depressioni, psicosi e allucinazioni che possono spingere questi pazienti al suicidio.

Nel 60% circa dei casi è presente debolezza muscolare con interessamento prevalente dei muscoli prossimali degli arti. L'osteoporosi è presente nel 50% dei casi e può determinare fratture patologiche specie a livello vertebrale. Nel 15% circa dei casi può insorgere una calcolosi renale secondaria all'ipercalciuria indotta dall'eccesso di glicocorticoidi. Poliuria e polidipsia possono conseguire, oltre che all'ipercalciuria, anche al diabete mellito che si manifesta con una frequenza del 10% circa. Molto più frequente è il riscontro di intolleranza ai carboidrati.

Le anomalie ematologiche e biochimiche di più frequente riscontro nella sindrome di Cushing sono rappresentate da un aumento dei valori dell'ematocrito, dell'emoglobina, del numero dei globuli rossi e dei globuli bianchi, mentre è ridotta sia la percentuale che la conta totale dei linfociti e degli eosinofili. I valori glicemici possono essere elevati sia in condizioni basali che, soprattutto, durante carico orale di glicoso. La calcemia è normale, mentre ipercalciuria si riscontra nel 40% circa dei casi. Alcalosi ipokaliemica è osservabile con notevole frequenza nella sindrome di Cushing da ACTH ectopico, mentre è rara nella malattia di Cushing.

In presenza di un quadro clinico e laboratoristico quale quello sopra indicato, la *diagnosi* di iperfunzione corticosurrenalica viene posta sulla base del risultato delle indagini ormonali e di idonei test funzionali.

L'approccio iniziale comprende il dosaggio del cortisolo e dell'ACTH plasmatici in vari momenti della giornata (ritmo circadiano), nonché dei livelli urinari di cortisolo libero e totale, 11-idrossicorticosteroidi (11-OHCS), 17-idrossicorticosteroidi (17-OHCS), 17-chetosteroidi (17-KS) e steroidi 17-chetogenici (17-KGS) nelle urine delle 24 h.

Il test di soppressione con desametasone, nella forma rapida e/o in quella protratta con basse dosi del farmaco, è di valore diagnostico essenziale poiché una risposta normale esclude in modo pressoché assoluto una sindrome di Cushing.

Una volta formulata la diagnosi di iperfunzione corticosurrenalica, bisogna ulteriormente indagare sulla causa che ne è all'origine. Potrebbe, infatti, trattarsi di una malattia di Cushing, di una sindrome dell'ACTH ectopico o di un tumore surrenalico benigno o maligno.

Le procedure diagnostiche più valide a tale scopo sono rappresentate dalla determinazione dei livelli plasmatici di ACTH e dal test di soppressione con desametasone ad alte dosi (v. sotto). Nella malattia di Cushing i livelli di ACTH plasmatico risultano nella norma nel 50% circa dei casi, mentre sono moderatamente elevati nei restanti pazienti in cui oscillano tra 40 e 200 pg/ml. Nella sindrome dell'ATCH ectopico, essi sono generalmente molto elevati, superiori a 200 pg/ml nel 65% circa dei casi. I tumori surrenalici secernenti corticosteroidi sopprimono la secrezione di ACTH, i cui livelli risultano solitamente al di sotto dei limiti di sensibilità dei metodi di dosaggio. Al test di soppressione con desametasone ad alte dosi i pazienti con malattia di Cushing rispondono con una riduzione di almeno il 50% della secrezione di ACTH e cortisolo. Di solito non si osserva alcuna risposta nei pazienti con sindrome dell'ACTH ectopico o con tumori primitivi del surrene.

In presenza di una sindrome da eccesso di ACTH ectopico possono insorgere problemi diagnostici qualora il tumore implicato rimanga occulto e la secrezione steroidea venga soppressa dal desametasone. Si tratta, generalmente, di carcinoidi con livelli plasmatici di ACTH nel *range* di quelli osservabili nella malattia di Cushing. In questi casi, il sospetto di una sindrome dell'ACTH ectopico deve essere rafforzato dalla concomitanza di vari fattori, quali il sesso maschile, un inizio improvviso e grave del quadro clinico, la presenza di anemia, perdita di peso e ipokaliemia. La diagnosi può essere effettuata mediante l'esecuzione di prelievi ematici per il dosaggio dell'ACTH a diversi livelli, mediante cateterismo venoso delle vene giugulari e del seno petroso inferiore, che drena gran parte del sangue refluo dall'ipofisi, e confrontando i valori così ottenuti con quelli del sangue periferico. Mentre nei pazienti con malattia di Cushing il rapporto tra i valori dell'ACTH nel seno petroso e nel sangue periferico è superiore a 2:1, nella sindrome dell'ACTH ectopico tali valori sono pressoché uguali. Per localizzare la sede del tumore possono essere necessari prelievi di sangue eseguiti mediante cateterismo di altre vene periferiche.

Altri problemi diagnostici possono sorgere in un 10-30% di pazienti con malattia di Cushing che non presentino una soppressione dei corticosteroidi urinari con un test protratto al desametasone ad alte dosi. Questi soggetti talora rispondono maggiormente a un test rapido con 8 mg di desametasone, mentre, a volte, sono richieste dosi molto superiori (fino a 8 mg 4 volte al dì per 2-3 giorni) per ottenere una soppressione e confermare la presenza di una malattia di Cushing. La diagnosi può essere ulteriormente confermata dalla dimostrazione radiologica (mediante T.A.C.) di un adenoma ipofisario che talora può raggiungere notevoli dimensioni (v. sotto).

Numerosi fattori possono rendere complicata la diagnosi di ipercorticosurrenalismo tramite il dosaggio degli steroidi plasmatici e urinari e il test di soppressione con desametasone, derivandone sia falsi positivi che falsi negativi.

I falsi negativi sono piuttosto rari. In questi casi una soppressione dei glicocorticoidi con basse dosi di desametasone può dipendere da una riduzione della clearance del farmaco con conseguente aumento dei suoi livelli plasmatici. Altre volte, l'ipersecrezione di cortisolo può essere episodica e irregolare, rendendo necessaria una ripetizione sia dei dosaggi plasmatici e urinari che del test al desametasone.

Più frequenti sono i falsi positivi, che si possono riscontrare in presenza di malattie acute e croniche, specie nei pazienti ospedalizzati sottoposti a intenso stress. In questi casi possono osservarsi elevati livelli di cortisolo con mancata soppressione dopo desametasone a basse dosi.

Anche l'obesità può talvolta richiedere una diagnosi differenziale con la sindrome di Cushing per la presenza di elevati livelli urinari dei 17-OHCS e dei 17-KGS con mancata soppressione del cortisolo plasmatico dopo un test rapido al desametasone. In questi pazienti, tuttavia, l'escrezione urinaria del cortisolo libero e la risposta a un test protratto con desametasone a basse dosi risultano normali.

Nella gravidanza e in altre condizioni associate a iperestrogenismo (come nell'uso di contraccettivi orali), la presenza di elevati livelli di CBG determina un aumento del cortisolo totale. Anche in questi casi il cortisolo libero urinario è normale e c'è una normale soppressione degli steroidi urinari con desametasone a basse dosi somministrato per 2 giorni.

Una volta che sia stata confermata, mediante le indagini ormonali, la presenza di un ipercorticosurrenalismo, sono necessari ulteriori esami volti alla *localizzazione della causa.*

Nel sospetto di una malattia di Cushing saranno necessarie indagini neuroradiologiche, quali una radiografia con stratigrafia della sella turcica e una T.A.C. che potranno evidenziare l'eventuale presenza di un micro- o macroadenoma ipofisario. Nel primo caso, la T.A.C. è in grado di evidenziare la presenza di una lesione in circa il 70-80% dei pazienti, riuscendo a definire adenomi delle dimensioni di pochi millimetri. Negli altri casi, in cui la sella turcica appare normale, sono utili le tecniche di cateterismo venoso con esecuzione di prelievi di sangue in corrispondenza delle vene giugulari e del seno petroso inferiore, i cui livelli di ACTH vengono quindi confrontati con quelli delle vene periferiche.

Nei pazienti con macroadenoma la radiologia potrà mostrare uno slargamento della sella turcica con erosioni del pavimento sellare e invasione del seno sfenoidale. La T.A.C., in questi casi, può evidenziare un'estensione del tumore in sede soprasellare e/o laterale o un'immagine di sella vuota. Questa metodica ha ormai soppiantanto la pneumoencefalografia e l'angiografia, esami invasivi e di gran lunga più indaginosi. Utile anche l'esecuzione di un esame del campo visivo.

In presenza di una sindrome di Cushing con soppressione dei livelli plasmatici di ACTH potranno essere utili una stratigrafia delle logge surrenaliche, un'ecotomografia surrenalica, una scintigrafia surrenalica con ^{131}I-colesterolo e una T.A.C. dell'addome. Tali esami sono in grado di evidenziare la presenza di una neoplasia surrenalica il cui diametro sia, come è generalmente, superiore ai 2 cm.

I tumori extraipofisari secernenti ACTH possono essere localizzati mediante esami radiologici focalizzati a livello degli organi più frequentemente interessati da questo tipo di neoplasie, come polmoni, timo, pancreas e tiroide.

V. CUSHING, MORBO E SINDROME DI (IV, 1953).

Ipoaldosteronismo

Una condizione di ipoaldosteronismo può essere associata a uno stato di insufficienza corticosurrenalica globale o può verificarsi in modo isolato. Il deficit isolato di aldosterone può essere congenito oppure acquisito.

a) L'*ipoaldosteronismo congenito* consegue a una deficienza del complesso enzimatico corticosterone metilossidasi (CMO), o 18-metilossidasi, che catalizza il passaggio da corticosterone a 18-OHcorticosterone e ad aldosterone, e possiede attività, sia 18-ossidasica che 18-deidrogenasica (fig. 26). La carenza di tale complesso enzimatico blocca la produzione di aldosterone ed eventualmente anche di 18-OHcorticosterone. Esistono 2 varianti della sindrome, definite tipo I e tipo II.

Nel tipo I (deficit di 18-idrossilasi) è inibita la produzione di 18-OHcorticosterone e di aldosterone; pertanto la conseguente iperreninemia induce un'ipersecrezione sia di corticosterone che di desossicorticosterone (DOC). Nel tipo II (deficit di 18-OH-steroidodeidrogenasi) sono prodotti in quantità elevata sia il corticosterone che il 18-OHcorticosterone, mentre è inibita la secrezione di aldosterone.

In entrambe le sindromi la produzione di precursori ad azione mineralattiva non è sufficiente a prevenire la «perdita di sali» con ipovolemia e disidratazione, l'ipokaliemia e l'iperreninemia. Le due forme sono di pertinenza dell'infanzia e tendono a migliorare con il tempo. La prognosi è buona, qualora venga effettuata una diagnosi precoce con istituzione di un'adeguata terapia ormonale sostitutiva.

b) L'*ipoaldosteronismo acquisito* è piuttosto raro e può associarsi a iporeninemia e a normo-iperreninemia.

Le forme con bassa attività reninica plasmatica possono conseguire a iporeninemia primitiva e alla presenza di renina inattiva (*big renin*). Anche una neuropatia autonomica con progressiva degenerazione e scomparsa delle terminazioni nervose simpatiche nell'apparato iuxtaglomerulare può compromettere la sintesi e l'accumulo dei granuli di renina e determinare ipoaldosteronismo. In questi casi, i normali stimoli capaci di incrementare la secrezione di renina (posizione ortostatica, riduzione della volemia e iposodiemia) non sono in grado di determinare una risposta. Il sintomo tipico di questa forma è l'ipotensione ortostatica associata a iperkaliemia. Una condizione di ipoaldosteronismo con iporeninemia può anche essere secondaria a inibizione della sintesi delle prostaglandine, quale può verificarsi, ad es., durante terapia con indometacina. L'uso dei β-bloccanti nella terapia dell'ipertensione arteriosa determina una soppressione della secrezione di renina con conseguenti vari gradi di ipoaldosteronismo.

Esistono alcune forme di ipoaldosteronismo iporeninemico associato a ipertensione, quali la sindrome di Liddle, la sindrome di Arnold-Healy e la sindrome conseguente a cronica assunzione di sostanze similmineralcorticoidi.

La *sindrome di Liddle*, descritta per la prima volta nel 1963 in un gruppo di individui appartenenti alla stessa famiglia, è caratterizzata da ipertensione, ipopotassiemia, alcalosi metabolica, ridotta attività reninica plasmatica e ipoaldosteronismo. In questa forma, la somministrazione di spironolattone, antagonista degli ormoni mineralattivi a livello del tubulo renale distale, non ha portato a normalizzazione della pressione arteriosa né dell'ipokaliemia, a differenza del triamterene. Quest'ultimo diuretico, la cui azione risparmiatrice di potassio si svolge a livello del tubulo contorto prossimale ed è indipendente dagli ormoni mineralattivi, è stato efficace nel correggere questa sindrome, suggerendo che la patogenesi possa risiedere in un difetto del trasporto di sodio e potassio a tale livello.

La *sindrome di Arnold-Healy* è caratterizzata da ipertensione, iperpotassiemia, acidosi metabolica e ipoaldosteronismo con iporeninemia. In questi pazienti, la somministrazione di ormoni mineralcorticoidi non corregge lo stato di iperpotassiemia, facendo supporre l'esistenza di una resistenza alla loro azione.

L'*ingestione cronica di sostanze ad azione mineralcorticoide*, come la liquerizia, può determinare una sindrome caratterizzata da ipertensione, ipopotassiemia, ritenzione di sodio, aumento della volemia, riduzione dell'attività reninica plasmatica, ipoaldosteronismo e alcalosi metabolica. Le sostanze capaci di indurre tale sindrome sono l'ac. glicirrizinico contenuto nella liquerizia, il carbenoxolone e altri steroidi dotati di azione mineralattiva contenuti in preparazioni usate topicamente (creme, pomate, spray nasali, gocce per istillazioni). La normalizzazione del quadro clinico e laboratoristico fa seguito alla sospensione di tali sostanze.

Infine, alcuni pazienti con ipoaldosteronismo e iporeninemia sono anche affetti da diabete mellito. Sebbene non sia definitivamente chiarito il motivo di questa associazione, è probabile che la ridotta penetrazione di potassio all'interno delle cellule, secondaria all'insulinopenia, e la conseguente iperpotassiemia, possano inibire la secrezione di renina. Tale spiegazione è, tuttavia, insufficiente dal momento che la normalizzazione dei valori della potassiemia non determina una normoreninemia. È stato, al contrario, osservato come, nella chetoacidosi diabetica, i livelli di attività reninica plasmatica risultano elevati. Tale aumento, che si corregge con il ritorno alla normalità metabolica, è verosimilmente in rapporto con la disidratazione che si osserva in questi pazienti.

L'ipoaldosteronismo associato a normo- o iperreninemia può verificarsi nella malattia di Addison, in seguito a surrenectomia bilaterale, nella deficienza di potassio, durante terapia eparinica protratta, nell'iperplasia surrenalica congenita, in seguito all'asportazione chirurgica di un aldosteronoma, nell'ipopituitarismo, nonché in forma idiopatica. La prolungata deplezione di potassio, in particolare, inibisce la secrezione di aldosterone mediante un'azione diretta sulla sua sintesi con contemporanea induzione di ipotrofia della zona glomerulare del surrene. Con un meccanismo analogo agirebbe anche la somministrazione cronica di eparina e di glicosaminoglicani polisolfati con essa correlati dal punto di vista chimico (eparinoidi).

Iperaldosteronismo

L'iperaldosteronismo (v. anche: ALDOSTERONISMI) può manifestarsi in forma primaria o secondaria.

a) La causa dell'*iperaldosteronismo primario* può essere rappresentata da un adenoma o da un'iperplasia bilaterale della zona glomerulare del corticosurrene.

Il *quadro clinico*, dipende, in questi casi, dall'ipersecrezione di aldosterone ed è caratterizzato da ipertensione arteriosa (non sempre presente), ipokaliemia e alcalosi. I sintomi clinici più caratteristici sono: poliuria, polidipsia, nicturia, astenia, parestesie, manifestazioni tetaniche e, occasionalmente, paralisi muscolari. Frequentemente positivi sono i segni di Chvostek e di Trousseau, secondari allo stato di alcalosi ipokaliemica. Raramente è presente ipertensione arteriosa maligna. Nei casi di ipokaliemia grave può essere presente un'ipotensione ortostatica non associata a tachicardia riflessa. Generalmente non sono

presenti edemi periferici, a meno che i pazienti non manifestino insufficienza cardiaca congestizia secondaria allo stato ipertensivo. Gli edemi non compaiono poiché, dopo un'iniziale azione sodioritentiva dell'aldosterone, si verifica una diminuzione di tale effetto, mentre persiste la perdita di potassio (fenomeno di «scappamento»).

La *diagnosi* di iperaldosteronismo primario deve essere sospettata ogniqualvolta sia presente ipertensione arteriosa associata a ipokaliemia. La determinazione dei valori della potassiemia deve essere effettuata con particolare accuratezza, tenendo conto che una scarsa introduzione di sodio con l'alimentazione determina una riduzione dell'escrezione di potassio e può mascherare una deplezione di tale elettrolita.

Circa il 20% dei pazienti con iperaldosteronismo primario può presentare valori normali della potassiemia secondari a scarsa introduzione alimentare di sodio e/o alla variabilità del metodo di determinazione. Tuttavia, se la funzionalità renale è buona, un carico di sodio può, in questi casi, evidenziare la presenza di un'ipokaliemia. Qualora un paziente abbia praticato in precedenza una terapia diuretica per uno stato ipertensivo, la natura dell'ipokaliemia pone delicati problemi diagnostici. I diuretici dovrebbero essere sospesi almeno 3 settimane prima di determinare la potassiemia. Nei pazienti con iperaldosteronismo primario, che non abbiano praticato terapia diuretica, raramente si osservano valori di sodiemia inferiori a 139 mEq/l. Tale condizione deve essere, quindi, sospettata qualora sia presente una concentrazione sierica di sodio superiore a 140 mEq/l in concomitanza con bassi valori dell'ematocrito indotti dall'emodiluizione da eccessiva ritenzione di sodio.

Una volta accertata la presenza di un'ipopotassiemia, è necessario determinare l'attività reninica plasmatica che, nei pazienti con iperaldosteronismo primario, deve essere bassa. Valori normali possono, tuttavia, riscontrarsi in pazienti che abbiano praticato una terapia diuretica protratta. Prima di misurare l'attività reninica plasmatica è necessario normalizzare i valori della potassiemia.

La determinazione dell'aldosterone può essere effettuata sia sul plasma che sulle urine delle 24 h. Prima di tale determinazione è indispensabile che il paziente segua una dieta con elevato contenuto di sodio per almeno 4 giorni, poiché una scarsa introduzione di sodio incrementa necessariamente i valori dell'aldosterone. In queste condizioni, pertanto, valori di aldosterone superiori a 200 pg/ml sono suggestivi di iperaldosteronismo. Un iperaldosteronismo primitivo, tuttavia, può essere presente anche con valori inferiori. In questi casi la diagnosi può essere posta qualora i livelli di aldosterone non vengano ridotti da un carico di sodio o qualora non vengano incrementati da una deplezione della volemia mediante furosemide.

Di fondamentale importanza ai fini terapeutici è la *distinzione tra iperaldosteronismo primitivo da adenoma surrenalico e da iperplasia surrenalica bilaterale*, dal momento che la terapia chirurgica è indicata per la prima forma soltanto.

Generalmente le anomalie biochimiche sono più lievi nell'iperplasia che nell'adenoma, pur non essendo la distinzione netta, potendoci essere una notevole sovrapposizione dei valori. Un test specifico per differenziare le due forme non esiste. Tuttavia, mediante l'esecuzione di più indagini può essere effettuata una diagnosi esatta con una probabilità del 95%.

Una di queste indagini è rappresentata dalla somministrazione di un carico di sodio (almeno 120 mEq al dì, corrispondenti a circa 7 g di cloruro di sodio) per 4 giorni, determinando quindi i livelli di aldosterone plasmatico alle ore 8 del mattino, in condizioni di clinostatismo da almeno 6 h. Si ritiene che una concentrazione plasmatica di aldosterone superiore a 200 pg/ml sia indicativa di adenoma, mentre un livello inferiore indicherebbe iperplasia.

Dopo 2-4 h di ortostatismo, che normalmente determina un'attivazione del sistema renina-angiotensina con incremento dei livelli di aldosterone, nei pazienti con adenoma i livelli dell'ormone non si modificano o si riducono, mentre aumentano in caso di iperplasia. Il motivo di tale differente comportamento risiede nella marcata soppressione dell'attività reninica plasmatica indotta dagli elevati livelli di aldosterone prodotti dall'adenoma. Nei pazienti con iperplasia surrenalica le ghiandole iperplasiche mostrano un aumento della sensibilità ai piccoli incrementi dei livelli di renina che si verificano nel passaggio dalla posizione clinostatica a quella ortostatica con conseguente aumento dell'aldosterone.

Nella diagnosi differenziale tra adenoma e iperplasia surrenalica si ritiene possa essere utile la determinazione di alcuni precursori degli steroidi. Nei pazienti con adenoma, infatti, sono frequentemente aumentati i livelli di DOC, corticosterone e 18-OHcorticosterone.

Qualora la diagnosi differenziale tra adenoma e iperplasia risulti ancora incerta, può essere aggiunto un ulteriore test.

Esso consiste nella somministrazione di 10 mg di DOCA per via i. m. ogni 12 h per 3 giorni con contemporanea assunzione di almeno 120 mEq di sodio. In alternativa, può essere utilizzato il fluoroidrocortisone alla dose di 0,2 mg 2 volte al dì *per os*. Al 3° giorno si determinano i livelli plasmatici e urinari dell'aldosterone. Nei pazienti con adenoma l'ormone non viene soppresso, a differenza di quelli con iperplasia.

Una rara forma di *iperaldosteronismo primario* è quella *sensibile ai glicocorticoidi*. Essa è dovuta a un'iperplasia surrenalica che si verifica generalmente in pazienti giovani e che può essere corretta dopo 2-3 settimane di terapia con 1-2 mg al giorno di desametasone, che sopprime la secrezione dell'ACTH. In questi soggetti la somministrazione cronica di uno steroide in grado di sopprimere la secrezione di ACTH è in grado di mantenere nella norma la pressione arteriosa e i livelli plasmatici di elettroliti e aldosterone.

Raramente un *iperaldosteronismo primitivo può derivare da un carcinoma surrenalico*. Generalmente il tumore raggiunge grandi dimensioni e secerne una notevole quantità di precursori steroidei.

Una volta che sia stata sospettata, sulla base dei dati di laboratorio, la presenza di un aldosteronoma, è necessario procedere alla sua *localizzazione*. Al riguardo, si sono dimostrati utili la scintigrafia surrenalica con ^{131}I-colesterolo (che tuttavia non evidenzia lesioni di diametro inferiore a 1 cm), l'ecotomografia, l'arteriografia selettiva surrenalica, il cateterismo delle vene surrenaliche con determinazione bilaterale dei livelli di aldosterone e la T.A.C. dell'addome (v. sopra, *diagnostica per immagini*, col. 1652).

b) Nell'*iperaldosteronismo secondario* l'ipersecrezione di aldosterone può derivare da una stimolazione del sistema renina-angiotensina con conseguente attivazione della zona glomerulare del surrene. Ciò si osserva nelle situazioni in cui vi sia perdita di sodio, come si verifica nell'abuso di lassativi o in seguito alla somministrazione di diuretici, quando vi sia una riduzione del volume intravascolare, oppure quando vi sia un'iperproduzione primitiva di renina, come nell'ipertensione nefrovascolare e nei tumori secernenti renina.

L'iperaldosteronismo secondario può essere distinto in 2 forme: con o senza ipertensione arteriosa.

L'iperaldosteronismo con ipertensione arteriosa può conseguire a malattie nefrovascolari, a tumori secernenti renina o a terapia con estrogeni. Le malattie vascolari renali che più frequentemente sono responsabili di una condizione di iperreninemia e di iperaldosteronismo sono rappresentate dall'arteriosclerosi e dall'iperplasia fibromuscolare della tunica media delle arterie renali, dagli infarti renali, dalle cisti solitarie del rene e dall'idronefrosi. In queste forme, l'attività reninica plasmatica determinata nel sangue periferico risulta normale in circa la metà dei casi, rendendo necessario, ai fini di una corretta diagnosi, il cateterismo selettivo delle arterie renali.

I tumori secernenti renina sono molto rari: sono rappresentati dagli emangiopericitomi (che contengono cellule iuxtaglomerulari), dal tumore di Wilms del rene e dai tumori polmonari.

Uno stato di iperaldosteronismo secondario può verificarsi durante terapia con estrogeni o con contraccettivi orali. In questi casi, tuttavia, è rara la comparsa di ipokaliemia.

Una condizione particolare di iperaldosteronismo secondario è quella che si verifica nella cosiddetta «ipertensione accelerata», caratterizzata da un marcato aumento della pressione diastolica con grave danno vascolare. In questa forma, i livelli di aldosterone sono notevolmente elevati come conseguenza dell'iperproduzione di renina indotta da fenomeni vasospastici a livello renale e dalla nefroangiosclerosi associata.

L'iperaldosteronismo secondario *senza ipertensione* si verifica nella sindrome del *sodium wasting* (perdita di sodio), negli stati edematosi e nella sindrome di Bartter.

Il primo quadro clinico si può verificare nei pazienti con insufficienza renale cronica grave o con acidosi tubulare renale, in seguito ad abuso di diuretici o di lassativi e dopo vomito ripetuto.

Gli stati edematosi che comportano un'iperaldosteronismo secondario sono quelli associati a cirrosi epatica ascitica, a sindrome nefrosica e a insufficienza cardiaca congestizia. L'attivazione del sistema renina-angiotensina è indotta dalla riduzione del volume intravascolare e dalle modificazioni del flusso renale. L'aumento dei livelli di aldosterone incrementa lo stato edemigeno.

La sindrome di Bartter è caratterizzata da ipokaliemia, alcalosi, iperreninemia, iperaldosteronismo secondario e resistenza all'azione vasocostrittrice dell'angiotensina II. L'anomalia deriverebbe da un difetto del riassorbimento dei cloruri a livello della branca ascendente dell'ansa di Henle.

Sindrome adrenogenitale (iperplasia surrenalica congenita)

La sindrome adrenogenitale (v. anche: ADRENOGENITALE SINDROME) è costituita da diversi quadri clinici conseguenti ad anomalie congenite della sintesi degli ormoni corticosurrenalici dovute a deficit degli enzimi che prendono parte alla sintesi degli ormoni glico- e/o mineralattivi. I sintomi dipendono, da un lato, dalla carenza di determinati ormoni corticosurrenalici e, dall'altro, dal tipo di steroidi prodotti in eccesso sotto lo stimolo dell'ACTH i cui livelli, per mancanza del *feedback* negativo dei glicocorticoidi, sono costantemente aumentati. Ciò determina un'iperplasia delle g. s. che rappresenta la base anatomopatologica della sindrome.

A seconda dell'enzima carente si avrà una sindrome adrenogenitale da deficit della 21α-idrossilasi, della 11β-idrossilasi, della 3β-idrossisteroidodeidrogenasi, della 17α-idrossilasi o dell'enzima che trasforma il colesterolo in pregnenolone (complesso della 20,22-idrossilasi e 20,22-desmolasi) (fig. 31).

Il *deficit dell'enzima 21α-idrossilasi* rappresenta la causa più frequente dell'iperplasia surrenalica congenita (95% dei casi).

La ridotta produzione di cortisolo stimola la secrezione di ACTH con conseguente iperproduzione dei precursori del cortisolo (principalmente il 17α-idrossiprogesterone) e degli androgeni androstenedione e testosterone. Nel 60-80% dei casi, il deficit della 21α-idrossilasi interessa anche la via metabolica che conduce alla sintesi dei mineralcorticoidi, derivandone un quadro clinico simile a una crisi addisoniana acuta con «perdita di sali».

Le principali manifestazioni cliniche sono rappresentate dalla virilizzazione, con o senza perdita di sali. Dal momento che l'attività della corteccia surrenale inizia già al III mese della vita intrauterina, nei feti di sesso femminile l'eccesso di androgeni determina una virilizzazione dei genitali esterni, già presente alla nascita, con normalità dei genitali interni (pseudoermafroditismo femminile). I neonati di sesso maschile presentano alla nascita segni molto modesti di virilizzazione. L'eccesso di androgeni determina, tuttavia, una accelerazione della maturazione scheletrica con precoce chiusura delle metafisi e bassa statura. È inoltre presente una pseudopubertà precoce con aumento di volume del pene e precoce sviluppo dei

Colesterolo
⑤ ④
Pregnenolone → 17 α-OH-pregnenolone —D→ DHEA
③
Progesterone → 17 α-OH-progesterone —D→ Δ_4-androstenedione
①
Desossicorticosterone 11-desossicortisolo Testosterone
②
Corticosterone Cortisolo
CMO
18-OH-corticosterone
CMO
Aldosterone

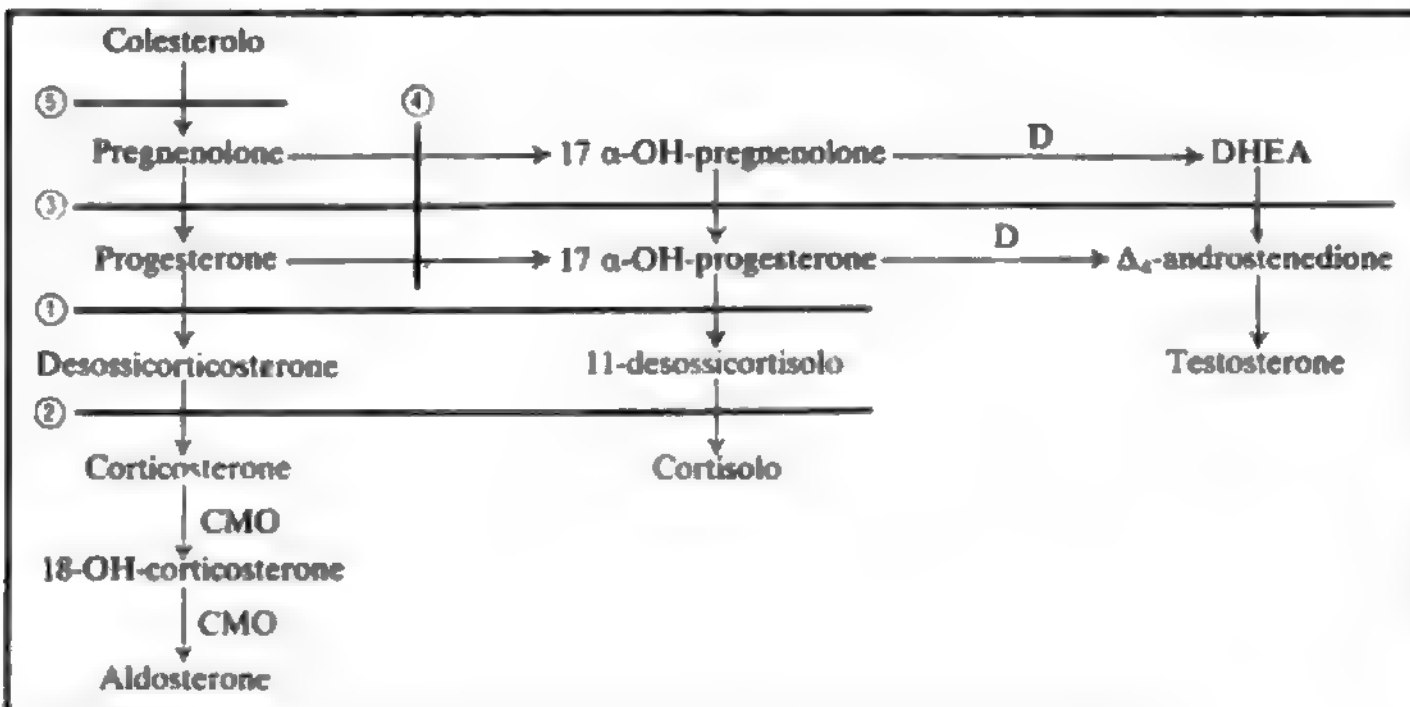



Fig. 31. Principali vie biosintetiche degli steroidi surrenalici ed enzimi coinvolti (D = 17, 20-desmolasi; CMO = Corticosteronemetilossidasi, o 18-metilossidasi). I numeri in grassetto dall'1 al 5 indicano gli enzimi carenti nelle diverse forme di sindrome adrenogenitale analizzate nel testo: 1) deficit dell'enzima 21α-idrossilasi; 2) deficit dell'enzima 11β-idrossilasi; 3) deficit dell'enzima 3β-OHsteroidodeidrogenasi; 4) deficit dell'enzima 17α-idrossilasi; 5) deficit del complesso enzimatico della 20,22-idrossilasi-desmolasi.

Digitized by Google

peli pubici in presenza di un volume testicolare corrispondente all'epoca prepuberale. Nei pazienti in cui è presente anche il deficit di mineralcorticoidi si manifesta, a volte fin dalla nascita, altre volte nelle prime settimane di vita, un quadro di crisi addisoniana acuta con vomito, disidratazione, iperkaliemia e stato di shock.

La diagnosi deve essere sospettata in bambini con genitali esterni ambigui e/o con grave stato di disidratazione. La conferma diagnostica si ottiene sulla base del riscontro di bassi livelli di cortisolo e/o di aldosterone sia nel plasma che nelle urine e di un aumento delle concentrazioni dei loro precursori (in particolare del 17α-idrossiprogesterone, che, oltre a essere elevato in condizioni di base, risponde in maniera esagerata allo stimolo con ACTH) e degli androgeni surrenalici. È stato inoltre dimostrato che, in donne in età fertile, una sindrome caratterizzata da irsutismo e irregolarità mestruali può essere sostenuta da un deficit dell'enzima 21α-idrossilasi. Non essendoci in questi casi alcuna evidenza di virilizzazione nel periodo fetale, si ritiene che il difetto enzimatico possa essere non congenito ma acquisito.

Il *deficit dell'enzima 11β-idrossilasi* è la seconda, in ordine di frequenza, delle sindromi adrenogenitali. L'enzima interviene nella conversione dell'11-desossicortisolo a cortisolo e del desossicorticosterone a corticosterone. La sua carenza determina, pertanto, un aumento dei livelli plasmatici di 11-desossicortisolo e di desossicorticosterone con un quadro clinico caratterizzato da virilizzazione e ipertensione.

Il *deficit dell'enzima 3β-idrossisteroidodeidrogenasi* è una rara forma di iperplasia surrenalica congenita in cui è carente l'enzima che interviene nella trasformazione dei Δ_5-steroidi in Δ_4-steroidi con ostacolo alla sintesi sia dei glicocorticoidi che dei mineralcorticoidi e degli ormoni sessuali e contemporaneo accumulo di precursori rappresentati principalmente dal DHEA, dal pregnenolone e dal 17-idrossipregnenolone.

Nelle forme più gravi la malattia determina la morte in età infantile per la comparsa di una grave sindrome da «perdita di sali». Nei soggetti che giungono alla pubertà si osserva solitamente ginecomastia e scarsa virilizzazione. Nel sesso femminile è stata anche descritta una forma lieve della malattia che si manifesta nell'età adulta ed è caratterizzata da irsutismo e irregolarità mestruali.

Il *deficit dell'enzima 17α-idrossilasi* non determina virilismo, bensì un insufficiente sviluppo puberale sia nei maschi che nelle femmine.

La via sintetica degli steroidi sessuali è bloccata a livello della trasformazione del pregnenolone e del progesterone nelle loro forme 17α-idrossilate. I maschi colpiti da questa carenza enzimatica hanno un fenotipo femminile e presentano ipertensione e ipokaliemia da eccesso di desossicorticosterone, corticosterone e 18-idrossicorticosterone.

Il *deficit del complesso enzimatico della 20,22-idrossilasi e 20,22-desmolasi* prende anche il nome di iperplasia surrenalica congenita lipoidea o sindrome di Prader. È una forma rara di iperplasia surrenalica congenita, solitamente incompatibile con la vita. Il deficit enzimatico comporta accumulo di colesterolo nelle cellule della corteccia surrenale, essendo bloccata la sua conversione a pregnenolone.

SEMEIOTICA FUNZIONALE DELLA CORTICALE

La semeiotica della corticale del surrene si basa, oltre che sulle indagini strumentali cui si è fatto cenno in precedenza, da un lato sul dosaggio degli steroidi surrenalici e dei peptidi con essi correlati, dall'altro sulla esecuzione di adeguati test funzionali.

Per quanto riguarda il primo punto verrà preso in esame il significato del dosaggio dell'ACTH plasmatico, degli steroidi surrenalici, sia plasmatici che urinari, nonché dell'angiotensina II e dell'attività reninica plasmatica. Successivamente si analizzeranno i principali test di stimolazione e di soppressione.

ACTH plasmatico

L'ACTH è un ormone estremamente delicato, per cui il suo dosaggio va effettuato su campioni raccolti in provette refrigerate e mantenute a temperatura compresa tra 0 e 4 °C nella fase di separazione del siero, che deve essere immediatamente congelato. Date le fluttuazioni giornaliere della concentrazione dell'ormone è necessario effettuare la determinazione su più campioni, prelevati al mattino a digiuno, nel pomeriggio e durante la notte (in relazione al ritmo circadiano).

I valori normali a digiuno sono compresi tra 20 e 100 pg/ml. Il metodo di dosaggio generalmente usato è quello radioimmunologico e gli antisieri più specifici sono quelli rivolti contro il frammento comprendente i primi 24 aminoacidi (NH_2-terminali) della molecola; in tal modo si evita il dosaggio di frammenti biologicamente inattivi presenti in circolo.

Steroidi surrenalici

La determinazione degli steroidi surrenalici può essere effettuata mediante vari metodi dopo estrazione degli ormoni dal plasma, dalle urine o dal tessuto surrenalico mediante un solvente organico, solitamente il diclorometano. I metodi di determinazione, tuttavia, non sono di solito specifici per un solo steroide, per cui sono a volte necessarie procedure di estrazione basate sull'uso di diversi solventi o di tecniche cromatografiche.

Cortisolo

Il cortisolo e alcuni steroidi con esso correlati possono essere dosati con il metodo colorimetrico di Porter e Silber, basato sul fatto che la catena laterale diidrossiacetonica legata al carbonio in posizione 17 dell'anello ciclopentanoperidrofenantrenico reagisce con la fenilidrazina in ac. solforico con produzione di un colore giallo la cui intensità (determinata spettrofotometricamente) è proporzionale alla concentrazione dell'ormone. A motivo della loro struttura molecolare, tali composti vengono anche chiamati 17,21-diidrossi-20-chetosteroidi o, più semplicemente, 17-idrossicorticosteroidi (17-OHCS).

Possono partecipare a questa reazione, e sono quindi definiti cromogeni di Porter e Silber, il cortisolo, il cortisone, l'11-desossicortisolo e i tetraidroderivati che si formano nel corso del loro catabolismo. In condizioni fisiologiche, tuttavia, l'unico di tali composti che viene dosato con questo metodo è il cortisolo (tab. III). Il cortisone, infatti, è presente solo se somministrato dall'esterno, mentre l'11-desossicortisolo è presente in quantità evidenziabili solo in caso di carcinoma surrenalico o di disfunzione dell'enzima 11β-idrossilasi da manipolazione farmacologica (metirapone) o da deficit congenito (iperplasia surrenalica congenita da deficit di tale enzima). I tetraidroderivati, d'altro canto, sono immediatamente convertiti in glicuronidi idrosolubili che non vengono estratti dal diclorometano e non vengono quindi dosati. Va tenuto presente che lo spironolattone partecipa alla reazione, producendo un falso aumento dei valori osservati. Altri farmaci, inoltre, tra cui il clordiazepossido, aumentano l'escrezione dei 17-OHCS, aumentandone falsamente la concentrazione nelle urine.

Un altro metodo rapido, e alquanto più specifico, di dosaggio del cortisolo è il metodo fluorimetrico di Mattingly, che si basa sulla fluorescenza presentata dall'ormone incubato in etanolo-ac. solforico dopo estrazione cloroformica. Tale proprietà è condivisa da tutti gli steroidi con 2 gruppi chetonici in posizione 3 e 20, 2 gruppi idrossilici in posizione 11 e 21 e 1 doppio legame in posizione 4. Il principale di tali steroidi (11-idrossicorticosteroidi, 11-OHCS) è il corticosterone la cui concentrazione, però, è talmente inferiore a quella del cortisolo, che, in pratica, non produce interferenza. Con questo metodo vengono dosati anche farmaci, quali lo spironolattone e il carbenoxolone, alcuni contraccettivi orali e l'etanolo, che vanno quindi evitati per alcuni giorni prima del dosaggio. Valori falsamente elevati possono anche derivare dalla presenza in circo-

TAB. III. CATENE LATERALI CARATTERISTICHE DEGLI STEROIDI CHE PRENDONO PARTE ALLE REAZIONI PER IL DOSAGGIO DEI 17-OHCORTICOSTEROIDI (17-OHCS) E DEGLI STEROIDI 17-CHETOGENICI (17-KGS)

Catene laterali	Steroidi	Reazione di Porter e Silber per 17-OHCS	Reazione per 17-KGS
diidrossiacetone	cortisone cortisolo	+	+
glicerolo	cortolone cortolo	–	+
17-20-chetolo	17-OHprogesterone	–	–
17-20-glicole	pregnantriolo	–	+

lo di sostanze fluorescenti (farmaci del gruppo della chinina e della chinidina, tetracicline, preservanti come l'alcol benzilico, coloranti) che si accumulano soprattutto in pazienti con insufficienza epatica o renale.

Attualmente ben standardizzato, e solitamente usato, è il metodo radioimmunologico, che consente una maggiore specificità e la possibilità di eseguire il dosaggio su campioni biologici molto piccoli. Proprietà analoghe sono condivise anche dai metodi immunoenzimatici, che hanno il vantaggio di evitare l'uso di isotopi radioattivi.

Come per l'ACTH, anche per il cortisolo l'esistenza di un ritmo circadiano impone l'esecuzione di più prelievi nel corso della giornata (solitamente alle ore 8, 16 e 24 o, più semplicemente, alle ore 8 e 20) al fine di valutare correttamente i valori dell'ormone circolante. I valori comunemente osservati sono compresi tra 5 e 25 μg/dl nel campione del mattino, con riduzione di almeno il 50% nel campione della sera (alle ore 20 o alle ore 24). Il metodo fluorimetrico tende a dare valori alquanto più elevati rispetto al metodo radioimmunologico per la fluorescenza di fondo presente nel siero. Inoltre, condizioni caratterizzate da un aumento in circolo delle proteine leganti, come la gravidanza e l'uso di contraccettivi orali, possono pure determinare un aumento delle concentrazioni circolanti di cortisolo. In tal caso può essere utile determinare la quantità dell'ormone escreto immodificato nelle urine delle 24 h, che rispecchia, in presenza di una normale funzionalità renale, la quota di ormone presente libera in circolo e che, in condizioni normali, è inferiore a 150 μg/24 h. Tale determinazione può essere effettuata con i metodi sopra elencati dopo adeguata estrazione dell'ormone dalle urine delle 24 h.

17-idrossicorticosteroidi urinari

L'eliminazione del cortisolo nelle urine avviene principalmente sotto forma di glicuronoconiugati del tetraidrocortisolo e del tetraidrocortisone. Tali composti possono venire deconiugati dall'enzima glicuronidasi, che li rende estraibili con i solventi organici e quindi dosabili come cromogeni di Porter e Silber (17-OHCS). Il valore ottenuto rispecchia abbastanza fedelmente l'entità della produzione surrenalica di cortisolo, anche se tale metodo non risulta del tutto specifico. Viene infatti dosato anche il glicuronoconiugato dell'11-desossicortisolo che, tuttavia, per la sua minore polarità, può essere separato mediante estrazione preliminare con tetracloruro di carbonio. I valori normali osservabili nelle urine delle 24 h sono di circa 5-15 mg/24 h (3-9 mg/g di creatininuria) nei maschi, lievemente inferiori nelle femmine. La possibilità di dosare simultaneamente i derivati sia del cortisolo che dell'11-desossicortisolo è utile per valutare la risposta al metirapone, che appunto inibisce l'enzima 11-idrossilasi stimolando la produzione di 11-desossicortisolo.

L'escrezione urinaria dei 17-OHCS è aumentata nell'ipertiroidismo e nell'obesità (dove è tuttavia normale se espressa per grammo di creatininuria), mentre è ridotta nell'ipotiroidismo, nel digiuno, nelle malattie epatiche, nell'insufficienza renale e in corso di gravidanza. L'assunzione di numerosi farmaci, tra cui lo spironolattone e il clordiazepossido, determina un falso aumento dei valori osservati.

Steroidi 17-chetogenici urinari

Gli steroidi 17-chetogenici (17-KGS) sono composti che possono essere convertiti in 17-chetosteroidi (17-KS) mediante reazione ossidativa con sodio bismutato. Possono subire questa reazione composti che hanno legato al carbonio in posizione 17 un gruppo laterale formato dal diidrossiacetone o dal glicerolo o, infine, dal 17-20-glicole (tab. III). Il 1° gruppo comprende il cortisolo, il cortisone, l'11-desossicortisolo e i loro tetraidroderivati. Il 2° gruppo comprende il cortolo e il cortolone, derivati di cortisolo e cortisone che hanno subito una riduzione del gruppo chetonico in posizione 20. Il 3° gruppo è costituito principalmente dal pregnantriolo, mentre non fa parte dei 17-KGS il 17α-idrossiprogesterone. I valori normali sono compresi tra 6 e 20 mg/24 h. Per la mancanza di specificità che gli è propria, la determinazione dei 17-KGS è attualmente un metodo obsoleto.

17-chetosteroidi urinari

Sono così denominati quegli steroidi che prendono parte alla reazione colorimetrica di Zimmermann al metadinitrobenzene e che sono rappresentati principalmente dall'androsterone e dall'etiocolanolone, che si ritrovano nelle urine in gran parte come solfati. Anche se il principale precursore plasmatico è rappresentato dal deidroepiandrosterone, altri steroidi, come il testosterone, l'androstenedione, il cortisolo e altri ancora, producono metaboliti che vengono dosati come 17-KS nelle urine. È chiaro, quindi, che la determinazione dei 17-KS indaga la funzionalità sia del surrene che delle gonadi, anche se, mentre nell'uomo solo il 60-70% degli steroidi eliminati come 17-KS è di origine surrenalica, nella donna tale quota arriva al 90%. Informazioni più precise in caso di iper- o di ipofunzione possono derivare dal dosaggio nel plasma dei singoli ormoni, oggi possibile con metodo radioimmunologico o immunoenzimatico (v. sotto). I valori normali dei 17-KS urinari sono compresi tra 8 e 20 mg/24 h nell'uomo e 6-15 mg/24 h nella donna.

Androgeni ed estrogeni

Esiste attualmente la possibilità di dosare, solitamente con metodo radioimmunologico, numerosi ormoni andro-

Digitized by Google

geni ed estrogeni di origine corticosurrenalica. Tra i principali ricordiamo il DHEA e il DHEA-S, il Δ_4-androstenedione e il testosterone, oltre al progesterone, al 17α-idrossiprogesterone e agli estrogeni estrone ed estradiolo. I livelli plasmatici di questi ormoni assumono importanza nel sospetto di neoplasie surrenaliche mascolinizzanti o femminilizzanti e nelle sindromi adrenogenitali. Come nel caso del cortisolo, i livelli degli androgeni surrenalici mostrano una ritmicità circadiana: è quindi possibile eseguire un solo prelievo al mattino a digiuno, ma è opportuno, perché l'immissione è pulsatile, eseguire almeno 3 prelievi di uguale quantità a distanza di circa 10-30 min l'uno dall'altro, mescolando quindi il sangue prelevato e facendo la determinazione sul campione così ottenuto.

Aldosterone

Il dosaggio dell'aldosterone (v.) presenta maggiori difficoltà rispetto a quello degli altri ormoni corticosurrenalici, ad es., del cortisolo, principalmente per il fatto che la sua concentrazione plasmatica è di circa 1000 volte inferiore. Oltre a ciò, i livelli di aldosterone presentano una ritmicità circadiana e vengono incrementati dalla stazione eretta, dall'aumento del potassio nella dieta e dalla restrizione di sodio.

Il dosaggio dei livelli plasmatici di questa sostanza, solitamente associato a quello dell'attività reninica plasmatica, viene eseguito con metodo radioimmunologico, attualmente ben standardizzato e specifico. I valori normali sono compresi tra 30 e 100 pg/ml in clinostatismo (da almeno 6 h) e tra 50 e 300 pg/ml in ortostatismo (2 h). Nei soggetti a dieta con basso contenuto di sodio e/o elevato contenuto di potassio, o che assumano diuretici, tali valori sono di 3-5 volte superiori. Per tale motivo è opportuno che il dosaggio venga eseguito in soggetti che non assumano diuretici da almeno 2-3 settimane e che abbiano da almeno 4 giorni un introito di sodio superiore a 100-120 mEq/*die* (circa 7 *g/die* di cloruro di sodio) e di potassio compreso tra 60 e 100 mEq/*die*. La responsività, inoltre, mostrata dall'aldosterone alle oscillazioni giornaliere dei livelli di ACTH consiglia di eseguire il prelievo nelle prime ore del mattino.

A volte, tuttavia, può essere utile la determinazione dell'escrezione dell'ormone nelle urine delle 24 h, che rappresenta un utile indice della quantità secreta dal surrene. In tal caso, non viene dosato l'ormone libero, presente nelle urine in quantità molto piccole, bensì il cosiddetto «coniugato acidolabile» (aldosterone-18-glicuronide) o il catabolita tetraidroaldosterone (fig. 30). Tali determinazioni sono utili soprattutto nei casi di ipersecrezione lieve in cui i livelli plasmatici possono essere poco, o solo episodicamente, elevati. Anche questa determinazione risente, naturalmente, dell'eventuale assunzione di diuretici e dell'apporto alimentare di sodio e di potassio. L'escrezione urinaria normale di aldosterone in soggetti che assumano circa 120 mEq/*die* di sodio è compresa tra 5 e 20 μg/24 h.

Angiotensina II e attività reninica plasmatica

È attualmente possibile il dosaggio dell'octapeptide angiotensina II con metodo radioimmunologico e con l'uso di antisieri, dotati di buona specificità, esistenti in commercio.

Nella valutazione del sistema renina-angiotensina è, tuttavia, di gran lunga più diffuso il dosaggio dell'attività reninica plasmatica (PRA, *Plasma Renin Activity*), che consiste nella determinazione della quantità del decapeptide angiotensina I che si forma per unità di tempo durante incubazione in condizioni standardizzate del siero del paziente. Il risultato viene espresso in nanogrammi di angiotensina I formatasi per millilitro di siero del paziente e per ora di incubazione e dipende, oltre che dalla quantità dell'enzima renina, anche dalla presenza di una sufficiente quantità dell'α_2-globulina angiotensinogeno nel siero in esame. Di ciò va tenuto conto nella valutazione della PRA in pazienti ipo-disprotidemici.

Come già specificato parlando del dosaggio dell'aldosterone, anche i livelli dell'angiotensina II e della PRA dipendono dalla posizione distesa o eretta del paziente al momento del prelievo, dal contenuto di sodio e di potassio nella dieta e dall'uso di diuretici. I valori di riferimento per soggetti a dieta con normale contenuto di sodio e di potassio (100-120 e 60-100 mEq/*die* rispettivamente) sono compresi tra 0,5 e 3 ng/ml/h dopo clinostatismo (almeno 6 h) e tra 2 e 7 ng/ml/h dopo almeno 2 h di ortostatismo. È utile eseguire, insieme al prelievo, un dosaggio di sodiuria e potassiuria nelle urine delle 24 h.

Test di stimolazione

Ipoglicemia insulinica

L'ipoglicemia è capace di stimolare, attraverso il CRF ipotalamico e l'ACTH ipofisario, la produzione di cortisolo, consentendo di valutare con un unico test l'intero sistema ipotalamo-ipofisi-surrene.

Per eseguire il test, si iniettano per via e. v. 0,15 U. di insulina pronta per chilogrammo di peso corporeo e si eseguono prelievi a intervalli di 15-30 min per almeno 2 h. Normalmente la glicemia scende al di sotto di 40-50 mg/dl (con comparsa di sintomi di attivazione adrenergica) dopo circa 30 min dall'iniezione, mentre la cortisolemia aumenta di almeno 1,5 volte rispetto al valore basale, o di almeno 7 μg/dl (raggiungendo un livello superiore a 18 μg/dl). La simultanea determinazione dell'ACTH consente di valutare un'eventuale causa ipofisaria di iporisposta corticosurrenalica. In condizioni normali, i livelli di ACTH aumentano di 3,5 volte rispetto al valore basale. Anche la liberazione di ormone somatotropo viene stimolata dall'ipoglicemia insulinica.

Qualora ci sia un forte sospetto clinico di ipofunzione corticosurrenalica è bene non eseguire il test all'ipoglicemia o ridurre la dose di insulina a 0,05 o 0,1 U. per chilogrammo di peso corporeo per il pericolo di una grave e prolungata ipoglicemia. Il test va eseguito, in ogni caso, monitorizzando i livelli glicemici al letto del paziente mediante l'uso di strisce reattive e di un reflettometro.

Non più utilizzato attualmente, per la possibilità di effetti collaterali, è il test alla vasopressina, eseguito in passato per valutare la funzionalità ipofisosurrenalica.

Test al metirapone

Il metirapone (Metopiron®, SU 4885) inibisce l'enzima 11β-idrossilasi impedendo la formazione di cortisolo e di corticosterone (fig. 26) con rapida riduzione dei loro livelli circolanti e scomparsa della loro azione di *feedback* negativo nei confronti del CRF e dell'ACTH. Nel soggetto normale ciò determina una massiva liberazione di ACTH dall'ipofisi con conseguente stimolazione della steroidogenesi surrenalica. L'impossibilità di sintetizzare gli ormoni 11-idrossilati (cortisolo e corticosterone) fa aumentare, sia nel sangue che nelle urine, i livelli dei loro precursori, in particolare dell'11-desossicortisolo. Tali sostanze possono essere determinate nel plasma o, più comunemente, nelle urine attraverso il dosaggio dei 17-idrossicorticosteroidi o degli steroidi 17-chetogenici.

Il test si esegue iniziando con una raccolta basale di urine delle 24 h. Una seconda raccolta, sempre di 24 h, si esegue il giorno successivo, mentre il paziente assume 750 mg di metirapone *per os* ogni 4 h per un totale di 6 somministrazioni. Un'ulteriore raccolta urinaria viene quindi eseguita il 3° giorno.

In condizioni normali, i 17-OHCS (o i 17-KGS) urinari aumentano di almeno 2 volte il 2° giorno o, più spesso, il 3° giorno del test. Il livello dell'11-desossicortisolo plasmatico aumenta da meno di 1 a più di 10 μg/dl mentre la cortisolemia scende da più di 8 a meno di 6 μg/dl. Possono essere eseguiti anche prelievi per il dosaggio dell'ACTH plasmatico, che normalmente aumenta fino a raggiungere valori compresi tra 200 e 1000 pg/ml.

Nel caso non si possano valutare i livelli di ACTH nel corso del test e nell'ipotesi che una mancata risposta possa dipendere da una causa surrenalica, è bene eseguire il 4° giorno un test di stimolazione con ACTH (v. oltre).

Una risposta negativa al metirapone si può avere sia in caso di iposurrenalismo primitivo o secondario che in caso di lesioni ipotalamiche o cerebrali. Una risposta ridotta o assente si può anche avere in corso di gravidanza, ipotiroidismo o assunzione di contraccettivi orali e di glicocorticoidi. Lo stesso si può verificare in caso di ipertiroidismo o di assunzione di difenilidantoina, a motivo della rapida metabolizzazione del metirapone che si verifica in queste circostanze. È necessario che, durante il test, i pazienti con insufficienza corticosurrenalica vengano attentamente sorvegliati allo scopo di evidenziare la possibile comparsa di una crisi addisoniana.

Nei pazienti con ipersurrenalismo si osserva, solitamente, una risposta eccessiva al metirapone in caso di ipersecrezione ipofisaria di ACTH. Qualora, invece, l'ipercorticosurrenalismo dipenda dalla presenza di una neoplasia surrenalica o extraipofisaria secernente ACTH, si osserva una risposta ridotta o assente al metirapone.

Test al CRF

Sia l'ipoglicemia insulinica che il test al metirapone valutano in modo complessivo l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Una mancata risposta degli ormoni corticosurrenalici e/o dell'ACTH non chiarisce, quindi, se la causa sia ipofisaria o ipotalamica o dovuta ad alterazione delle normali connessioni vascolari esistenti tra i due organi (sistema portale ipofisario).

Recentemente si è chiarita la sequenza aminoacidica del CRF (*Corticotrophin Releasing Factor*: fattore liberante la corticotropina), sia umano che ovino, e si è avuta disponibilità del CRF ovino (oCRF) per impiego clinico.

Il test al CRF consiste nell'iniezione e.v. rapida di 100 μg di oCRF sintetico, valutando, quindi, la risposta dell'ACTH e del cortisolo. In condizioni normali, i livelli di ACTH iniziano a salire dopo 2 min e raggiungono il massimo livello (circa 3 volte superiore a quello basale) dopo 10-15 min. I livelli di cortisolo iniziano, invece, ad aumentare dopo circa 10 min, raggiungendo il massimo valore dopo 30-60 min. La somministrazione di oCRF può indurre tachicardia, arrossamento del volto e ipotensione. Tali disturbi si mantengono, tuttavia, lievi non superando la dose di 100 μg.

Le indicazioni cliniche all'esecuzione del test al CRF non sono state ancora definite in modo univoco. I dati preliminari attualmente disponibili sembrano dimostrare che, nei casi di sindrome di Cushing da adenoma ipofisario, la risposta al test è normale, mentre sarebbe ridotta nei soggetti con sindrome di Cushing da ACTH ectopico. Ancora più interessante sembra essere l'applicazione del test al CRF nella diagnosi differenziale tra malattia di Cushing e sindromi depressive. Nelle gravi depressioni endogene, infatti, si ha un'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con elevati valori di cortisolemia, perdita del ritmo circadiano e mancata soppressione con desametasone (v. sotto). In questi soggetti si osserva, solitamente, una normale risposta del cortisolo al CRF, mentre i livelli di ACTH si modificano poco o nulla.

Un'altra ovvia indicazione del test al CRF si ha nella valutazione della riserva ipofisaria di ACTH, nella quale potrebbe sostituire il più laborioso test al metirapone.

Test all'ACTH

Consiste nella valutazione della risposta surrenalica alla somministrazione di ACTH sintetico ed è utilizzato nello studio delle condizioni di iposurrenalismo.

Dopo aver eseguito un prelievo basale per la determinazione della cortisolemia, si iniettano 0,25 mg del peptide sintetico contenente gli aminoacidi 1-24-aminoterminali dell'ACTH (tetracosactide, Synacthen®) per via i. m. o e. v., eseguendo ulteriori prelievi per la cortisolemia dopo 30 e 60 min. In condizioni normali si osserva un aumento del cortisolo plasmatico di almeno 7 μg/dl rispetto al valore basale, con valori massimi di cortisolemia solitamente superiori ai 18 μg/dl evidenziabili dopo 30 min.

Una risposta inferiore al normale si può osservare in presenza di un'insufficienza corticosurrenalica primitiva, oppure secondaria, sia da ipofunzione primitiva ipofisaria che da prolungata soppressione dell'ipofisi da parte di glicocorticoidi introdotti dall'esterno. Una risposta esagerata, invece, orienta verso l'esistenza di un'iperplasia corticosurrenalica. In presenza di una neoplasia surrenalica si ha, normalmente, una risposta ridotta. Una risposta normale o aumentata, tuttavia, non consente di escludere tale eventualità.

La diagnosi differenziale che presenta le maggiori difficoltà è quella tra insufficienza surrenalica primitiva e secondaria, entrambe possibili in soggetti con risposta ridotta al test all'ACTH. Infatti, una prolungata soppressione delle g. s. nei pazienti con ipopituitarismo determina una scarsa sensibilità delle stesse all'ACTH somministrato acutamente. In questi casi sono stati proposti diversi protocolli aventi lo scopo, attraverso una stimolazione prolungata nel tempo, di mettere in evidenza la persistenza di tessuto surrenalico funzionante.

Uno dei più frequentemente utilizzati consiste nell'infusione continua per 8 h di 0,25 mg di tetracosactide eseguendo un prelievo di sangue per la cortisolemia all'inizio e un altro al termine dell'infusione e confrontando l'eliminazione urinaria dei 17-OHCS del giorno dell'infusione con quella basale del giorno precedente. Nel soggetto normale, la cortisolemia sale a valori superiori a 30 μg/dl se determinata con metodo radioimmunologico e superiori a 40 μg/dl con metodo fluorimetrico (11-OHCS). I 17-OHCS urinari normalmente assumono valori almeno doppi rispetto a quelli basali.

Anche utilizzando questo protocollo, soggetti con ipopituitarismo possono non rispondere, a volte, fino al 4°-5° giorno di ripetute infusioni. Di ciò bisogna tener conto nella valutazione del test, che può essere sostituito con uno analogo consistente in ripetute (5-6 in totale) iniezioni i. m. di tetracosactide deposito (Synacthen Depot®) a distanza di 48 h l'una dall'altra, con valutazione della cortisolemia a 24 h di distanza da ogni singola somministrazione.

Un approccio diverso, utilizzabile nei casi dubbi, è rappresentato dalla valutazione della risposta dell'aldosterone all'ACTH. Nei soggetti normali, infatti, la somministrazione acuta di ACTH induce liberazione di aldosterone. Mentre nei soggetti con iposurrenalismo primitivo la lesione surrenalica interessa indistintamente le tre zone del-

la ghiandola, nelle forme secondarie la zona glomerulare conserva il suo trofismo in rapporto allo stimolo del sistema renina-angiotensina, conservando anche la sensibilità all'ACTH.

In soggetti con sospetta crisi addisoniana acuta, o, comunque, con sospetto grave iposurrenalismo non è possibile posporre la terapia, pur essendo utili le informazioni fornite dal test all'ACTH. In questi casi è possibile somministrare subito desametasone, eseguendo, nel contempo, il test all'ACTH secondo gli schemi già illustrati. Il desametasone non interferirà con i successivi dosaggi, mentre si potrà chiarire la natura dell'eventuale iposurrenalismo.

Test di stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Si eseguono in pazienti con ipertensione e ipokaliemia nel sospetto di un'iperplasia surrenalica o di un adenoma della zona glomerulare e sono rappresentati dalla deplezione acuta di sodio e dal mantenimento della posizione eretta.

Il 1° test si esegue iniettando per via e. v. 40 mg di furosemide ed eseguendo un prelievo per il dosaggio dell'attività reninica plasmatica (PRA) e dell'aldosterone 4 h più tardi. Il 2° test consiste nel mantenimento per 2 h della posizione eretta (anche passeggiando) e nel confronto dei livelli di PRA e di aldosterone con il valore basale (dopo 6 h di clinostatismo). Entrambi i test vanno eseguiti dopo sospensione dei farmaci antialdosteronici (almeno 6 settimane), dei diuretici (almeno 4 settimane), degli α- o β-bloccanti (almeno 1 settimana) e in soggetti a dieta non povera di sodio (almeno 100-120 mEq/*die*, circa 7 g di cloruro di sodio).

Nel soggetto normale si verifica un aumento dei livelli di PRA a valori superiori a 2 ng di angiotensina I/ml/h e di aldosterone al di sopra di 340 pg/ml. Qualora si osservi un aumento dei livelli di PRA e non dell'aldosterone, ci si orienterà verso un'ipofunzione della zona glomerulare del surrene. Qualora entrambi i parametri restino depressi, la patologia potrà essere renale o in rapporto ad alterata sensibilità ai vari stimoli che normalmente regolano il sistema renina-angiotensina-aldosterone. In caso di iperaldosteronismo primitivo si osserverà, invece, una mancata risposta della PRA in presenza di elevati livelli di aldosterone.

Va notato al riguardo che, sebbene elevati in senso assoluto, i livelli di aldosterone in clino- e in ortostatismo, consentono, nel 90% dei casi circa, di differenziare casi con sindrome di Conn (adenoma secernente aldosterone) da quelli con iperaldosteronismo idiopatico (iperplasia nodulare bilaterale). Nei primi si osserva, infatti, che gli elevati livelli di aldosterone tendono a ridursi dopo ortostatismo, mentre nei secondi essi tendono ad aumentare ulteriormente facendo presupporre, all'origine della malattia, una qualche alterazione della regolazione della PRA.

Test di soppressione

Test al desametasone

Valuta la normalità del *feedback* negativo esercitato dai glicocorticoidi che, in condizioni fisiologiche, sono in grado di inibire la produzione sia di CRF che di ACTH e viene utilizzato nella diagnostica differenziale delle iperfunzioni corticosurrenaliche. Il test di soppressione al desametasone consente, infatti, di valutare se uno stato di ipercorticosurrenalismo deriva da una situazione di stress (in cui è conservato il *feedback* negativo) oppure è il risultato di un vero e proprio stato disendocrino (nel quale, solitamente, tale *feedback* è alterato). Viene utilizzato il desametasone perché, per la sua elevata potenza glicocorticoide (0,75 mg equivalgono a 25 mg di cortisone), è in grado di inibire la secrezione di ACTH a dosi talmente piccole che non provocano interferenza al momento del dosaggio degli ormoni nel plasma o nelle urine.

Il *test di soppressione rapida con desametasone* si esegue somministrando 1 mg di desametasone *per os* alle ore 23 e determinando la cortisolemia il mattino successivo alle ore 8. Nel normale tale valore è inferiore a 5-7 µg/dl, mentre nella sindrome di Cushing permane solitamente al di sopra di 20 µg/dl. Questo test dà facilmente falsi positivi.

Il *test prolungato di soppressione con desametasone* inizia con l'esecuzione di 1 o 2 raccolte urinarie basali di 24 h per il dosaggio dei 17-OHCS, accompagnate, o meno, da 1 o 2 prelievi per la cortisolemia delle ore 8. Si somministra quindi desametasone (0,5 mg ogni 6 h) per 2 o 3 giorni. Il 2° giorno (ed eventualmente il 3°) si eseguono nuovamente sia la raccolta di urine per i 17-OHCS che il prelievo per la cortisolemia. Nel soggetto normale si osserva una riduzione dei 17-OHCS urinari a meno di 5 mg/24 h e della cortisolemia a meno di 5 µg/dl.

Una mancata soppressione può essere dovuta sia a una malattia di Cushing (iperplasia bilaterale del surrene) che a una sindrome di Cushing di qualunque origine (adenoma o carcinoma surrenalico o sindrome dell'ACTH ectopico). Per differenziare le due forme, il test viene solitamente prolungato di altri 2-3 giorni aumentando la dose di desametasone a 2 mg ogni 6 h. Ciò provoca frequentemente una riduzione del 50% almeno sia della cortisolemia che dei 17-OHCS urinari in pazienti con malattia di Cushing; non provoca modificazioni apprezzabili nella sindrome di Cushing.

Nell'interpretazione del test di soppressione al desametasone bisogna tener conto di alcuni fattori che possono influenzarlo. Tra questi, l'assunzione di farmaci come la difenilidantoina che, accelerando il catabolismo dello steroide somministrato, ne riduce gli effetti. Interferenze possono ancora derivare dall'assunzione di alcol, simpaticomimetici e contraccettivi orali. Un caso di interpretazione particolarmente difficile è, infine, rappresentato dall'ipercortisolismo che si può osservare nella depressione endogena grave e che solitamente non risponde al desametasone sia a basse che ad alte dosi.

Test di soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Si eseguono, come i test di stimolazione, nel sospetto di un iperaldosteronismo e si basano sull'effetto soppressivo di un aumento della volemia e dell'apporto di sodio sui livelli di renina e aldosterone.

Consistono nell'infusione di 2 l di soluzione fisiologica nell'arco di tempo di 4 h (mentre il paziente è in posizione clinostatica), oppure nella somministrazione per via i. m. di 10 mg di desossicorticosterone acetato ogni 12 h per 3 giorni. In entrambi i casi il paziente non deve avere assunto diuretici e deve essere a dieta ricca di sodio (v. sopra). La risposta si valuta considerando i livelli di PRA e di aldosterone che normalmente scendono al di sotto di 2 ng/ml/h e di 85 pg/ml rispettivamente.

Una mancata soppressione dei livelli di aldosterone, specie se in presenza di una PRA soppressa, è indicativa di un iperaldosteronismo primitivo.

In alcuni casi può essere dimostrata la presenza di un iperaldosteronismo soppressibile con glicocorticoidi. Tale evenienza, riscontrabile valutando i livelli di aldosterone in corso di soppressione con desametasone, va tenuta presente per le ovvie implicazioni terapeutiche che comporta.

Bibliografia

Per la *bibl.*, v. sotto col. 1721.

FAUSTO SANTEUSANO, PIETRO COMPAGNUCCI
E M. GIULIA CARTECHINI

CENNI DI TERAPIA DELLE DISFUNZIONI DELLE GHIANDOLE SURRENALI

SOMMARIO

Feocromocitoma

Una volta che sia stata confermata la diagnosi di feocromocitoma (v. sopra, col. 1675), deve essere prontamente istituita una terapia medica volta a ridurre la sintomatologia abbassando la pressione arteriosa e prevenendo la comparsa di crisi parossistiche. Tale terapia è di fondamentale importanza prima di procedere a un intervento di asportazione chirurgica, dal momento che determina una riespansione del letto vascolare e del volume plasmatico, riducendo la quantità di liquidi da trasfondere per mantenere la pressione arteriosa durante e dopo l'intervento chirurgico. A tale scopo sono necessari alcuni giorni di terapia farmacologica. Questa può essere, inoltre, utile per procrastinare un intervento in pazienti con infarto miocardico recente o con anomalie elettrocardiografiche espressione di una cardiopatia da catecolamine, o in donne nell'ultimo trimestre di gravidanza.

I farmaci più comunemente usati sono la fenossibenzamina, la fentolamina (antagonisti α-adrenergici ad azione, rispettivamente, prolungata e breve) e la prazosina (anch'esso α-antagonista, ma con durata d'azione intermedia). Gli effetti collaterali di tali farmaci (ipotensione arteriosa ortostatica, tachicardia o aritmie cardiache) possono essere controllati mediante l'uso di un β-bloccante, come il propranololo.

La terapia con fenossibenzamina può iniziare con una dose di 20-40 mg/*die per os*, aumentando di 10-20 mg ogni 1-2 giorni fino a raggiungere l'effetto desiderato. La dose media è intorno ai 60-80 mg/*die*, anche se a volte può essere necessario somministrarne una quantità giornaliera 2-3 volte superiore.

Nel corso dell'intervento di asportazione del feocromocitoma è necessario che la pressione arteriosa e l'ECG siano monitorizzati in modo continuativo. I farmaci utilizzati per mantenere nei limiti i valori pressori sono rappresentati dalla fentolamina, dal propranololo e dal nitroprussiato di sodio in infusione e. v. continua.

Qualora si sospetti una sede intraddominale della neoplasia, si deve effettuare una laparotomia che permetta di esplorare entrambe le g. s., i gangli simpatici, la vescica e altre strutture pelviche. Subito dopo la legatura dei vasi efferenti dal tumore, si verifica una caduta pressoria che può richiedere un'espansione del volume ematico mediante sangue intero, plasma o altri liquidi. Qualora, dopo l'intervento, i valori pressori non si riducano, dev'essere presa in considerazione la possibilità dell'esistenza in sede diversa di un altro feocromocitoma, oppure dell'esistenza concomitante di altre cause capaci di determinare ipertensione arteriosa.

Nei rari casi di pazienti che presentino un tumore maligno inoperabile o metastatizzato, la terapia attualmente consigliata si basa sull'uso della fenossibenzamina. L'α-metilparatirosina, inibitore della tirosinaidrossilasi, enzima implicato nella sintesi delle catecolamine, può anch'essa essere utilizzata per controllare la sintomatologia.

Insufficienza corticosurrenalica

Terapia dell'insufficienza corticosurrenalica acuta

La terapia deve essere prontamente istituita non appena venga posto il sospetto diagnostico. Essa si avvale dell'idrocortisone (Flebocortid®) che, avendo anche discrete proprietà mineralattive, è sufficiente a compensare l'assenza contemporanea sia dei glico- che dei mineralcorticoidi.

La dose di idrocortisone è di 100 mg e. v. ogni 6 h nelle prime 24 h e di 50 mg ogni 6 h nel 2° giorno. Tale dose può essere successivamente ridotta a 10-25 mg ogni 8 h a partire dal 3°-4° giorno. Nei pazienti in gravi condizioni generali, tuttavia, va somministrata una dose di 100 mg ogni 6-8 h fino al miglioramento clinico.

Accanto alla terapia sostitutiva è necessario anche che vengano somministrati liquidi (soluzioni di glicoso e di cloruro di sodio) per correggere l'ipotensione e l'ipovolemia. La correzione della concomitante iperkaliemia avviene spontaneamente in seguito all'infusione di liquidi e di steroidi. La terapia della sindrome di Waterhouse-Friderichsen non dà generalmente risultati positivi in quanto la prognosi è spesso infausta, in rapporto, però, alla malattia infettiva che ne è causa.

Terapia di mantenimento dell'insufficienza corticosurrenalica cronica.

La terapia di mantenimento del morbo di Addison viene generalmente effettuata per via orale con cortisone acetato alla dose di 37,5 mg al dì (Cortone Acetato®, 1 compressa alle ore 8 e 1/2 compressa alle ore 16). Il farmaco viene rapidamente assorbito e trasformato in cortisolo. Qualora sia necessaria l'aggiunta di un mineralattivo, viene solitamente impiegato il fluoroidrocortisone (Florinef®) alla dose di 0,05-0,1 mg al dì *per os*. Le forme secondarie vengono solitamente trattate con solo cortisone.

Per valutare l'efficacia della terapia sostitutiva può essere utile determinare le concentrazioni del cortisolo nel plasma e nelle urine o dei 17-OHCS e degli 11-OHCS nelle urine. Il criterio migliore resta tuttavia quello clinico, basato sulla regressione della sintomatologia. Nel caso venga effettuata anche una terapia con farmaci mineralattivi è necessario controllare di frequente la pressione arteriosa, oltre alla sodiuria e alla potassiuria.

Nei pazienti con insufficienza corticosurrenalica cronica assume importanza fondamentale la prevenzione delle crisi di insufficienza ormonale acuta che possono verificarsi in corso di stress o di malattie infettive acute o in seguito a traumi o interventi chirurgici.

Mentre nelle situazioni meno impegnative può essere sufficiente somministrare 75-100 mg al dì di idrocortisone per via e. v. o i. m., nel caso di interventi di chirurgia maggiore sono necessarie precauzioni particolari. Bisogna innanzitutto normalizzare la volemia, gli elettroliti plasmatici e la pressione arteriosa. Si somministrano, quindi, 100 mg di idrocortisone 30-60 min circa prima dell'induzione dell'anestesia, seguiti da 50 mg ogni 6 h nelle prime 24 h. Il giorno successivo all'intervento potranno essere sufficienti 25 mg ogni 6 h, fino a tornare alla dose di mantenimento dopo 3-5 giorni. Dosi più elevate (fino a 200-400 mg al dì) sono indicate qualora compaiano ipotensione, febbre o altre complicanze postoperatorie.

Iperfunzione corticosurrenalica

La *terapia chirurgica della malattia di Cushing* da adenoma ipofisario consiste nell'asportazione della neoplasia, che, se di piccole dimensioni, può essere rimossa senza

comportare danni residui all'ipofisi. In circa l'85% dei casi di microadenoma la microchirurgia è in grado di correggere l'ipercortisolismo. L'intervento può essere seguito da un'insufficienza corticosurrenalica transitoria che richiede una terapia sostitutiva finché l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene non riprenda la propria attività. Nel 20% dei casi può insorgere anche un diabete insipido transitorio. In presenza di un microadenoma la via di accesso all'ipofisi preferita è quella transfenoidale.

La *terapia medica della malattia di Cushing* si avvale di farmaci quali la bromocriptina e la ciproeptadina. Il primo è capace di ridurre i livelli di ACTH se somministrato in modo acuto, mentre di rado ha prodotto una riduzione persistente dei livelli di ACTH e cortisolo. La ciproeptadina, alla dose di 15-25 mg al dì, è in grado di ridurre i livelli plasmatici di ACTH nel 30-50% dei casi. Il meccanismo con cui il farmaco svolge tale azione, che a volte si è osservato protrarsi nel tempo anche dopo la sua sospensione, è rappresentato dalla sua attività antiserotoninergica.

Nella malattia di Cushing da tumore ipofisario inoperabile o non responsivo ad altra terapia e nella sindrome di Cushing da ACTH ectopico, raramente può essere necessaria una *surrenectomia chirurgica bilaterale* (v. sotto, *chirurgia*).

In seguito a surrenectomia bilaterale può comparire un adenoma ipofisario ACTH-secernente. Tale situazione (*sindrome di Nelson*) si manifesta clinicamente con iperpigmentazione cutanea, cefalea, alterazioni del campo visivo e paralisi dei muscoli estrinseci dell'occhio. Si può anche avere un'evoluzione maligna del tumore con metastasi a distanza o la comparsa di un quadro di apoplessia ipofisaria. La terapia è essenzialmente chirurgica, con eventuale impiego della radioterapia successivamente all'intervento nei pazienti in cui non sia stata possibile la completa asportazione del tumore. Secondo alcuni AA. tale sindrome potrebbe essere prevenuta da una irradiazione dell'ipofisi prima della surrenectomia.

La *radioterapia* con alte energie alla dose di 4500-5000 rad è stata anche utilizzata nella terapia della malattia di Cushing. Tuttavia, la bassa percentuale di guarigioni negli adulti, nonché l'elevata incidenza di effetti collaterali (ipopituitarismo, lesioni neurologiche e del chiasma ottico, ritardo di comparsa dell'effetto terapeutico) ne limitano attualmente l'uso.

È anche possibile effettuare una *surrenectomia medica* mediante l'uso di metirapone, mitotano e aminoglutetimide.

Il *metirapone* è un inibitore della sintesi del cortisolo che agisce prevalentemente sulla tappa catalizzata dall'enzima 11β-idrossilasi. La dose del farmaco deve essere aggiustata individualmente in modo da mantenere il cortisolo plasmatico nei limiti della norma ed è generalmente compresa tra 0,75 e 4 g al dì. I pazienti con malattia di Cushing possono presentare un iniziale aumento dei livelli plasmatici di ACTH, che non sono, tuttavia, in grado di controbilanciare l'effetto inibente del metirapone. Il farmaco, che generalmente è ben tollerato se assunto durante i pasti, può accentuare l'irsutismo spesso presente nelle pazienti con Cushing. Le principali indicazioni all'uso di questo farmaco sono le seguenti.

1. Normalizzazione della cortisolemia con induzione di una remissione clinica prima dell'asportazione di un tumore surrenalico o ipofisario o mentre si procede alla localizzazione di un tumore ACTH-secernente.

2. Trattamento di emergenza in pazienti con gravi sintomi psichici e/o con condizioni generali seriamente compromesse (infezioni, traumi, ipokaliemia, fratture ossee).

3. Mantenimento nella norma della cortisolemia nell'attesa degli effetti dell'irradiazione ipofisaria o della chemioterapia in caso di un tumore ectopico secernente ACTH.

4. Terapia a lungo termine in pazienti con tumori (ipofisari, surrenalici o di altre sedi secernenti ACTH) inoperabili.

Il *mitotano* (*o,p'*-DDD) è un farmaco capace di distruggere selettivamente le cellule delle zone fascicolata e reticolare, ma non della zona glomerulare, dei surreni. Il farmaco, inizialmente usato nella terapia del carcinoma surrenalico, è attualmente impiegato a basse dosi anche nella malattia di Cushing, in attesa dell'effetto della radioterapia. La latenza dell'inizio del suo effetto non lo rende utile nella terapia di emergenza, essendo inoltre possibile un sovradosaggio in rapporto alla lentezza della sua azione. La dose usuale è inferiore ai 3 g al giorno, dato che dosaggi superiori sono spesso mal tollerati e causano nausea e atassia.

L'*aminoglutetimide*, infine, farmaco in grado di bloccare la secrezione dei corticosteroidi inibendo la conversione del colesterolo a pregnenolone, agisce sia sui glicoche sui mineralcorticoidi. Le indicazioni al suo uso sono simili a quelle già elencate per il metirapone, rispetto al quale è alquanto meno maneggevole per la maggiore incidenza di effetti collaterali (*rashes* cutanei, effetto ipnotico). La dose iniziale del farmaco, di 250 mg 2 volte al giorno, può essere aumentata fino a 2 g al giorno.

La *terapia della sindrome da ACTH ectopico* è quella del tumore primitivo. Qualora essa non sia realizzabile, può essere utilizzata una surrenectomia medica o chirurgica.

Nei pazienti con *adenoma surrenalico*, la terapia è chirurgica e consiste nell'asportazione della neoplasia con le modalità che vengono analizzate più oltre nella sezione dedicata alla terapia dell'iperaldosteronismo primario. Anche in questo caso, come dopo surrenectomia bilaterale, è necessario praticare, nei primi giorni successivi all'intervento, una terapia sostitutiva con idrocortisone. Il surrene normale è, infatti, atrofico a motivo della soppressione dei livelli di ACTH secondaria all'ipercortisolismo.

Iperaldosteronismo primario

Nei pazienti con adenoma surrenalico la terapia elettiva è rappresentata dalla *surrenectomia monolaterale*. L'efficacia del procedimento chirurgico può essere predetta valutando l'efficacia dello spironolattone nel controllare sia la pressione arteriosa che l'ipokaliemia. Nei pazienti sensibili l'intervento chirurgico determina, generalmente, una marcata caduta dei valori pressori. I pazienti candidati all'intervento devono essere trattati preoperatoriamente con spironolattone alla dose di 200-400 mg al dì per 1-3 mesi, finché i valori della pressione arteriosa e della potassiemia non si siano normalizzati. La dose deve essere ridotta a 100-150 mg una volta normalizzati i valori della pressione arteriosa e della potassiemia. Lo spironolattone agisce riducendo il volume plasmatico, normalizzando le concentrazioni di potassio, riattivando il sistema reninaangiotensina precedentemente soppresso e stimolando la zona glomerulare del surrene controlaterale all'adenoma, così da evitare ipotensione e iperkaliemia postoperatorie.

La via chirurgica utilizzata in presenza di un adenoma surrenalico monolaterale può essere posteriore e unilaterale. Altrimenti può essere necessaria la via laparotomica mediana transperitoneale qualora si ritenga necessaria l'esplorazione di entrambi i surreni. Nei pazienti con

adenoma inoperabile o con carcinoma viene indicata una terapia a tempo indeterminato con spironolattone.

Nei pazienti con *iperplasia surrenalica bilaterale* una surrenectomia subtotale può correggere l'ipokaliemia, ma generalmente non l'ipertensione arteriosa. Pertanto, la terapia consigliata è medica e si basa sull'uso di farmaci antipertensivi e risparmiatori di potassio.

V. ALDOSTERONISMI, *iperaldosteronismo primario* (I, 1084).

Sindrome adrenogenitale

Essendo dovuta a difetti enzimatici che determinano una riduzione della normale produzione di glico- e/o mineral-corticoidi la terapia è sostanzialmente di tipo sostitutivo e ottiene il doppio scopo di fornire l'attività ormonale carente e, contemporaneamente, di ridurre l'ipersecrezione di ormoni androgeni conseguente alla carenza stessa.

La terapia del deficit di 21α-idrossilasi dev'essere istituita il più precocemente possibile, specie in presenza di disidratazione e iperkaliemia. Essa si basa sull'uso di soluzioni idratanti (fisiologica, glicosata) e di ormoni glico- e mineralattivi. Nella terapia di mantenimento viene utilizzato l'idrocortisone alla dose di 10-20 $mg/m^2/die$ o il prednisone o il desametasone a dosi equivalenti (20 mg di idrocortisone corrispondono a 5 mg di prednisone e a 0,75 mg di desametasone). Come mineralattivo viene somministrato il fluoroidrocortisone alla dose di 0,1-0,2 mg al dì. L'efficacia della terapia viene valutata controllando i livelli plasmatici di androstenedione e testosterone e quelli urinari dei 17-KS.

Nel deficit di 11β-idrossilasi la terapia si avvale dell'uso dei glicocorticoidi secondo gli schemi appena illustrati. I glicocorticoidi vanno, invece, associati ai mineralcorticoidi nel deficit di 3β-idrossisteroidodeidrogenasi e, soprattutto, nel deficit della 20,22-idrossilasidesmolasi e a farmaci antipertensivi nel deficit di 17α-idrossilasi.

V. ADRENOGENITALE SINDROME (I, 719).

Bibliografia

MIDOLLARE DEL SURRENE

Brunetti P., Santeusanio F., *Malattie della midollare surrenale*, in Larizza P. ed., *Manuale di medicina interna*, vol. 3, 1979, Piccin, Padova, p. 376.

Cryer P. E., *The Adrenal Medulla and the Sympathetic Nervous System*, in Wyngaarden J. B., Smith L. H. eds., *Cecil Textbook of Medicine*, 1985, Saunders, Philadelphia, p. 1408.

Goldfien A., *Phaeochromocytoma*, in *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, **10**, 607.

Goldfien A., *The Adrenal Medulla*, in Greenspan F. S., Forsham P. H. eds., *Basic and Clinical Endocrinology*, 1983, Lange, Los Altos.

Landsberg L., Young J. B., *Catecholamines and the Adrenal Medulla*, in Wilson J. D., Foster D. W. eds., *Williams Textbook of Endocrinology*, 1985, Saunders, Philadelphia, p. 891.

CORTICALE DEL SURRENE

Besser G. M., Rees L. H. eds., *The Pituitary-Adrenocortical Axis*, in *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, **14**, 765.

Biglieri E. G., Kater C. E., *Mineralcorticoids*, in Greenspan F. S., Forsham P. H. eds., *Basic and Clinical Endocrinology*, 1983, Lange, Los Altos, p. 295.

Bondy P. K., *Disorders of the Adrenal Cortex*, in Wilson J. D., Foster D. W. eds., *Williams Textbook of Endocrinology*, 1985, Saunders, Philadelphia, p. 816.

Brunetti P., Santeusanio F., *Malattie della corteccia surrenale*, in Larizza P. ed., *Manuale di medicina interna*, vol. 3, Piccin, Padova, p. 285.

Tyrrell J. B., Baxter J. D., *Disorders of the Adrenal Cortex*, in Wyngaarden J. B., Smith L. H. eds., *Cecil Textbook of Medicine*, 1985, Saunders, Philadelphia, p. 1300.

Tyrrell J. B., Forsham P. H., *Glucocorticoids and Adrenal Androgens*, in Greenspan F. S., Forsham P. H. eds., *Basic and Clinical Endocrinology*, 1983, Lange, Los Altos, p. 311.

FAUSTO SANTEUSANIO, PIETRO COMPAGNUCCI
E M. GIULIA CARTECHINI

PATOLOGIA NON ENDOCRINA DELLE GHIANDOLE SURRENALI

SOMMARIO

Malformazioni

Le principali *malformazioni* congenite delle g. s., la cui frequenza è estremamente bassa, sono rappresentate dall'agenesia e dall'ipoplasia bilaterale o unilaterale. L'*agenesia* completa è di rara osservazione; infatti è quasi sempre possibile documentare tessuto surrenale in vicinanza della normale sede ghiandolare. Importante appare il rilievo che la patologia malformativa interessante ambedue le ghiandole si accompagna in genere a gravi malformazioni del S.N.C., quali l'anencefalia e l'idrocefalia. Incerta appare a tutt'oggi la patogenesi dell'agenesia e dell'ipoplasia in corso di patologia malformativa cerebrale; anche se la contemporanea presenza di ambedue le malformazioni può ritenersi casuale, è stato prospettato che le malformazioni a carico della g. s. possano essere la conseguenza di una disfunzione in sede ipotalamica o ipofisaria.

Una forma peculiare di malformazione ereditaria è quella designata con l'eponimo di *sindrome di Prader-Willi* (V. PRADER-WILLI, SINDROME DI); in tale malattia, oltre all'assenza congenita delle zone fascicolata e reticolare, si rilevano obesità, nanismo, ipogenitalismo e criptorchidismo, deficit neurologici e mentali.

Più frequenti appaiono le dislocazioni o eterotopie di tessuto corticale; esse trovano giustificazione negli stretti rapporti di contiguità che le g. s. contraggono con i vari organi durante l'embriogenesi. Tali eterotopie vanno in genere incontro a involuzione, persistendo nella vita extrauterina solo quelle dislocate in vicinanza dei surreni.

Emorragie

Le *emorragie* della g. s. sono di facile riscontro in epoca neonatale, soprattutto a livello della zona reticolare, notevolmente congesta in tale epoca; sono in genere secondarie a traumi indotti dal parto o a condizioni di ipossia. Qualora le emorragie siano state tanto estese da distruggere la quasi totalità del parenchima, è facile l'instaurarsi di crisi di insufficienza surrenalica acuta.

Lesioni emorragiche sono frequenti anche in corso di sepsi: allorché, in tale situazione, si instauri uno stato di iposurrenalismo acuto, si delinea un quadro peculiare che va sotto il nome di *sindrome di Waterhouse-Friderichsen* (V. WATERHOUSE-FRIDERICHSEN, SINDROME DI; V. anche sopra, col. 1694), caratterizzato da sepsi acuta, collasso cardiocircolatorio e porpora emorragica. Tale sindrome, più frequentemente sostenuta da infezioni meningococciche, può essere causata anche da altri germi. Sul piano anatomopatologico si rileva emorragia intensa della corticale, a volte di tale entità da scompaginarne completamente l'architettura (fig. 32); la midollare è in genere risparmiata.

Le emorragie della g. s. possono anche riscontrarsi in corso di trombosi delle principali vene surrenaliche, acquistando pertanto il significato di infarti venosi. L'esatta causa responsabile della trombosi delle vene surrenali spesso non è nota; essa può tuttavia essere conseguenza di procedure chirurgiche o rappresentare la complicanza di un carcinoma metastatico. Sono stati anche invocati ipotetici fattori tossici, che, in corso di infezione, avrebbero la capacità di attivare le piastrine innescando in tal modo il processo trombotico. Emorragie surrenaliche

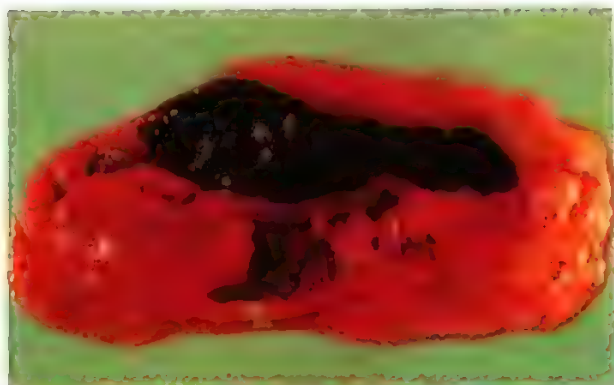



Fig. 32. Surrene: necrosi emorragica in sindrome di Waterhouse-Friderichsen. (*Da L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

possono infine osservarsi durante la gravidanza, soprattutto in corso di eclampsia, di emorragie uterine accidentali o di aborto.

Per ciò che riguarda l'infezione tubercolare quale causa di insufficienza surrenalica cronica si rimanda al capitolo dedicato al morbo di Addison (v. ADDISON, MORBO DI; v. anche sopra, col. 1693).

Tumori

Le lesioni neoplastiche rappresentano senz'altro una parte importante della patologia surrenalica. Si ritiene attualmente che non sia possibile, sul piano anatomopatologico, una netta distinzione fra la patologia iperplastica nodulare e la patologia adenomatosa della *corteccia surrenale*; inoltre risulta a volte estremamente difficile una distinzione fra queste lesioni e quelle più propriamente carcinomatose. Ciò nonostante, il termine *adenoma* può trovare ancora spazio nella pratica clinica purché venga tenuto a mente che gli adenomi della corteccia surrenale non rappresentano un'entità distinta dall'iperplasia nodulare; ambedue le condizioni possono essere considerate stadi differenti di una stessa condizione iperplastica.

Gli *adenomi* (fig. 33) appaiono comunque, in genere, ben capsulati; l'esame microscopico mostra una struttura cordonale simile a quella del surrene normale anche se le cellule possono mostrare note di polimorfismo e di polimetrismo; gli adenomi funzionanti sono ovviamente causa di ben definite sindromi endocrinologiche.

I *carcinomi* hanno una minore incidenza e la loro presenza può essere svelata per l'espansione locale e/o a distanza; microscopicamente, oltre a forme con caratteri strutturali simili a quelli del surrene normale, si osserva la presenza di forme con spiccato polimorfismo cellulare. Nel caso che tali neoplasie risultino funzionanti, possono essere alla base di una sindrome ipercorticosurrenalica.

I tumori della corticale, benigni o maligni, sono causa, nel 15-20% dei casi, di sindrome di Cushing che nell'uomo dà luogo a manifestazioni di femminilismo surrenalico (v. GINECOMASTIA).

Per ciò che concerne la *midollare del surrene*, oltre al *feocromocitoma* (v.; v. anche sopra, col. 1675), sono di frequente riscontro altre forme tumorali di origine simpatica. Ciò va ricondotto al fatto che gli elementi cromaffini e quelli del sistema nervoso simpatico derivano da una comune cellula indifferenziata, il simpatogonio, dotata di duplice potenzialità evolutiva, sia verso la linea nervosa, sia verso la linea cromaffine.

Il *simpatogonioma* è un tumore maligno con spiccata tendenza invasiva, microscopicamente costituito da cellule simil-linfocitarie; compare in genere molto precocemente, a volte già in epoca prenatale.

Anche il *simpatoblastoma* è in genere diagnosticato entro i primi anni di vita. La diagnosi differenziale rispetto alla precedente neoplasia si basa su una maggiore grandezza cellulare, sulla presenza di prolungamenti citoplasmatici, ma soprattutto sulla presenza di neuroni differenziati.

Il *ganglioneuroma simpatico* è un tumore benigno che può raggiungere notevoli dimensioni, microscopicamente composto da cellule gangliari simpatiche regolarmente differenziate, commiste a fibre nervose e a cellule di Schwann. Tra i tumori della midollare bisogna inoltre ricordare alcune forme neoplastiche maligne (*neuroblastomi gangliocellulari* o *ganglioneuromi immaturi*) in cui è possibile osservare la contemporanea presenza di simpatoblasti e neuroni simpatici.

Tra i *tumori metastatici* di più frequente riscontro sono da annoverare i carcinomi polmonari; raramente, comunque, l'infiltrazione neoplastica, anche bilaterale, è causa di insufficienza corticosurrenalica.

Fig. 33. Adenoma della g. s. (*Da L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

Digitized by Google

Eccezionale, infine, è il rilievo necroscopico o laparotomico di *cisti* o *pseudocisti* della ghiandola, le quali, qualora bilaterali, possono essere causa di insufficienza surrenale.

Bibliografia

Ascenzi A., Mottura G., *Trattato di anatomia patologica per il medico pratico*, 1980, 3 ed., UTET, Torino.
Symmers W. St C. ed., *Systemic Pathology*, 1978, 2 ed., Churchill Livingstone, Edinburgh.

RED.

CHIRURGIA

SOMMARIO

Generalità

I principi fondamentali della chirurgia dellé g. s. sono i seguenti:

1) si deve raggiungere la diagnosi preoperatoria il più possibile esatta sia di natura e sia, soprattutto, di sede della lesione;

2) si deve assicurare durante l'intervento la più perfetta emostasi perché si possano riconoscere, e non è sempre facile, le minime alterazioni patologiche della ghiandola;

3) l'operando deve essere preparato in modo tale che possa affrontare e superare le crisi metaboliche indotte dalla malattia di base, dal trauma operatorio e dalla soppressione ormonale;

4) il chirurgo operatore, i suoi assistenti e l'anestesista debbono essere in grado di fronteggiare e risolvere tutti i problemi metabolici e funzionali che insorgano durante e dopo l'operazione.

Vie d'accesso

Data la situazione alta e profonda dei surreni nello spazio retroperitoneale, sono state percorse dai vari AA. parecchie vie d'accesso, molte delle quali derivate da quelle adoperate nella chirurgia del rene.

La scelta della via d'accesso è diversa a seconda delle dimensioni della lesione, della necessità di esplorare o di operare anche la g. s. controlaterale, della corporatura del soggetto e delle abitudini dell'operatore. In pratica le vie d'accesso più usate attualmente sono le seguenti.

a) La via *posteriore tipo Young* è eseguita sul paziente prono, è poco demolitiva, non espone a deiscenza precoce della ferita o a tardivi laparoceli, permette l'esplorazione simultanea dei due surreni, ma è ristretta, e la posizione del paziente rende difficili eventuali manovre d'urgenza anestesiologica: è preferibile quando non sia sicura la diagnosi di sede, nelle surrenectomie bilaterali per iperplasia e nelle surrenectomie cosiddette funzionali.

b) La *via transaddominale* ha molti vantaggi sulla precedente; si preferisce se la diagnosi di lato è incerta e nelle neoplasie maligne, ma è difficile nel paziente obeso, necessita estesi scollamenti e spostamenti dei visceri addominali ed espone a eventramenti e laparoceli che sono forse più frequenti se l'incisione è mediana longitudinale.

c) I vari procedimenti delle *vie posterolaterale* e *laterale*, extrasierosi, eseguiti sul paziente in decubito laterale, con o senza resezione costale (XI-XII) o con interruzione delle ultime coste, sono preferiti quando si conosce il lato di una lesione che non si suppone troppo voluminosa. Alcune vie di accesso sono state escogitate per permettere la surrenectomia associata con la splancnicectomia e/o simpaticectomia lombare, che un tempo si eseguiva nella cura delle tromboangioiti e dell'ipertensione arteriosa (Leriche, Smithwick).

d) Alla *via toracoaddominale* si deve ricorrere nella surrenectomia unilaterale per neoplasia voluminosa quasi sempre maligna.

Raggiunto il surrene o i surreni, l'operazione quasi universalmente adottata oggigiorno è l'asportazione totale uni- o bilaterale. I procedimenti di seguito elencati hanno solo un valore storico: 1) surrenectomia parziale; 2) medullosurrenectomia (Constantini, Leriche, 1927); 3) enervazione dei surreni (Donati, 1927); 4) legatura della vena surrenale (Olmer, Chauvin, 1924); 5) medullodistruzione chimica (Simionescu, 1957); 6) trapianto transplenico del surrene sinistro (Dargent, 1957).

Tecnica della surrenectomia

Importanza fondamentale hanno la dissezione, l'esposizione e la manipolazione del surrene: la ghiandola è molto fragile: manovre men che delicate provocano frammentazione e sanguinamento che oscura il campo e può portare all'exeresi incompleta. Si consiglia di manipolare il tessuto adiposo che circonda la ghiandola invece che il surrene stesso (Nesbit). Si ricordi che si deve fare una dissezione e non uno scollamento ottuso con batuffolo. Scoperto e identificato il surrene per il suo colorito giallo-zolfo un po' diverso da quello dell'adipe che lo circonda, si devono risparmiare fino all'ultimo le connessioni del surrene con il rene che, spostato in basso, serve ad attirare in basso anche il surrene. Si inizia la liberazione della ghiandola dai suoi bordi laterale esterno e superiore.

Scoperto l'adenoma, è preferibile estirpare tutta la ghiandola che lo contiene, come già s'è detto; ciò soprattutto negli adenomi causa di iperaldosteronismo perché spesso sono multipli. Si preferisce eseguire l'emostasi previa delle arterie superiori, medie e inferiori con clip. Poi si esegue la legatura della vena surrenale (*vena suprarenalis*), detta anche *capsulare media* o *vena centrale* (fig. 34). In caso di feocromocitoma è raccomandabile legare per prima la vena. È sempre meglio portare la legatura montata su ago, altrimenti l'allacciatura può sfuggire. La dissezione e l'allacciatura della vena surrenale ri-

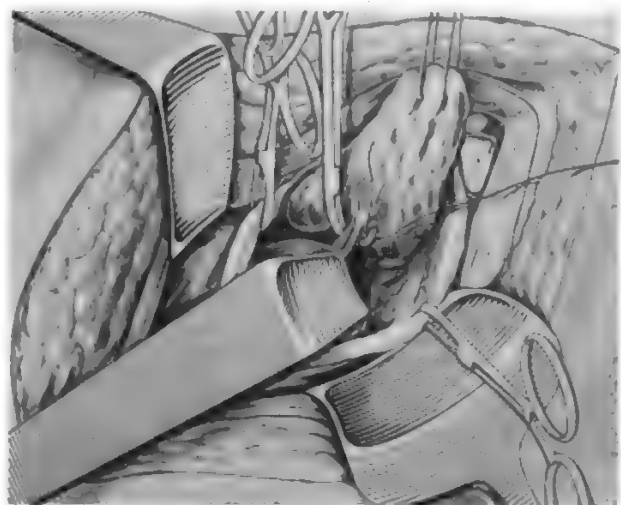



Fig. 34. Tecnica della surrenectomia: abbassato il polo del rene, si solleva la ghiandola e, legato il peduncolo vasale dell'ilo, si procede all'asportazione della g. s.

Digitized by Google

chiedono maggior attenzione e delicatezza dal lato destro, dove il vaso è più grosso, più corto e sbocca nella cava inferiore, piuttosto che a sinistra, dove la vena surrenale è più lunga e sbocca nella vena renale.

I principali incidenti in corso di surrenectomia sono: lacerazione della cava, lesioni a organi vicini, come il fegato e la milza spostati dai divaricatori, lesione pleurica e conseguente pneumotorace. Questi incidenti possono portare a un'exeresi incompleta. L'identificazione errata del surrene è più frequente a sinistra e consiste nel prendere per il surrene un lobulo della coda pancreatica. Questo errore, fra l'altro, espone alla fistola pancreatica.

Indicazioni operatorie

1. *Sindromi corticosurrenali.* – La principale indicazione è la *sindrome di Cushing primitiva ACTH-indipendente* da tumore corticosurrenale o da iperplasia autonoma. Il paziente affetto da Cushing è un cattivo soggetto chirurgico: l'obesità, il diabete, l'ipertensione, aggravano il rischio operatorio. Sono comuni le complicazioni postoperatorie: infezione della ferita, ritardo di cicatrizzazione con deiscenza della ferita stessa, ulcera peptica acuta con emorragia digestiva, complicazioni polmonari, etc. L'indicazione operatoria è indiscutibile nella sindrome di Cushing da lesione benigna, in cui l'intervento può guarire completamente il paziente. Nel Cushing provocato da carcinoma corticale, di solito indifferenziato e ad alta malignità, si deve asportare il surrene sede del tumore e altre eventuali masse metastatiche. L'operazione è palliativa e ha l'intento di ridurre la massa neoplastica. Il trattamento con *o,p'*-DDD (1.1 dicloro-2 clorofeniletano, Lysodren®) vanta limitati successi nel prolungare la sopravvivenza. Altri farmaci capaci di bloccare la sintesi dei corticosteroidi (aminoglutetimide) hanno effetto solo sintomatico sulla sindrome endocrina.

Limitata indicazione ha la chirurgia surrenalica nell'iperplasia corticale in sindrome di Cushing ACTH-dipendente (malattia di Cushing ipofisaria) già trattata con ipofisectomia o irradiazione.

Nel *Cushing ACTH-dipendente paraneoplastico* l'eccessiva increzione di corticotropina proviene da varie neoplasie, spesso altamente maligne, ed è a queste che deve rivolgersi la terapia. La surrenectomia è indicata se il tumore primario ACTH-secernente è passibile di cura chirurgica (ed è caso raro) e se la sindrome ipercorticosurrenalica è il principale problema clinico.

Per il paziente di sindrome di Cushing che abbia subito la surrenectomia bilaterale si richiedono steroidi esogeni vita natural durante. Negli affetti da Cushing da adenoma, nei quali si osserva, dopo surrenectomia unilaterale, l'atrofia della ghiandola controlaterale, si debbono temporaneamente somministrare steroidi esogeni per il tempo in cui la funzione corticosurrenale è sospesa. La surrenectomia unilaterale necessita di una preparazione preoperatoria come se dovesse essere seguita da una sindrome di insufficienza surrenalica che si spiega con il blocco dell'ACTH a causa dello stato di riposo funzionale in cui si trova la ghiandola controlaterale. Fra i diversi schemi di terapia preoperatoria e sostitutiva proposti riportiamo soltanto quello di Frawley (tab. IV).

Dopo la surrenectomia unilaterale si somministra ACTH esogeno per stimolare il trofismo del surrene superstite.

Naturalmente, oltre a questa sorveglianza ormonale, si debbono correggere i dismetabolismi degli elettroliti (K), del glicoso e la condizione ipertensiva.

TAB. IV TRATTAMENTO ORMONALE IN CASO DI SURRENECTOMIA

Il giorno precedente l'operazione:
- cortisone acet. i. m. 50 mg ore 18
- cortisone acet. i. m. 100 mg ore 24

il giorno dell'operazione:
- cortisone acet. i. m. 50 mg alle ore 6
- cortisone acet. i. m. 50 mg ogni 6 h

durante l'operazione:
- idrocortisone i. v. 100 mg

1ª giornata postoperatoria:
- cortisone acet. i. m. 50 mg ogni 6 h

2ª giornata postoperatoria:
- cortisone acet. i. m. 50 mg ogni 8 h

3ª-4ª giornata postoperatoria:
- cortisone acet. i. m. 25 mg ogni 8 h

5ª giornata postoperatoria:
- cortisone acet. i. m. 25 mg ogni 12 h
- \+ 9-alfa-fluoridrocortisone *per os* 0,1 mg

Nella *sindrome di Conn*, o di *iperaldosteronismo primario*, l'indicazione operatoria non è indiscussa, specie nelle sindromi più fruste sostenute da iperplasia. Nell'adenoma la surrenectomia unilaterale totale guarisce la malattia e libera il paziente dalla schiavitù dello spironolattone. Nei casi in cui, all'esplorazione dei due surreni non si riscontrino anormalità, è preferibile la surrenectomia bilaterale stante l'eventualità di adenomi e microcarcinomi occulti e/o multipli. Talora la surrenectomia risulta tardiva, eseguita quando già l'iperincrezione di aldosterone ha provocato danno vascolare dei reni. L'intervento è preceduto da preparazione con spironolattone e correzione del bilancio del potassio e altri elettroliti.

Nelle *sindromi da iperincrezione di androgeni* si tratta quasi sempre di tumori maligni della corteccia e si ricorre alla surrenectomia totale unilaterale allargata, mentre non esiste alcuna indicazione chirurgica nella sindrome adrenogenitale congenita e familiare da iperplasia.

2. *Sindromi medullosurrenali.* – Indicazione operatoria assoluta nel *feocromocitoma benigno* e *maligno*. Preferita la via d'accesso addominale, che permette l'esplorazione dei surreni e anche di tutta la regione dei paragangli, dove possono nascondersi feocromocitomi extrasurrenali. Per la preparazione dell'operando con alfabloccanti (fentolamina, Regitin®; fenossibenzamina, Dibenyl®) e betabloccanti (propranololo, Inderal®) v. sopra, col. 1717.

Il feocromocitoma può essere isolato o variamente associato alle patologie che costituiscono la MEA2 (*Multiple Endocrine Adenomas*), sindrome di Sipple (v. POLIADENOMATOSI ENDOCRINE).

L'*iperplasia midollare surrenale* è un'entità discussa, comunque molto rara: precederebbe il feocromocitoma. Anche per essa sono state eseguite surrenectomie bilaterali. La chirurgia sarebbe soprattutto indicata nelle forme familiari (MEA2).

Il trattamento del *neuroblastoma*, neoplasia prevalentemente pediatrica ad altissima malignità, funzionante con increzione di noradrenalina, consiste nell'exeresi completa, o la più completa possibile, seguita da chemioterapia (ciclofosfamide, vincristina, adriamicina) o radioterapia.

3. *Cisti e tumori non funzionanti.* – Rappresentano anch'essi una indicazione alla surrenectomia, nel caso dei

Digitized by Google

tumori quasi sempre maligni, allargata o palliativa. Per le cisti l'alternativa può essere rappresentata dall'aspirazione con ago.

4. *Surrenectomia funzionale.* – La *surrenectomia palliativa* per *cancro della mammella* e *della prostata* ha indicazioni estremamente discusse; anche se ancora presente in alcuni protocolli di trattamento di tumori ormonodipendenti avanzati, è riservata a casi selezionati. Del tutto tramontata è la chirurgia delle g. s. nella terapia dell'ipertensione arteriosa e delle vasculopatie non arteriosclerotiche.

Bibliografia

Blondin S., *Chirurgie des surrénales*, 1965, Masson, Paris.
Cormier J. M., Cossa J. F., *Surrénalectomie*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale; Techniques chirurgicales; Chirurgie vasculaire*, 43210, 1985, Paris.
Forsham P. H., Melmon K. L., *The Adrenals*, in Williams R. H. ed., *Textbook of Endocrinology*, 1968, Saunders, Philadelphia.
Harrison J. H., Jenkins D., *The Adrenals*, in Campbell M. F., *Urology*, III, 1963, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Herwig K. R., Freier D. T., *The Adrenal Gland*, in Kendall-Karafin, *Urology*, in *Goldsmith's Practice of Surgery*, 1984, Harper & Row, Philadelphia.
Zotti G., *Surrene*, in Zannini G., *Chirurgia generale*, II, 1985, USES, Firenze.

CESARE DE SANCTIS

SUTURE: v. ARTICOLAZIONI (II, 1023); CRANIO (IV, 1316).

SUTURE CHIRURGICHE

F. *sutures*. - I. *surgical sutures*. - T. *Nähte*. - S. *suturas quirúrgicas*.

SOMMARIO

Definizione

La sutura chirurgica [s.] è la riunione, mediante cucitura, dei margini di una ferita, con lo scopo di ottenere la massima cicatrizzazione nel minor tempo possibile.

Storia della sutura

La fabbricazione dei materiali per le s. si sviluppò, attraverso le epoche, di pari passo con la fabbricazione delle corde musicali. Dall'antichità, attraverso i secoli, il controllo dell'emorragia ha calamitato l'attenzione e gli studi dei nomi più illustri della scienza medica, ancor più del controllo delle infezioni e del dolore. Ippocrate, padre della medicina, parlò di legature, benché preferisse il cauterio e gli antiemorragici; Celso, nel I sec., ci fa intendere che le s. erano già allora di antica origine e raccomandava l'uso di legature quando «i mezzi ordinari non fermano il flusso del sangue».

Importante fu l'apporto dei chirurghi militari e fra questi, intorno al 1170, Ruggero da Palermo che insegnò l'uso degli antiemorragici, delle s. e delle legature nelle emorragie; nel 1308 Jehan Yperman, di Ypres, scrisse sette libri di chirurgia disquisendo abbondantemente sull'uso delle s.; Ambrose Parè (1510-1590), che, fra l'altro, riscoprì la legatura come mezzo di emostasi, era un chirurgo militare.

Materiale

Il filo di s. può essere di natura animale, vegetale, sintetica e può venir saldato a un ago senza cruna (*s. atraumatica*) o montato su di un ago a cruna (*s. traumatica*); inoltre i fili liberi, cioè senza ago, possono essere impiegati per legare e chiudere le estremità di un vaso sanguigno reciso (*emostasi*).

Natura dei fili per s. chirurgiche più comunemente usati: per *suture assorbibili a*) catgut (semplice e cromico), *b*) collageno; per *suture sintetiche (non assorbibili) a*) poliestere (Dacron® o Mersilene®, Ethibond® e Tri-cron®), *b*) nylon, *c*) polipropilene (Prolene®); per *suture tessili (non assorbibili) a*) lino, *b*) seta; per *suture metalliche a*) acciaio, *b*) altri metalli (ad es. tantalio); per *suture sintetiche assorbibili a*) Vicryl®, *b*) Dexon®, *c*) PDS.

Catgut semplice. – La materia prima è ricavata dalla sottomucosa dell'intestino di pecora e dalla sierosa dell'intestino di bue. Scompare entro 7-10 giorni e viene assorbito per via enzimatica entro 70 giorni. L'uso più frequente che ne viene fatto si riferisce alle legature dei vasi superficiali, alla s. del sottocutaneo e di tessuti che cicatrizzano velocemente (v. CATGUT).

Catgut cromico. – È catgut trattato con sali di cromo e anidride solforosa che lo rendono più resistente agli enzimi, prolungando così il tempo di riassorbimento (15 giorni circa). Pur avendo tendenza a sfilacciarsi in fase di annodamento, è tra i materiali più versatili.

Collagene. – La materia prima è costituita da collagene puro ricavato dai tendini flessori del bue trattati fino a ottenere un monofilamento. Apparentemente simile al catgut, e come questo riassorbibile, può essere o meno sottoposto a trattamento con i sali di cromo. Viene usato solo per la chirurgia oftalmica e, per la sua estrema purezza, produce una reazione tessutale minima.

Dacron® o Mersilene®. – Chimicamente si tratta di un poliestere polimero del glicole etilenico e dell'ac. tereftalico: è un filo non riassorbibile, intrecciato e senza rivestimento chimico. È particolarmente usato in chirurgia generale, cardiovascolare e plastica; per la sua elevata resistenza alla trazione è possibile usare fili molto sottili sia per le legature che per le s.

Ethibond® e Tri-cron®. – È un filo simile al precedente, ma presenta un rivestimento chimico (silicone o teflon) che ne assicura il passaggio attraverso i tessuti in modo ancora meno traumatizzante.

Nylon. – È un prodotto della polimerizzazione per condensazione (ossia per eliminazione di una molecola di acqua) tra un ac. bicarbossilico (ac. adipico) e l'esametilendiamina $[-NH-(CH_2)_6-NH-CO-(CH_2)_6-CO]n$. Ha un'alta resistenza alla trazione e la reazione tessutale è estremamente bassa. Può essere costituito sia da un filo (monofilamento) che da più fili intrecciati (multifilamento): il primo è senz'altro il più usato. Trova il suo campo di maggiore applicazione nella s. della cute, in chirurgia plastica, oftalmica e in microchirurgia.

Polipropilene. – È un polimero del propilene e ha una resistenza tensile praticamente indefinita, tanto che la maneggevolezza e la tenuta del nodo sono comparabili a quelle del nylon, del quale presenta gli stessi campi di applicazione.

Lino. – Particolarmente usato nella chirurgia gastrointestinale, il lino viene ricavato — come è noto — da fibre vegetali. Non riassorbibile, rimane incapsulato nei tessuti: si riduce del 50% dopo 6 mesi e ne rimane solo il 30-40% dopo 2 anni.

Seta. – È costituita da una fibra proteica naturale prodotta dal baco da seta: chimicamente è una cheratoproteina, dunque una sostanza vicina a quella che costituisce le corna e i peli. È la più usata nell'ambito delle s. non riassorbibili e ha un vasto campo di applicazione: s. della cute, chirurgia vascolare, plastica e neurochirurgia. Particolarmente usata in oftalmica è la «seta vergine» che è composta da diversi fili di seta naturale riuniti e ritorti in modo da formare un filo unico. La seta scompare quasi completamente, o del tutto, in 1 anno circa, in quanto, nel

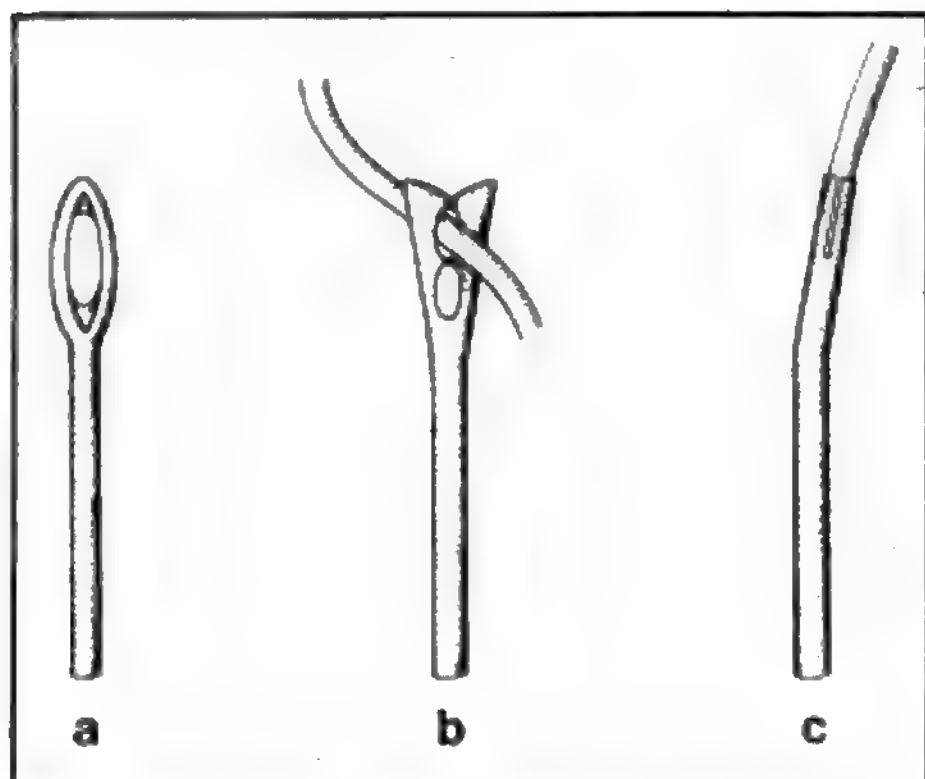



Fig. 1. Differenti tipi di cruna: *a*) cruna chiusa semplice; *b*) cruna francese aperta; *c*) cruna atraumatica.

tempo, l'organismo riesce a metabolizzarla come una normale proteina.

Acciaio. – È impiegato sia come monofilamento, sia ritorto, sia intrecciato. Di tutte le s., l'acciaio inossidabile è il meglio tollerato dai tessuti e la reazione fibrosa è molto modesta consistendo in una guaina che racchiude pochi istiociti. L'uso più frequente si ha nella chiusura della parete addominale e della cute, per s. tendinee e in ortopedia: la difficoltà nel fare nodi, la rigidità e la scarsa flessibilità sono i principali inconvenienti nell'uso di questo materiale, le cui estremità possono, inoltre, ledere i tessuti circostanti.

Altri metalli. – Sono stati utilizzati, e a volte lo sono ancora, fili d'oro, d'argento, di molibdeno e di tantalio, ma, per vari motivi (il costo, la rigidità e la loro scarsa resistenza) sono stati praticamente esclusi dall'uso routinario nelle sale operatorie.

Vicryl, Dexon e PDS. – Il Vicryl® (copolimero di lattide e glicolide rivestito con polyglactin 370 e stearato di calcio), il Dexon® (omopolimero di glicolide [ac. poliglicolico]) e il PDS (poliestere [polidiossanone]) costituiscono un'evoluzione nelle s. assorbibili e hanno tutti i vantaggi di queste e di quelle non assorbibili: mantengono, infatti, la loro resistenza alla tensione per un maggior tempo, superiore a quello del catgut.

Il veicolo mediante il quale il filo attraversa i tessuti è rappresentato dagli *aghi* d'acciaio che devono essere costruiti in modo tale da consentire il passaggio del filo provocando il minor trauma possibile al tessuto attraversato. Non devono piegarsi né rompersi, devono essere levigati e resistenti alla corrosione. Affinché presentino tutte queste qualità, sono fabbricati in acciaio temperato a elevata resistenza. Il filo può venir montato sull'ago direttamente in sala operatoria o essere già pronto per l'utilizzazione (*aghi atraumatici*).

L'ago chirurgico è composto da 3 parti: *cruna, corpo e punta*. La *cruna* può essere di 3 tipi: *chiusa*, *francese* (separata o a molla), *chas à gouttière* o *chas forée* (atraumatica) (fig. 1). La cruna chiusa è simile a quella di un normale ago da cucito e può avere forma rotonda, ovale o quadrata; negli aghi a cruna francese il filo si introduce attraverso una feritoia aperta posta a un'estremità dell'ago; nell'ago atraumatico, infine, il filo è saldato all'ago, offrendo così il grosso vantaggio di forare il tessuto in maniera di poco superiore alla necessità del passaggio del filo. Il *corpo* varia per lunghezza, calibro e forma: può essere *rotondo*, *piatto* o *triangolare*. La forma può essere retta o curva. Quando il tessuto è facilmente accessibile, si può usare un ago retto; si preferisce, comunque, che l'ago fuoriesca rapidamente dal tessuto e per tale motivo si preferiscono gli aghi ricurvi, la cui curvatura può corrispondere ad 1/4, 3/8, 1/2, 5/8 di cerchio (fig. 2). La *punta* varia a seconda del tessuto su cui si interviene: può essere *conica, lanceolata, piramidale, smussa e tagliente* (fig. 3).

Tecniche di sutura

Mikulicz scrisse: «Il buon chirurgo si riconosce, non dal modo con cui demolisce, bensì dal modo in cui sa ricucire». Suturare è, senza dubbio, un atto chirurgico fondamentale il cui risultato dipende da due fattori legati tra loro: l'armonia tra la tecnica del chirurgo e la qualità del materiale utilizzato. Le tecniche più usate sono le seguenti.

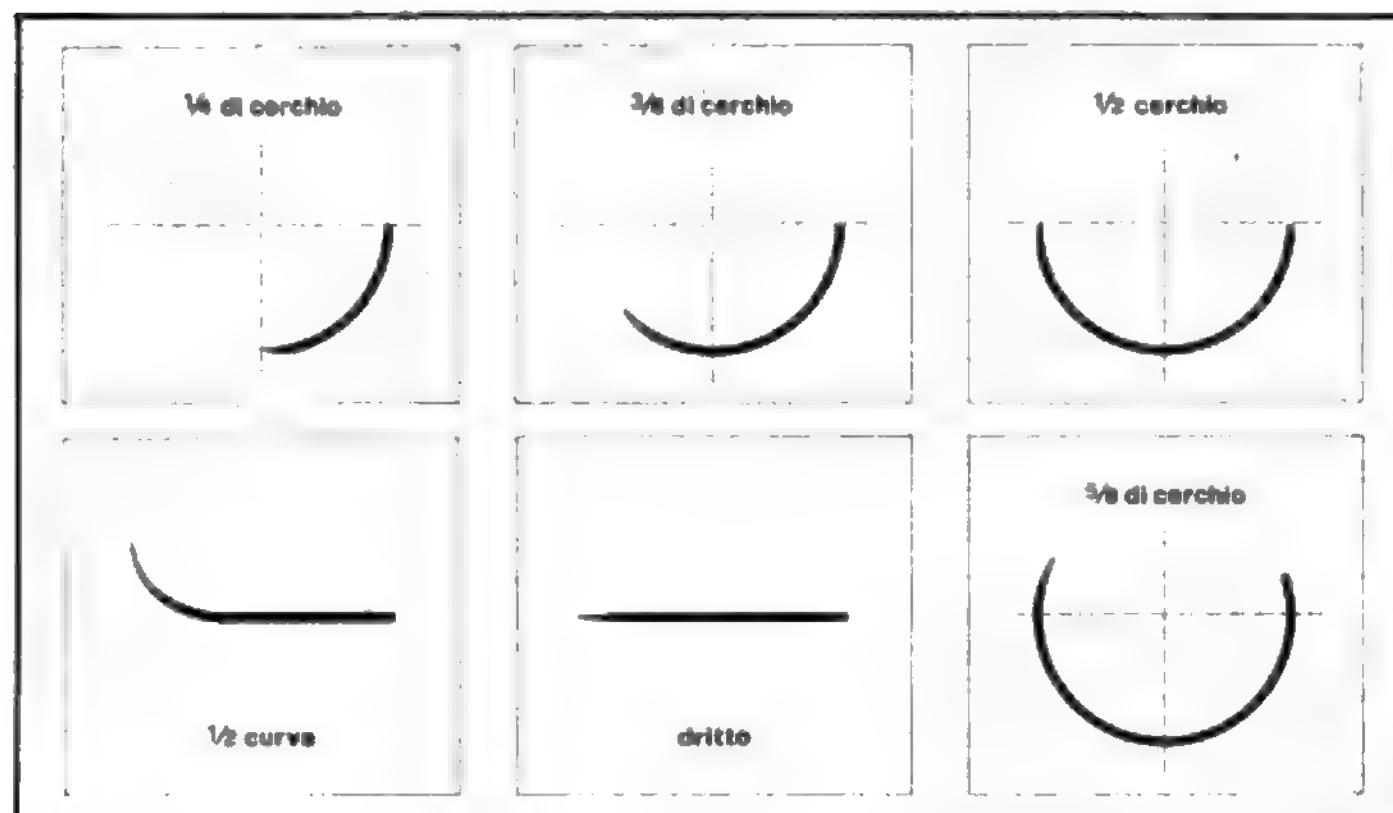



Fig. 2. Differenti forme di ago chirurgico.

Digitized by Google

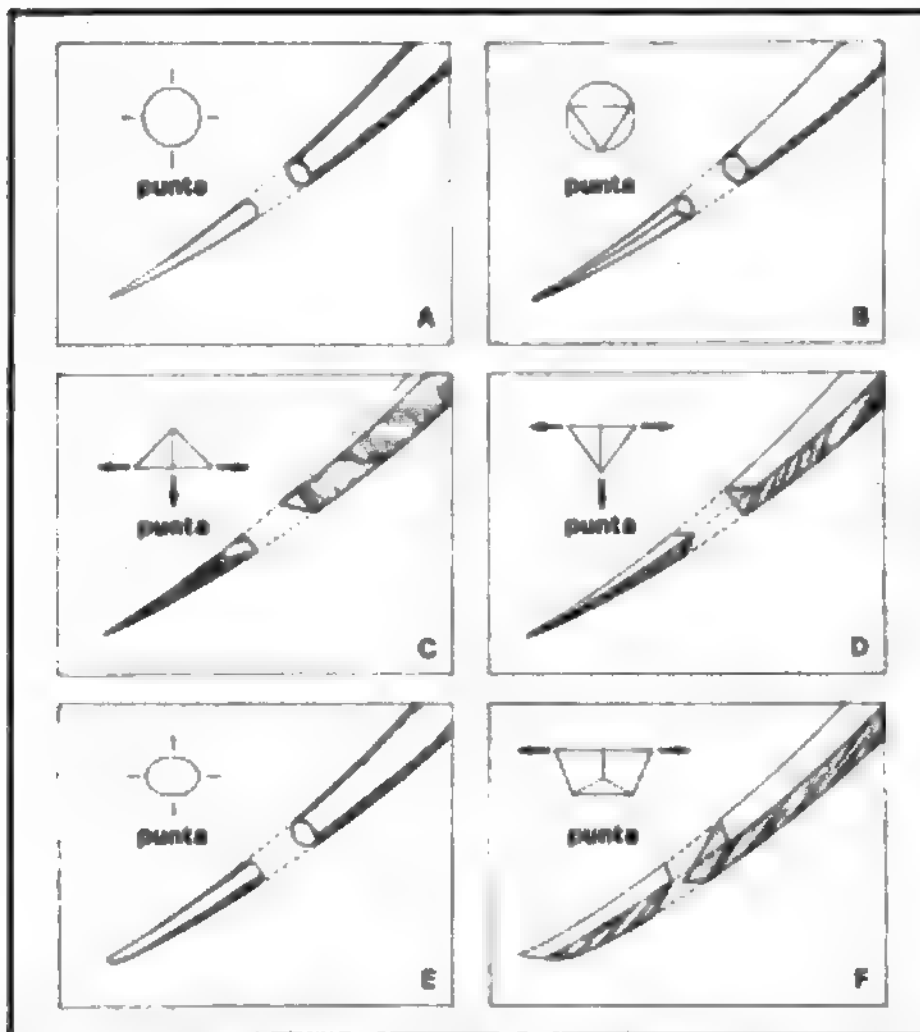



Fig. 3. *A*) Ago cilindrico; *B*) ago a margine tagliente; *C*) ago a interno tagliente; *D*) ago a dorso tagliente; *E*) ago a punta smussa; *F*) ago a spatola tagliente.

a) *Suture a punti staccati.*

S. a punti staccati semplici: è della massima affidabilità (fig. 4, *a*);

s. di McMillen-Blair-Donati: assicura un ottimo affrontamento dei margini ed è caratterizzata dal doppio passaggio, l'uno in senso opposto all'altro, su un piano profondo e uno superficiale (derma) (fig. 4, *b*);

s. ad ansa o a «U»: è utile per affrontare margini spessi ed angolati e si esegue ponendo i punti in modo tale da ripetere il disegno di una «U» (fig. 4, *c*).

b) *Suture continue.*

S. continua semplice: è una s. a sopraggitto caratterizzata dal ripetuto passaggio del filo perpendicolarmente ai margini e a uguale distanza, descrivendo, così, una spirale. È importante mantenere il filo in costante trazione durante l'esecuzione della sutura (fig. 4, *d*);

s. da materassaio: è utile perché assicura un buon affrontamento dei margini nonché una lieve eversione degli stessi: posto il primo punto e annodatolo, si fa passare di nuovo il filo dalla parte di uscita dell'ago a 1 cm di distanza ottenendo così una s. a zig-zag, della quale i tratti visibili sono quelli paralleli ai bordi della ferita (fig. 4, *e*);

s. di 'O Connell-Mayo: è di tipo introflettente e consiste nel far passare due volte il filo sullo stesso margine della ferita dall'esterno all'interno e dall'interno verso l'esterno. È molto utilizzata nella chirurgia gastrointestinale;

s. a borsa di tabacco: è usata sia in chirurgia gastrointestinale, per chiudere piccole brecce che si possono venire a creare nell'ambito del tubo digerente, nonché per affondare il moncone appendicolare e il sacco erniario, sia in cardiochirurgia per chiudere la breccia atriale nella commissurotomia della valvola mitralica. Il filo, per anse esterne ed interne, passa attorno, circolarmente, alla zona interessata e l'ultimo punto viene fatto uscire in prossimità del punto d'inizio: tirando gli estremi del filo come i lacci di una borsa si viene a determinare un accollamento concentrico del tessuto circoscritto dalla s. (fig. 4, *f*).

Le s. vengono fermate annodando le singole anse di filo (se a punti staccati) o l'ultima ansa (se sono continue). Il *nodo* è la parte più elementare e basilare di qualsiasi procedimento chirurgico: un semplice intervento di appendicectomia può richiedere dai 15 ai 30 nodi, mentre un intervento sul colon per neoplasia addirittura 200-250. Anche se «fare un bel nodo» è semplice ed elementare, il chirurgo deve eseguirlo correttamente e in modo sicuro: nodi legati male possono condurre a complicanze postoperatorie o addirittura alla morte. Tra i numerosissimi differenti tipi di nodo, solo alcuni sono oggi adoperati nella pratica chirurgica.

Esistono alcuni «principi fondamentali» che regolano il modo di posizionare e serrare il nodo e che risultano validi per tutti i tipi di materiali di s.:

una volta completato, il nodo deve essere stabile così da rendere impossibile un suo eventuale allentamento;

le dimensioni del nodo devono essere le più ridotte possibili al fine di:

evitare un'eccessiva reazione tessutale nella fase di riassorbimento (per le s. riassorbibili);

minimizzare la reazione da corpo estraneo (per le s. non riassorbibili);

evitare, nell'eseguire il nodo, l'eccessivo sfregamento tra le

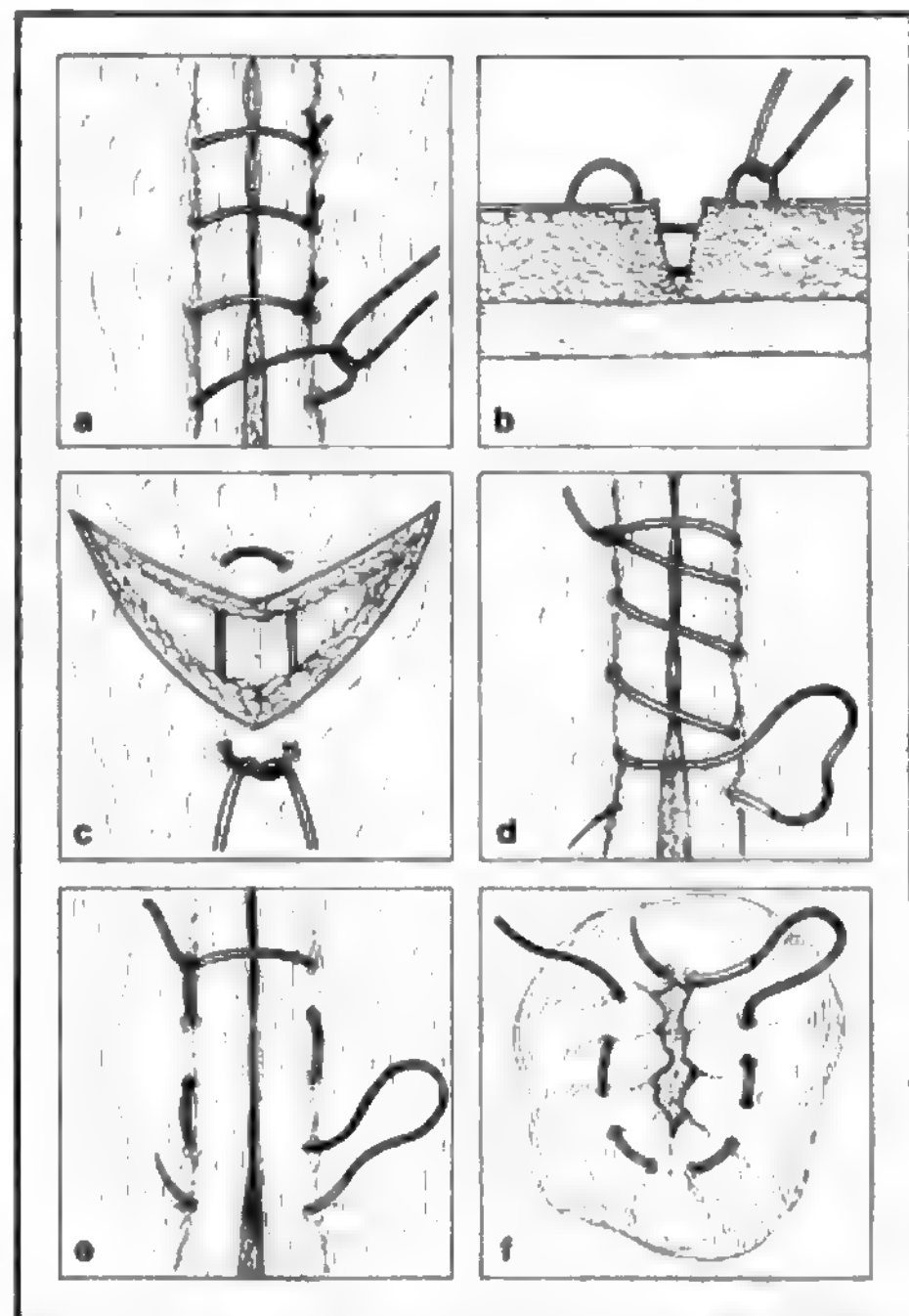



Fig. 4. *a*) S. a punti staccati semplici; *b*) punto alla McMillen-Donati; *c*) s. con ansa a U per lembi angolari; *d*) s. a sopraggitto; *e*) s. da materassaio; *f*) s. a borsa di tabacco.

Digitized by Google

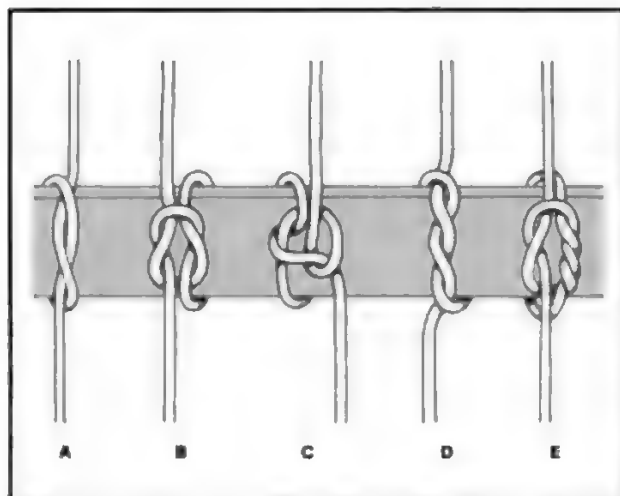



Fig. 5. *A*) Nodo semplice; *B*) nodo quadrato; *C*) nodo di vacca; *D*) nodo chirurgico; *E*) nodo chirurgico correlato da un nodo semplice.

due stringhe di s. (effetto autosegante) pena l'indebolimento della fibra stessa;

evitare tensioni eccessive, o addirittura strappi, nell'eseguire il nodo, cause di rottura del filo: l'abitudine a ciò permette l'uso di fili sempre più sottili con conseguenti immaginabili benefici;

evitare di «strangolare» il tessuto, pena la necrosi dello stesso;

evitare di sommare nodi su nodi in quanto non aggiungono affatto resistenza a quelli già posizionati, ma contribuiscono solo ad aumentare la massa del nodo;

la tensione finale esercitata sul nodo deve essere sempre di tipo «orizzontale»;

per realizzare un nodo il più sicuro possibile, il chirurgo non deve esitare a cambiare posizione del corpo e delle mani.

Oggi i chirurghi usano, essenzialmente, 4 nodi-base, con modificazioni e combinazioni tra questi (fig. 5), e precisamente i seguenti.

a) *Nodo semplice (o manuale), incompleto.*

Seminodo: è l'unità di base in cui i due capi del filo sono avvolti nel modo indicato in fig. 5, *A*. L'avvolgimento dei due capi è detto *simmetrico* rispetto alla linea di s.: è necessario, pertanto, agire con la medesima forza sui due capi;

semichiave: in cui l'avvolgimento dei due capi del filo è detto *asimmetrico* rispetto alla linea di s.: in pratica uno

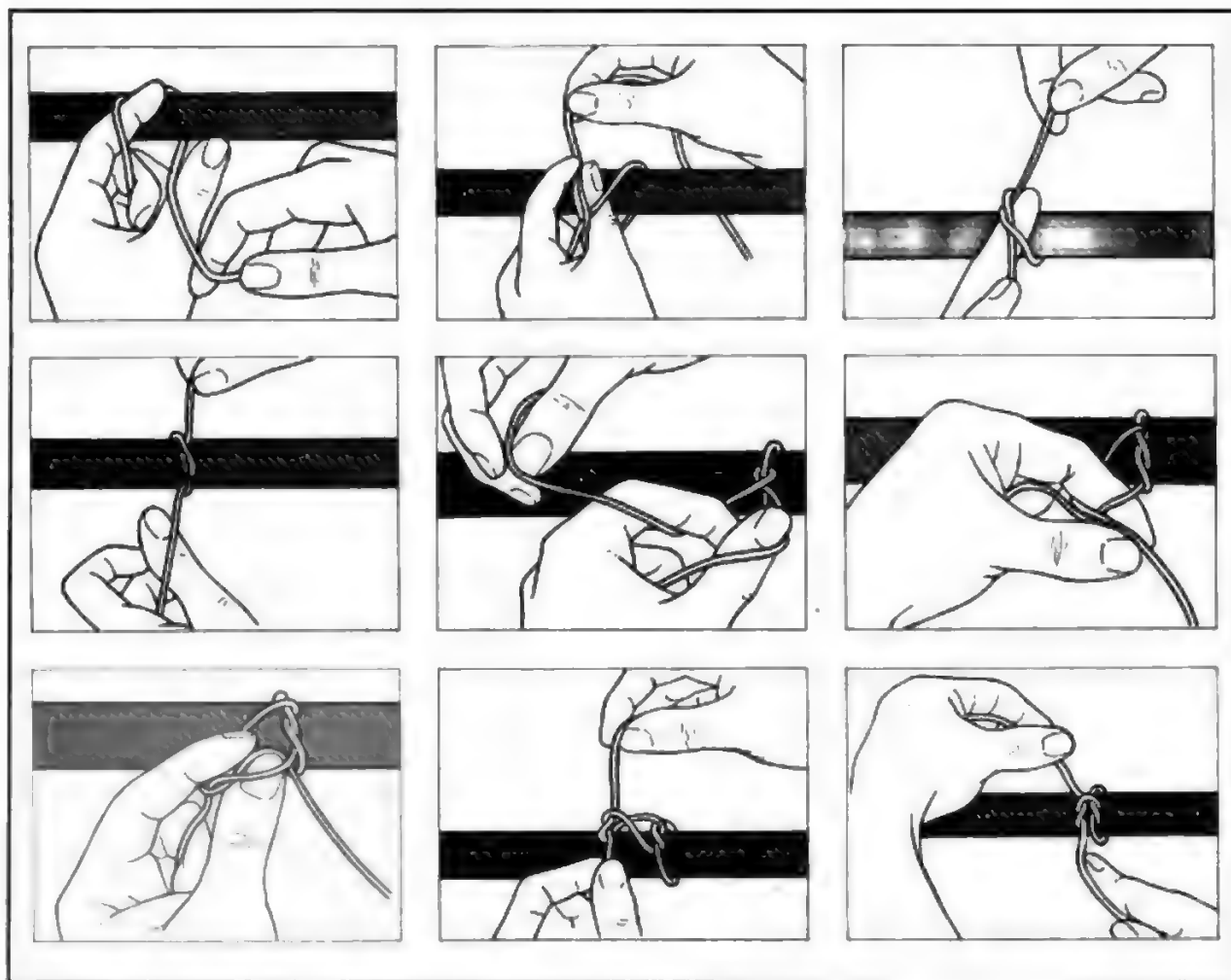



Fig. 6. Sequenza con tecnica a due mani per la confezione del nodo quadrato.

Digitized by Google

TAB. I. SUTURATRICI MECCANICHE

Impiego \ Fabbricazione	Giapponese (Senko Med. Inst. e Taiyn Med Inst.)	Russa (ISAICHE)	Americana (USSC)
Sutura lineare			
retta	Nakayama 65	UKL-UO 40	TA 30
	Nakayama 130	UKL-UO 60	TA 55
	Uchiyama 130	UTL 70	TA 90
		UJK8 100	
curva	Izukura 140		
	Uchiyama 140		
	Uchiyama 210		
	Nakayama 130		
Sutura anastomosi lineare		NJKA 60	GIA 50
Sutura anastomosi circolare		SPTU 21	EEA 25
		SPTU 26	EEA 28
		PSK 25	EEA 31
		KZ 28	
		SPTU 29	
		SPTU 32	

dei due capi resta perpendicolare alla rima mentre l'altro viene avvolto al precedente e fatto scorrere giù. È necessario, quindi, tirare a sé uno dei due fili e spingere l'altro verso il basso.

Il seminodo e la semichiave non sono da considerare nodi «autosufficienti» e del tutto affidabili in quanto possono «slegarsi» facilmente (per tale motivo sono detti incompleti).

b) *Nodo quadrato (o piatto), completo.* – Nasce dalla necessità di fermare il nodo semplice. È composto da due seminodi: nel primo (figg. 5, *B* e 6) i due capi cambiano di lato, ma, dopo l'esecuzione del secondo seminodo, si trovano riportati ai rispettivi lati d'origine (ciò impone l'incrociarsi delle mani per eseguirlo). Non tende a sciogliersi, una volta stretto.

c) *Nodo di vacca (o di traverso).* – È un nodo scorsoio, da evitare. È composto da due seminodi diversi: nel primo i due capi cambiano di lato, ma, dopo l'esecuzione del secondo seminodo, essi si trovano riportati sul lato opposto rispetto a quello originario; è, comunque, un nodo insoddisfacente in quanto gira facilmente sul proprio asse e tende così ad aprirsi spontaneamente, una volta stretto (fig. 5 *C*).

d) *Nodo chirurgico (o nodo d'ersa della marina).* – È un buon nodo, costituito da un doppio (o triplo) avvolgimento immediato che è a volte seguito da un seminodo complementare. Non si scioglie ed è spesso usato come nodo base per i materiali sintetici e per le s. in tensione (fig. 5, *D-E*).

Suture con grappette o agrafes di Michel. – Si tratta di sottili lamine metalliche che, mediante un'apposita pinza, sono utilizzate per la s. della cute: si pongono a cavaliere dei margini della ferita, a 1 cm di distanza l'una dall'altra e strette moderatamente finché le punte non siano penetrate nello spessore della cute stessa. Vanno rimosse abbastanza rapidamente in quanto possono facilmente determinare decubito sulla cute.

Suture con clip metalliche (staplers). – Le clip metalliche (argento) sono note fin dai primi anni di questo secolo e si deve a Cushing la loro applicazione estensiva e regolare nell'emostasi in neurochirurgia. Von Petz fu il primo a proporre l'uso delle clip metalliche per la s. Nel 1921 presentò il suo apparecchio per s. gastriche e intestinali alla Società ungherese di chirurgia: il concetto, rivoluzionario rispetto ai metodi precedenti, era rappresentato dall'adozione di clip metalliche come materiale di s. e dall'impiego di punti staccati al posto di quelle continue di vario materiale. Russi, giapponesi ed americani hanno fatto a gara, nell'ultimo ventennio, nel perfezionare sempre più le suturatrici meccaniche (*staplers*) (tab. I) che consentono una s. semplice e sicura mediante l'impiego di *agrafes* metalliche che rappresentano materiale biologicamente inerte (argento, tantalio, acciaio inossidabile e, sperimentalmente, una lega composta da cobalto, nichel, cromo e molibdeno), di sicura affidabilità e che non determina, pertanto, reazioni infiammatorie né origina granulomi da corpo estraneo, immediatamente o a distanza (tab. II). Caratteristica dello strumento meccanico è quella di esprimere, contro un battente, una doppia corona di clip metalliche sfalsate tra loro nelle suturatrici circolari (tab. III) e di una doppia linea di s. in quelle lineari (tab. IV). Le graffe, mediante la loro compressione calibrata, consentono l'avvicinamento dei tessuti senza schiacciamento e con traumatismo tessutale ridotto al minimo: in tal modo non si determinano zone di micronecrosi, come invece può avvenire con le s. manuali a causa di fili annodati troppo strettamente. Le clip inserite sono regolabili in altezza assicurando così una perfetta tenuta, nonché l'estesa possibilità di intervenire su tessuti di vario spessore nell'intervallo da 1 a 3 cm. La loro chiusura, a forma di «B», è comune a tutti gli apparecchi, ma, mentre quelle giapponesi e russe presentano *forma appiattita*, quelle americane hanno *forma cilindrica* (fig. 7). Il materiale usato per le clip giapponesi è l'argento, per quelle russe il tantalio (ora sono in prova anche l'argento e l'acciaio inossidabile), per quelle americane l'acciaio inossidabile. Anche il caricamento delle clip sullo strumento varia, ed è *manuale* per quelle giapponesi e russe, mentre quelle americane sono *monouso*.

Nella *chirurgia broncopolmonare*, una s. con clip metalliche presenta vantaggi indiscutibili sia dal punto di vista biologico che fisiopatologico che pratico: infatti sono assenti le reazioni tessutali da corpo estraneo con conseguente miglioramento del processo di guarigione e ridu-

Digitized by Google

TAB. II. CARATTERISTICHE TECNICHE DELLE CLIP

Caratteristiche \ Fabbricazione		giapponese	russa		americana	
Forma		appiattita	appiattita		cilindrica	
Chiusura		B	B		B	
Materiale		argento	tantalio		acciaio inossidabile	
Caricamento		manuale	manuale		monouso	
Misure (mm)	A	4,5	4,8	5,5	3,5	4,8
	L	4	4	4	4	4
	S	0,3	0,3	0,3		
	La	1	1	1		
	Dm				0,025	0,03

A: altezza; L: lunghezza; S: spessore; La: larghezza; Dm: diametro.

TAB. III. APPARECCHI DI SUTURA CIRCOLARE

ISAICHE	USSC
PKS 25 KZ 25 SPTU 21 26 29 32 UTKI, UCKI pinze per borsa di tabacco	EEA 25 28 31 ASP 50 pinza per borsa di tabacco *Sets* calibratori
SPTU: dispone di 4 testine di calibro diverso La carica è manuale con clip di tantalio a sezione appiattita Fornisce una sutura di un solo anello di clip disposte circolarmente	EEA: dispone di 3 caricatori sterili monouso Fornisce una sutura costituita da un doppio anello di clip di acciaio inossidabile a sezione cilindrica disposte in doppia fila alternata
Le testine forniscono, rispettivamente, una sutura del diametro esterno di 21, 26, 29 e 32 mm Le clip appiattite di tantalio sono disponibili in 2 misure: *A* / *B* spessore (mm) 0,3 / 0,3 altezza (mm) 4,8 / 5,5 lunghezza (mm) 4 / 4	I 3 caricatori forniscono, rispettivamente, una sutura del diametro esterno di 25, 28 e 31 mm con, rispettivamente, 22, 26, e 30 clip Le clip hanno le seguenti misure: diametro 0,28 mm altezza 4,8 mm lunghezza 4 mm

Fig. 7. Clip metalliche (*staples*): *a sinistra*, quelle giapponesi e russe; *a destra*, quelle americane.

zione delle relative complicanze postoperatorie. La s. metallica trova indicazione sia nel trattamento del moncone bronchiale durante una pneumonectomia, una lobectomia o una resezione segmentaria tipica, sia nel trattamento del parenchima polmonare in caso di resezioni economiche atipiche, anche se di ridotte dimensioni, come nelle biopsie parenchimali.

Nella *chirurgia digestiva* le s. meccaniche trovano il loro impiego sia in quella gastrica che in quella intestinale propria: si va infatti dalle resezioni gastriche atipiche alle tubulizzazioni gastriche, alle gastrodigiunostomie fino alla gastrectomia totale con esofagodigiunostomia, per quanto attiene alla *chirurgia gastrica*, e dalle anastomosi laterolaterali, lateroterminali fino alle s. colorettali basse, là dove non sia stato possibile intervenire se non con interventi altamente demolitivi, per la *chirurgia del colon*.

Per quanto attiene alla *chirurgia vascolare*, le prospettive offerte dalla possibilità di anastomizzare vasi di calibro molto piccolo, fecero sorgere un notevole interesse, fra il '57 e il '67, per le s. vascolari meccaniche, per cui, anche

Digitized by Google

TAB. IV. APPARECCHI LINEARI

	Dimensioni delle clip				N. clip	Lunghezza linea di sutura (mm)	Modalità di carica-mento	Tipo di sutura fornita
	A	L		Dm				
TA 30	3,5 4,8	4 4		0,025 0,03	11	31,5	monouso	
TA 55	3,5 4,8	4 4		0,025 0,03	19	53	monouso	
TA 90	3,5 4,8	4 4		0,025 0,03	33	91,5	monouso	
GIA 50	4 3	4 4		0,025 0,03	56	52	monouso	
	A	L	La	S				
Nakayama 65	4,5	4	1	0,3	22	65	manuale	
Nakayama 130	4,5	4	1	0,3	44	130	manuale	

A: altezza; L: lunghezza; S: spessore; La: larghezza; Dm: diametro.

in questo campo, esistono studi di parte russa e di parte giapponese atti a risolvere il problema. Dal punto di vista classificativo, le s. vascolari meccaniche possono dividersi in quelle che utilizzano una serie di punti metallici che simultaneamente perforano le pareti vascolari e quelle che necessitano di semianelli metallici (giapponesi).

Lo strumento sovietico (v. STRUMENTARIO CHIRURGICO) modello ASC realizza s. terminoterminali di vasi di calibro da 15 fino a 20 mm, mentre quello giapponese permette l'anastomosi di vasi con calibro da 1,5 a 11 mm. La cucitrice di Nakayama ad anelli metallici effettua s. terminoterminali di vasi del diametro di 2-3-4 mm.

Collanti. – Fin dai suoi inizi la chirurgia generale, e per prima la chirurgia vascolare, si è interessata a risolvere uno dei problemi tecnici più difficili, e cioè l'anastomosi dei vasi di piccolo calibro: oltre all'uso di fili di s. estremamente sottili si ricorse, così, all'ausilio di sostanze adesive. Le sostanze impiegate per le anastomosi dei vasi sanguigni sono numerose e vanno dai monomeri, omopolimeri, copolimeri, alcuni in soluzione, altri in emulsione (alcol polivinilico, acetato polivinilico, acrilati, etc.), ma si è visto che, sebbene alcune sostanze fossero in grado di formare in breve tempo film adesivi, il loro legame ai tessuti non era molto tenace e stabile. Nel 1959, accidentalmente, Coover e coll. riscontrarono in un monomero, che chiamarono *Eastman 910*, le caratteristiche che una sostanza adesiva avrebbe dovuto possedere: stabilità, facile sterilizzazione, facile applicabilità, capacità di polimerizzare in presenza di fluidi, potere adesivo che si esplicasse in breve tempo, tenuta efficace, non tossicità né cancerogenicità. Le industrie specializzate hanno provveduto, in seguito, alla realizzazione di collanti biologici che, oltre a permettere l'adesione dei tessuti lesi, ne stimolassero una più rapida rigenerazione garantendo contemporaneamente l'emostasi delle aree sanguinanti anche in pazienti coagulopatici. In genere sono rappresentati da colla di fibrina umana (Tissucol®), una soluzione, cioè, di elementi fisiologicamente presenti nel plasma e deputati a varie funzioni tra cui, principalmente, quella coagulante, secondo i normali processi di dinamica fisiologica. I collanti trovano impiego in tutte le applicazioni della chirurgia generale e specialistica: dalla traumatologia cranica al trattamento chirurgico delle affezioni della regione parotidea e delle prime vie aerodigestive, alla chirurgia del naso, alla microchirurgia della mano, alla chirurgia ricostruttiva, riparatrice ed estetica della mammella, alla neurochirurgia, settore in cui il loro utilizzo ha permesso di ridurre, in misura considerevole, il numero dei punti di s. e i tempi operatori negli interventi di microchirurgia sui nervi e sui piccoli vasi.

Bibliografia

Boggio L., *Tecn. Metod. Economal.*, 1982, **2**, 119.
Cestarelli G. M., Zannini M., *Farmacia Clinica*, 1984, **23**.
Fain S., Patin S., Morgenstern L., *Arch. Surg.*, 1975, **110**, 1079.
Giordani M., *Atti Mem. Soc. Med. Prov. Roma*, 1979, **3**, 77.
Giordani M., *Chir. Gastroenterol.*, 1981, **15**, 623.
Giordani M., *Atti Mem. Soc. Med. Prov. Roma*, 1981, **1**, 15.
Fegiz G., Angelini L., Bezzi M., *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.*, 1979.
Nakayama K., Yamamoto K., Tamika T., *J. Int. Coll. Surg.*, 1962, **12**, 38.
Postlethwait R. W., Willigan D. A., *Ann. Surg.*, 1975, **181**, 144.
Ravitch M. M., Steichen F. M., *Bull. Soc. Int. Chir.*, 1972, **6**, 502.
Salthouse T. N., *Otol. Head Neck Surg.*, 1980, **88**, 658.
Tesauro B., *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.*, 1967, **676**.
Tesauro B., Persico G., *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.*, 1979, **1**, 635.
Van Winkle W., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1972, **135**, 113.

MARIO GIORDANI E GIANCARLO TOTI

SUZIONE

F. *succion.* - I. *suction.* - T. *Saugen; Suktion.* - S. *succión.*

Per *suzione* si intende quella serie di movimenti coordinati riflessi che permettono al lattante l'assunzione del latte. Presente già alla nascita, essa, insieme alla deglutizione, è ovviamente fondamentale per la sopravvivenza del nuovo nato.

L'atto della s. — una volta applicata la bocca del lattante all'areola mammaria (v. ALLATTAMENTO) — inizia con l'abbassamento ripetuto della mandibola e del velo pendulo sì da creare nella cavità orale una pressione ne-

Digitized by Google

gativa (fino a 90-170 mmHg secondo Colley e Creamer); poi la parte anteriore della lingua viene spinta in avanti mentre la mandibola si innalza e così viene compresso il capezzolo sul palato duro favorendo l'eiezione del latte dai dotti galattofori. Gli atti della s. avvengono al ritmo di circa 2 al sec, in gruppi di numero variabile, seguiti da un atto di deglutizione (v. DEGLUTIZIONE) che si accompagna spesso ad un piccolo rumore.

La bocca del lattante presenta caratteristiche anatomiche che facilitano la s.: la lingua è piuttosto grossa, la branca ascendente e quella orizzontale della mandibola formano un angolo più ottuso che nelle età successive, rendendola appiattita in senso verticale: sul bordo interno delle labbra è inoltre riconoscibile una plica della mucosa parallela al bordo libero, detta *plica di Magitot*, che si adatta a chiusura ermetica sull'areola mammaria. La presenza, poi, nella lingua di un particolare sistema di fibre muscolari striate aventi la funzione di comprimere l'orlo labiale sul capezzolo, faciliterebbe la s. (v. LABBRA). La coordinazione ritmica dei movimenti di s. e deglutizione, sì da permettere l'incrocio senza inconvenienti delle vie respiratoria e alimentare nel faringe, richiede una buona maturazione del sistema nervoso e l'impiego di numerose vie afferenti ed efferenti. Le prime sono affidate al V-IX e X paio dei nervi cranici, quelle efferenti al V-VII-IX-XI e XII. Ogni mancata coordinazione tra queste funzioni è indice di alterazioni o di immaturità del sistema nervoso, ad es. nei soggetti con danni cerebrali o nei nati precocemente.

La Gryboski ha individuato con varie tecniche, nello sviluppo del meccanismo della s., almeno le 3 fasi seguenti.

a) Nella fase iniziale avvengono solo movimenti della bocca senza s. come si può osservare nei neonati prematuri.

b) Segue una fase intermedia con brevi periodi di 4-7 atti di s. senza deglutizione.

c) La s. ben sviluppata è rappresentata da 4-5 atti di s. seguiti dalla deglutizione.

Accanto alla s. a scopo alimentare esiste nel lattante una s. a vuoto, sia spontanea che con l'introduzione in bocca di una o più dita della mano o di un succhiotto. Il succhiamento delle dita è comune non solo in età neonatale ed è stato osservato già durante la vita fetale. L'importanza del contatto mano-bocca quale atto di soddisfazione è documentata dal lattante stesso, che lo cerca e con questo si quieta e smette di piangere, e dall'uso di succhiotti vari fin dall'antichità.

L'esperienza della s. modifica, entro certi limiti, il comportamento del lattante e l'interazione madre-bambino. Numerosi fattori, quali l'età, la fame, il flusso del latte, la fatica, influenzano, ma non cambiano, il ritmo individuale s.-pausa che sembra una qualità innata relativamente stabile.

La pausa fra i vari atti di s. è stata considerata, sia un riposo, sia un periodo durante il quale l'informazione conoscitiva viene elaborata dal lattante.

La s. valida e frequente si accompagna nella nutrice a un aumento della prolattinemia e dell'insulinemia (Widström *et al.*, 1984), che, insieme allo svuotamento della mammella, sono lo stimolo migliore per una buona lattazione (v.). La s. dà luogo, inoltre, a un riflesso neuroendocrino complesso mediante il quale la stimolazione del capezzolo porta alla liberazione di ossitocina, la quale, agendo sulla mammella, provoca l'emissione del latte (v. IPOFISI, VIII, 360; LATTAZIONE, VIII, 1159).

Bibliografia
Colley J. R. T., Creamer B., *Br. Med. J.*, 1958, **2**, 422.
Gryboski J. D., *Pediatrics*, 1965, **35**, 445.
Lawrence R. A., *Breast Feeding*, 1980, Mosby, St. Louis.
Widström A. M. *et al.*, *Early Hum. Dev.*, 1984, **10**, 115.

GIORGIO MAGGIONI

SYDENHAM, COREA DI: v. COREE (IV, 1067).

SYNGAMUS GENERE

Genere di nematodi della famiglia *Syngamidae* (*Strongyloidea*, *Secernentea*), a cui appartengono diverse specie ematofaghe, parassite delle vie respiratorie di uccelli e mammiferi. Tra queste va menzionata *S. laringeus*, parassita abituale di buoi, bufali e capre, in quanto repertata non di rado anche nell'uomo, sia tra gli indigeni di diverse zone delle Indie occidentali (Martinica, Portorico, St. Lucia, Trinidad, etc.) e dell'America meridionale (Brasile, Guiana), sia, meno frequentemente, in turisti, europei e non, provenienti da tali aree endemiche.

I vermi adulti sono caratterizzati da un accentuato dimorfismo sessuale, con il maschio molto più piccolo (3-4 mm) della femmina (15-20 mm). Vivono in uno stato di costante accoppiamento e per questo assumono un tipico aspetto a forma di Y. Sono dotati di una robusta capsula buccale, munita di un anello chitinoso sul margine esterno e di 6-9 piccoli denti triangolari sul fondo, attraverso la quale aderiscono strettamente alla mucosa delle vie aeree più alte (laringe, faringe, talora trachea) sottraendo piccole quantità di sangue.

La presenza del parassita causa in genere attacchi di tosse anche violenti, persistenti, accompagnati talora da emottisi e da fenomeni asmatici; inoltre non è infrequente il formarsi di piccoli noduli fibrosi intorno al punto di attacco del parassita. L'uomo si infesta ingerendo uova mature (ad es., con verdure crude mal lavate o con acqua contaminata); da queste, nell'intestino si libera una larva che, superata la parete intestinale, attraverso il sistema circolatorio, raggiunge i polmoni e, dopo l'effrazione degli alveoli, le vie aeree superiori, ove raggiunge la maturità.

La diagnosi si basa sulla ricerca, nello sputo o nelle feci, delle tipiche uova ovoidali del parassita appena segmentate (circa 85 × 50 μm) o sul reperto occasionale, sempre nello sputo, degli stessi vermi adulti. Questi possono anche essere individuati *in situ*, in seguito a broncoscopia, ed eventualmente essere estratti mediante aspirazione.

In terapia risulta efficace il trattamento con tiabendazolo o con mebendazolo, mentre per la profilassi nelle zone endemiche dovrebbe essere sufficiente evitare di ingerire cibo non cotto o acqua non bollita e non filtrata.

Bibliografia
Beaver P. C., Jung R. C., Cupp E. W., *Clinical Parasitology*, 1984, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Chandler A. C., Read C. P., *Introduction to Parasitology*, 1967, 10 ed., Wiley, New York.

GIANFRANCO BORTOLETTI

Digitized by Google

T

TABACCO

F. *tabac*. - I. *tobacco*. - T. *Tabak*. - S. *tabaco*.

SOMMARIO

Generalità

Il tabacco è una pianta erbacea a ciclo annuale e perenne, appartenente alla famiglia delle Solanacee, sottotribù delle Nicotianine. Ha radice fittonante, fusto peloso ed eretto, alto fino a 2-3 m. Le foglie sono grandi a margine intero con pagine pelose o lanuginose, misurano in lunghezza da 15 a 75 cm e sono di colore verde. I fiori, actinomorfi, hanno calice tubuloso o campanulato di colore rosso o giallo a seconda della varietà; il frutto, a capsula, contiene numerosissimi semi.

La pianta del t. è originaria delle zone tropicali dell'America e oggi viene coltivata in molti paesi del mondo; in Italia si coltivano su vasta scala le due varietà economicamente importanti: *Nicotiana tabacum* e *N. rustica*.

Notizie storiche

La prima notizia della sua esistenza si deve a Cristoforo Colombo il quale annotò nel suo giornale di bordo l'abitudine degli indigeni delle nuove terre di aspirare, da particolari cannelli di foglia secca arrotolata, il fumo, cui essi attribuivano proprietà eccitanti. Essi usavano il t. anche a scopo terapeutico. Con la scoperta dell'America, il t. fu introdotto in Europa: dapprima fra gli spagnoli, quindi in Francia, a opera dell'ambasciatore francese a Lisbona, Jean Nicot de Villemain, che portò i semi di t. dalla capitale del Portogallo a Parigi per offrirli come farmaco a Caterina de' Medici, madre del re Francesco II, la quale soffriva di ricorrenti emicranie.

In Italia il t. fu importato verso la fine del XVI sec. dal nunzio apostolico in Portogallo, cardinale di Santa Croce; qualche anno dopo il vescovo Nicolò Tornabuoni ne portò i semi da Parigi a Firenze, dove Cosimo I dette impulso alla sua coltivazione per le vantate proprietà terapeutiche della nuova pianta.

In un primo tempo, infatti, la diffusione e l'uso del t. in Europa, avvennero esclusivamente a scopo terapeutico. In breve tempo, però, furono sempre più apprezzate le sue proprietà voluttuarie per cui, la corte francese per prima, poi gradualmente tutte le classi sociali di ogni paese, ne iniziarono un consumo sempre più vasto.

La diffusione del t. non avvenne, però, senza suscitare polemiche, ostilità e divieti. Diverse città e stati, quali Berlino, Lueneburg, la Norvegia, ne bandirono l'uso nei loro confini, e memorabile rimase la polemica che ebbe a protagonista Giacomo I d'Inghilterra, strenuo avversario del nuovo uso. Ma già il suo discendente Carlo I, vistane la grande diffusione, pensò di fare del t. un genere di monopolio imponendo su di esso tasse, subito imitato in molti altri stati.

Dall'Europa il t. si diffuse nei paesi del Medio Oriente e, per opera degli spagnoli e dei portoghesi, nell'Estremo Oriente. Dapprima prevalse l'uso di masticare il t.: il fumarlo prese il sopravvento solo in seguito e si diffuse specialmente con l'introduzione del sigaro prima e della sigaretta poi. Questa sembra sia nata fra le truppe francesi all'assedio di S. Giovanni d'Acri e prese piede in Europa verso la metà del secolo scorso.

Notizie merceologiche

La pianta del t. è coltivata in tutto il mondo e, utilizzando ibridi, le sue capacità di adattamento sono tali che il limite della sua coltivazione è molto ampio ed è stato spinto, nell'emisfero settentrionale, fino al 50° parallelo.

La produzione del t. prevede numerose e complesse fasi di lavorazione che iniziano con la raccolta delle foglie.

Le foglie (che contengono gli alcaloidi) costituiscono l'unica parte della pianta utilizzata. La loro raccolta è diversa a seconda del tipo di t. e del suo uso commerciale e può essere contemporanea (con sradicamento dell'intera pianta) o progressiva (staccando le foglie man mano che diventano mature). Segue la fase di cura o essiccamento, che si compone di due momenti: l'ingiallimento e l'essiccamento vero e proprio, che viene effettuato con diversi sistemi a seconda delle condizioni climatiche della regione e le possibilità di utilizzazione industriale del prodotto. Durante l'ingiallimento le foglie continuano a respirare e, mancando l'afflusso di nuove sostanze nutritive, consumano le riserve di amido e decompongono la clorofilla. A questo punto le foglie vengono uccise dal riscaldamento e la distruzione delle membrane cellulari permette alle ossidasi di scindere le sostanze fenoliche con la formazione di pigmenti che modificano la colorazione della foglia. La fase successiva è la fermentazione. Si tratta di un processo naturale che si verifica nelle foglie curate e poste in ambiente a temperatura e umidità controllate. In questa fase i fermenti cellulari attivi, idrolasi e desmolasi, provocano la de-

Digitized by Google

composizione delle proteine e degli idrati di carbonio con formazione di CO_2 e H_2O che si liberano causando una forte diminuzione del peso della foglia. Contemporaneamente si liberano le sostanze che danno l'aroma caratteristico del t.; perciò questa è una fase molto delicata che richiede la massima attenzione per permettere ai fermenti di agire nelle condizioni migliori. Segue la stagionatura, che, a seconda del tipo di foglia, può durare da 6 mesi a 3 anni. Alla fine di questo periodo si ha la manipolazione, consistente nella cernita delle foglie in base al loro valore, alla loro utilizzazione e alle esigenze di mercato.

Produzione del tabacco nel mondo e in Italia

La produzione del t. nel mondo ha superato nel 1985 i 4,8 milioni di tonnellate. Esso viene coltivato in circa 120 paesi. Più del 60% della produzione mondiale proviene dai paesi in via di sviluppo. Fra i paesi industrializzati i maggiori produttori sono gli U.S.A. L'Italia si trova al 3° posto.

In Italia circa 60.000 ettari di terreno sono coltivati a t. per una produzione di 1,53 milioni di quintali. Il consumo interno annuo si aggira sul milione di quintali per una spesa totale di circa 7500 miliardi pari a L. 134.477 *pro capite*.

Costituenti chimici del tabacco

Nel t. sono contenute alcune centinaia di composti classificabili, a seconda della struttura chimica, in carboidrati, proteine, alcaloidi e idrocarburi polifenolici.

Dei numerosi alcaloidi presenti ricordiamo: nicotina; nicotimina; anabasina; N-metilanabasina; isonicoteina; anatabina; 1-N-metilanatabina; nicotirina; nicotellina; nornicotina; nicotoina.

Di essi, il principale è la nicotina (v.). Essa si trova soprattutto nelle foglie dove si raccoglie dopo essersi formata nelle radici. È probabilmente un prodotto di escrezione in quanto non viene riutilizzata se la pianta è sottoposta a inanizione. Nicotimina e anabasina sono isomeri della nicotina. Le foglie di t. contengono dallo 0,2 al 5% di nicotina; le foglie utilizzate commercialmente contengono dall'1 al 2% dell'alcaloide. Si ritiene che circa il 25% della nicotina contenuta in una sigaretta venga inalata; di questa quota ne viene assorbito circa il 90%, fornendo quindi concentrazioni ematiche di nicotina di circa 40 ng/ml.

La combustione del t. dà luogo a centinaia di composti dispersi in una fase gassosa e una particolata. Il passaggio attraverso la sigaretta causa una progressiva condensazione della fase gassosa con formazione di un aerosol di composizione assai varia sia in termini di dimensioni delle particelle che di sostanze chimiche. Tale composizione dipende dalla temperatura della sigaretta, cosicché, all'inizio della combustione, l'aerosol contiene solo sostanze a bassa tensione di vapore. In seguito, aumentando la temperatura, il fumo si arricchisce di numerose nuove sostanze. Il condensato che si forma nella porzione a più bassa temperatura della sigaretta prende il nome di «catrame». Esso è costituito essenzialmente da idrocarburi aromatici policiclici alcuni dei quali si sono dimostrati potenti cancerogeni (ad es., il benzopirene). Tali composti si formano per pirolisi di alcuni componenti del t., quali paraffine, dotriacontano e acetato di sodio. Si ritiene che il fumo di 100 sigarette causi l'inalazione di 10 μg di idrocarburi policiclici cancerogeni. Vi sono poi amine aromatiche e nitrosamine non volatili ritenute agenti etiologici del cancro della vescica. Infine, nel «catrame» sono presenti ioni metallici e diversi composti radioattivi, tra i quali il polonio-210. La quantità totale delle sostanze che costituiscono il «catrame» varia da 0,5 a 35 mg in una sigaretta.

La fase gassosa contiene ossido di carbonio (CO), anidride carbonica (CO_2), ossidi di azoto, nitrosamine volatili, solfuri, nitrili, idrocarburi volatili, alcoli, aldeidi e chetoni (quali acetaldeide, formaldeide e acroleina). Queste ultime sostanze sono potenti inibitori dei movimenti delle ciglia vibratili della mucosa bronchiale. In media, per ogni sigaretta fumata, si inalano 70 mg di CO_2, 10-25 mg di CO e circa 0,3 mg di ossido di azoto.

Nel complesso le sostanze sicuramente responsabili dei danni del fumo sulla salute sono: il monossido di carbonio, la nicotina (di cui il 70-80% può rimanere nell'organismo se il fumo di t. è aspirato nei polmoni) e il catrame (di cui il 10% è trattenuto dall'organismo).

Farmacologia

L'azione farmacologica del t. è dovuta principalmente alla nicotina (v.) in esso contenuta. La complessità dei fenomeni legati all'assunzione del t. può essere ben evidente nei soggetti che fumano per la prima volta e lo è nelle intossicazioni acute da t. In questi casi compaiono rapidamente nausea, ipersalivazione, dolori addominali, vomito e diarrea, sudorazione fredda, cefalea, vertigini, disturbi dell'udito e della visione, confusione mentale e ipostenia marcata. Si osserva quindi aumento della pressione arteriosa, modificazioni del ritmo cardiaco con pulsazioni deboli, rapide ed irregolari. Nelle intossicazioni acute si arriva al collasso, cui fanno seguito convulsioni terminali. La morte può avvenire in pochi minuti per arresto respiratorio o cardiaco.

Nel fumatore abituale si instaura lentamente uno stato di tolleranza al t. per cui non si osservano più i fenomeni acuti descritti. Fini tremori alle mani e un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa si possono rilevare nel fumatore abituale dopo l'inalazione del fumo della prima o seconda sigaretta della giornata.

Nel fumatore abituale è stato descritto un aumento della velocità del metabolismo della nicotina rispetto al non fumatore; si ritiene però che la tolleranza sia dovuta primariamente a cambiamenti farmacodinamici piuttosto che a modificazioni metaboliche.

Per la trattazione dei danni da assunzione costante e prolungata del t. e per la dipendenza dal t., si rinvia alla voce TABAGISMO.

Usi terapeutici del tabacco

La storia del t. in Europa è, come abbiamo sommariamente visto, costellata di tentativi di impiegarlo a scopo terapeutico. Ma se, nei primi tempi, esso veniva considerato una panacea consigliabile nelle più svariate forme morbose, nelle piaghe, nelle febbri, nelle pestilenze, oggi esso ha perso ogni importanza terapeutica e dei suoi molti usi è rimasto solo quello voluttuario.

L'uso popolare di utilizzare il t. per clisteri contro le infezioni intestinali o per frizioni cutanee contro la pediculosi va assolutamente bandito per i gravi fenomeni tossici che a esso conseguono.

Il t. viene tuttora usato come insetticida in agricoltura.

Tossicologia

L'intossicazione acuta da t. è sovrapponibile a quella da nicotina. L'intossicazione cronica si può osservare negli addetti alla lavorazione del t. o in coloro che assumono una quantità eccessiva di fumo di t. a scopo voluttuario. In questo caso costituisce il frequente e complesso quadro del tabagismo (v.).

Bibliografia

Armitage A., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1978, **23**, 143.
Beherend A., Thienes C. H., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1933, **48**, 317.
Goldberg S. R., *Sciences*, 1981, **214**, 573.

Goodman Gilman A., Goodman L. *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, Macmillan, New York.
Henningfield J. E., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1983, **19**, 887.
Henry T. A., *The Plant Alkaloids*, 1949, Churchill, London.
Jaffe J. H., in *Psychopharmacology: a Generation of Progress*, 1978, Raven, New York, p. 1665.
Jarvik M. E., in Rrasnegor N. A. ed., *Cigarette Smoking as a Dependent Process*, 1979, Washington, p. 150.

MARIA GIULIANA VANNUCCHI

TABAGISMO

F. *tabagisme*. - I. *tobaccoism*. - T. *Tabakvergiftung*. - S. *tabaquismo*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

Per *tabagismo* intendiamo l'assunzione costante e prolungata di tabacco, prevalentemente come tabacco da fumo. La complessità e la gravità dei quadri clinici che fanno seguito all'esposizione protratta ai prodotti del fumo di tabacco (v.), sono proporzionali alla quantità assunta, manifestandosi già a dosi relativamente modeste.

Segni e sintomi di t. sono stati descritti anche in non fumatori esposti al fumo prodotto dai fumatori.

Nella fase gassosa (90% del totale) e in quella particellata (meno del 10% del totale) del fumo sono presenti composti tossici (nicotina, ossidi d'azoto, monossido di carbonio), agenti carcinogeni e cocarcinogeni (nitrosamine, idrazina, cloruro di vinile, acrilonitrile, cresoli) e ciliotossici (formaldeide, acetaldeide, acroleina).

Gli apparati cardiovascolare e respiratorio, ancorché non i soli, sono i più importanti bersagli degli effetti nocivi del t.: al fumo di sigaretta viene attribuito il 30% delle morti per malattie delle coronarie, circa il 35% delle morti per neoplasie (l'80% delle quali costituite da neoplasie polmonari) e, solo negli U.S.A., più di 60.000 decessi l'anno per pneumopatia cronica ostruttiva (bronchite-enfisema). A ciò vanno aggiunti i decessi per malattie cerebrovascolari (più frequenti nei fumatori) e i costi socioeconomici da imputare a patologie non letali del sistema cardiorespiratorio. La patologia cardiorespiratoria correlata al fumo è riportata nella tab. I.

Il t. è in grado di incidere sulla durata della vita media. Si ritiene, infatti, che 20 sigarette al giorno riducano di 4,6 anni in media la vita di un giovane di 25 anni. Tale riduzione sale a 8,3 anni fumando 40 sigarette al giorno. L'aumento del tasso di mortalità riguarda soprattutto coloro che fumano sigarette ed è più elevato in fumatori che inalano il fumo nei polmoni. Numerosi organi e apparati sono interessati dall'azione delle sostanze contenute nel fumo, che si potenziano l'un l'altra favorendo un danno più grave.

Devono infine venire sottolineati gli aspetti comportamentali del t., considerato da molti AA. una vera e propria tossicodipendenza (v. sotto): solo il 2% dei fumatori è in grado di trasformare la sua abitudine in evento occasionale o intermittente e solo il 15% (al di sotto di 60 anni) è capace di smettere permanentemente.

TAB. I. FUMO E MALATTIE CARDIORESPIRATORIE

A) Malattie cardiovascolari
1. Cardiopatia ischemica (*angina pectoris*, infarto del miocardio, turbe del ritmo)
2. Vasculopatie periferiche aterosclerotiche
3. Aneurisma aterosclerotico dell'aorta

B) Broncopneumopatie
1. Alterazioni della funzione respiratoria
2. Infezioni ricorrenti delle vie aeree
3. Bronchite cronica
4. Enfisema polmonare

C) Neoplasie
1. Laringe
2. Polmone

Dati epidemiologici recenti documentano una qualche tendenza alla riduzione della abitudine al fumo, almeno per quanto riguarda il sesso maschile: in Gran Bretagna dal 1978 al 1980 la percentuale di fumatori uomini è scesa dal 45 al 42%, mentre la prevalenza nel sesso femminile è rimasta immodificata: 37%; nel corso degli anni '70, sempre relativamente al sesso maschile, la quota di fumatori giovani (al di sotto dei 20 anni) si è ridotta dal 43 al 32%; similmente quella dei fumatori anziani (oltre i 60 anni) è scesa dal 47 al 36%; in Norvegia, dopo il 1975, la quota di fumatori di sesso maschile è scesa dal 52 al 42%, mentre invariata è rimasta quella del sesso femminile: 32%; negli U.S.A., tra il 1965 e il 1979, la percentuale di fumatori adulti è scesa dal 51 al 36%, mentre pressoché invariato (33%) è rimasto il numero delle fumatrici (la loro percentuale si è tuttavia ridotta all'inizio degli anni '80: 29%); in Italia, invece, non si è avuta una significativa diminuzione della percentuale di fumatori nella popolazione maschile: ad es., nella coorte di nascita 1950-1959 la prevalenza di fumo ha raggiunto nel 1980 circa il 55% e solo nelle coorti di nascita più anziane si è avuta una significativa diminuzione; nella popolazione femminile si assiste infine a un continuo aumento della percentuale di fumatrici, che, per la coorte di nascita 1950-1959, ha raggiunto nel 1980 il 35%.

Apparato cardiovascolare

A carico dell'apparato cardiovascolare sono stati descritti danni funzionali e organici. La nicotina (v.) è coinvolta nelle alterazioni del ritmo cardiaco che si osservano frequentemente nei fumatori. Nicotina e monossido di carbonio sono responsabili dell'aumentata incidenza di cardiopatia ischemica (fig. 1) nei fumatori. È stata descritta

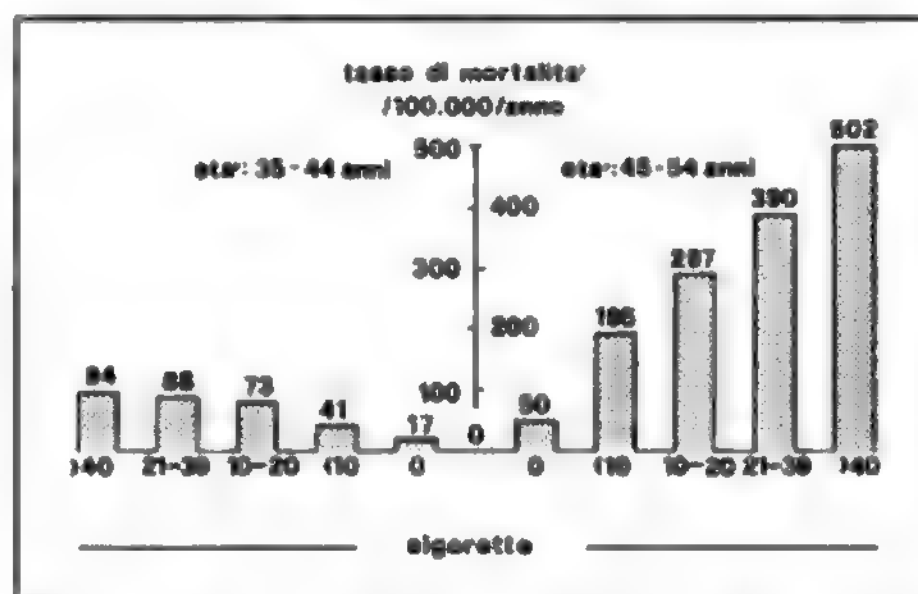



Fig. 1. Rapporti tra tasso di mortalità per cardiopatia ischemica e fumo di sigarette in due diverse classi di età. (*Costruita sui dati di «Prevention of Coronary Heart Disease», Royal College of Physicians and British Cardiac Society, 1976*).

Digitized by Google

una correlazione direttamente proporzionale fra patologia coronarica, infarto del miocardio e fumo valutato come numero di sigarette fumate ogni giorno prima ancora che come numero di anni di esposizione. Il 30-40% delle morti da malattia coronarica è da porre in relazione con il fumo.

In fumatori che hanno avuto un episodio anginoso o un infarto miocardico non mortale è frequente rilevare l'associazione del fumo con gli altri due maggiori fattori di rischio per queste patologie: ipercolesterolemia e ipertensione arteriosa. Fra i tre fattori di rischio, il fumo ha un ruolo rilevante poiché facilita la comparsa o l'aggravamento degli altri due. L'incidenza della patologia cardiaca nei fumatori sembra ritornare a livelli vicini a quelli dei non fumatori solo dopo 2 anni di astinenza dal fumo: dopo 1 anno il rischio di mortalità per cardiopatia ischemica si è già dimezzato.

Studi condotti su donne fra i 30 e i 50 anni di età hanno confermato l'importante ruolo etiologico che il fumo esercita nella comparsa della patologia cardiaca. È noto che coronaropatie e infarto del miocardio sono meno frequenti e compaiono in età più avanzata nella donna rispetto all'uomo; nelle donne fumatrici (il cui numero sta continuamente crescendo in questi ultimi anni) il rischio di comparsa di infarto miocardico è aumentato rispetto alle non fumatrici. L'aumento di rischio assoluto dipende direttamente dalla quantità di sigarette fumate, dalla presenza di altri fattori di rischio, dall'età. Il rischio relativo, paragonato a quello delle non fumatrici, è maggiore nelle età più giovani e in presenza di un minor livello basale di predisposizione; esso, inoltre, è significativamente associato con l'uso di contraccettivi orali. Fra le donne che ne fanno uso, quelle che fumano 25 sigarette al giorno hanno un rischio di infarto 23 volte maggiore delle non fumatrici. Il rischio sale a 39 volte fra le prime e le donne che non fumano e non usano contraccettivi orali. L'astinenza dal fumo riporta i livelli di rischio delle fumatrici a quelli delle non fumatrici entro 12 mesi.

Il fumo è, inoltre, un fattore etiologico importante nelle vasculopatie periferiche ostruttive e nel morbo di Buerger: circa il 90% dei soggetti con tali malattie è fumatore. Anche il circolo cerebrale è interessato dagli effetti dannosi dei costituenti del fumo. Studi condotti su fumatori cronici (età ≥ 60 anni) hanno dimostrato l'esistenza di riduzioni significative dei livelli di perfusione cerebrale in confronto ai non fumatori della stessa età; l'entità della riduzione è in relazione alla quantità media di sigarette fumate. Nei fumatori è aumentata l'incidenza di malattie cerebrovascolari aterotrombotiche. Un recente lavoro (Abbott *et al.*, 1986), basato su uno studio di 12 anni concernente 3435 fumatori e 4437 non fumatori, ha dimostrato chiaramente che il fumo aumenta da 2 a 3 volte il rischio di *ictus* cerebrale. L'astinenza dal fumo produce un netto miglioramento dei livelli di perfusione; il recupero, però, non è mai completo rispetto ai non fumatori.

Nei forti fumatori sono state descritte alterazioni della funzione visiva per spasmo protratto dei vasi retinici. Le lesioni sono in genere reversibili ma, non curate, possono portare a cecità per degenerazione del nervo ottico.

La patogenesi dei danni cardiovascolari prodotti dal fumo è imputabile agli effetti della nicotina e del monossido di carbonio e alle loro proprietà aterogene.

Il monossido di carbonio è responsabile di una ridotta ossigenazione dei tessuti, compresi quelli della parete dei vasi. Tale composto, infatti, possiede un'affinità per l'emoglobina che è circa 210 volte maggiore di quella dell'ossigeno; perciò, nei fumatori, il tasso di carbossiemoglobina è cronicamente aumentato fino a 6-8 volte. La ipossia che ne deriva provoca un danno cellulare potenziato dalla nicotina.

La nicotina provoca vasocostrizione, sia diretta che mediata, a livello pregangliare causando un aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. La nicotina aumenta altresì la richiesta miocardica di ossigeno, il cui rilascio ai tessuti è ostacolato dalla carbossiemoglobina. Un soggetto che fumi 20-25 sigarette al giorno presenta un aumento della frequenza cardiaca, un aumento dell'escrezione urinaria di noradrenalina, un consumo totale di energia maggiore del 10%. La soglia per la fibrillazione ventricolare si abbassa, ciò che rende ragione dell'aumentato rischio di morte improvvisa dei fumatori. Inoltre, la nicotina facilita la mobilizzazione degli acidi grassi liberi e favorisce uno spostamento delle lipoproteine verso quelle a più bassa densità. Infine, la nicotina, attraverso un'interferenza sulla catena di sintesi degli endoperossidi, diminuisce l'attività antiaggregante delle prostacicline favorendo la formazione del trombo piastrinico. Tutte queste azioni sono esercitate a concentrazioni di nicotina equiparabili a quelle riscontrate nei fumatori.

V. anche: NICOTINA, *tossicologia* (X, 1173); INFARTO MIOCARDICO, *fattori etiopatogenetici generali* (VII, 1790); TROMBOANGIOITE OBLITERANTE

Bibliografia
Per la *bibl.*, si rinvia alla col. 1760.

MARIA GIULIANA VANNUCCHI

Apparato respiratorio

Il fumo di tabacco è responsabile di numerose patologie che interessano le alte e le basse vie: un quadro d'insieme degli effetti del fumo sull'apparato respiratorio è riassunto nella tab. II.

TAB. II. EFFETTI DEL FUMO SULL'APPARATO RESPIRATORIO

	Fumo di sigaretta		
meccanismi di difesa	Attività ciliare Broncospasmo Funzione dei macrofagi		
	↓		
bronchite	Macrofagi pigmentati Alterazioni bronchiolari (edema, modificazioni epiteliali, fibrosi, ipersecrezione di muco)	Aumento della popolazione cellulare con incremento dell'attività elastasica	enfisema
	↓		
	Infezione endobronchiale	Depressione dell'attività antielastasica (inattivazione dell'inibitore antiproteasico del muco e dell'α_1-antitripsina)	
	↓		
	Ipertrofia delle ghiandole mucose e delle cellule basali		
neoplasie	Atipie cellulari		
	↓		
	Carcinoma a cellule squamose	Depressione di nuova sintesi di elastina (inibizione della deaminazione ossidativa di aminogruppi) con ostacolo dei processi di riparazione	

Digitized b... og

Broncopneumopatie croniche ostruttive

Anche per le malattie polmonari croniche ostruttive è stata identificata una stretta associazione tra abitudine al fumo, malattia e sua gravità, mortalità. Come per altri tipi di patologie legate al fumo (neoplasie) anche per le broncopneumopatie si sta osservando un aumento nel sesso femminile che sembra essere imputabile solo all'estendersi dell'abitudine del fumo nelle donne. Il fumo di sigari e pipe comporta, anche in questo ambito, un rischio minore, che però aumenta se il fumo viene inalato.

Considerevole attenzione sta riscuotendo il problema dei cosiddetti «fumatori passivi»: cioè della possibilità di danni subiti da non fumatori che soggiornano in ambienti in cui sono presenti persone che fumano (v. anche sotto). Diversi studi hanno dimostrato che i figli di genitori che fumano hanno un aumentato rischio di bronchiti, broncopolmoniti, asma bronchiale, che si riduce quando i genitori smettono di fumare. Gli asmatici adulti esposti al fumo passivamente presentano un peggioramento della loro funzionalità respiratoria, mentre anche i soggetti normali, esposti per lungo tempo ad alte concentrazioni di fumo, mostrano una compromissione degli indici di funzionalità delle piccole vie aeree. Non esistono dati definitivi su un ipotetico rischio di malattie polmonari croniche in fumatori passivi.

Gli effetti del fumo sull'apparato respiratorio sono molteplici e complessi; in linea generale comportano una compromissione dei meccanismi di difesa (alterazioni del surfattante alveolare, riduzione della clearance mucociliare, etc.): in pratica è opportuno distinguere gli effetti sulla funzione respiratoria da quelli biochimicocellulari.

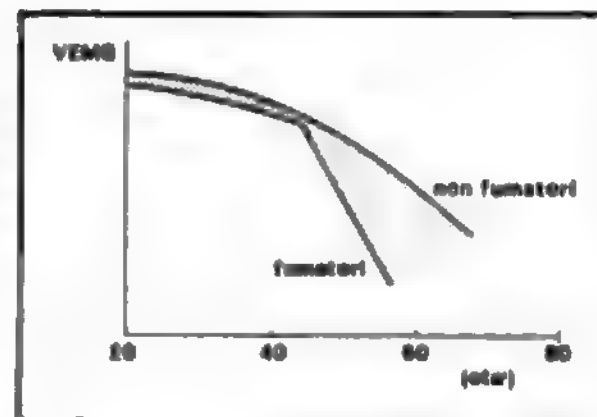
1. *Effetti sulla funzione respiratoria.* – Esiste una ben documentata associazione tra numero di sigarette fumate e sintomi di ipersecrezione mucosa cronica: alcuni sintomi respiratori cronici sono presenti in circa il 90% dei forti fumatori (40 sigarette/giorno). La cessazione del fumo è spesso rapidamente seguita da una riduzione di questi sintomi (tosse cronica, ipersecrezione di muco).

I fumatori di sigarette hanno un rischio di bronchite cronica spiccatamente superiore ai non fumatori: il rapporto di probabilità varia da un minimo di 1,5 a un massimo di 7 (con un valore medio di 5 per gli uomini e di 4 per le donne).

Da accurate indagini prospettiche emerge (non senza una qualche sorpresa) che meno del 20% dei fumatori sviluppa col tempo una broncostruzione importante. Sempre da indagini epidemiologiche di tipo longitudinale è stato possibile trarre importanti informazioni circa il «peso» relativo dei due più importanti fattori responsabili del declino della funzione ventilatoria con il tempo. È emerso che la responsabilità del fattore *età* è di circa 3 volte maggiore rispetto al fattore *fumo*, per entrambi i sessi: il fumo incrementa il declino della funzione ventilatoria di un fattore compreso tra 1,6 (uomini) e 1,4 (donne) rispetto a valori di 5,3 (uomini) e 4,3 (donne) per il fattore età. Il declino della funzione ventilatoria è dunque un evento ineluttabile.

Una visione schematica della riduzione del volume espiratorio massimo in 1 sec (VEMS) con l'età in fumatori e non fumatori è illustrata nella fig. 2.

In conclusione: i fumatori hanno un rischio di bronchite cronica nettamente superiore a quello dei non fumatori; il fumo di sigarette costituisce il principale fattore responsabile di ipersecrezione bronchiale. Per quanto riguarda la funzione ventilatoria, invece, il fumo è un importante fattore di declino, ma non il principale: la responsabilità maggiore compete all'età.

Fig. 2. Declino del volume espiratorio massimo/secondo (VEMS) in funzione dell'età: andamento (schematico) in fumatori e non fumatori.

2. *Effetti biochimicocellulari.* – L'attuale possibilità di accedere a tutto l'albero respiratorio mediante l'uso del broncoscopio e la tecnica del lavaggio broncoalveolare ha consentito di valutare gli aspetti biochimicocitologici degli effetti del fumo (e di compiere, con ciò, importanti progressi nella comprensione della genesi dell'enfisema).

Nei soggetti normali non fumatori poco meno del 90% delle cellule del liquido di lavaggio broncoalveolare è costituito da macrofagi alveolari; il 10% circa è costituito da linfociti e la restante quota (1-2%) da neutrofili.

Nei fumatori aumenta considerevolmente il numero totale di cellule (di un fattore pari a 3-5 volte a seconda dell'intensità del fumo) e si modifica la composizione cellulare: aumentano i macrofagi, si riducono nettamente i linfociti, aumentano i neutrofili (fig. 3). Quest'ultimo evento è particolarmente importante: i neutrofili contengono importanti quantità di *elastasi*, un enzima ad attività proteasica in grado di distruggere tutti i substrati del connettivo. Esperimenti condotti su animali hanno dimostrato che l'instillazione nei polmoni di enzimi ad attività elastasica causa lesioni simili a quelle dell'enfisema umano.

L'elastasi dei neutrofili, se ha la possibilità di agire sui polmoni, è l'enzima che causa la distruzione delle strutture alveolari: la *teoria elastasi-antielastasi* dell'enfisema prevede che questo si sviluppi quando il carico delle elastasi supera le difese antielastasiche. A livello delle vie

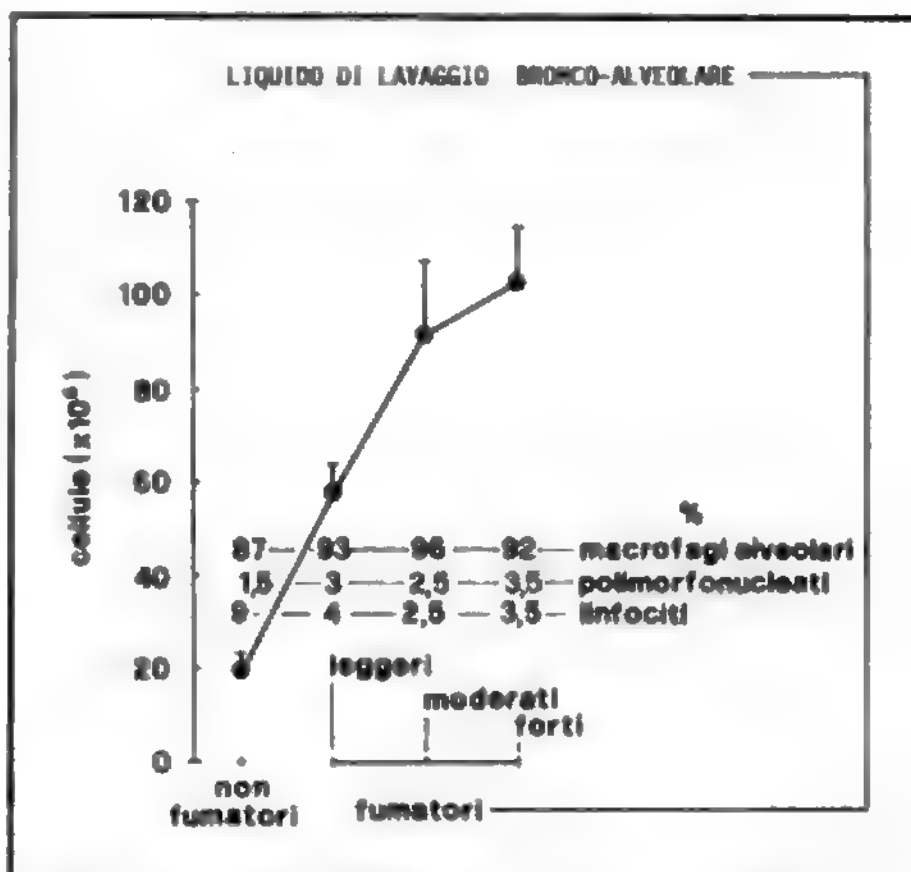



Fig. 3. Composizione cellulare del liquido di lavaggio broncoalveolare in fumatori (di diversa intensità) e non fumatori.

Digitized by Google

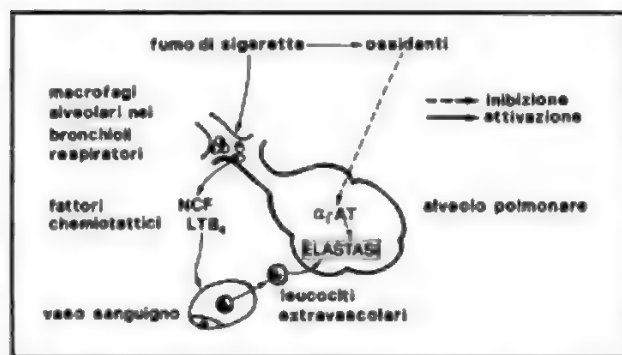



Fig. 4. Effetti biochimici del fumo a livello alveolocapillare: inibizione dell'alfa$_1$-antitripsina (α_1-AT) e attivazione dell'attività elastasica attraverso la liberazione di fattori chemiotattici (NCF: *Neutrophil Chemiotactic Factor*; LTB$_4$: leucotriene B$_4$).

aree inferiori, il principale costituente dello schermo antielastasico è costituito dall'alfa$_1$-antitripsina (alfa$_1$-AT).

Il fumo di sigaretta interferisce in maniera importante con questi equilibri contribuendo in modo determinante allo sviluppo di enfisema (fig. 4).

Il fumo di sigaretta, infatti, potenzia l'attività elastasica (tramite i macrofagi alveolari fa sì che i neutrofili vengano attratti nel polmone) e, tramite gli ossidanti, riduce l'attività antielastasica (inibendo l'alfa$_1$-AT).

Gli «ossidanti» sono accettori di elettroni, altamente reattivi, in grado di interagire con un'ampia gamma di proteine, lipidi, zuccheri. I normali componenti tessutali cedono i loro elettroni agli ossidanti con conseguente ossidazione dei componenti tessutali. A livello polmonare gli effetti sono duplici: *a*) gli ossidanti possono causare direttamente lesioni dell'epitelio bronchiale e delle pareti alveolari; *b*) gli ossidanti rendono funzionalmente inattiva l'alfa$_1$-AT. In condizioni normali quest'ultima inibisce l'elastasi legandola al proprio sito attivo, costituito da un residuo metioninico: gli ossidanti trasformano questa metionina, e con ciò inattivano l'alfa$_1$-AT. Nel polmone dei fumatori esistono normali quantità di alfa$_1$-AT, ma con attività notevolmente ridotta.

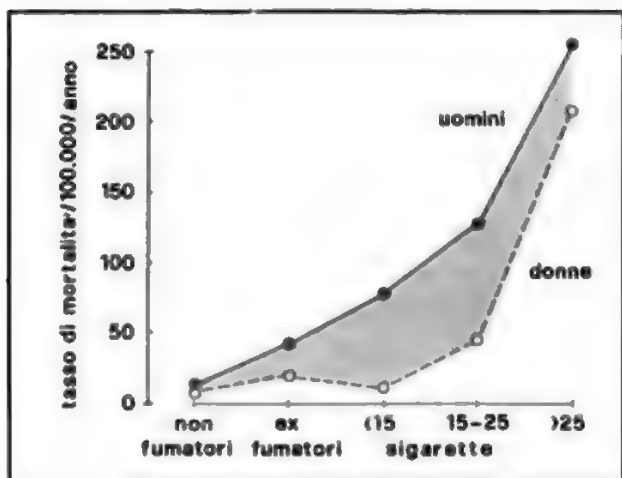



Fig. 5. Tasso di mortalità per carcinoma broncogeno in rapporto all'abitudine al fumo di sigarette: studio realizzato tra i medici del Servizio Sanitario inglese.

Dati epidemiologici confermano drammaticamente gli eventi descritti: in Svezia il 50% circa dei pazienti enfisematosi con deficit di alfa$_1$-AT sopravvive oltre i 65 anni, se non fumatori; i fumatori, alla stessa età sono tutti deceduti.

Neoplasie

Nei Paesi economicamente sviluppati le neoplasie polmonari sono la più frequente causa di morte per tumore: in oltre l'80% di questi casi si può accertare una correlazione con il fumo di sigaretta (v. POLMONE, XII, 465). In questi casi, il tipo istologico della neoplasia è quello a piccole cellule o squamoso.

Come sempre, i dati epidemiologici debbono far riflettere: nel corso degli anni '70, negli U.S.A. vi è stato un incremento di mortalità per questa neoplasia del 44% tra gli uomini e del 120% tra le donne; è evidente la relazione con la maggiore diffusione dell'abitudine al fumo che, nello stesso periodo di tempo, si è sviluppata tra le donne: per esse, sempre negli U.S.A., le neoplasie polmonari sono diventate la prima causa di morte (sopravanzando le neoplasie mammarie). Una delle prove più convincenti dei rapporti tra fumo di sigaretta e neoplasie polmonari è stata fornita dallo studio — divenuto ormai un classico — condotto nel corso degli anni '70 tra i medici del Servizio Sanitario inglese: i risultati conclusivi, molto eloquenti, sono illustrati nella fig. 5.

I soggetti che smettono di fumare vanno incontro a una riduzione del rischio di tumore, che è del 40% dopo 5 anni, e a una mortalità che è solo lievemente superiore a quella di coloro che non hanno mai fumato dopo i 15 anni. Nel frattempo regrediscono le lesioni istologiche delle vie aeree di tipo precanceroso: iperplasia delle cellule basali dell'epitelio delle vie aeree, seguita da scomparsa dell'epitelio ciliato, stratificazione di cellule atipiche, metaplasia e carcinoma *in situ*.

È discusso il ruolo del fumo inalato passivamente nella genesi dei carcinomi polmonari: gli studi condotti hanno portato a conclusioni non univoche; in Paesi diversi e con diversi piani sperimentali l'entità del rischio è risultata variabile tra un fattore di 1,1 e di 3,5.

L'analisi (recentemente conclusasi) dei dati emersi dalla seconda indagine sullo stato di salute della popolazione italiana condotta dall'Istat nell'autunno 1983 consente alcune importanti (e preoccupanti) conclusioni:

a) conferma della stretta correlazione tra fumo in giovane età e aumento del rischio di carcinoma polmonare;

b) i tassi di mortalità per carcinoma del polmone registrati nel sesso maschile (in età giovane-media) sono attualmente in Italia i più alti rispetto a ogni altro paese sviluppato;

c) da quanto sopra deriva che, a meno di una drastica diminuzione dell'esposizione al fumo, con l'aumento del rischio-cancro legato all'invecchiamento delle giovani generazioni, si assisterà all'esplosione di una vera e propria epidemia all'inizio degli anni 2000.

Tutto ciò è in netto contrasto con quanto osservato in altri paesi sviluppati che, da tempo, manifestano una tendenza alla riduzione. Eloquente, a questo proposito, è il confronto (tab. III) tra i tassi di mortalità di Italia-Inghilterra nel ventennio 1960-1980: è evidente un *trend* in netto contrasto.

Carcinoma broncogeno a parte, anche le prime vie aeree risentono, nei riguardi della patologia neoplastica, dell'abitudine al fumo. Ne costituisce un esempio il *carcinoma della laringe*, che è praticamente sempre associato all'abitudine al fumo (e/o all'ingestione di alcol). Il carcinoma della glottide, in particolare, presenta una stretta correlazione con il fumo di sigarette.

Digitized by Google

TAB. III. CARCINOMA POLMONARE: TASSO DI MORTALITÀ (× MILIONE) NELLA POPOLAZIONE MASCHILE. CONFRONTO ITALIA-INGHILTERRA

Fascia anagrafica	Inghilterra		Italia	
	1960	1980	1960	1980
30-34 anni	37	13	16	21
35-39 anni	95	45	37	72
40-44 anni	256	134	93	210
45-49 anni	597	378	247	528

Fumo e farmaci cardiorespiratori

Il fumo può interferire con la farmacocinetica e la farmacodinamica di molti farmaci; ciò è dovuto non solo alle azioni sugli organi bersaglio ma anche alla induzione dell'attività di enzimi epatici coinvolti nel metabolismo dei farmaci. Gli esempi di maggior rilevanza clinica sono costituiti:

a) dai pazienti affetti da *angina pectoris*, che rispondono meno bene al trattamento con antianginosi come nifedipina, propranololo e atenololo;

b) dai teofillinici, la cui emivita plasmatica è ridotta nei fumatori; ciò rende ancor più necessario, ai fini di una corretta condotta terapeutica, il dosaggio plasmatico di questi farmaci ai fini di individualizzare la terapia.

Bibliografia

Campbell I. A., *Smoking*, in Flenley D. C., Petty Ch. L. eds., *Respiratory Medicine*, vol. 3, 1983, Churchill-Livingstone, Edinburgh.
Doll R., Peto R., *Epidemiology of Cancer*, in Weatherall D. J., Ledingham J. G. G., Warrell D. A. eds., *Oxford Textbook of Medicine*, vol. 1, chapt. 4, 1983, Oxford Univ. Press, Oxford.
Fielding J. E., *Smoking: Health Effects and Control* (1° & 2° part), in *N. Engl. J. Med.*, 1985, **313**, 484; 555.
Fishman A. P., *Pulmonary Diseases and Disorders*, 1980, McGraw-Hill, New York.
Guenter C. A., Welch M. H., *Pulmonary Medicine*, 1984, Lippincott, Philadelphia.
Hofstetter A., Schultz Y. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1986, **314**, 79.
Matthay R. A. ed., *Recent Advances in Lung Cancer*, in *Clinics in Chest Medicine*, vol. 3, n. 2, 1982, Saunders, Philadelphia.
Petty Th. L., *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, in *Lung Biology in Health and Disease*, vol. 28, 1985, Dekker, New York.
Snider G. L. ed., *Emphysema*, in *Clinics in Chest Medicine*, vol. 4, n. 3, 1983, Saunders, Philadelphia.

VITTORIO GRASSI E LUCIANO DE BIASE

Apparato genitale: fertilità, gametogenesi e gravidanza

Numerosi dati epidemiologici dimostrano una diminuzione della fertilità in donne fumatrici. Le donne che fumano in media più di 15 sigarette al giorno presentano più frequenti irregolarità mestruali con amenorree secondarie e menopausa più precoce. Inoltre, fra di esse il numero di coloro che hanno subito isterectomia fra i 30 e i 39 anni è significativamente più elevato rispetto alle non fumatrici. Anche nell'uomo fumatore sono stati descritti segni di una diminuita fertilità: riduzione del numero degli spermatozoi, alterazioni della loro motilità e anomalie morfologiche.

Il fumo è responsabile di una riduzione del numero di gravidanze in quanto causa ritardi ovulatori, alterazioni della motilità tubarica e uterina e difficoltà di impianto del prodotto del concepimento. Nelle fumatrici, infatti, si osserva un maggior numero di aborti spontanei in assenza di anomalie cromosomiche nell'embrione o nel feto.

La nicotina è in grado di alterare l'asse ipotalamoipofisario stimolando la secrezione dell'ormone della crescita, del cortisolo, della vasopressina e dell'oxitocina. Gli idrocarburi aromatici policiclici, e in particolare il benzopirene e il 3-metilcolantrene, sono responsabili delle anomalie morfologiche e cromosomiche osservate negli spermatozoi di uomini fumatori e di danni genetici nell'oocita fetale e delle adolescenti.

Il t. è responsabile di numerose complicazioni della gravidanza, di una più elevata mortalità perinatale e di un aumento del numero di parti prematuri. È stata dimostrata un'associazione significativa fra fumo in gravidanza e presenza di placenta previa, distacco precoce di placenta e rottura prematura delle membrane. Il feto di donne fumatrici, nato a termine, presenta costantemente un peso inferiore di 150-250 g rispetto ai neonati di non fumatrici, con un ritardo armonico della crescita. Ciò è in relazione al numero di sigarette fumate.

Il monossido di carbonio è il principale responsabile degli effetti dannosi descritti. È stato osservato che, quando la madre fuma, il tasso di carbossiemoglobina nel suo sangue e in quello fetale sale fino al 7-8%. Questo dato è tanto più significativo considerando l'aumentata richiesta di ossigeno presente in gravidanza.

L'ipossia cronica causata dal fumo compromette uno sviluppo regolare del feto, sia per azione diretta sugli organi fetali, sia a causa di anomalie di sviluppo dei villi e dei vasi placentari.

V. anche: GRAVIDANZA (VII, 918).

Sistema nervoso

Il t. è accompagnato da segni e sintomi di sofferenza del sistema nervoso, che si manifestano con disturbi del sonno, maggiore incidenza di depressione, irritabilità, ansietà, cefalea ed esagerazione dei riflessi. Questi effetti sono imputabili alla nicotina.

Per gli aspetti psichici della sindrome da astinenza da tabacco, v. sotto.

Miscellanea

In corso di t. è frequente osservare la comparsa di disturbi digestivi accompagnati da diarrea o stipsi, perdita dell'appetito, anemia, etc. Studi su campioni di popolazione molto ampi hanno dimostrato una relazione statisticamente significativa fra t. e ulcera gastrica e duodenale; tra t. e tumori quali il cancro del labbro, della lingua, della laringe, della faringe e dell'esofago; tra t. e carcinoma della cistifellea e del pancreas. Nel fumo sono presenti le amine aromatiche capaci di indurre la comparsa del cancro della vescica.

I fumatori metabolizzano molti farmaci più rapidamente dei non fumatori. Si ritiene che il fumo di tabacco sia in grado di indurre enzimi intestinali ed epatici. Fra i farmaci interessati ci sono la teofillina e la caffeina, il warfarin, la fenacetina, il propranololo, l'imipramina. I fumatori necessitano di dosi maggiori di oppioidi per ottenere l'analgesia; sono meno sedati dalle benzodiazepine e possono essere meno sensibili all'azione antianginosa della nifedipina, del propranololo e dell'atenololo.

Danni da fumo nei non fumatori

Numerose patologie presentano un'incidenza aumentata in modo significativo in non fumatori esposti frequentemente al fumo prodotto da fumatori in un ambiente chiuso. Le sostanze responsabili sono il monossido di carbonio e la nicotina. Il primo si trova in una concentrazione media di 5 vol % nel fumo esalato dal fumatore e di 10-15 vol % nel fumo da combustione della sigaretta.

La concentrazione di CO in una stanza può pertanto salire sopra allo standard di qualità dell'aria (9 ppm); lo stesso può accadere per la nicotina. Quando il valore del CO arriva a 30 ppm il non fumatore si trova nella stessa condizione di colui che fuma 5 sigarette. Le concentrazioni di nicotina nelle urine di coloro che sono esposti al «fumo passivo» sono simili a quelle di fumatori moderati (1-10 sigarette).

Numerosi studi hanno dimostrato un significativo aumento di malattie respiratorie, polmoniti, bronchiti e asma in bambini di età inferiore ai 2 anni, figli di fumatori. L'incidenza è correlata alla dose ed è più alta quando entrambi i genitori fumano.

Negli adulti il «fumo passivo» è responsabile di irritazione oculare, nasale, tracheale; aggravamento dell'asma, dell'angina e dell'infarto del miocardio; infine, 14 studi diversi hanno dimostrato un aumento di incidenza di cancro del polmone nei non fumatori passivamente esposti al fumo.

Il tabagismo come tossicodipendenza. Segni e sintomi di astinenza dal fumo

Le caratteristiche principali della *dipendenza da tabacco* sono costituite dall'incapacità del soggetto a interrompere il fumo o a ridurne significativamente la quantità, dall'insorgenza di una sindrome da astinenza dovuta alla cessazione o riduzione della dose di tabacco inalata, dalla persistenza nell'uso del tabacco anche quando una seria patologia cardiovascolare o respiratoria ne imporrebbe la sospensione.

La cessazione dell'uso del tabacco produce una *sindrome da astinenza* la cui intensità e durata variano da soggetto a soggetto, in relazione con il grado di abuso preesistente; spesso la sindrome tende ad avere carattere intermittente.

I sintomi che creano maggiori disagi sono il bisogno compulsivo di fumare, l'irritabilità, l'ansia, e la difficoltà a concentrarsi. Frequenti sono anche l'insonnia, la cefalea e un aumento dell'appetito. Mentre alcuni sintomi scompaiono entro pochi giorni, l'aumento dell'appetito e la difficoltà di concentrazione tendono a persistere per settimane o mesi.

I dati oggettivi più significativi sono i seguenti: una diminuzione dell'attività elettrica cerebrale ad alta frequenza, osservabile all'EEG; diminuite prestazioni nei test di vigilanza e psicomotori; una diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa; un miglioramento delle difficoltà respiratorie e della tosse mattutina; un ritorno alla norma del metabolismo dei farmaci entro poche settimane.

Il fatto che la somministrazione per via e. v. di nicotina sia in grado di abolire la sindrome da astinenza da tabacco, suggerisce che a questo composto si debbono le proprietà tossicomanigene del tabacco. Tuttavia, come è usuale nel fenomeno della tossicodipendenza, stimoli di varia natura si associano a quello farmacologico nel rinforzare e mantenere il comportamento d'abuso del tabacco. Così, ad esempio, gli stimoli tattili e gustativi legati all'inalazione del fumo possono contribuire, attraverso vari meccanismi, alla formazione e al riconoscimento di quello stato psicologico che il soggetto associa all'assunzione del tabacco e considera gratificante. È evidente, quindi, che se la somministrazione di nicotina può estinguere la sindrome d'astinenza da tabacco, non è però in grado di riprodurre completamente quegli effetti di rinforzo svolti dal fumo che sono determinanti nel mantenimento del t.

Terapia del tabagismo

L'unico trattamento efficace del t. è la sospensione o una significativa riduzione del numero di sigarette, o comunque della quantità di tabacco assunta nel corso della giornata. Importante è anche evitare inalazioni profonde del fumo aspirato.

Sono in commercio da pochi anni sigarette a basso contenuto di nicotina e di catrame il cui uso è consigliabile per coloro che non riescono a smettere definitivamente di fumare. Peraltro è convinzione di molti esperti che i risultati migliori e più duraturi si ottengono con una sospensione brusca e totale del fumo. I sintomi di astinenza, che fanno seguito, possono essere ridotti con succedanei da poco entrati in commercio anche in Italia. Si tratta di gomme da masticare a base di nicotina (ad es. Nicorette®), che hanno dato risultati statisticamente superiori a quelli del *placebo*.

Prevenzione

Il t. rientra fra le malattie sociali. Esso interessa un elevato numero di persone; comporta frequenti assenze dal lavoro con effetti negativi sui costi di produzione; è responsabile di una notevole quota della spesa sanitaria che lo stato deve sostenere per la cura delle patologie delle quali il t. è causa.

Nonostante la legge sul divieto di fumare in alcuni luoghi pubblici e le campagne pubblicitarie sui danni da fumo, in Italia non si è ancora verificata una diminuzione significativa dei fumatori come è accaduto negli U.S.A. e nel Nord Europa. È attualmente in discussione in Parlamento un disegno di legge più restrittivo della normativa attualmente in vigore.

La «lotta contro il fumo», indubbiamente difficile, è in una fase di più convinta espansione ed è diretta non tanto a rendere «sicuro» il fumo di sigaretta quanto a precisarne meglio gli effetti dannosi nella speranza che a una miglior conoscenza della patogenesi potrà corrispondere una più efficace terapia.

È in ogni caso necessario promuovere una adeguata educazione familiare e scolastica degli adolescenti, in grado di segnalare i danni da fumo e smitizzare le immagini spesso associate di fumo e maturità, fumo e potere, allo scopo primario di evitare in questi giovani l'inizio del fumare. Infine è indispensabile vietare qualsiasi forma di pubblicità dei prodotti del tabacco, anche indiretta.

Bibliografia

Abbott R. D. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1986, **315**, 717.
Braunwald E., *Heart Disease*, 1984, Saunders, Philadelphia.
Cox B. M., *Br. J. Pharmacol.*, 1984, **83**, 049.
Doll R., Hill B., *Br. Med. J.*, 1950, Sept. 30, 739.
Doll R., *J.A.M.A.*, 1984, **251**, 2854.
Ebert R. V., *Arch. Intern. Med.*, 1984, **144**, 1559.
Essemberg J. M., *Science*, 1952, **116**, 561.
Garfinkel L., *Am. Heart. J.*, 1984, **108**, 802.
Goodman Gilman A., Goodman L. *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York.
ISIS Informazioni Stampa Interesse Sanitario, 1986, anno 9°, 3 febbr.
ISIS News, 1986, anno 2°, Genn.
J.A.M.A., 1985, **2** (7).
Mattison D. R., *Environ. Res.*, 1982, **28**, 410.
Meyer M. B., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, **128**, 494.
Sonnenfeld T., *Br. J. Pharmacol.*, 1980, **71**, 609.
Waldbott G. L., *J.A.M.A.*, 1953, **151**, 1392.
Weicher B., *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1940, **185**, 393.
Wesnes K., *Psychopharmacology*, 1984, **84**, 5.
World Tobacco, 1985, **91**, 114.
Wynder E. L. *et al.*, *Cancer Res.*, 1953, **13**, 855.

MARIA GIULIANA VANNUCCHI

TABANUS GENERE: V. TAFANI.

TABE

F. *tabes*. - I. *tabes*. - T. *Tabes*. - S. *tabes*.

SOMMARIO

Definizione

La tabe, chiamata anche *t. dorsale*, è una manifestazione della sifilide terziaria contraddistinta, sul piano anatomopatologico, dalla degenerazione delle radici posteriori e delle colonne dorsali del midollo spinale (prevalentemente nei segmenti più caudali) e, sul piano clinico, da sintomi e segni clinici di compromissione delle vie della sensibilità profonda e da alterazioni pupillari. Con la t. possono occasionalmente coesistere anche le altre manifestazioni della neurosifilide, sia nella forma meningovascolare che in quella parenchimatosa (v. NEUROSIFILIDE).

Cenni storici

Il termine *t.* ha lo stesso significato di *tisi* (gr. *phthisis*, lat. *tabes*) e significa «consunzione, atrofia, marasma».

L'espressione *t.* compare già in epoca ippocratica (*phthisis nòtidia*) a indicare un'atrofia del midollo spinale non meglio specificata (certo non di natura luetica in quanto tale malattia si diffuse in Europa soltanto dopo la scoperta dell'America). Nel secolo scorso diversi AA. (Horn, 1827; Todd, 1847; Romberg, 1853; Turck, 1855; Rokitansky, 1856) contribuirono a identificare il quadro clinico che venne chiamato *t. dorsale* per la prima volta da Romberg. Duchenne (1858) propose la denominazione di *atassia locomotoria progressiva*, che però ebbe una minore diffusione. Fournier (1875) fu il primo a sostenere l'origine sifilitica dell'affezione.

Incidenza

Prima dell'introduzione della penicillina nella terapia della sifilide, la t. era considerata «la più comune delle malattie croniche del midollo spinale» (Gowers, 1894): infatti ricorreva circa nel 10% dei pazienti affetti da sifilide, in media dai 10 ai 20 anni dopo l'inizio dell'infezione.

Oggi la t. è diventata una rarità: il riscontro di nuovi casi è eccezionale e la gran parte di quelli osservati pre-

A B C D E F

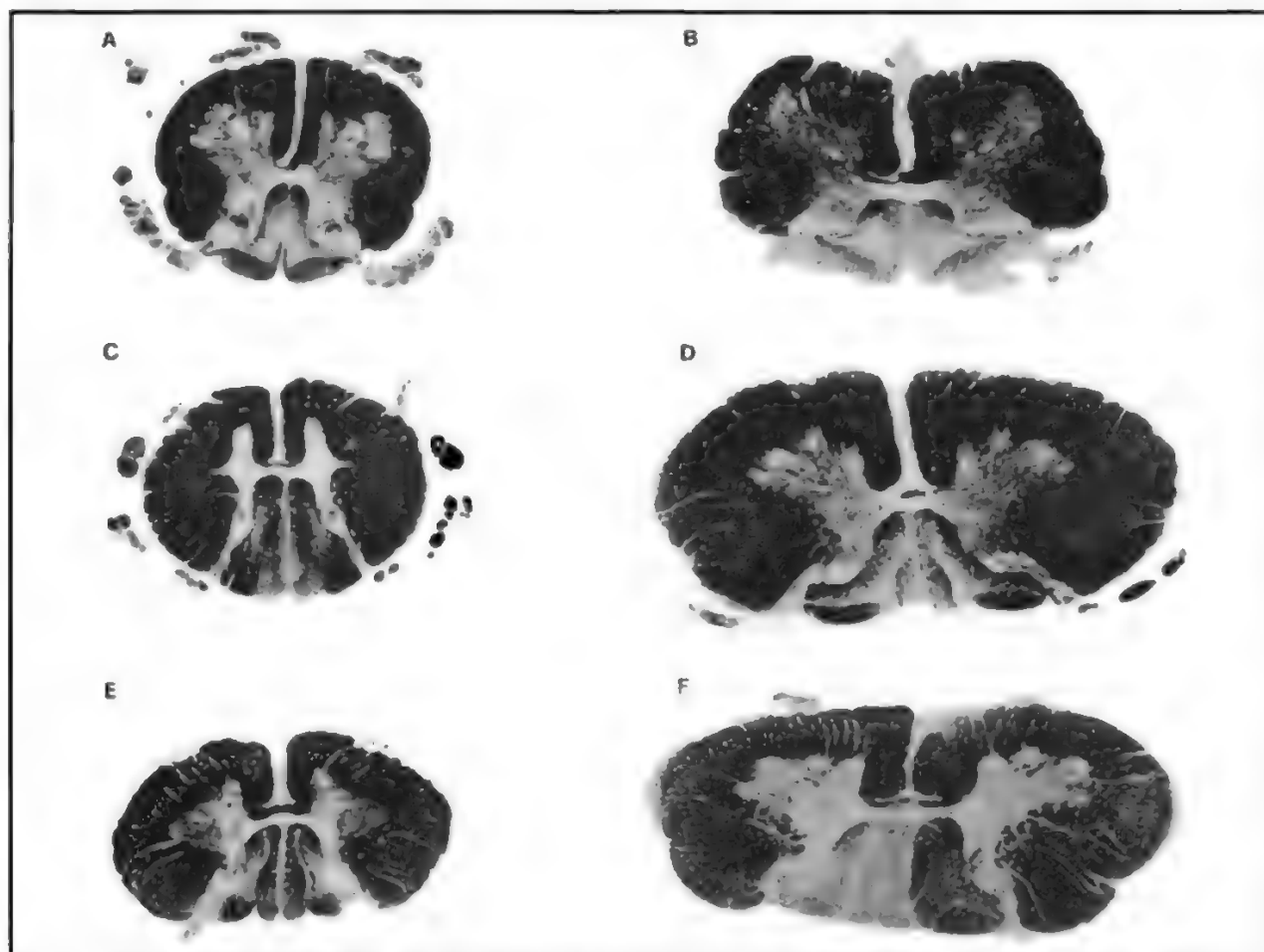



Fig. 1. *A*) Cordoni posteriori del midollo lombare inferiore in un caso iniziale di t. È visibile l'alterazione elettiva dei cordoni posteriori (colorazione Weigert-Pal). *B*) Cordoni posteriori del midollo lombare medio in un caso avanzato di t. *C*) Cordoni posteriori del midollo dorsale medio in un caso iniziale di t. Visibile la degenerazione ascendente della zona mediale del cordone di Goll bilateralmente lungo le corna posteriori. Esiste anche evidente degenerazione dei fasci di Pierret. *D*) Cordoni posteriori del tratto cervicale inferiore. Evidente degenerazione al limite tra i fasci di Goll e quelli di Burdach. *E*) T. cervicale. Il fascio di Goll è intatto, mentre è evidente l'alterazione del fascio di Burdach. *F*) T. asimmetrica. Il fascio di Burdach di destra è intatto, mentre quello di sinistra è gravemente alterato. (*Da Foerster*).

Digitized by Google

senta una forma non attiva della malattia, la cosiddetta *t. spenta* (cfr. Schmidt e Gonyea, 1983). (V. anche: SIFILIDE; NEUROSIFILIDE).

Anatomia patologica

All'osservazione macroscopica, i cordoni posteriori e le radici posteriori del midollo spinale appaiono assottigliati, di colorito grigio, di consistenza aumentata e ricoperti da leptomeningi ispessite e opache. Al microscopio i reperti sono differenti a seconda dell'acuzie della malattia e del periodo in cui viene condotto l'esame (fig. 1). Negli stadi iniziali prevalgono i fenomeni infiammatori: linfociti e plasmacellule infiltrano le leptomeningi raggiungendo la massima concentrazione in quel segmento delle radici dorsali, compreso fra il ganglio spinale e il punto di penetrazione della radice nello spazio subaracnoideo, che viene comunemente denominato *nervo radicolare di Nageotte* (fig. 2). Le radici dorsali presentano i segni di una nevrite interstiziale linfoplasmocitaria. Nel midollo, un processo di demielinizzazione interessa i fascicoli dorsali di Goll e Burdach. Nei segmenti midollari più caudali la zona di ingresso delle radici posteriori e il tratto di Lissauer risultano atrofici già in stadi molto precoci. Con il progredire della malattia prevalgono i fenomeni degenerativi, sia nelle radici, che diventano sede di proliferazione fibrosa, sia nei cordoni posteriori, dove una proliferazione gliale sostituisce progressivamente le fibre nervose distrutte. Nei gangli spinali si osserva, di solito, una perdita molto limitata di neuroni. La porzione ventrale del midollo spinale rimane sempre indenne da alterazioni. Mancano costantemente fenomeni di necrosi. Queste lesioni interessano prevalentemente i segmenti dorsali inferiori e lombosacrali del midollo spinale; rarissimi sono i casi di t. cervicale. Alterazioni analoghe a quelle delle radici dorsali si possono riscontrare nei nervi cranici (nel III, V e VIII paio in particolar modo). Nei nervi ottici, infiltrati infiammatori interstiziali provocano un particolare quadro di nevrite ottica primaria che può verificarsi anche in forma isolata oltre che in associazione agli altri sintomi della t. Questa nevrite costituisce un'entità clinicopatologica distinta da altre lesioni dei nervi ottici che possono verificarsi in corso di neurolue con meccanismi diversi (meningiti della base, corioretiniti, gomme, periostiti dell'orbita). La lesione responsabile del fenomeno di Argyll Robertson non è ben nota: una delle ipotesi più attendibili l'attribuisce a una gliosi subependimale a livello del tetto del mesencefalo, conseguenza di un'ependimite dell'acquedotto di Silvio, la quale provocherebbe l'interruzione delle fibre del riflesso fotomotore nel loro decorso compreso fra il tratto ottico e il nucleo del III nervo cranico (Merrit *et al.*, 1946). È da notare che, nei tessuti nervosi sede dei processi degenerativi descritti, solo eccezionalmente si repertano i treponemi.

Fig. 2. Infiltrato linfocitario perivascolare (G) dei vasi dei fasci nervosi e dei loro manicotti nel territorio radicolare (colorazione van Gieson). (*Da Foerster*).

Patogenesi

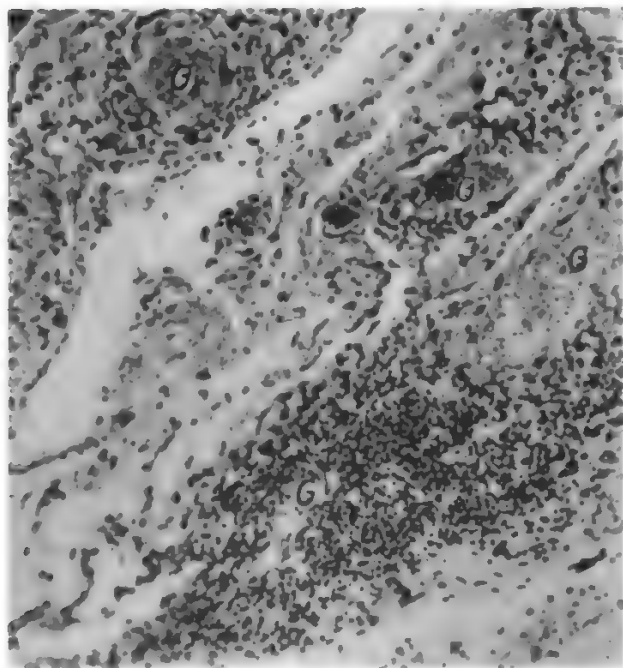
È ormai opinione unanime in letteratura che le alterazioni dei cordoni posteriori del midollo siano dovute a degenerazione secondaria e che la lesione iniziale della t. si produca a livello del nervo radicolare di Nageotte: in questo punto la radice risulterebbe più vulnerabile perché non protetta dall'aracnoide. Il reperto di una prevalente concentrazione di infiltrati linfoplasmocitari in questo tratto di radice negli stadi precoci della malattia confermerebbe questa ipotesi. Non è stato invece spiegato il meccanismo che determina l'elettiva compromissione delle radici posteriori risparmiando quelle anteriori. Numerose ipotesi formulate a questo proposito, come l'esistenza di ceppi di spirochete neurotropi, o come la differente capacità di rigenerazione delle radici anteriori in confronto a quelle posteriori, in quanto le prime hanno decorso centrifugo, mentre le seconde hanno decorso centripeto rispetto al midollo (Nageotte, 1894), non sono state confermate (cfr. Greenfield, 1976).

Sembra comunque indiscutibile che, alla base di tutto il lungo processo che porta alle lesioni anatomiche della t., ci sia un'iniziale meningite, quasi sempre subclinica, che si comporterebbe come «la più cronica delle meningiti conosciute» (cfr. Adams e Victor, 1985). Sarebbe proprio attraverso questa estrema cronicità del decorso che la meningite luetica determinerebbe, probabilmente a seconda della reazione immunitaria del soggetto, quelle lesioni secondarie che, alla fine, appaiono di tipo più degenerativo che infiammatorio. Il protrarsi della proliferazione fibrosa nelle radici spiega inoltre la progressione di alcune manifestazioni cliniche, come i dolori, le artropatie e le ulcere trofiche, che non di rado progrediscono anche quando la normalizzazione del liquor dimostra la cessazione delle reazioni infiammatorie.

Sintomatologia

Contemporaneamente alla riduzione del numero dei casi, da alcuni AA. (Koffman, 1956; Hooshmand, 1972) viene segnalata una significativa modificazione del quadro clinico della t., verosimilmente attribuibile agli antibiotici che vengono somministrati, o casualmente, in seguito ad altre malattie intercorrenti, o a dosaggio insufficiente, nel corso del primo e del secondo stadio della sifilide. Questa modificazione consisterebbe nella prevalenza di forme atipiche e paucisintomatiche (30% dei sintomi in meno per ogni singolo caso rispetto a 20-30 anni prima secondo Ley e Kridde, 1968). Occorre comunque osservare che già in epoca preantibiotica venivano descritte numerose variazioni sia del quadro clinico che del decorso della t. e che le forme incomplete (*tabes frustes*) o a decorso lentissimo e limitato ai sintomi iniziali erano già allora considerate fra le più frequenti (cfr. Déjerine-Thomas, 1910).

Considerato che le differenze con il passato sono soprattutto quantitative, una breve esposizione della sintomatologia classica conserva tuttora validità clinica.

In sintesi, i *sintomi principali* dell'affezione sono i dolori folgoranti, le parestesie, le crisi viscerali, l'atassia, i disturbi genitourinari; i *segni clinici principali* sono l'ipotonia, l'assenza dei riflessi negli arti inferiori, la cosiddetta dissociazione tabetica delle sensibilità, le alterazioni

Digitized by Google

pupillari, la ptosi e le alterazioni dell'oculomozione; infine, le *complicazioni* caratteristiche della t. sono le ulcere perforanti plantari e le artropatie tabetiche.

I *dolori folgoranti* sono presenti in oltre il 90% dei casi e, come indica il nome, assomigliano a scariche elettriche che diffondono lungo un arto o un segmento di questo. Questi dolori sono molto intensi, durano da pochi secondi a qualche ora, di solito in attacchi ravvicinati; localizzati più spesso agli arti inferiori, possono interessare anche altre parti del corpo senza precise modalità di diffusione. Frequenti sono anche altre modalità di sensazione dolorosa, di tipo trafittivo (dolori «lancinanti»), o costrittivo lungo il torace o l'addome (dolori «a cintura»).

Le «*crisi viscerali*» sono il corrispettivo viscerale dei dolori folgoranti; se ne descrivono diversi tipi a seconda del viscere colpito: crisi gastriche, addominali, rettali, vescicali, uterine, laringee, faringee, lacrimali, salivari, etc. Le crisi gastriche sono le più frequenti: esse consistono in dolori epigastrici crampiformi, continui, con fasi di esacerbazione, associati a vomito acido o biliare. Le crisi esordiscono e cessano improvvisamente e possono protrarsi anche per giorni e settimane con intensità tale da menomare fortemente la resistenza del soggetto. Questi episodi possono simulare un addome acuto, tanto che non è raro rinvenire notizia di laparotomie esplorative nella storia clinica di questi pazienti. La patogenesi dei dolori folgoranti e delle crisi viscerali sembra essere simile, e probabilmente imputabile a una lesione incompleta della radici posteriori a differenti livelli.

L'*atassia* è il sintomo più caratteristico dello stadio conclamato della t., attualmente di rara osservazione. Si tratta di un'atassia sensoriale pura, dovuta alla perdita delle fibre afferenti propriocettive, che si manifesta sia nel mantenimento di una postura (atassia statica) sia durante la deambulazione e l'esecuzione di movimenti (atassia dinamica). Negli stadi iniziali l'atassia è evidenziabile solo con opportune manovre semeiologiche di sensibilizzazione: chiusura degli occhi nella stazione eretta a piedi uniti (segno di Romberg), posizione su un solo piede, comandi improvvisi di arresto, dietrofront, sedere e rialzarsi, discendere le scale, marcia lungo una linea retta disegnata sul pavimento, etc.

Per correggere l'instabilità dell'equilibrio il paziente allarga i piedi, incurva il tronco leggermente in avanti, vacilla e contrae ritmicamente i muscoli estensori dei piedi (cosiddetta «danza dei tendini»); nel camminare solleva eccessivamente e bruscamente i piedi e li fa ricadere rumorosamente sul pavimento. A occhi chiusi la deambulazione è impossibile. In stadi ancora più avanzati il paziente non può più camminare anche se conserva una normale forza degli arti.

Quanto ai *disturbi genitourinari*, l'incontinenza urinaria è molto frequente e precoce; questo sintomo è dovuto alla perdita della sensibilità vescicale che determina una cronica iperdistensione della vescica e lo sfiancamento del muscolo detrusore. L'inizio della minzione è difficoltoso e lo svuotamento della vescica risulta incompleto, con conseguente minzione per rigurgito. Un analogo meccanismo può portare a dilatazione e iperdistensione intestinale con costipazione e quadri radiologici di megacolon. La compromissione delle radici sacrali può causare perdita della *libido* e dell'erezione negli uomini e anestesia degli organi sessuali nelle donne.

L'*abolizione dei riflessi propriocettivi* negli arti inferiori è un altro dei segni più caratteristici della malattia; i riflessi più frequentemente e più precocemente perduti sono i rotulei (segno di Westphal) e gli achillei.

L'*ipotonia*, come l'areflessia e l'atassia, è una conseguenza dell'interruzione delle vie afferenti propriocettive e si manifesta sia per una particolare mollezza dei muscoli alla palpazione, sia per l'esagerata mobilità passiva degli arti che possono essere estesi passivamente fino ad assumere posizioni acrobatiche.

La cosiddetta *dissociazione tabetica delle sensibilità* si realizza in quanto le sensibilità profonde e la sensibilità tattile superficiale sono compromesse mentre le sensibilità dolorifica e termica rimangono indenni. La sensibilità vibratoria è una delle più colpite, di solito precocemente a livello del sacro e successivamente negli arti inferiori fino al bacino. Comune è anche la perdita del senso di posizione degli arti inferiori, soprattutto dell'alluce.

La perdita della sensibilità dolorifica profonda è semeiologicamente evidenziata da segni classici come quello di Abadie (insensibilità al pizzicamento del tendine di Achille) o quello di Pitres (insensibilità alla torsione dei testicoli). La compromissione della sensibilità tattile superficiale si verifica caratteristicamente in zone sospese (le cosiddette *zone di Hitzig*) a livello dei segmenti superiori del torace, dei genitali esterni e della regione perianale, del lato ulnare degli avambracci e delle regioni peroneali.

Queste modificazioni delle sensibilità sono spesso inavvertite dal soggetto e si possono rilevare solo con un attento esame clinico. Frequentemente, invece, i pazienti lamentano parestesie e disestesie sulla pianta dei piedi insieme a una caratteristica sensazione di «camminare sul velluto», dovuta alla perdita del senso di contatto dei piedi col suolo.

Le *alterazioni pupillari* sono così frequenti da costituire parte integrante del quadro clinico della t. Circa nella metà dei casi queste alterazioni consistono nelle cosiddette *pupille di Argyll Robertson* (miosi, qualche volta irregolarità nei margini, abolizione del riflesso fotomotore e conservazione della costrizione riflessa alla convergenza). L'effetto midriatico dell'atropina in questi casi risulta molto debole ed è anche abolita la dilatazione riflessa delle pupille a seguito di stimolazioni nocicettive intense.

Le *alterazioni del nervo ottico* consistono nella cosiddetta *atrofia ottica primaria luetica*. Questa lesione si riscontra circa nel 20% dei casi di t. e in una discreta percentuale di questi costituisce il sintomo dominante (tanto che nel secolo scorso si parlava di «t. arrestata dalla cecità»).

L'atrofia ottica insorge di solito prima in un occhio e poi nell'altro provocando dapprima un restringimento concentrico del campo visivo e poi una graduale perdita del *visus* fino all'ambliopia a distanza di 3-8 anni dall'esordio. La rarità degli scotomi, delle emianopsie o delle anopsie a quadrante è tradizionalmente riferita come un dato caratteristico di questa atrofia ottica. La terapia con penicillina e corticosteroidi riesce ad arrestare il progredire delle lesioni solo in circa la metà dei casi.

La *ptosi* e le *alterazioni dell'oculomozione* sono abbastanza frequenti e precoci: si tratta, per lo più, di paralisi parcellari (i muscoli innervati da uno stesso nervo non sono tutti paralizzati) e multiple (muscoli innervati da nervi diversi sono contemporaneamente paralizzati). Queste paralisi sono talvolta i primi segni a comparire e possono regredire in tutto o in parte con l'evolversi delle altre manifestazioni della t.

Le *artropatie tabetiche* (anche denominate *articolazioni di Charcot*) sono una complicazione frequente in quanto ricorrono circa nel 10% dei tabetici. Le articolazioni più colpite sono quelle dell'anca e del ginocchio (fig. 3), più raramente quelle della spalla, del gomito, del piede, e della colonna vertebrale. Il processo inizia come una

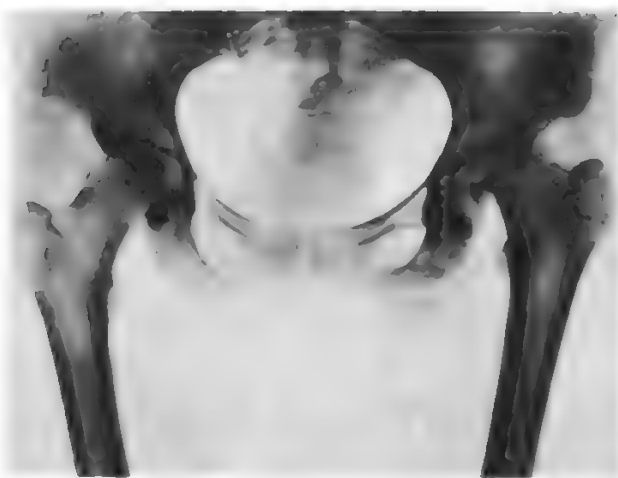



Fig. 3. Artropatia tabetica a localizzazione coxofemorale sinistra. Forma atrofica con distruzione della testa femorale e sublussazione dell'anca. (*Osservazione Vittorio Tronconi*).

osteoartrite e progredisce fino alla distruzione completa delle articolazioni colpite. Le manifestazioni cliniche sono spesso imponenti e consistono in tumefazioni, versamenti intrarticolari, sequestri ossei, fratture, dislocamenti e lussazioni, tutti caratteristicamente senza dolore. Queste alterazioni sono dovute all'analgesia articolare che priva i soggetti colpiti dei normali meccanismi di difesa antalgica e li espone all'azione di ripetuti traumatismi articolari.

In rari casi della letteratura la t. è esordita con i segni di una compromissione midollare acuta da spondilopatia di Charcot (Sèze *et al.*, 1972).

Le *ulcere perforanti plantari* sono un'altra conseguenza della analgesia profonda e si producono nelle zone della pianta del piede sottoposte a maggiore pressione (calcagno e articolazione metatarsofalangea dell'alluce). All'inizio si forma un semplice callo che si ulcera e poco a poco si trasforma in una piaga torpida e indolente, talora profonda fino all'osso. Queste ulcere possono guarire col riposo ma tendono a recidivare con facilità.

Fra i *sintomi meno frequenti* della t. si devono ancora citare fenomeni di ipotensione ortostatica e rare forme di amiotrofie precoci diffuse, di incerta patogenesi.

Reperti di laboratorio

Un'alterazione del liquor indica la presenza di un'infezione in stato di attività. Le alterazioni liquorali in questi casi sono aspecifiche e consistono in modica pleiocitosi linfomononucleare e in aumento della proteinorrachia. Questi reperti sono di regola di modesta entità; nel caso di alterazioni più marcate si deve sempre sospettare l'associazione della t. con la paralisi progressiva (*taboparalisi*). Nelle *forme spente* sia per decorso spontaneo sia per effetto della terapia il liquor risulta normale. Nel sangue e nel liquor le reazioni per la lue, e fra queste soprattutto i test cosiddetti *treponemici*, sono costantemente positive e possono rimanere tali per molto tempo o anche per sempre dopo la normalizzazione del liquor (v. LIQUOR [VIII, 2217]; NEUROSIFILIDE [X, 841]).

Diagnosi

Nei casi conclamati, l'identificazione della malattia non è difficile, mentre qualche problema può sorgere oggi a causa della rarità della malattia, fatto, questo, che porta il medico a dimenticarla fra le ipotesi possibili. Qualche volta, in presenza di forme incomplete o paucisintomatiche, è più corretto limitarsi a una diagnosi più generica di neurolue (cfr. Hoffman, 1972). Le malattie che devono essere considerate nella diagnosi differenziale sono: le polinevriti, in particolare quelle diabetica, alcolica e difterica, caratterizzate da anestesia, dolori e, in primo luogo, dall'atassia, e perciò denominate *pseudotabe periferica*; le sindromi combinate subacute, la sclerosi multipla, i tumori della *cauda equina*, la sindrome di Adie, le atrofie peroneali, l'atassia ereditaria di Friedreich e la siringomielia. L'associazione dei sintomi e segni clinici tipici (fra questi la classica associazione costituita dai segni di Westphal, di Romberg e di Argyll Robertson) insieme ai possibili reperti liquorali e alla positività delle sieroreazioni per la sifilide, permette in genere la diagnosi (v. anche: SIFILIDE; NEUROSIFILIDE).

Terapia

La terapia etiologica con penicillina (v. NEUROSIFILIDE; SIFILIDE) può arrestare la progressione della malattia e anche ottenere una sensibile regressione delle manifestazioni, soprattutto se attuata nelle fasi iniziali. Una terapia sintomatica si rende spesso necessaria per i sintomi residui che frequentemente persistono anche dopo la normalizzazione degli indici di infezione attiva. La terapia dei dolori e delle crisi viscerali comprende, a seconda della gravità dei casi, l'impiego di analgesici, di carbamazepina (K. Ekbon, 1966) o fenitoina, di elettrostimolazioni dei cordoni posteriori del midollo (Laparte, 1981) o di terapie chirurgiche per il dolore, come la cordotomia (Nàhlovsky, 1980). Le artropatie richiedono spesso protesi e supporti ortopedici.

Bibliografia

Adams R. D., Victor M., *Principles of Neurology*, 1985, 3 ed., McGraw-Hill, New York.
Déjerine J., Thomas A., *Malattie del midollo spinale*, in Broadel P., Gilbert A., *Trattato di medicina e terapia*, XXXIV/2, 1910, UTET, Torino.
Ekbon K., *Acta Neurol. Scand.*, 1966, **179**, 251.
Gowers W. R., *Manuale delle malattie del sistema nervoso*, 1894, vol. 1, Vallardi, Milano.
Greenfield's Neuropathology, 1976, 3 ed., Arnold, London.
Hooshmand H., Escobar M. R., Kopf S. W., *J.A.M.A.*, 1972, **219**.
Koffman O., *Can. Med. Assoc. J.*, 1956, **74**, 808.
Laparte A. *et al.*, *Nouv. Presse Med.*, 1981, **10**, 1665.
Ley von H., Kridde O. E., *München. Med. Wochenschr*, 1968, **110**, 1924.
Merrit H. H., Adams R. D., Solomon H. C., *Neurosyphilis*, 1946, Oxford Univ. Press., New York.
Nageotte J., *Bull. Soc. Anat. Paris*, 1894, **69**, 808.
Nàhlovsky J. *et al.*, *Cesk. Neurol. Neurochir.*, 1980, **43**, 379.
Schmidt R. P., Gonyea E. F., *Neurosyphilis*, in *Clinical Neurology*, vol. 2, 1983, Baker A. B. & Baker L. H., Harper & Row, New York.
Sèze S. de *et al.*, *Nouv. Presse Med.*, 1972, **1**, 2747.

MAURO BROGI

TACHICARDIA

F. *tachycardie*. - I. *tachycardia*. - T. *Tachycardie*. - S. *taquicardia*.

SOMMARIO

Digitized by Google

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Con il termine *tachicardia* si intende un aumento di frequenza del cuore *in toto*, o di una sua camera, superiore ai 100 battiti/min per almeno 3 cicli consecutivi. Tale termine può applicarsi, in senso stretto, a un aumento di frequenza che sia espressione di un'attività sincrona o asincrona, ritmica o aritmica, fisiologica o meno, delle camere cardiache. Per tale motivo, taluni AA. preferiscono parlare di *tachiaritmie*, indicando con questo termine qualsiasi disturbo del ritmo cardiaco, e dunque un evento sicuramente patologico, che comporti un aumento della frequenza cardiaca superiore ai 100 battiti/min.

In relazione alla camera cardiaca sede della t., si distinguono t. sopraventricolari, atriali e giunzionali, e t. ventricolari (tab. I).

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE TACHIARITMIE

Tachicardie sopraventricolari
atriali
- sinusale
- da rientro nel nodo senoatriale
- automatiche e da rientro
- fibrillazione atriale
- *flutter* atriale

giunzionali
- automatica (o giunzionale non parossistica)
- da rientro nel nodo atrioventricolare
- da rientro in una via accessoria
- reciprocante permanente

Tachicardie ventricolari
- ricorrente
- iterativa
- bidirezionale
- ritmo idioventricolare accelerato (o tachicardia ventricolare «lenta»)
- torsione di punta (*torsades des pointes*)
- *flutter* ventricolare
- fibrillazione ventricolare

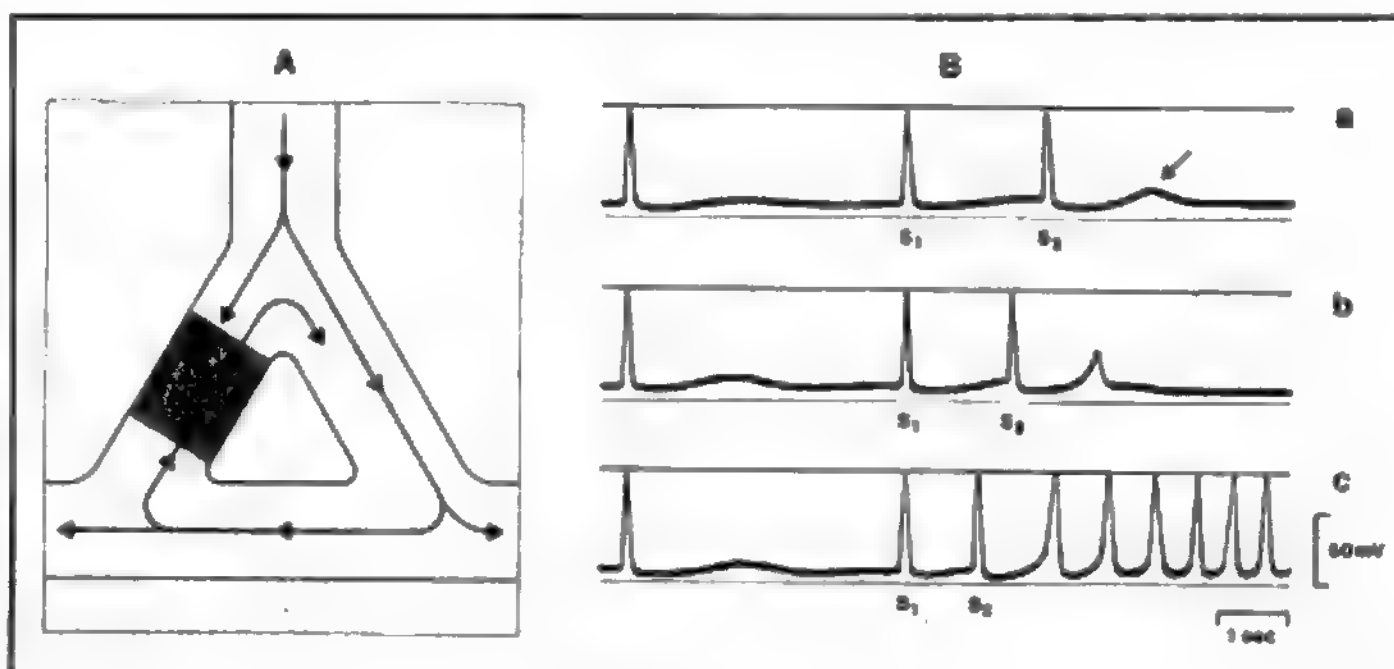
MECCANISMO ELETTROFISIOLOGICO

Il meccanismo elettrofisiologico delle t. può essere ricondotto a una anomalia della formazione o della conduzione dell'impulso: rientrano nel primo caso le t. da *automatismo esaltato*, da *automatismo patologico* e da *triggered activity*, mentre nel secondo caso rientrano quelle dovute al fenomeno del *rientro* (fig. 1).

Automatismo esaltato

In condizioni normali esistono nel cuore, a livello del suo sistema di eccitoconduzione — nodo senoatriale, nodo atrioventricolare, fibre di His-Purkinje — e anche in certe porzioni degli atri, fibre cellulari in grado di depolarizzarsi spontaneamente durante la fase diastolica del potenziale d'azione (cosiddetta «depolarizzazione diastolica in fase 4»). Nel momento in cui questa depolarizzazione spontanea dà luogo a un potenziale d'azione si realizza l'automatismo, la capacità, cioè, di generare degli impulsi elettrici in maniera autonoma. Normalmente è il nodo del seno che mantiene il controllo del ritmo cardiaco, in quanto dotato della più alta frequenza di queste depolarizzazioni spontanee rispetto ad altre fibre automatiche localizzate in altre parti del cuore. In rapporto a vari fattori, quali, soprattutto, influenze nervose autonome — aumento del tono simpatico o riduzione di quello parasimpatico —, turbe elettrolitiche e/o dell'equilibrio acido-

Fig. 1. *A*) Schema del meccanismo di rientro (per la spiegazione cfr. testo). *B*) Registrazione del potenziale d'azione in cellule del seno coronarico: presenza di postpotenziali oscillatori (*freccia*) responsabili dell'attività ripetitiva. Da notare (*a*) che il postpotenziale oscillatorio è provocato da un extrastimolo (S_2) a un intervallo (*b*) sempre più corto dallo stimolo normale (S_1), sino a raggiungere la soglia per l'aritmia (*c*).

Digitized by Google

base e disturbi ischemici, ciascuna delle fibre cardiache dotate di normale automatismo può esibire un'accelerazione della propria frequenza di scarica — automatismo esaltato — e realizzare così quadri tachicardici.

Automatismo patologico

In condizioni anormali, fibre cardiache — soprattutto del miocardio di lavoro atriale e ventricolare — che non sono dotate di spontanea depolarizzazione diastolica in fase 4 e quindi di automatismo, possono acquisire questa caratteristica in seguito a parziale depolarizzazione della loro membrana cellulare e generare così un automatismo patologico. Eventi ischemici sono quelli più spesso chiamati in causa nel realizzare tale automatismo patologico in differenti situazioni cliniche.

Triggered activity

A differenza dei meccanismi di automatismo normali o patologici, nei quali la depolarizzazione diastolica spontanea avviene indipendentemente da qualsiasi impulso precedente, la *triggered activity* richiede un impulso eccitatorio che possa innescare (*trigger*) uno o più impulsi anomali. Dunque, fibre cardiache che mostrano tale tipo di meccanismo possono rimanere completamente quiescenti in assenza di stimoli eccitatori. Gli stimoli eccitatori in grado di innescare una *triggered activity* sono generalmente identificati come postpotenziali oscillatori. In rapporto alla fase del potenziale d'azione nella quale si inseriscono, i postpotenziali oscillatori vengono suddivisi in postpotenziali precoci — se intervengono prima della completa ripolarizzazione di una fibra —, ovvero postpotenziali tardivi — se intervengono dopo la ripolarizzazione di una fibra. Qualora i postpotenziali raggiungano il potenziale soglia della fibra, essi potranno innescare un potenziale d'azione e così autoperpetuarsi in un vero e proprio ritmo.

I fattori precipitanti questi postpotenziali sono da ricercarsi soprattutto in variazioni della concentrazione potassica, alte concentrazioni catecolaminiche, farmaci antiaritmici e ischemia miocardica.

Fenomeno del rientro

Il concetto del rientro implica la propagazione continua di un impulso elettrico attraverso fibre cardiache. Se un gruppo di fibre, che non è stato attivato da un'iniziale onda di depolarizzazione a causa di un blocco unidirezionale, ripristina la propria eccitabilità in tempo, così da essere depolarizzato prima che l'onda di attivazione si estingua, esso potrà servire da tramite per rieccitare aree che erano già state depolarizzate e che nel frattempo hanno riacquistato l'eccitabilità. Perché si possa instaurare un fenomeno di rientro è pertanto necessaria la presenza di un circuito, anatomico o funzionale, lungo il quale l'impulso possa circolare, di un blocco unidirezionale dell'impulso in una porzione del circuito con rallentamento dello stesso in una zona contigua, e, infine, di attivazione retrograda della zona posta a valle del blocco con conseguente rieccitazione del punto di origine dell'impulso e chiusura del circuito. La continuazione del rientro potrà così dare luogo a un ritmo tachicardico.

Si ritiene attualmente che la grande maggioranza delle t., sia sopraventricolari che ventricolari, riconosca nel fenomeno del rientro il proprio meccanismo elettrogenetico, mentre agli altri meccanismi siano da imputare solo alcune t. quali quelle causate dalla digitale, ovvero i ritmi giunzionali e idioventricolari accelerati. È necessario, comunque, tenere presente che non esistono al momento criteri elettrocardiografici o elettrofisiologici inequivocabili per differenziare clinicamente t. dovute a ognuno dei meccanismi suesposti.

APPROCCIO DIAGNOSTICO

Esame clinico

Le t. hanno quale sintomo fondamentale il cardiopalmo, ossia la sensazione del battito cardiaco da parte del paziente, spesso associato ad ansietà.

Le conseguenze funzionali sono rappresentate da affaticabilità, vertigine, lipotimia fino alla sincope, dolore toracico, dispnea e sindrome da bassa portata. La gravità e la progressione di tali manifestazioni sono in rapporto alle condizioni cardiache sottostanti e all'eventuale presenza di compromissione di altri organi.

Le informazioni fondamentali nell'indirizzare la diagnosi possono essere desunte dalla valutazione complessiva del *polso arterioso*, del *polso giugulare*, e dalla risposta alle *manovre vagali* durante l'episodio tachicardico. Il *polso arterioso* fornisce utili informazioni circa la frequenza e la regolarità o meno del ritmo tachicardico.

Il *polso venoso giugulare* riflette l'attività atriale e la sua valutazione assume importanza nel riconoscimento della dissociazione atrioventricolare. Un'onda «a cannone» si osserva sul polso giugulare quando la contrazione atriale destra avviene in presenza di valvola tricuspide chiusa. La rilevazione di onde «a cannone» in coincidenza con il polso arterioso può essere indicativa di una t. sopraventricolare nella quale l'attività atriale preceda di poco o sia contemporanea alla contrazione ventricolare, ovvero esprime la presenza di conduzione retrograda 1:1 durante t. ventricolare. Più spesso, durante t. ventricolare, si osserva dissociazione atrioventricolare, che comporta la presenza di onde «a cannone» intermittenti, senza alcun rapporto con il polso arterioso.

L'esecuzione di *manovre atte ad aumentare il tono vagale* (massaggio del seno carotideo, espirazione forzata a glottide chiusa) può condizionare una riduzione della frequenza cardiaca in corso di t. atriali, mentre nel caso delle t. giunzionali da rientro può ripristinare il ritmo sinusale ovvero risultare del tutto inefficace. Le t. ventricolari, al contrario, non vengono generalmente influenzate da tali manovre.

Esami strumentali

Esame elettrocardiografico standard

L'esecuzione di un ECG nelle 12 derivazioni convenzionali rappresenta la prima tappa nella definizione del tipo di t. A tale proposito, è opportuno selezionare la derivazione che consenta la più accurata valutazione dell'onda P e del complesso QRS ed effettuare, quindi, una lunga registrazione in continuo. Tale procedura consentirà di distinguere, innanzitutto, t. a complessi QRS «stretti» (< 120 ms) da t. a complessi QRS «larghi» (> 120 ms).

Le *t. a complessi QRS stretti* sono di origine sopraventricolare nella maggioranza dei casi. Al fine di identificare la sede atriale o giunzionale della t. è opportuno valutare:

il rapporto atrioventricolare;
la frequenza atriale;
l'alternanza del voltaggio del complesso QRS;
la localizzazione dell'onda P in relazione al complesso QRS;
l'asse elettrico dell'onda P.

Utilizzando tale «strategia» sarà possibile pervenire a una diagnosi almeno presuntiva della sede di origine del-

TAB. II. STRATEGIA DIAGNOSTICA NELLE TACHICARDIE A QRS STRETTO
(da Wellens H. J. J., *Am. J. Cardiol.*, 1984, **54**, 555)

Blocco AV 2:1

no

sì

Frequenza atriale

> 250 — FL.A

< 250 — T.A. T.R.N.A.V.

Alternanza del voltaggio del QRS

sì — T.R.V.A.

no

Localizzazione dell'onda P

PR > RP — T.R.V.A. (T.A.)

P in R — T.R.N.A.V.

PR < RP

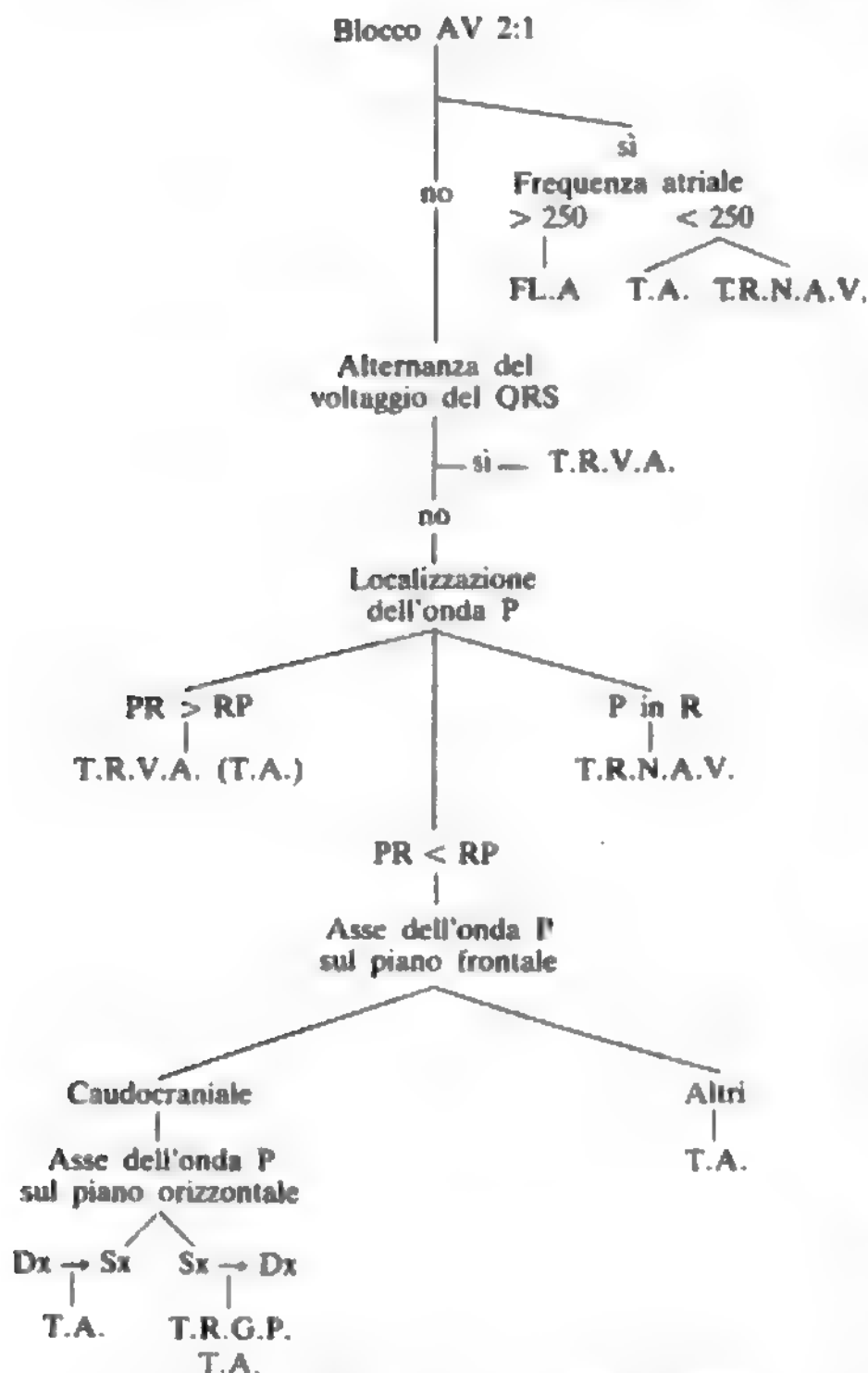
Asse dell'onda P sul piano frontale

Caudocraniale

Altri — T.A.

Asse dell'onda P sul piano orizzontale

Dx → Sx — T.A.

Sx → Dx — T.R.G.P. T.A.

Legenda: FL.A. = *flutter* atriale; T.A. = tachicardia atriale; T.R.V.A. = tachicardia giunzionale da rientro in una via accessoria; T.R.N.A.V. = tachicardia giunzionale da rientro nel nodo atrioventricolare; T.R.G.P. = tachicardia reciprocante giunzionale permanente; Dx → Sx = P negativa in V_1 o P positiva in V_6; Sx → Dx = P positiva in V_1 o P negativa in V_6.

la t., che potrà essere eventualmente confermata con lo studio elettrofisiologico (tab. II).

Le *t. a QRS larghi* sono più spesso di origine ventricolare, anche se non va dimenticata la possibile occorrenza di forme sopraventricolari. Fra queste ultime vanno ricordate:

t. sopraventricolari con aberranza

t. «antidromiche», fibrillazione e *flutter* atriale con conduzione lungo una via accessoria nella sindrome di Wolff-Parkinson-White

t. utilizzanti una fibra di Mahaim.

Alcuni elementi depongono per una origine ventricolare di una t. a QRS larghi: *a*) dissociazione atrioventricolare, con battiti di cattura e/o di fusione; *b*) durata del QRS > 140 ms; *c*) deviazione assiale sinistra sul piano frontale; *d*) alcune caratteristiche morfologiche del QRS, quali: 1) nelle t. con morfologia del QRS a tipo blocco di branca destra, complessi mono- o bifasici nella derivazione V_1; allorché ci si trovi in presenza di complessi trifasici nella derivazione V_1, deporrà per una t. ventricolare un voltaggio dell'onda S maggiore di quello dell'onda R nella derivazione V_6; 2) nelle t. con morfologia del QRS a tipo blocco di branca sinistra, la presenza di complessi QR o QS nella derivazione V_6 depone per una origine ventricolare della t.

Esame elettrocardiografico radiotelemetrico. – È una metodica di rilevamento continuo dell'ECG che può essere utilizzata in pazienti ospedalizzati. Il dispositivo consta di un trasmettitore portatile in grado di rilevare il segnale elettrocardiografico e convertirlo in onde radio, le quali vengono captate da un sistema ricevente capace di effettuare la decodificazione del segnale e registrare in tempo reale l'ECG. Tale metodica fornisce utili informazioni circa il tipo di t. e permette un intervento terapeutico d'emergenza in caso di t. potenzialmente letali. I limiti sono rappresentati dalla necessità di un'osservazione continua del monitor da parte di personale sanitario, nonché dalla limitata distanza entro la quale il ricevitore è in grado di captare le onde radio inviate dal trasmettitore.

Esame elettrocardiografico dinamico secondo Holter

È una metodica che ha rivoluzionato l'approccio diagnostico e terapeutico delle t., consentendo il rilevamento continuo dell'ECG durante le normali attività della vita quotidiana (v. STRUMENTAZIONE BIOMEDICA).

Il sistema è costituito da un registratore portatile a nastro magnetico, che memorizza una o due derivazioni elettrocardiografiche nell'arco delle 24 h, e da un lettore computerizzato fornito di monitor e di stampante. Tale metodica permette di analizzare in maniera rapida e di riprodurre su carta gli eventi tachicardici, correlandoli con i sintomi e l'attività svolta dal paziente al momento dell'insorgenza della t.

La metodica di Holter fornisce utili informazioni in soggetti che riferiscono sintomi suggestivi di t., ma nei quali l'ECG standard non si rivela in grado di rilevare l'evento ricercato. In tal modo è stato, ad es., possibile documentare t. ventricolari asintomatiche (spesso occorrenti sotto forma di episodi brevissimi) in soggetti con cardiopatia ischemica a elevato rischio di morte improvvisa tachiaritmica. La registrazione elettrocardiografica dinamica secondo Holter si rivela, inoltre, di grande aiuto nella valutazione a breve e lungo termine dell'efficacia della terapia farmacologica delle t.

Elettrocardiogramma transtelefonico. – In alcuni pazienti la cadenza sporadica di eventi tachicardici non consente una loro corretta identificazione neanche avvalendosi di registrazioni dinamiche secondo Holter prolungate e ripetute (48-72 h). In questi casi risulta di notevole utilità la trasmissione dell'ECG via telefono in occasione del sintomo sospetto di t. La metodica comporta l'utilizzazione di un trasmettitore di piccole dimensioni in grado di trasformare il segnale elettrocardiografico in segnale acustico. In occasione dell'evento tachicardico il paziente, opportunamente istruito al riguardo, appoggia sullo sterno il trasmettitore, oppure lo collega ai polsi mediante appositi bracciali, e invia quindi, portando la cornetta del telefono sul trasmettitore, l'ECG in tempo reale al Centro Medico. In questa sede un ricevitore adeguato potrà decodificare il segnale acustico in segnale elettrocardiografico ed effettuare una registrazione su carta. Esistono anche trasmettitori provvisti di una funzione di memoria che consentono di registrare più di un evento alla volta e quindi di differire l'invio del segnale al Centro Medico. La metodica della trasmissione transtelefonica dell'ECG, pur fornendo un importante supporto diagnostico in caso di t. intermittenti, trova il suo limite nella capacità di corretta applicazione da parte del paziente (v. TELEMEDICINA).

Digitized by Google

Studio elettrofisiologico transesofageo

In alcuni casi l'esatta definizione diagnostica di una t. richiede il ricorso a metodiche di stimolazione elettrica del cuore e di rilevamento di segnali elettrici cardiaci sia di tipo non invasivo (studio elettrofisiologico transesofageo) che di tipo invasivo (studio elettrofisiologico endocavitario).

Lo *studio elettrofisiologico transesofageo* consiste nella introduzione per via nasale di un elettrocatetere bipolare flessibile che, una volta posizionato a livello dell'esofago distale, viene a trovarsi, tramite interposizione della parete esofagea, a contatto della parete posteriore dell'atrio sinistro. Ciò consente, attraverso opportuni accorgimenti tecnici, la rilevazione di un segnale elettrico atriale, nonché la stimolazione elettrica dell'atrio. Si tratta, dunque, di una metodica non invasiva, o solo parzialmente tale, che non richiede sofisticate attrezzature, risulta generalmente ben tollerata e ha utili applicazioni tanto diagnostiche che terapeutiche.

Impiego diagnostico. – In presenza di una t. con complessi QRS larghi (> 120 ms) risulta di fondamentale importanza la diagnosi della sede di origine della t. al fine di distinguere, ad es., una forma sopraventricolare con aberranza da una ventricolare. In siffatte circostanze la registrazione dell'elettrogramma atriale attraverso l'esofago potrà consentire, grazie a una chiara definizione dei rapporti tra l'attività elettrica atriale e quella ventricolare, una corretta diagnosi. Nell'ambito delle t. sopraventricolari, la contemporanea registrazione dell'ECG standard e dell'elettrogramma atriale transesofageo consente la diagnosi di sede di un circuito di rientro mediante la registrazione dell'intervallo ventricolo-atriale. È noto, infatti, che la t. reciprocante giunzionale può essere dovuta a rientro confinato nel nodo atrioventricolare, ovvero a rientro utilizzante una via accessoria di conduzione. In questi casi un'esatta definizione diagnostica non è priva di rilevanti implicazioni terapeutiche. Giacché il circuito della t. è più breve nel caso di un rientro intranodale rispetto a un rientro lungo una via accessoria, ciò condizionerà una differente durata dell'intervallo ventricolo-atriale, misurato dall'inizio del complesso QRS sull'ECG standard all'atriogramma rilevato per via esofagea. Studi clinici hanno dimostrato che tale intervallo è < 70 ms nella t. da rientro nel nodo atrioventricolare e > 70 ms in quella da rientro lungo una via accessoria.

Impiego terapeutico. – La stimolazione elettrica del cuore può essere utilizzata quale presidio terapeutico alternativo ai farmaci nell'interruzione di un episodio tachicardico: così, la stimolazione atriale transesofagea trova valida applicazione nell'interruzione di t. sopraventricolari da rientro e, pertanto, anche del *flutter* atriale, ovvero nella conversione di quest'ultimo in fibrillazione atriale, che risulta emodinamicamente meglio tollerata.

Studio elettrofisiologico endocavitario

È una metodica invasiva che comporta l'introduzione di elettrocateteri multielettrodo attraverso una vena periferica. Tali elettrocateteri vengono posizionati, sotto controllo radioscopico, in atrio destro, nella regione anatomica del fascio di His, nel ventricolo destro e nel seno coronarico per la registrazione dei potenziali elettrici dell'atrio sinistro.

Dopo la registrazione degli intervalli di conduzione atrioventricolare (P-A, A-H, H-V) si procede alla stimolazione elettrica degli atri e/o dei ventricoli nel tentativo di indurre la t. clinica del paziente. Una volta indotta la t., la registrazione contemporanea degli elettrogrammi provenienti da diverse zone del cuore permetterà l'identificazione della sede di origine della t. e la definizione, sia pure con una certa approssimazione, del suo meccanismo elettrofisiologico.

Tale approccio consente, inoltre, di valutare l'efficacia di una specifica terapia antiaritmica mediante test seriati di induzione della t. durante trattamento cronico.

Lo studio elettrofisiologico endocavitario rappresenta una tappa preliminare irrinunciabile a un'eventuale terapia chirurgica o parachirurgica delle t. sopraventricolari o ventricolari. Esso permette, infatti, l'identificazione della sede di origine della t. mediante tecniche di registrazione di elettrogrammi multipli contemporanei che vengono comunemente designate con il termine di «mappaggio elettrofisiologico». Nel caso si proceda, poi, con la terapia chirurgica, il «mappaggio elettrofisiologico» via elettrocateteri verrà completato da un ulteriore mappaggio endo- e/o epicardico intraoperatorio a torace aperto, al fine di definire con precisione ancora maggiore la zona di miocardio sulla quale intervenire chirurgicamente.

TACHICARDIE SOPRAVENTRICOLARI

Per *t. sopraventricolare* si intende un ritmo che origini negli atri o nella giunzione atrioventricolare.

Tachicardie atriali

Tachicardia sinusale

È la forma tachicardica di più frequente osservazione, il cui meccanismo elettrofisiologico è riconducibile a un esaltato automatismo del nodo senoatriale. La t. sinusale viene osservata comunemente nell'infanzia e nell'adolescenza e rappresenta la normale reazione a un notevole numero di *stimoli fisiologici*, quali esercizio fisico, emozione, gravidanza, ovvero *fisiopatologici*, quali febbre, alcune turbe della funzione endocrina (ipertiroidismo, feocromocitoma), agenti esogeni (atropina, catecolamine, alcol, nicotina, caffeina, tossine batteriche), meccanismi di compenso in situazioni varie nelle quali si realizza una diminuzione dell'ossigenazione del sangue e/o della portata cardiaca (anemia, ipovolemia, ipotensione arteriosa, shock, embolia polmonare, ischemia miocardica, insufficienza cardiaca).

La t. sinusale si presenta in genere con un inizio e una cessazione graduali. La frequenza è compresa tra i 100 ed i 180 battiti/min (raramente superiore) (fig. 2). L'onda P ha morfologia normale e precede il complesso QRS con un intervallo P-R costante.

Generalmente tale forma tachicardica non richiede uno specifico trattamento antiaritmico, dal momento che un'adeguata correzione dei fattori scatenanti, ovvero la

Fig. 2. Il tracciato mostra una t. sinusale a una frequenza di 118 battiti/min.

Digitized by Google

loro scomparsa spontanea, è in grado di ripristinare una normale frequenza cardiaca.

Tachicardia da rientro nel nodo senoatriale

È stato recentemente dimostrato con tecniche elettrofisiologiche invasive che una t. da rientro può insorgere nel nodo senoatriale o nei tessuti a esso circostanti. Tale forma tachicardica può iniziare spontaneamente senza causa apparente, ovvero può essere innescata da un'extrasistole atriale, ma, in ogni caso, non è mai presente un critico allungamento dell'intervallo P-R al suo inizio. La frequenza è generalmente compresa fra i 130 e i 150 battiti/min, anche se talvolta può avvicinarsi ai 200 battiti/min. La morfologia delle onde P è identica o molto simile a quella delle P presenti in ritmo sinusale. L'intervallo P-R durante la t. è correlato alla frequenza della t. stessa, ma generalmente si osserva un intervallo R-P maggiore dell'intervallo P-R. Qualsiasi grado di blocco della conduzione atrioventricolare non influenza assolutamente la t.; è comune, anzi, l'osservazione di blocco atrioventricolare tipo Wenckebach nel corso della t. Come tutte le t. che riconoscono nel fenomeno del rientro il loro meccanismo elettrogenetico, essa può essere indotta e interrotta mediante le metodiche di stimolazione elettrica del cuore. Solo in alcuni casi, data l'elevata frequenza e l'incidenza pluriquotidiana degli episodi tachicardici, si rende necessaria una terapia antiaritmica.

Tachicardie atriali automatiche e da rientro

Non presentano caratteristiche cliniche ed elettrocardiografiche che consentano una sicura diagnosi differenziale.

Le t. automatiche sono, comunque, quelle di più frequente riscontro. Il loro meccanismo elettrofisiologico è da ricercarsi nell'automatismo esaltato e forse, in qualche caso, nella *triggered activity*. Si osservano il più delle volte nell'ambito di un infarto acuto del miocardio, nelle broncopneumopatie croniche, nelle cardiomiopatie a diversa origine, con o senza scompenso cardiaco, nell'intossicazione acuta da alcol e in diversi squilibri metabolici. La digitale sembra essere un fattore scatenante di notevole importanza.

La *t. atriale unifocale* (detta anche *ectopica*) è caratterizzata elettrocardiograficamente dalla presenza di onde P a frequenza compresa tra 160 e 200/min e con morfologia uguale da battito a battito, ma diversa da quella presente in ritmo sinusale (fig. 3). L'intervallo P-R è influenzato direttamente dalla frequenza della t. e può essere presente blocco atrioventricolare che non disturba la t.

La diagnosi di *t. atriale multifocale* (detta anche *caotica*) è suggerita dalla presenza di almeno 3 diverse morfologie dell'onda P, di un intervallo P-P estremamente irregolare e di una frequenza generalmente compresa tra i 100 ed i 140 battiti/min. Questa forma tachicardica appare particolarmente frequente in pazienti con broncopneumopatie croniche, mentre la digitale sembra essere una causa piuttosto rara. Di comune osservazione è la trasformazione in fibrillazione atriale.

Infine, la diagnosi di *t. atriale da rientro* è basata, più che altro, sull'osservazione, desunta da studi elettrofisiologici invasivi, di un critico ritardo della conduzione intraatriale all'inizio della t. e della capacità di metodiche di stimolazione elettrica del cuore di innescarla e di interromperla. Le caratteristiche elettrocardiografiche in nulla differiscono da quelle di una t. atriale unifocale. La terapia delle t. atriali è rivolta, in genere, all'eliminazione dei fattori scatenanti (digitale) o alla correzione delle patologie associate (broncopneumopatie croniche). Nei casi re-

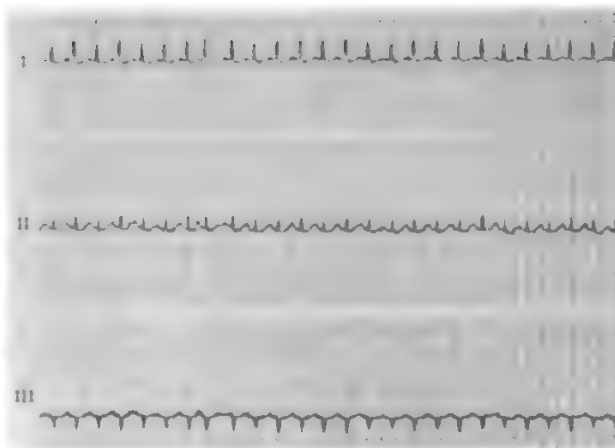



Fig. 3. Esempio di t. atriale a una frequenza di 190 battiti/min con una conduzione atrioventricolare 1 : 1.

sistenti o recidivanti si renderà necessaria un'opportuna terapia antiaritmica.

Fibrillazione atriale

È una t. atriale con attività elettrica degli atri totalmente desincronizzata (fig. 4). Ciò comporta, da un punto di vista emodinamico, la totale assenza dell'apporto della contrazione atriale al riempimento ventricolare.

Il meccanismo elettrofisiologico più accreditato fa risalire la fibrillazione atriale alla presenza di multipli e casuali circuiti di rientro, in contrasto con la teoria dei *foci* automatici multipli dominante in passato. Da un punto di vista elettrocardiografico è caratterizzata dalla presenza di piccole e irregolari ondulazioni della linea isoelettrica di morfologia e ampiezza variabili (onde f) che sostituiscono totalmente le onde P e la cui frequenza è compresa tra 350 e 600/min. La risposta ventricolare dipende dal grado di blocco esercitato dal nodo atrioventricolare ed è generalmente compresa tra 100 e 160 battiti/min, con un ritmo estremamente irregolare. La morfologia dei complessi QRS è generalmente normale, a eccezione dei casi in cui è presente un preesistente ritardo della conduzione in una delle branche, ovvero in cui tale ritardo si verifica in relazione a fattori funzionali (aberranza di conduzione), o ancora dei casi in cui la conduzione ai ventricoli avviene lungo una via accessoria.

In tutte le sopraelencate circostanze i ventricologrammi avranno una durata maggiore di 120 ms (tachiaritmia so-

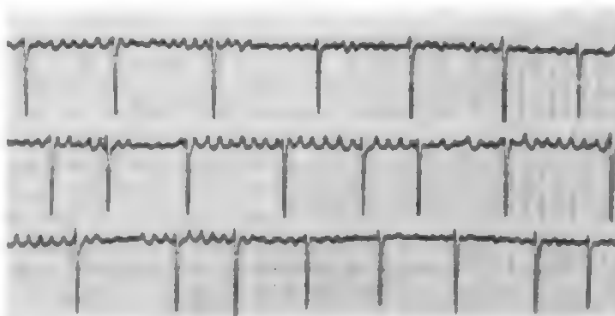



Fig. 4. Il tracciato mostra un caso di fibrillazione atriale con una risposta ventricolare media di 55 battiti/min.

Digitized by Google

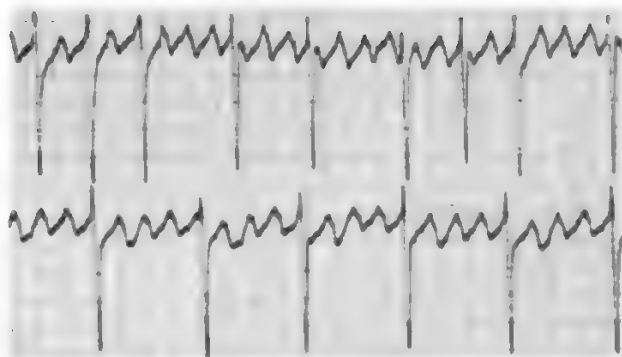



Fig. 5. Esempio di *flutter* atriale. Da notare le onde F, o di *flutter*, a una frequenza di 316 battiti/min associate a un blocco A-V 2 : 1, corrispondente a una frequenza ventricolare di 158 battiti/min.

praventricolare a complessi QRS «larghi»). L'irregolare risposta ventricolare dipende da fasi differenti di refrattarietà nelle quali il nodo atrioventricolare si viene a trovare in risposta agli stimoli atriali in rapida successione.

La fibrillazione atriale può presentarsi in crisi oppure può essere presente cronicamente. Mentre la prima può verificarsi in cuori apparentemente normali, la seconda è sempre espressione di una patologia associata. Più frequentemente si tratta di valvulopatia reumatica, specialmente mitralica, cardiomiopatia ischemica, ipertensiva o di altra origine, embolia polmonare, pericardite e malattie respiratorie croniche. A volte la fibrillazione atriale può essere espressione di uno stato di ipertiroidismo latente o manifesto. Pazienti con fibrillazione atriale cronica, soprattutto se associata a valvulopatia reumatica, sono da considerare a rischio di episodi embolici, soprattutto cerebrali.

La terapia deve essere rivolta all'eliminazione delle cause scatenanti qualora esse siano identificabili (ad es., l'ipertiroidismo), ovvero si potrà avvalere dei comuni farmaci antiaritmici, associati o meno a terapia anticoagulante. La cardioversione elettiva della fibrillazione atriale è discussa nella sezione dedicata alla terapia non farmacologica delle t.

Flutter atriale

È una t. atriale ad attività elettrica sincronizzata, caratterizzata, elettrocardiograficamente, dalla presenza di ondulazioni a denti di sega (onde F) che sostituiscono le onde P, senza intervallo isoelettrico fra di esse, a testimonianza di un'attività elettrica continua. La frequenza di queste onde F è compresa tra 250 e 350/min, ma più comunemente è di 300/min, con rapporto di conduzione ai ventricoli in genere di 2:1, ciò che realizza una frequenza ventricolare di 150/min (fig. 5). Le onde F possono apparire di polarità negativa nelle derivazioni elettrocardiografiche di superficie II, III e aVF (*flutter* di tipo «comune»), ovvero essere positive in queste derivazioni e negative in I e aVL (*flutter* di tipo «non comune»). Il meccanismo elettrofisiologico è costituito da un circuito di rientro abbastanza ampio e localizzato a livello dell'atrio destro. Un ritardo di conduzione intratriale è considerato il fattore predisponente di maggiore importanza.

Da un punto di vista clinico, il *flutter* atriale può essere episodico, e in genere non associato ad alcuna cardiopatia, ovvero cronico. In quest'ultimo caso sono più spesso chiamate in causa cardiomiopatie reumatiche o ischemiche, dilatazione atriale in conseguenza di cardiopatie congenite, embolia polmonare, stenosi e/o insufficienza mitralica o tricuspidale, scompenso ventricolare cronico. Anche l'ipertiroidismo, l'alcolismo e la pericardite sono talvolta riconosciuti come cause di *flutter* atriale.

I fattori principali che influenzano la sintomatologia sono la frequenza ventricolare e la presenza o meno di una cardiopatia di fondo. Nei casi in cui il *flutter* sia mal tollerato emodinamicamente si impone, innanzitutto, di procedere al controllo della frequenza ventricolare e, quindi, alla conversione, farmacologica o elettrica, della tachiaritmia.

Tachicardie giunzionali

S'intendono con questo termine t. che coinvolgono, sia come vera e propria sede di origine, sia come area necessaria a un circuito di rientro, la giunzione atrioventricolare, intesa come struttura contenente il nodo atrioventricolare e il fascio di His prossimalmente alla sua biforcazione. La grande maggioranza delle t. giunzionali riconosce un meccanismo di rientro, mentre un meccanismo di esaltato automatismo viene riconosciuto per la forma automatica a partenza dal nodo atrioventricolare.

Tachicardia giunzionale automatica

Definita anche *t. giunzionale non parossistica*, è una t. frequente che mostra un ritmo regolare, complessi QRS stretti e, in genere, dissociazione atrioventricolare. L'insorgenza e l'interruzione sono graduali (di qui il termine «non parossistica»). La frequenza è compresa tra 70 e 130 battiti/min (fig. 6). Anche se, in senso assoluto, per frequenze al di sotto di 100 battiti/min non si dovrebbe parlare di t., è da tenere presente che, in condizioni normali, la massima frequenza di scarica del tessuto giunzionale raggiunge i 60 battiti/min.

Si ritiene che tale t. sia da imputare a un meccanismo di esaltato automatismo a origine dalla parte più profonda del nodo atrioventricolare o dal fascio di His stesso. La t. giunzionale automatica si presenta generalmente in situazioni particolari, quali infarto acuto del miocardio (specie se inferiore), miocardite (più spesso reumatica), dopo chirurgia a cuore aperto e, soprattutto, quale espressione di tossicità digitalica. Quest'ultima causa è probabilmente la più frequente tra quelle elencate e rende conto del comune riscontro di blocco retrogrado con dissociazione atrioventricolare dato l'effetto depressivo della digitale sulla conduzione atrioventricolare. La t. raramente pone seri problemi clinici data la sua bassa frequenza. Particolarmente importante, tuttavia, è il riconoscimento di una sottostante intossicazione digitalica.

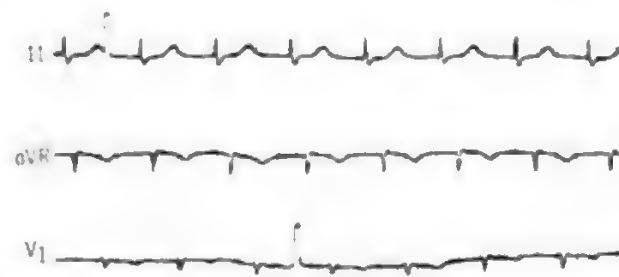



Fig. 6. T. giunzionale automatica a una frequenza di 78 battiti/min.

Tachicardia da rientro nel nodo atrioventricolare

Rappresenta la forma più comune di t. giunzionale. È caratterizzata da innesco e interruzione improvvisi, ritmo regolare, complessi QRS stretti e frequenze comprese tra 150 e 250 battiti/min (più frequentemente tra 180 e 200 battiti/min). L'inizio della t. è spesso preceduto da un'extrasistole atriale che viene condotta ai ventricoli con un lungo intervallo P-R. La presenza di un critico allungamento dell'intervallo P-R all'inizio della t. rende ragione del suo meccanismo elettrofisiologico, cioè a dire un rientro confinato nel nodo atrioventricolare. Si postula, infatti, che nel nodo atrioventricolare siano presenti 2 vie di conduzione, entrambe terminanti distalmente nel fascio di His, con differenti caratteristiche di conduzione e refrattarietà: una via (cosiddetta «beta») con alta velocità di conduzione e lunga refrattarietà e un'altra (cosiddetta «alfa») con bassa velocità di conduzione e breve refrattarietà. Durante il ritmo sinusale l'impulso elettrico raggiunge il fascio di His attraverso la via più veloce (beta). Se interviene un'extrasistole atriale con accoppiamento critico, essa troverà refrattaria la via beta (che ha già una lunga refrattarietà) ma non la via alfa (che ha una refrattarietà breve) e verrà quindi condotta attraverso quest'ultima. Avendo la via alfa una lenta velocità di conduzione, l'impulso elettrico non solamente si propagherà ai ventricoli con un lungo P-R, ma, una volta raggiunta la via comune del fascio di His, troverà la via beta uscita di refrattarietà e potrà quindi percorrerla in senso retrogrado ed essere condotto verso gli atri ad alta velocità di conduzione. Una volta giunto alla via comune prossimale nel nodo atrioventricolare, l'impulso elettrico potrà di nuovo imboccare la via alfa in discesa verso i ventricoli e instaurare così un ritmo reciproco che durerà fin quando una delle branche del circuito non si blocchi. Questo modello di reciprocanza dell'impulso elettrico spiega bene anche il quadro elettrocardiografico della t.

Le onde P retrograde, condotte con alta velocità di conduzione, saranno pressoché contemporanee al complesso QRS e pertanto tenderanno a essere mascherate da questo. Da notare che sia gli atri che i ventricoli vengono attivati in maniera passiva dall'impulso circolante nel nodo atrioventricolare e pertanto non costituiscono parti integranti del circuito stesso. Anche se la presenza di una doppia via nel nodo atrioventricolare è una caratteristica normale, solo soggetti nei quali possa verificarsi una «dissociazione longitudinale» delle due vie potranno mostrare episodi di t. Una t. da rientro nel nodo atrioventricolare richiede, come unico requisito, la presenza di una doppia via di conduzione nel nodo atrioventricolare in grado di dissociarsi in senso longitudinale. Ciò spiega perché tali t. occorrano comunemente in soggetti nei quali non siano evidenziabili malattie cardiache o, se evidenziabili, rappresentino solo una casuale associazione.

Tachicardie da rientro in una via accessoria

Le vie accessorie di conduzione sono costituite da tratti di miocardio comune che aggirano totalmente o parzialmente il nodo atrioventricolare o altri segmenti del sistema di conduzione. Esse possono partecipare in via anterograda o, più comunemente, in via retrograda a circuiti di rientro responsabili di t. del tipo di quella da rientro nel nodo atrioventricolare. Una via accessoria di conduzione rappresenta un'anomalia congenita che può o meno esprimersi a livello elettrocardiografico in dipendenza di fattori elettrofisiologici e/o anatomici. In ogni caso, la sua presenza è elemento necessario, ma non sufficiente, all'instaurarsi di una t. da rientro. Perché questa si realizzi è, infatti, necessario che il circuito di rientro possa completarsi grazie a fattori anatomici (presenza di una branca di ritorno del circuito) e funzionali (sfasamento critico nella refrattarietà e nella velocità di conduzione tra le branche del circuito). Le vie accessorie possono essere di vari tipi e realizzare in ritmo sinusale quadri elettrocardiografici completamente normali, qualora esse non vengano impegnate dallo stimolo elettrico (vie occulte), ovvero anomali e con il quadro della preeccitazione cardiaca, qualora percorse dall'impulso elettrico (vie manifeste).

Le vie manifeste possono essere di *tipo intranodale* (fibre di James), con quadro elettrocardiografico normale; di tipo *atriohisiano* (fibre di Brechenmacher) e realizzare parte dei quadri elettrocardiografici del P-R corto; di *tipo atrioventricolare* (fibre di Kent) e realizzare il quadro elettrocardiografico di Wolff-Parkinson-White (v. WOLFF-PARKINSON-WHITE, SINDROME DI); e, infine, di *tipo nodoventricolare* o *fascicoloventricolare* (fibre di Mahaim) e realizzare quadri differenti di preeccitazione cardiaca. Le vie occulte sono, invece, solo di tipo atrioventricolare.

Per quanto riguarda le t. reciprocanti utilizzanti vie accessorie intranodali o atriohisiane, esse realizzano un quadro di t. a complessi QRS stretti e sono, comunque, di riscontro piuttosto raro e di difficile inquadramento diagnostico. Le t. più frequenti sono quelle che utilizzano una via accessoria di tipo atrioventricolare.

Se, ed è questo il caso più comune, con meccanismo simile a quello descritto per il rientro nel nodo atrioventricolare, un impulso a origine sopraventricolare percorre in via anterograda il nodo atrioventricolare attraverso il quale si propaga con ritardo e in via retrograda una via accessoria atrioventricolare, viene realizzato il quadro di una t. a complessi QRS stretti (detta anche *ortodromica*). Se, invece, lo stimolo percorre in via anterograda una via accessoria atrioventricolare e, a causa di uno sfasamento della refrattarietà e/o della velocità di conduzione del nodo atrioventricolare rispetto alla via accessoria, il nodo atrioventricolare può essere impegnato in via retrograda, viene realizzato il quadro di una t. a complessi QRS larghi (detta anche *antidromica*). Esistono, infine, t. utilizzanti fibre nodoventricolari, t. piuttosto rare che realizzano un quadro elettrocardiografico a complessi QRS larghi, in quanto la via accessoria viene utilizzata soltanto in via anterograda, il nodo atrioventricolare rappresentando la branca retrograda del circuito.

Le caratteristiche generali delle t. da rientro in una via accessoria sono sovrapponibili a quelle delle t. da rientro nel nodo atrioventricolare: frequenza tra 150 e 250 battiti/min, insorgenza e interruzione improvvise. Le caratteristiche elettrocardiografiche variano in dipendenza dell'utilizzazione in via retrograda o anterograda della via accessoria nel circuito di rientro. Nel caso più comune di t. ortodromiche, l'ECG mostrerà complessi QRS stretti, con onda P retrograda che si inscrive dopo la fine del QRS, e cioè nel segmento ST o all'inizio dell'onda T. Al contrario, nelle t. antidromiche, i complessi QRS saranno larghi e la P retrograda, anche se inscritta dopo la fine del QRS, sarà di difficile osservazione in quanto nascosta dalla successiva anomala depolarizzazione ventricolare. Particolarmente utile risulta, in questi casi, il confronto tra la morfologia dei complessi QRS durante t. e in ritmo sinusale, soprattutto ai fini della diagnosi differenziale nei confronti di una t. ventricolare.

Tachicardia reciprocante permanente

È una rara forma di t. oggi inclusa tra le varianti della sindrome di preeccitazione in quanto si tratta di una t. da

rientro utilizzante in via anterograda il nodo atrioventricolare e in via retrograda una via accessoria di tipo atrioventricolare a lenta velocità di conduzione e con caratteristiche similnodali. Il quadro clinico ed elettrocardiografico è caratteristico. Innanzitutto, la t. è incessante, costituendo il ritmo dominante, la frequenza è compresa tra 110 e 150 battiti/min, l'intervallo R-P è maggiore dell'intervallo P-R (a testimonianza della lenta velocità di conduzione della via retrograda) e le onde P sono negative nelle derivazioni II, III, aVF e V_3-V_6.

Tale t., anche se ben tollerata a breve termine, spesso finisce per causare veri e propri quadri di cardiomiopatia con scompenso cardiaco. Per tale motivo, e per la sua refrattarietà al trattamento farmacologico, la terapia chirurgica o parachirurgica appare particolarmente indicata.

TACHICARDIE VENTRICOLARI

Per *t. ventricolare* si intende un ritmo a partenza da qualsiasi zona distale alla biforcazione del fascio di His, sia essa costituita da miocardio comune o da tessuto specializzato di conduzione.

Tachicardia ventricolare ricorrente

È il tipo più frequente di t. ventricolare, con frequenze varianti tra i 150 e i 250 battiti/min (fig. 7). All'ECG, il complesso QRS si presenta generalmente con una morfologia bizzarra e di durata superiore a 120 msec. Simili caratteristiche del complesso QRS possono, tuttavia, essere condivise da tachiaritmie sopraventricolari con preesistente blocco di branca o con conduzione aberrante, ovvero con conduzione attraverso una via accessoria. Per tale motivo, la diagnosi differenziale tra questi tipi di t. sopraventricolari e una t. ventricolare può, a volte, non essere agevole. Alcuni criteri possono rivelarsi estremamente utili in tal senso. Essi sono riportati nella sezione dedicata all'approccio diagnostico nelle t. a complessi QRS larghi. In particolare, depongono per una t. ventricolare la presenza di dissociazione atrioventricolare (l'attività atriale è indipendente da quella ventricolare), di battiti di cattura (un battito a origine sopraventricolare attiva i ventricoli, normalizzando il complesso QRS) o di fusione (l'attivazione ventricolare ha origine, in parte da un battito sopraventricolare, in parte da un battito della t. ventricolare, realizzando un complesso QRS a morfologia intermedia). È necessario, comunque, tenere presente che la dissociazione atrioventricolare, presente in circa il 50% dei casi, e i battiti di cattura o di fusione, sono eventi piuttosto rari.

L'insorgenza di una t. ventricolare può essere parossistica o non parossistica, la morfologia del QRS può essere costante (t. ventricolare monomorfa) o variabile (t. ventricolare polimorfa). Per quanto riguarda la durata, viene arbitrariamente definita *sostenuta* una t. che duri più di 30 sec o che debba essere interrotta a causa di instabilità emodinamica, e *non sostenuta* una t. che si interrompa spontaneamente in meno di 30 sec.

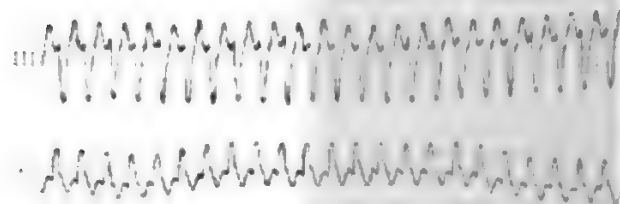
Fig. 7. Il tracciato mostra una t. ventricolare a una frequenza di 220 battiti/min.

La diagnosi elettrocardiografica della sede di origine di una t. ventricolare è tutt'altro che affidabile. Anche se, sul piano teorico, un fronte di attivazione a partenza dal ventricolo destro dovrebbe dare una morfologia del QRS a tipo blocco di branca sinistra, così come un fronte di attivazione proveniente dal ventricolo sinistro dovrebbe comportare una morfologia del QRS a tipo blocco di branca destra, durante una t. ventricolare fenomeni di blocco all'uscita o di conduzione preferenziale trans-settale dell'impulso possono condizionare una morfologia del QRS estremamente variabile. In particolare, mentre la maggioranza delle t. ventricolari con morfologia a tipo blocco di branca destra proviene effettivamente dal ventricolo sinistro, solo una minoranza di quelle con morfologia a tipo blocco di branca sinistra proviene dal ventricolo destro. Queste ultime t. originano più spesso dal setto interventricolare o dal ventricolo sinistro.

I principali momenti patogenetici della t. ventricolare ricorrente sono da ricercarsi nella cardiopatia ischemica (con o senza infarto), nell'aneurisma postinfartuale, nelle cardiomiopatie di diversa origine, nelle valvulopatie congenite o acquisite, e in una innumerevole serie di disturbi del miocardio a sfondo tossico-dismetabolico che possono complicare una preesistente cardiopatia. Questi ultimi sono rappresentati da alterazioni del bilancio idroelettrolitico (soprattutto ipopotassiemia da terapia diuretica) o dell'equilibrio acido-base, e ancora da cause iatrogene, quali intossicazione digitalica ed effetto proaritmico di farmaci antiaritmici anche se utilizzati a dosi congrue, senza necessariamente raggiungere livelli tossici.

Per quanto riguarda gli eventi scatenanti, extrasistoli ventricolari ad accoppiamento precoce (fino a raggiungere il cosiddetto fenomeno della R su T), o anche ad accoppiamento tardivo, possono innescare un episodio di t. ventricolare. Anche una bradicardia marcata o un aumento della frequenza cardiaca possono condizionarne l'innesco. Altre volte nessun evento scatenante è riconoscibile elettrocardiograficamente all'origine di un episodio di t. ventricolare.

Il meccanismo elettrogenetico della t. ventricolare ricorrente sembra sia riconducibile a fenomeni di rientro in zone di miocardio nelle quali processi patologici, soprattutto ischemici, abbiano creato le condizioni necessarie (disomogeneità nella refrattarietà e nella velocità di conduzione) all'instaurarsi di un circuito di rientro.

I sintomi della t. ventricolare sono estremamente variabili e comunque dipendenti dalla frequenza della t., dalle condizioni cardiache sottostanti e dall'eventuale presenza di disturbi vascolari, soprattutto a livello cerebrale e coronarico. Sono generalmente presenti cardiopalmo e altri sintomi legati a deficit di pompa (ipotensione arteriosa fino al collasso emodinamico, dispnea fino all'edema polmonare, obnubilamento del sensorio fino alla sincope). I segni fisici dipendono in parte dal rapporto tra la contrazione atriale e quella ventricolare. In presenza di dissociazione atrioventricolare sarà presente un I tono d'intensità variabile a seconda dell'intervallo P-R. Al polso venoso giugulare si potranno osservare delle onde «a» che non mostrano alcun rapporto con la contrazione ventricolare, fino a giungere all'intermittente osservazione di onde «a cannone» allorché le contrazioni atriale e ventricolare avvengono simultaneamente. In assenza di dissociazione atrioventricolare, se gli atri vengono attivati in senso retrogrado si potranno ancora osservare al polso giugulare delle onde «a cannone», ma, questa volta, in maniera ritmica e regolare.

Tachicardia ventricolare iterativa

Viene così definita una t. ventricolare caratterizzata da 3 o più battiti ventricolari prematuri consecutivi separati da brevi periodi di ritmo sinusale. I complessi ventricolari occorrono in genere in gruppi di 3-15, con una morfologia del QRS uniforme (più comunemente a tipo blocco di branca sinistra) e a una frequenza compresa tra i 100 e i 150 battiti/min. Vengono generalmente osservati battiti prematuri ventricolari tardivi e ad accoppiamento variabile all'inizio dei singoli episodi di t. Da notare che spesso la t. sinusale associata a esercizio fisico riesce a sopprimere questo tipo di t.

Nella maggior parte dei casi, la t. ventricolare iterativa viene scoperta in maniera casuale in soggetti giovani senza alterazioni cardiache. La prognosi è in genere eccellente e spesso si assiste alla scomparsa degli episodi tachicardici col passare degli anni. Si ritiene che un meccanismo di automatismo patologico sia alla base di questo tipo di t.

Tachicardia ventricolare bidirezionale

Si tratta di una rara forma di t. ventricolare caratterizzata da una morfologia del QRS a tipo blocco di branca destra, con una polarità sul piano frontale alternante tra − 60/− 90° e + 120/+ 130°. La frequenza è compresa tra 140 e 200 battiti/min. Questo tipo di t. è spesso espressione di intossicazione digitalica e la prognosi è in genere non buona.

Ritmo idioventricolare accelerato

Si tratta di un ritmo ventricolare a una frequenza variabile tra i 60 e i 110 battiti/min. Anche se, in senso stretto, non si può considerare questa forma aritmica una vera e propria t., una frequenza del genere è sicuramente anormale per un ritmo a partenza dal ventricolo. Di qui il termine, spesso utilizzato, di *tachicardia ventricolare lenta*. Data la sua bassa frequenza, il controllo del ritmo cardiaco passa continuamente dal ritmo sinusale a questo ritmo ventricolare accelerato, con complessi di fusione tra questi due ritmi, che spesso si osservano all'inizio e alla fine dei singoli episodi. L'insorgenza è, in genere, graduale e legata a una accelerazione del ritmo ventricolare o a una diminuzione di frequenza del *pacemaker* sinusale.

Ritmi idioventricolari accelerati compaiono spesso nella fase acuta dell'infarto miocardico e nell'intossicazione digitalica e non sembrano influenzare negativamente la prognosi. Diverse caratteristiche suggeriscono la presenza di un esaltato automatismo quale meccanismo responsabile di questa forma tachicardica.

Torsione di punta

È una forma di t. ventricolare polimorfa caratterizzata da complessi QRS di ampiezza variabile e a frequenza compresa tra i 200 e i 250 battiti/min, che sembrano effettuare una «torsione» attorno alla linea isoelettrica, realizzando così un'alternanza di fasi con QRS positivi e fasi con QRS negativi. Gli episodi sono, in genere, di breve durata e possono terminare spontaneamente in ritmo sinusale o in periodi di asistolia ventricolare, ovvero ripresentarsi in crisi subentranti. Raramente degenerano in fibrillazione ventricolare. Si ritiene che sia necessaria una durata dell'intervallo QT superiore a 500 msec in ritmo sinusale per definire *torsione di punta* una t. ventricolare polimorfa con le suesposte caratteristiche morfologiche. Per tale motivo, la t. ventricolare a *torsione di punta* rappresenterebbe l'espressione elettrocardiografica di una sindrome caratterizzata da prolungamento della ripolarizzazione ventricolare. I fattori predisponenti l'innesco di tale tipo di t. sono tutti quelli in grado di prolungare l'intervallo QT, quali, soprattutto, gli antiaritmici della I classe (chinidina, procainamide, disopiramide), l'amiodarone, alcuni insetticidi organofosforici, diete a base di proteine liquide, disturbi elettrolitici (soprattutto ipopotassiemia e ipomagnesiemia), bradicardia severa e lesioni intracraniche.

In alcuni pazienti con sindrome del QT lungo congenita, uno squilibrio tra l'innervazione cardiaca simpatica destra e sinistra sembra essere il fattore determinante. Si ritiene che il meccanismo elettrofisiologico di questa t. sia da ricondurre a fenomeni di rientro.

L'importanza clinica del riconoscimento della *torsione di punta* sta nel fatto che i farmaci antiaritmici utilizzati nel trattamento della t. ventricolare sono *assolutamente da evitare* in questa forma tachicardica.

Fig. 8. Il tracciato elettrocardiografico mostra un caso di *flutter* ventricolare con complessi QRS slargati e bizzarri a una frequenza di 176 battiti/min.

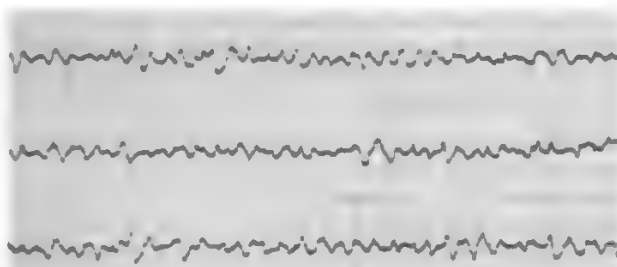



Fig. 9. Registrazione continua di un caso di fibrillazione ventricolare.

Flutter ventricolare

Questa tachiaritmia ventricolare rappresenta, insieme alla fibrillazione ventricolare, una severa alterazione del ritmo, che può risultare fatale in brevissimo tempo. L'aspetto elettrocardiografico è quello di un'onda sinusoidale slargata e regolare che oscilla a una frequenza variabile tra i 150 e i 300 battiti/min (fig. 8). La distinzione tra *flutter* ventricolare e t. ventricolare rapida può essere difficile e riveste, in ogni caso, solo interesse accademico, in quanto la terapia deve necessariamente consistere nell'erogazione di uno shock elettrico asincrono (defibrillazione elettrica).

Fibrillazione ventricolare

Tale tachiaritmia rappresenta la più grave alterazione del ritmo cardiaco, caratterizzata elettrocardiograficamente dalla presenza di ondulazioni irregolari di morfologia e ampiezza variabili, senza possibilità di riconoscere complessi QRS, segmento ST od onda T, ed emodinamica-

Digitized by Google

mente dall'insorgenza, in pochi secondi, di uno stato di collasso circolatorio (fig. 9). La fibrillazione ventricolare si verifica in un ampio spettro di condizioni cliniche generalmente associate a cardiopatia ischemica. Fattori scatenanti possono essere costituiti da episodi di ischemia miocardica acuta, alterazioni dell'equilibrio acido-base o elettrolitico (soprattutto ipopotassiemia), somministrazione di farmaci antiaritmici e intossicazione digitalica, fibrillazione atriale con risposta ventricolare rapida (come, ad es., nella sindrome di preeccitazione), shock elettrici erogati deliberatamente (come nel caso della cardioversione elettrica) o accidentali, stimolazione elettrica del cuore.

La conseguenza emodinamica della fibrillazione ventricolare è l'arresto circolatorio, con perdita di coscienza quasi immediata, stato convulsivo, apnea e, infine, qualora non si intervenga, morte. La pressione arteriosa non è misurabile e i toni cardiaci sono generalmente assenti. La fibrillazione ventricolare rappresenta la causa più frequente di arresto cardiaco occorrente in condizioni extraospedaliere. Circa il 75% dei pazienti defibrillati con successo da un episodio di fibrillazione ventricolare è affetto da cardiopatia ischemica. Da notare, tuttavia, che solo nel 20-30% di questi pazienti la fibrillazione ventricolare si verifica nel corso di un infarto miocardico acuto. Nella maggioranza dei pazienti con cardiopatia ischemica la fibrillazione ventricolare si presenta, cioè, almeno da un punto di vista clinico, come un evento primariamente elettrico.

Tali considerazioni hanno anche un risvolto prognostico di notevole portata. Difatti, la fibrillazione ventricolare che complica un infarto acuto del miocardio si ripresenta solo nel 2% dei pazienti nel corso dell'anno successivo, mentre la fibrillazione elettrica primaria, quella, cioè, che, pure in presenza di una cardiopatia ischemica di fondo, non riconosce un infarto del miocardio quale evento scatenante, si ripresenta in circa il 25% dei pazienti nell'anno successivo. Gli eventi più significativi che sembrano precedere l'innesco di una fibrillazione ventricolare sono le extrasistoli ventricolari ad accoppiamento precoce (R su T) e un aumento della frequenza cardiaca.

I meccanismi elettrofisiologici della fibrillazione ventricolare sono tuttora poco conosciuti. Sebbene l'attività elettrica rivelata dall'ECG di superficie appaia estremamente disorganizzata, studi sperimentali sembrano suggerire la presenza di multipli e organizzati microcircuiti di rientro a livello della zona di confine di un'area ischemica all'inizio di un episodio di fibrillazione ventricolare. Uno stato di disomogeneità della ripolarizzazione del miocardio ventricolare favorirebbe poi il frazionamento degli iniziali fronti d'onda, con progressivo coinvolgimento di aree sempre più vaste di miocardio e automantenimento dell'attività fibrillatoria qualora esista una massa critica di miocardio.

L'unico trattamento in grado di interrompere la fibrillazione ventricolare è costituito dall'erogazione immediata di uno shock elettrico asincrono (defibrillazione elettrica).

TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia delle tachiaritmie riconosce il ricorso a particolari manovre (stimolazioni vagali) ovvero a interventi farmacologici, acuti se si vuole interrompere rapidamente l'episodio aritmico, cronici se non c'è la necessità di una rapida risoluzione dell'aritmia o se si vuole attuare una profilassi antiaritmica. La scelta del piano terapeutico sarà innanzitutto condizionata dalla pericolosità dell'aritmia e/o dalla compromissione emodinamica che l'aritmia ha potuto indurre (soprattutto nei valvulopatici e in genere nei cardiopatici con grave compromissione della funzione di pompa, nei soggetti con alterazioni del circolo cerebrale, etc.); in questi casi si impone la più rapida risoluzione dell'aritmia, la quale può essere ottenuta con il ricorso alle manovre di stimolazione vagale (compressione dei bulbi oculari, massaggio dei seni carotidei, manovra di Valsalva), alle terapie elettriche (v. sotto) ovvero all'uso di farmaci antiaritmici somministrati per via e. v.

Il ricorso a farmaci antiaritmici orali è consigliato nelle forme cliniche non minacciose, nelle forme funzionalmente ben tollerate, nella terapia di mantenimento o, comunque, nella profilassi antiaritmica.

La terapia con farmaci antiaritmici (tabb. III e IV) non è sempre la forma di terapia più corretta per risolvere un'aritmia. Infatti dobbiamo considerare che l'aritmia è un sintomo della malattia e non è di per sé la malattia stessa: sarebbe del tutto errato voler controllare le gravi aritmie che possono accompagnare un'ischemia miocardica acuta con l'uso di antiaritmici invece che prevenire o interrompere gli episodi ischemici con un'adeguata terapia coronarica (prevenzione dell'ischemia). Ne deriva l'opportunità, ove possibile, di individuare le cause dell'aritmia, cioè cercare di stabilire quelle situazioni fisiopatologiche, correggibili, che possono essere capaci di precipitare le tachiaritmie (acidosi, turbe idroelettrolitiche, turbe metaboliche, ipertiroidismo, anemia da farmaci, etc.) la cui correzione è in grado di risolverla, senza necessariamente dover ricorrere alla terapia antiaritmica.

In tal senso si comprenderà come sia molto più importante individuare la causa etiologica dell'aritmia che riconoscerne il meccanismo elettrofisiologico, che, nel singolo caso clinico, potrebbe non essere costante nel tempo.

TAB. III. CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI SECONDO I LORO MECCANISMI D'AZIONE
(da *Goodman and Gilman's*, 1985, modificata)

Classe	Meccanismo di azione	Farmaci
I	Blocco dei canali del sodio:	
	A) Depressione moderata fase-0 e lenta conduzione (2+); prolunga la ripolarizzazione	chinidina, procainamide, disopiramide
	B) Depressione minima fase-0 e lenta conduzione (0 a 1+); riduce la ripolarizzazione	lidocaina, fenitoina, tocainide, mexiletina
	C) Depressione marcata fase-0 e lenta conduzione (4+); piccoli effetti sulla ripolarizzazione	encainide, lorcainide, flecainide
II	Blocco β-adrenergico	propranololo e altri betabloccanti
III	Prolunga la ripolarizzazione	amiodarone, bretilio, sotalolo
IV	Blocco dei canali del calcio voltaggiodipendenti	diltiazem, verapamil

Digitized by Google

TAB. IV. DOSI DEI FARMACI ANTIARITMICI DI PIÙ FREQUENTE IMPIEGO

Farmaco	Dose e. v. mg	Dose *per os/die* mg
Digossina	0,4	0,25- 0,50
Disopiramide	—	400 - 600
Idrochinidina	—	800 -1200
Amiodarone	150-300	200 - 600
Verapamile	5-10	240 - 280
Lidocaina	50-100	—
Mexiletina	100-200	400 - 800
Propafenone	5-10	450 - 900

Se escludiamo, quindi, le tachiaritmie secondarie (tab. V) la scelta del trattamento antiaritmico può essere così riassunta.

Tachicardie sopraventricolari

Nelle tachiaritmie sopraventricolari i farmaci utilizzati, isolatamente o in associazione, sono la digitale, i betabloccanti, la chinidina, la procainamide, il verapamil, il diltiazem, la difenilidantoina, l'amiodarone, la disopiramide, le bunaftine. Si tratta di farmaci che possono essere utilizzati *per os* o per via parenterale: pur essendo attivi soprattutto nelle aritmie sopraventricolari, alcuni di essi o alcune associazioni risultano particolarmente efficaci anche nel trattamento delle tachiaritmie ventricolari (amiodarone + chinidina, procainamide, bunaftine, disopiramide).

Nonostante le necessarie conoscenze delle proprietà dei farmaci antiaritmici, e in particolare delle proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche, il medico, nell'impostare l'intervento terapeutico in corso di tachiaritmie sopraventricolari, è costretto a seguire un sistema empirico, stando attento, soprattutto nei trattamenti acuti, a evitare la sommazione degli effetti indotta dalla somministrazione successiva di più farmaci, una volta constatato l'insuccesso di uno di essi. Proprio per evitare il pericolo di un danno iatrogeno per uso ripetuto di antiaritmici, molto frequente nel soggetto anziano, qualora la tachiaritmia provocasse un deterioramento delle condizioni emodinamiche, è utile far ricorso alle terapie elettriche (v. sotto), sempre che si siano in partenza dimostrate inefficaci le stimolazioni vagali.

Nell'impostare la profilassi antiaritmica, certamente la digitale, i betabloccanti e l'amiodarone sono i farmaci che più vengono utilizzati, isolatamente o in associazione.

Tachicardie ventricolari

Nelle tachiaritmie ventricolari i farmaci utilizzati sono la chinidina, la procainamide, la disopiramide, la lidocaina, la mexiletina, la difenilidantoina, l'amiodarone, il propafenone, la flecainide, etc.

In molte forme di extrasistolia ventricolare, soprattutto quelle da intossicazione digitalica e nella torsione di punta, molto efficace è la somministrazione di solfato di magnesio ($MgSO_4$ 20%; 5 fiale in 500 ml, 20 gtt/min).

Dobbiamo convenire che è estremamente difficile riassumere gli schemi terapeutici utilizzabili nelle aritmie ventricolari; quello che forse è possibile, in parte, fare è schematizzare il metodo seguito dal medico per poter controllare l'efficacia di una terapia antiaritmica.

Il ruolo svolto dal monitoraggio continuo per poter seguire razionalmente il paziente aritmico allettato è sostituito, nel soggetto mobilizzato, dall'elettrocardiografia tipo Holter e dalla telemetria computerizzata quali unici presidi validi per impostare e controllare nel tempo la terapia antiaritmica.

Molte volte l'effetto terapeutico si può dimostrare completo o quasi, ma il più delle volte, soprattutto nelle aritmie del postinfarto complicato o delle cardiopatie scompensate, il risultato della terapia antiaritmica è parziale, soprattutto perché non è opportuno ricorrere ad alti dosaggi di farmaci o a complesse associazioni per non deprimere ulteriormente la pompa cardiaca, ovvero per evitare il manifestarsi di effetti negativi, quali le turbe di conduzione e l'allungamento del QT.

TAB. V. PRINCIPALI MOMENTI ETIOLOGICI DELLE ARITMIE SECONDARIE

Ipo- iperkaliemia
Ipossia, ipercapnia, fluttuazione del pH
Iperattività digitalica
Iperdosaggio assoluto e/o relativo di farmaci antiaritmici
Assunzione di farmaci non strettamente di ordine cardiologico
Deficit di pompa
Ischemia miocardica
Presenza di stimoli aritmogeni riflessi
Stimolazione e/o inibizione vagale e/o simpatica

TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO DELLE TACHICARDIE

Esistono t. sopraventricolari e ventricolari nelle quali è richiesto un trattamento d'emergenza a causa dell'instabilità emodinamica da esse determinato, oppure nelle quali gli agenti farmacologici si rivelano inefficaci o mal tollerati, tanto da richiedere forme terapeutiche alternative.

Possiamo schematicamente suddividere l'approccio non farmacologico alle t. in:

a) terapie elettriche: cardioversione/defibrillazione esterna; stimolazione antitachicardica; cardioversione/defibrillazione mediante dispositivi impiantabili;
b) terapia chirurgica;
c) terapia parachirurgica.

Terapie elettriche

Cardioversione/defibrillazione esterna

Si tratta dell'applicazione di uno shock elettrico a corrente continua attraverso il torace o direttamente sulla superficie epicardica. Vengono utilizzati, a tale scopo, un defibrillatore (condensatore in grado di erogare energia elettrica con forme d'onda variabili da modello a modello a intensità comprese tra 5 e 400 J) collegato a due elettrodi a piastra (anodo e catodo) che vengono posizionati esternamente sul torace oppure direttamente sull'epicardio (nel caso di procedure operatorie a torace aperto). È possibile quindi l'erogazione di uno shock elettrico a energia variabile in rapporto alla t. da correggere. Tale shock può essere sincrono con il QRS (in tal caso si parla di cardioversione) oppure non sincronizzato con il QRS. Quest'ultimo viene utilizzato nelle t. ventricolari rapide (*flutter* e fibrillazione ventricolare), per cui si parla, in tal caso, di defibrillazione.

Il principio alla base di tale approccio è che uno shock elettrico, depolarizzando istantaneamente tutto il miocardio eccitabile, ristabilisce omogeneità elettrica in grado di interrompere circuiti di macro- o microrientro. Per tale motivo, la cardioversione/defibrillazione risulta generalmente efficace in tutte quelle t. in cui il meccanismo elettrogenetico è rappresentato dal fenomeno del rientro.

Digitized by Google

Nel caso di t. automatiche, a parte la rara indicazione di un trattamento di questo tipo anche in vista della tossicità digitalica che spesso esse sottendono, uno shock elettrico potrebbe semplicemente «resettare» il *focus* automatico e la t. potrebbe così riprendere subito dopo lo shock.

Distinguiamo un trattamento *d'emergenza* e uno *elettivo*.

Una cardioversione/defibrillazione d'emergenza viene impiegata in tutte quelle t. che determinino complicazioni quali ipotensione marcata, scompenso cardiaco acuto, angina e che non abbiano risposto prontamente al trattamento farmacologico, oppure in quelle t. che rappresentino una minaccia immediata per la vita del paziente. A parte, dunque, le t. ventricolari maligne (*flutter* e fibrillazione ventricolare), nelle quali verrà impiegata la defibrillazione, o le t. ventricolari rapide con instabilità emodinamica, nelle quali si cerca preferibilmente di impiegare la cardioversione, quest'ultima verrà utilizzata in tutte quelle t. sopraventricolari nelle quali è necessaria una pronta restaurazione del ritmo sinusale a causa di instabilità emodinamica o di rischio di deterioramento in t. ventricolari maligne. Per quanto riguarda le energie da utilizzare, si preferisce iniziare con shock di 25-50 J per la maggior parte delle t. sopraventricolari, eccetto la fibrillazione atriale, nella quale si impiegano dosi iniziali di 50-100 J, mentre per le t. ventricolari si possono impiegare inizialmente energie di 100 J o, se si tratta di *flutter* o fibrillazione ventricolare, si erogano generalmente energie di 200-300 J.

La cardioversione elettiva viena presa in considerazione soprattutto nel caso della fibrillazione atriale quando essa: *a*) è sintomatica e il beneficio emodinamico del ripristino del ritmo sinusale è considerato importante; *b*) determina episodi embolici; *c*) continua pur avendo rimosso una causa specifica; *d*) è presente da meno di un anno; *e*) comporta una frequenza ventricolare rapida non altrimenti dominabile. In genere è possibile mantenere un ritmo sinusale stabile in quei pazienti che abbiano dimensioni atriali normali e nei quali la fibrillazione atriale sia presente da meno di 1 anno.

Come regola generale, la cardioversione/defibrillazione non viene utilizzata in quelle t. per le quali si sospetti tossicità digitalica, stante il rischio di tachiaritmie ventricolari maligne in siffatte situazioni.

Stimolazione antitachicardica

È ben conosciuto il ruolo della stimolazione elettrica del cuore nell'interruzione di un episodio di t. sopraventricolare o ventricolare che riconosca quale meccanismo elettrogenetico il fenomeno del rientro.

In tali circostanze, infatti, uno o più stimoli elettrici opportunamente temporizzati possono invadere il circuito di rientro rendendolo refrattario e non più percorribile dall'impulso circolante, determinando così l'interruzione dell'episodio tachicardico. La stimolazione antitachicardica, che utilizza un elettrocatetere endocardico, può essere impiegata quale presidio di emergenza utilizzando stimolatori cardiaci esterni, ovvero quale presidio a lungo termine mediante sistemi impiantabili (*pacemakers* antitachicardici). Questi ultimi possono essere completamente automatici, in grado, cioè, di riconoscere la t. e di erogare una opportuna stimolazione, oppure possono essere attivati, mediante un generatore esterno, all'insorgere della t. Stante il rischio di desincronizzazione elettrica della camera cardiaca stimolata, attualmente i dispositivi antitachicardici automatici vengono utilizzati soltanto nelle t. sopraventricolari. Nel caso di *pacemakers* antitachicardici attivati dall'esterno, il generatore può essere affidato al paziente portatore di t. sopraventricolare ovvero a personale sanitario nel caso di t. ventricolare. Tali dispositivi impiantabili possono essere impiegati in soggetti con frequenti episodi tachicardici che mal si controllano con la terapia farmacologica o che risultino candidati non ideali per la chirurgia (v. SEGNAPASSI, XIII, 2391).

Cardioversione/defibrillazione mediante dispositivi impiantabili

Stante l'affidabilità della defibrillazione elettrica transtoracica quale principale presidio terapeutico nei confronti della fibrillazione ventricolare e della t. ventricolare emodinamicamente instabile, negli ultimi anni è stato messo a punto un sistema impiantabile in grado di erogare uno shock elettrico di bassa energia che corregga tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali che possono verificarsi in condizioni di vita extraospedaliera. Si tratta dell'AICD (*Automatic Implantable Cardioverter Defibrillator*). Tale dispositivo consiste di un generatore d'impulsi di dimensioni tali da poter essere alloggiato in una tasca sottocutanea addominale, connesso a un sistema elettrodico epi- o endocardico. Il sistema, utilizzando un sofisticato algoritmo, è in grado di riconoscere la tachiaritmia ventricolare e di erogare uno shock elettrico correttivo di 25 J asincrono in caso di fibrillazione ventricolare, o sincrono con il QRS in caso di t. ventricolare.

I pazienti che possono giovarsi di tale trattamento sono quelli ad alto rischio di morte improvvisa tachiaritmica nonostante un'appropriata terapia farmacologica e quei pazienti nei quali il trattamento chirurgico si sia rivelato inefficace o sia controindicato.

Terapia chirurgica

Sono attualmente disponibili differenti tecniche chirurgiche per il trattamento di t. sopraventricolari e ventricolari refrattarie al trattamento convenzionale farmacologico e/o elettrico. Tali tecniche, guidate da un accurato studio elettrofisiologico volto all'identificazione del meccanismo elettrogenetico e della sede di origine della t., mirano all'escissione diretta di un'area aritmogena ovvero alla sua esclusione funzionale.

Nell'ambito delle t. sopraventricolari, risultati incoraggianti sono stati ottenuti con l'interruzione diretta delle vie accessorie di conduzione atrioventricolare nella sindrome di preeccitazione e con l'escissione di *foci* aritmogeni indovati negli atri. In alternativa, nei casi in cui non sia possibile definire l'esatta sede di origine della t., ovvero quando questa origini da zone miocardiche troppo ampie o critiche, tali da non poter essere demolite chirurgicamente, si ricorre all'esclusione elettrica mediante isolamento chirurgico dell'intera cavità atriale sede della t. ovvero all'interruzione della conduzione atrioventricolare a livello del fascio di His al fine di confinare l'attività tachiaritmica alle camere atriali.

Per quanto riguarda le t. ventricolari, sono stati proposti differenti interventi, quali l'*aneurismectomia*, da sola o associata alla *resezione endomiocardica*, interventi, questi, in grado di asportare direttamente il substrato anatomico della t., ovvero la *ventricolotomia circolare* che mira a confinare la zona aritmogena dal resto dei ventricoli.

Terapia parachirurgica

Sono state recentemente introdotte metodiche a torace chiuso che utilizzano l'erogazione di uno shock elettrico a elevata energia attraverso un elettrocatetere posizionato

nelle camere cardiache. Tali metodiche consentono: l'ablazione del fascio di His, la quale può essere impiegata nel trattamento delle t. atriali a elevata risposta ventricolare (fibrillazione e *flutter* atriale) e nella t. da rientro nel nodo atrioventricolare; l'ablazione di *foci* discreti di t. atriali; l'ablazione di vie accessorie di conduzione atrioventricolare che partecipano a un circuito di rientro e, infine, l'ablazione di zone aritmogene ventricolari. Attualmente, mentre risulta ben documentata l'efficacia dell'ablazione elettrica via catetere del fascio di His nel trattamento delle t. sopraventricolari, è ancora da considerare in fase sperimentale la sua applicazione per l'ablazione di vie accessorie di conduzione e di aree aritmogene atriali o ventricolari.

Bibliografia

Bigger J. T., *Mechanisms and Diagnosis of Arrhythmias*, in Braunwald E., *Heart Disease*, 1980, Saunders, Philadelphia.
Chung E. K., *Principles of Cardiac Arrhythmias*, 1977, Williams & Wilkins, Baltimore.
Condorelli M., Rengo F., *Le malattie del cuore*, in Bufano M., *Trattato di patologia medica e terapia*, 1981, Vallardi, Padova.
Gensini G. G., *Concepts on the Mechanisms and Treatment of Arrhythmias*, 1974, Futura, New York.
Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.* eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, Macmillan, New York.
Schamroth L., *I disordini del ritmo cardiaco*, 1981, Marrapese, Roma.
Vassalle M., *Cardiac Physiology for the Physician*, 1970, Academic Press, New York.

FRANCO RENGO, FERNANDO COLTORTI, MARINO SCHERILLO, VITTORIO MONDA E PASQUALE ABETE

TAENIA GENERE: V. TENIASI; CISTICERCOSI (IV, 4).

TAFANI

F. *taons*. - I. *horse-flies*. - T. *Bremsen*. - S. *tafanos*.

Sono indicati genericamente con il nome di *tafani* i ditteri brachiceri ematofagi raggruppati nella famiglia *Tabanidae* che annovera circa 3500 specie distribuite in tutte le regioni del globo: quelle italiane sono 77. Notevoli e frequenti, fra le specie nostrane, *Tabanus bovinus* Loew, *Straba bromia* L., *Chrysozona (sin.: Haematopota) pluvialis* L.

I t. hanno corpo tozzo, robusto, di lunghezza variabile da 8-10 mm., nelle specie più piccole, a 30 mm in quelle più grandi.

La testa, subemisferica, ha occhi composti enormemente sviluppati, frontalmente contigui nei maschi, separati invece nelle femmine da una fascia frontale spesso dotata di callosità lucenti di forma particolare e diversa nelle varie specie; il vertice è privo di ocelli o li presenta variamente sviluppati. Negli esemplari vivi gli occhi composti presentano colorazioni metalliche, smeraldine o rameiche, spesso con fasce trasversali iridescenti che si dissolvono e scompaiono *post mortem*. Le antenne sono formate da due articoli basali piccoli e da un articolo distale più sviluppato, subcilindrico o stiliforme a estremità distintamente anulata.

La *fabrica oris* è di tipo perforante e succhiatore nelle femmine; nei maschi, benché costituita in modo quasi uguale, è meno chitinizzata e quindi incapace di pungere; il complesso degli gnatiti forma la proboscide, che è enormemente allungata nei *Pangoniinae*, più tozza e robusta nelle restanti specie della famiglia.

Il torace e l'addome sono generalmente coperti da pubescenza soffice o rasata, variamente colorata a formare disegni caratteristici per ogni specie; le ali sono ampie, ialine o macchiettate, oppure infoschite da fasce caratteristiche.

Le uova vengono deposte, aggregate variamente, sugli steli o sulle foglie di piante di acque stagnanti o fluenti, sulle rocce, sul terreno, ovunque vi sia un po' di ombra o di umidità; le larve sono vermiformi, variamente striate e colorate, adatte a vivere negli ambienti più disparati: sono voraci divoratrici di piccoli invertebrati terricoli o acquatici, raramente saprofile.

Allo stadio adulto i t. amano la luce: hanno volo rapido, ma poco resistente; alcune specie sono particolarmente attive con tempo burrascoso, altre soltanto con pieno sole; spesso sono così numerose da infastidire seriamente il bestiame al pascolo o al lavoro, specialmente quello sudato e quindi con più intenso odore di traspirazione.

Il danno prodotto dai t. è dovuto non solo alla molestia e alla sottrazione di sangue, ma anche al fatto che la piccola ferita sanguinante prodotta dalla puntura attira altri insetti ematofagi aumentando la possibilità di infezioni. Inoltre, durante la puntura viene introdotta nella ferita la secrezione delle ghiandole salivari che spesso ha effetto tossico. Le punture sono dolorose e, se numerose, possono compromettere la salute dell'animale e la produzione di latte; in alcune situazioni, è stato stabilito che un animale al pascolo può perdere fino a 100 g di sangue in una giornata estiva. In alcune località la schiusura in massa di un gran numero di t. può rendere la permanenza e il lavoro all'aria aperta intollerabili. Alcune specie di t. attaccano anche l'uomo con una frequenza notevole.

I t. del globo sono raggruppati in una quindicina di sottofamiglie, di cui solo 4 hanno rappresentanti italiani: *Pangoniinae*, con ocelli sulla fronte e lunghissima proboscide; *Silviinae*, pure con ocelli sulla fronte, ma con proboscide robusta e breve; *Chrysozoninae*, prive di ocelli e con 3° articolo antennale mancante di un dente dorsale; *Tabaninae*, pure prive di ocelli (spesso però con una callosità ocellare sul vertice della fronte), ma con un dente dorsale più o meno sviluppato sul 3° articolo delle antenne.

È noto che, i t. possono trasmettere numerosi agenti patogeni; tra questi ricordiamo:

i Nematodi *Loa loa* (Africa) e *Onchocerca gibsoni* (Australia);

numerosi tripanosomi: *T. evansi* (tutti i continenti), *T. equinum* (Sud America), *T. hippicum* (America Centrale), *T.* spp. (varie specie che causano il *nagana* in Africa tropicale), *T. ninae* (Asia), *T. equiperdum* (tutti i continenti), *T. theileri* (tutti i continenti);

la tularemia, dovuta al batterio *Francisella tularensis*, una delle affezioni più diffuse nell'emisfero nordico, che colpisce anche l'uomo;

il carbonchio;

la setticemia emorragica dei bovini, causata da *Bacillus bipolaris balisepticus*, in Asia, in Egitto e in alcune zone europee;

varie affezioni da arbovirus: l'anemia infettiva dei cavalli, la stomatite vescicolare che colpisce equini, bovini, suini e l'uomo e alcuni virus capaci di dare encefalite;

la piroplasmosi delle renne, nell'emisfero Nord;

alcuni t. possono veicolare le uova della *Dermatobia hominis* (v. MOSCHE).

I più importanti t. vettori di tularemia e di carbonchio (le affezioni che interessano di più il nostro continente) appartengono ai generi *Chrysops*, *Tabanus*, *Hybomitra*, *Atylotus* ed *Haematopota*.

I mezzi di lotta prevedono erogazioni di aerosol nello spazio, usando preferibilmente insetticidi privi di azione residua (specialmente piretroidi, quali resmetrin e permetrin) o l'impiego di sostanze repellenti da usare localmente o su indumenti protettivi.

Bibliografia

Chvála M., Lyneborg L., Moucha J., *The Horse Flies of Europe (Diptera, Tabanidae)*, 1972, Classey, Hampton, U. K.

Digitized by Google

Ghidini G. M., *Arch. Zool. Ital.*, 1936, **22**, 371.
Leclerque M., *Bull. Ann. Soc. R. Entomol. Belge*, 1975, **3**, 1.
Surcouf J., *Genera Insectorum* (fasc. 175: *Diptera: Tabanidae* e *Supplementum*), 1931, Wystman, Bruxelles.

GIUSEPPE SACCÀ

TAGLIO CESAREO: v. CESAREO TAGLIO (III, 1918).

TAKATA, REAZIONE DI: v. EUCOLLOIDITÀ SIERICA (VI, 433).

TAKAYASU, MALATTIA DI

Sin.: arterite delle donne giovani senza polso.

Definizione

La malattia di Takayasu è un'arteriopatia obliterante flogistica di donne giovani, localizzata all'arco aortico e ai suoi rami, con possibilità di estensione anche ad altre arterie di grosso o medio calibro.

Etiopatogenesi

Un'etiologia specifica è sconosciuta. La patogenesi è riconducibile a una particolare disreattività congenita dei tessuti delle pareti vasali nei confronti di numerosi agenti. In questo concetto si innesta il collocamento di questa malattia tra le affezioni autoimmunitarie. Il tabagismo, il diabete e l'ipertensione arteriosa non figurano tra i fattori patogenetici. È caratteristica del sesso femminile e, quasi sempre, della giovane età.

Anatomia patologica

Tipica è la localizzazione all'arco aortico e ai suoi rami (anonima, carotidi, succlavie, vertebrali); relativamente frequente alle arterie prossimali degli arti superiori; molto rara agli arti inferiori; possibile all'aorta discendente e ad alcune arterie viscerali; eccezionale alle coronarie.

In base alle localizzazioni del processo morboso, è possibile distinguere, secondo Ueno *et al.*, tre tipi della m. di T. (fig. 1). Successivamente Lupi-Herrera *et al.* hanno proposto di definire come IV tipo qualsiasi precedente tipo ma con interessamento dell'arteria polmonare.

L'istopatologia è caratterizzata da alterazioni di tipo infiammatorio, che impegnano le tre tuniche della parete arteriosa. L'avventizia presenta un ispessimento fibroso con infiltrati linfoplasmocitari e segni di endoarterite dei *vasa vasorum*. Nella tunica media lo scompiglio strutturale è completo, con presenza di tessuto granulomatoso. La vivace proliferazione fibrosa dell'intima, da sola o associata a trombosi, produce stenosi od obliterazione del lume arterioso.

Sintomatologia

Si manifesta, di regola, in età giovanile, prima dei 25 anni. Procede alternando periodi di acuzie con periodi di quiescenza e anche di remissione. I sintomi si possono suddividere nel modo seguente.

1. *Sintomi generali.* – Sono incostanti. Possono essere costituiti da febbricola, malessere generale e dimagramento.

2. *Sintomi encefalici.* – I più frequenti sono l'amaurosi monoculare o bioculare, le emianopsie o quadrantopsie, le emiparesi o emiplegie, con o senza emiparestesie, le disfasie, le afasie, le disartrie, gli accessi convulsivi generalizzati o jacksoniani, le lipotimie, le vertigini. All'inizio, questi sintomi possono essere episodici con i caratteri dell'attacco ischemico transitorio (TIA); successivamente tendono a stabilizzarsi.

3. *Sintomi negli arti superiori.* – Tipica è l'assenza dei polsi arteriosi e l'iposfigmia arteriosa unilaterale. La paziente lamenta comparsa di dolore agli arti superiori quando esegue un lavoro con le braccia alzate. Talvolta il lavoro muscolare dell'arto destro provoca TIA per il fenomeno del furto della succlavia o dell'anonima. L'aggravamento dell'ischemia porta alla comparsa di ulcere o gangrene alle dita della mano.

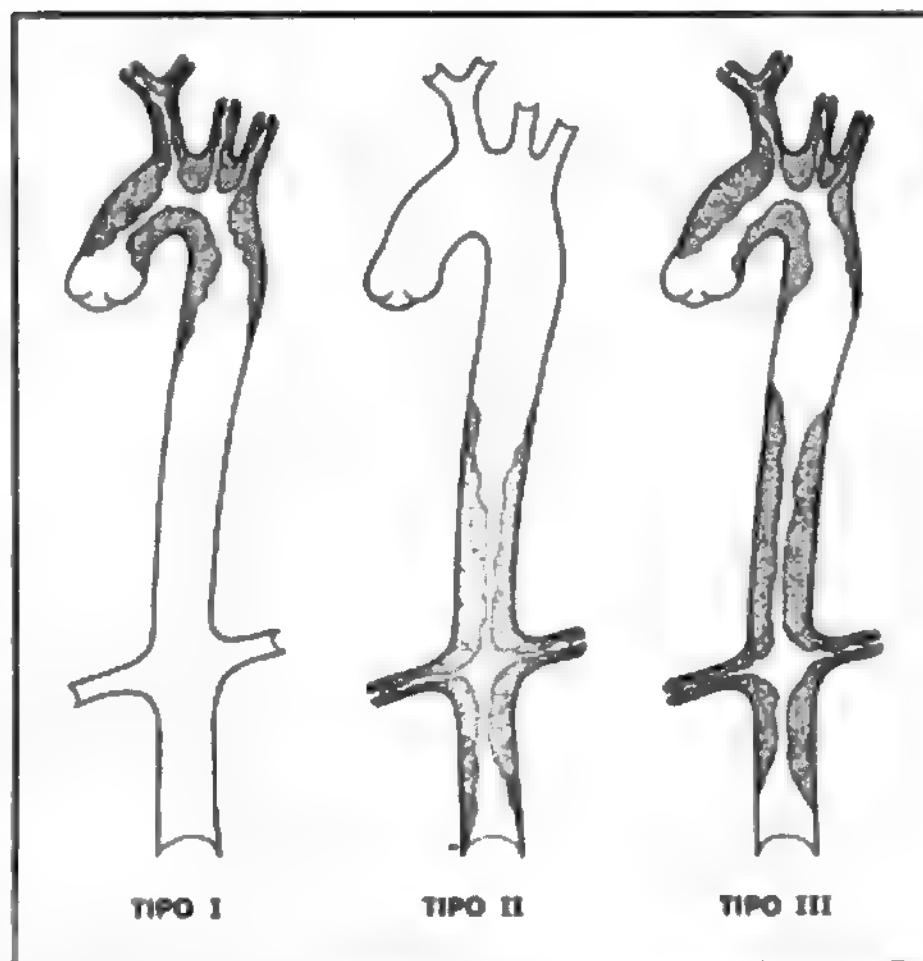



Fig. 1. Arterite di Takayasu. Tipo I: interessamento dell'arco aortico e dei vasi brachiocefalici. Tipo II: interessamento dell'aorta toracoaddominale e in particolare delle arterie renali. Tipo III: associazione dei reperti del I e del II tipo. I tipi I e III possono essere associati a insufficienza aortica.

4. *Sintomi negli arti inferiori.* – Questi disturbi sono presenti raramente e costituiti da claudicazione intermittente e, eventualmente, ulcere ischemiche o gangrene acrali.

5. *Sintomi viscerali.* – È stata segnalata l'eccezionale presenza di sintomi da ischemia mesenterica o renale.

6. *Sintomi ematologici.* – Sono presenti frequentemente, ma non costantemente, i reperti di malattia autoimmune, particolarmente con aumento della velocità di eritrosedimentazione, presenza di proteina C reattiva, iperglobulinemia, presenza di anticorpi antiaortici.

Diagnostica strumentale

L'oscillografia, la morfoscillografia e le metodiche Doppler sono frequentemente sufficienti per la diagnosi clinica. Utile può essere l'angioscintigrafia encefalica. Decisiva, ma non sempre necessaria ai fini della terapia, è l'angiografia radiologica diretta con mezzo di contrasto introdotto nell'arco aortico o l'angiografia digitale.

Diagnostica clinica differenziale

La *tromboangioite obliterante*, o malattia di Bürger, si differenzia dalla m. di T. principalmente perché ha la localizzazione preferenziale in sede distale negli arti, con maggiore incidenza negli arti inferiori rispetto ai superiori. Presenta, inoltre, di regola, una caratteristica compartecipazione venosa; è eccezionale nelle donne; è pressoché assente nei non fumatori.

L'*arterite temporale*, o malattia di Horton, si diversifica perché predilige la tarda età e il sesso maschile; ha come localizzazione caratteristica l'arteria temporale; ha

Digitized by Google

un esordio frequentemente acuto con febbre e malessere generale.

L'*arteriopatia aterosclerotica precoce* e le *displasie arteriose* possono presentare le maggiori difficoltà nella diagnostica differenziale, anche perché, verosimilmente, esistono molte forme miste, a patogenesi intricata.

Profilassi e terapia

Una profilassi primaria specifica non è conosciuta.

Nelle fasi acute la terapia è principalmente basata sull'impiego dei cortisonici o degli antinfiammatori non steroidei, associati alla somministrazione sottocutanea di eparina a basso dosaggio. Nelle forme più gravi sono utili i citostatici e la piretoterapia.

Per la profilassi secondaria e la terapia delle fasi croniche, la più indicata è l'eparina a basso dosaggio per via sottocutanea, somministrata a lungo, associata periodicamente a calcioblocanti e antiviscosi. Utili sono anche gli antiaggreganti piastrinici e gli antinfiammatori non steroidei.

Prognosi

È notevolmente migliorata in questi ultimi tempi. Mediante trattamenti medici, tempestivi e prolungati, la guarigione clinica è ampiamente possibile, con la stabilizzazione di obliterazioni o stenosi arteriose ben compensate. Verso l'età di 40-50 anni la malattia tende a spengersi, cessando di presentare fasi di riacutizzazione.

Bibliografia

Braunwald E., *Heart Disease*, 1984, Saunders, Philadelphia.
Di Giacomo V. *et al.*, *Angiology*, 1985, **36**/2, 70.
Numano F. *et al.*, *Jpn. Circ. J.*, 1982, **46**, 184.
Pratesi F., *Malattie delle arterie*, 1983, Minerva Medica, Torino.
Syed Al-Awami *et al.*, *Angiology*, 1984, **35**/6, 383.

FRANCO PRATESI

TALAMENCEFALO

F. *thalamencéphale*. - I. *thalamencephalon*. - T. *Thalamencephalon*. - S. *talamencéfalo*.

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità

Il talamencefalo è un insieme di formazioni nervose ricche di collegamenti reciproci e con altre porzioni del sistema nervoso, che costituiscono, in parte, il diencefalo. Il t. rappresenta la porzione superiore del diencefalo e può essere messo in evidenza in una fase avanzata dello sviluppo embrionale (fig. 1). Compongono il t. l'*epitalamo*, il *talamo* propriamente detto e il *metatalamo* (fig. 2). Le componenti del t. sono, sia da un punto di vista anatomico che funzionale, di estrema complessità, essendo collegate con un numero larghissimo di centri nervosi e partecipando a molteplici funzioni che vanno dall'elaborazione motoria, a quella sensoriale e alla partecipazione alla regolazione di attività viscerali.

Epitalamo

L'epitalamo occupa la porzione posteriore della volta del diencefalo (v.) ed è costituito dal trigono dell'*habenula*, dal nucleo dell'*habenula* e dalle sue connessioni, dall'epifisi (v.) o corpo pineale e dalla commessura posteriore.

1) Il *trigono dell'habenula* (fig. 2) è una piccola area triangolare, pari, situata medialmente e posteriormente al talamo propriamente detto, da cui è separato dal solco dell'*habenula*. Il trigono dell'*habenula* è anche anteriore rispetto al tubercolo quadrigemino superiore.

2) Nella compagine del trigono è contenuto il *nucleo dell'habenula*, che determina un rigonfiamento del trigono apprezzabile all'esame macroscopico della regione. Da un punto di vista funzionale si ritiene che il nucleo dell'*habenula* rappresenti un centro di notevole importanza per l'elaborazione di afferenze somatiche, viscerali e olfattive.

Le principali afferenze del nucleo dell'*habenula* raggiungono la formazione grigia attraverso la stria midollare del talamo (che decorre lungo il margine dorsomediale del talamo). La maggior parte di tali afferenze proviene dall'area settale, dall'ippocampo e dal nucleo amigdaloideo (strutture che costituiscono il sistema limbico: v. LIMBICO SISTEMA), nonché da alcuni nuclei talamici e ipotalamici. Le efferenze del nucleo dell'*habenula* sono dirette al talamo, al nucleo interpeduncolare, ai tubercoli quadrigemini e alla formazione reticolare del mesencefalo. Tali efferenze costituiscono il fascio habenulointerpeduncolare, noto anche con il nome di *fascicolo retroflesso di Meynert*. Il fascio habenulointerpeduncolare connette il nucleo dell'*habenula* con i centri viscerali pregangliari deputati al controllo dell'attività secretoria delle ghiandole salivari e dell'attività secretoria e motrice del tratto gastrointestinale. Anche i centri motori dei muscoli masticatori e della deglutizione sono connessi al nucleo dell'*habenula* attraverso il fascio in questione.

Da segnalare, inoltre, che i due nuclei controlaterali dell'*habenula* sono tra loro collegati attraverso la commessura delle *habenulae* (fig. 3).

3) Il *corpo pineale* o *epifisi* (v.) è un piccolo corpicciolo grigio-rossastro a forma di birillo che si trova nello spessore del tessuto leptomeningeo, fra i due tubercoli quadrigemini anteriori, al disotto dell'orletto del corpo calloso, in connessione, mediante le *habenulae*, con la commissura dell'*habenula* e col tetto del III ventricolo.

Nell'interno dell'epifisi trovasi una estroflessione del III ventricolo, il *recesso pineale*. Dalla *lamina tectoria* del plesso corioideo del III ventricolo si origina il *recesso soprapineale*.

4) La *commessura posteriore* è una stria di sostanza bianca posta tra corpo calloso e lamina quadrigemina che sporge nel lume del III ventricolo. Essa è composta da fibre nervose che mielinizzano precocemente ed è poco sviluppata nell'uomo e nei primati. Scarsamente conosciute sono, nell'uomo, la composizione, l'origine e la destinazione dei sistemi di fibre che costituiscono la commessura posteriore e che dovrebbero collegare tra loro vari nuclei correlati con il sistema della motilità oculare, tra cui il nucleo di Darkschewitsch e il nucleo interstiziale (di Cajal), i nuclei pretettali e i tubercoli quadrigemini superiori.

Talamo

Il talamo propriamente detto costituisce la struttura di maggiori dimensioni del complesso del t. Il talamo è una formazione ovoidale con 2 poli e 4 facce (mediale, laterale, superiore e inferiore). Le facce mediali, rivestite da

Digitized by Google

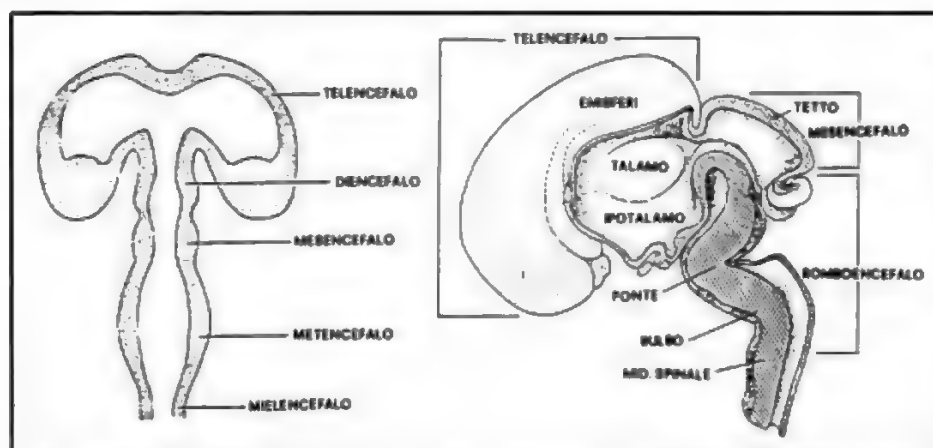



Fig. 1. Derivazione embriologica delle componenti del talamo di mammifero. *A sinistra*: una veduta schematica del S.N.C. in uno stadio precoce di sviluppo con l'abbozzo delle principali suddivisioni presenti nell'adulto. *A destra*: una sezione longitudinale del nevrasse in uno stadio successivo di sviluppo. Il talamo è chiaramente abbozzato ed è diviso dall'ipotalamo dal solco limitante.

ependima, delimitano le pareti laterali del III ventricolo e sono unite da un ponte di sostanza grigia denominato massa intermedia. Le facce laterali, rivestite da un sottile strato di sostanza bianca, sono in rapporto con la capsula interna e, lateralmente e in alto, con la testa del nucleo caudato (fig. 4). Le facce superiori, anch'esse rivestite di sostanza bianca, delimitano anteriormente il foro interventricolare e lateralmente il pavimento dei ventricoli laterali. Le facce inferiori sono poste al di sopra dell'ipotalamo e del subtalamo.

Il talamo costituisce un complesso eterogeneo di formazioni di sostanza grigia (nuclei) dal significato funzionale diverso (v. sotto, *fisiologia*).

Metatalamo

Il metatalamo è costituito da due rilievi ovoidali bilaterali localizzati sulla superficie inferiore del talamo e in rapporto con il mesencefalo, detti *corpi genicolati mediale* e *laterale* (fig. 3). La principale funzione di tali formazioni è quella di nuclei di collegamento delle vie acustiche e ottiche rispettivamente.

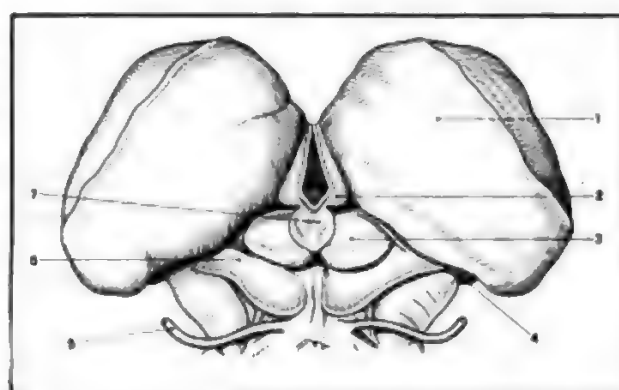



Fig. 2. Diencefalo (epitalamo, talamo, metatalamo) visto da dietro e superiormente dopo rimozione del telencefalo e del cervelletto. 1) Talamo; 2) trigono dell'*habenula*; 3) corpo quadrigemino anteriore; 4) corpo genicolato laterale; 5) nervo trocleare; 6) braccio del tubercolo quadrigemino inferiore; 7) epifisi. (*Da Max Clara*).

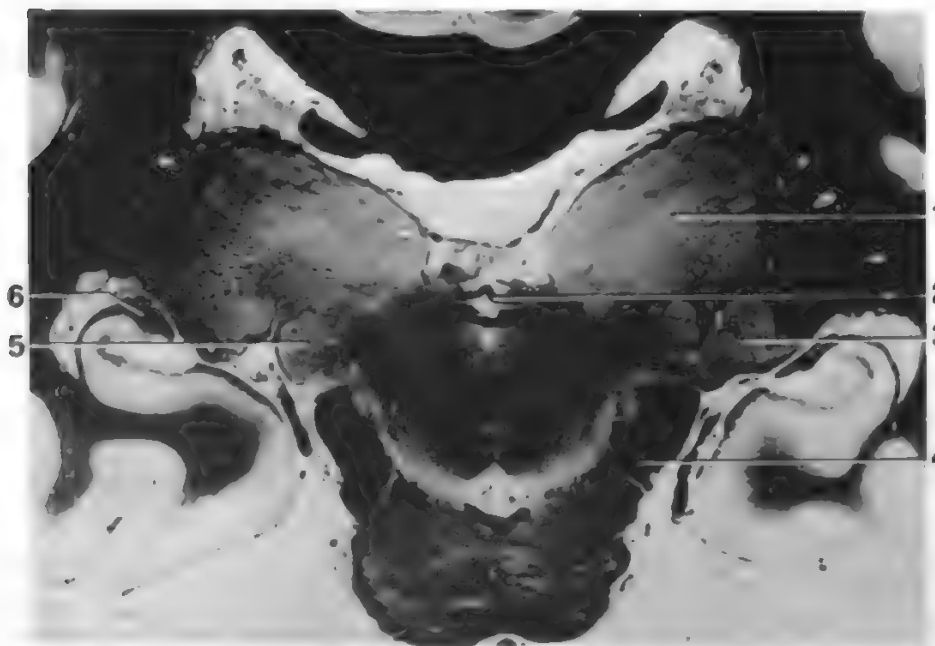



Fig. 3. Microfotografia di sezione orizzontale del diencefalo di un uomo adulto al livello del *pulvinar*. 1) *Pulvinar*; 2) *commissura habenularum*; 3) corpo genicolato laterale; 4) peduncolo cerebrale; 5) corpo genicolato mediale; 6) fimbria dell'ippocampo. (*Osservazione Max Clara*).

Digitized by Google

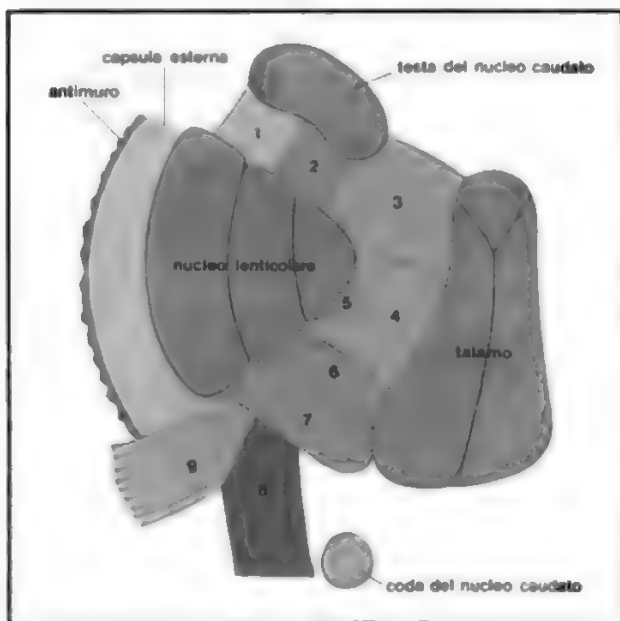



Fig. 4. Schema dei rapporti del talamo (faccia laterale) con la capsula interna. I numeri indicano i fasci nervosi che costituiscono la capsula interna: 1) fascio frontotalamico; 2) fascio frontopontino; 3) fascio genicolato; 4) fascio piramidale; 5) fascio corticorubro; 6) via della sensibilità generale; 7) fascio temporo-occipito-pontino; 8) radiazioni acustiche; 9) radiazioni ottiche. *In giallo*: fibre corticotalamiche; *in celeste*: fibre motrici volontarie; *in blu*: fibre motrici automatiche; *in rosso*: fibre della sensibilità generale. (*Da Cavallotti e Amenta*).

Il corpo genicolato mediale è posto sotto l'angolo inferiore del *pulvinar* (principale nucleo posteriore del talamo), tra il peduncolo cerebrale e il corpo genicolato laterale; il corpo genicolato laterale è adeso alla parete laterale del *pulvinar* in corrispondenza del punto d'incrocio tra tratto ottico e peduncolo cerebrale. Uniti ai corpi o nuclei genicolati si osservano i bracci quadrigemini inferiore e superiore: si tratta di due rilievi lunghi e sottili che connettono i corpi genicolati con i tubercoli quadrigemini, e precisamente con quello inferiore e con quello superiore rispettivamente.

Bibliografia

Barr M. L., *The Human Nervous System. An Anatomical Viewpoint*, 1974, 2 ed., Harper & Row, New York.
Cavallotti C., Amenta F., *Vie e centri nervosi*, 1982, USES, Firenze.
Clara M., *Das Nervensystem des Menschen*, 1953, Barth, Leipzig.
Guyton A. C., *Textbook of Physiology*, 1971, 4 ed., Saunders, Philadelphia.
Warwick R., Williams P. P., *Anatomia del Gray*, 1980, Zanichelli, Bologna.

FRANCESCO AMENTA

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Introduzione

Il t. comprende un gruppo di strutture nervose che prendono origine dalla parte caudale della primitiva vescicola proencefalica e che insieme all'ipotalamo (v.) costituiranno il diencefalo (v.) del S.N.C. adulto (v. sopra, fig. 1). Dal punto di vista funzionale, l'insieme delle strutture diencefaliche svolge un ruolo primario nel raccordare e smistare l'attività nervosa che si svolge nei due sensi tra corteccia cerebrale, da un lato, e tronco dell'encefalo e midollo spinale, dall'altro. In particolare il talamo rappresenta una struttura chiave per le funzioni sensoriali e per il controllo motorio. Nella rassegna che segue verranno ricapitolate in forma sinottica l'organizzazione e le funzioni principali del complesso dei nuclei talamici.

Organizzazione dei nuclei talamici

Secondo una visione moderna, aderente al significato funzionale, oltre che alla derivazione embriologica e alla citoarchitettonica dei vari gruppi cellulari, il talamo può essere diviso in 6 gruppi nucleari principali (Brodal, 1981).

Nuclei laterali

Sono posti lateralmente rispetto alla lamina midollare interna e si presentano in 2 file, una posta ventralmente e l'altra dorsalmente.

La *componente ventrale* dei nuclei laterali del talamo svolge una funzione di relé sensoriale specifico in quanto ciascuno dei 5 gruppi che la compongono riceve afferenze sensoriali o motorie specifiche e proietta e riceve afferenze da aree specifiche della corteccia sensitiva e motoria. In particolare, il *nucleo ventrale posterolaterale* (VPL) è il principale nucleo di proiezione corticale per la sensibilità somestesica e rappresenta la stazione precorticale del sistema lemniscale (v. anche: CERVELLO; SENSITIVO SISTEMA). I *nuclei ventrali anteriore* e *laterale* sono importanti sta-

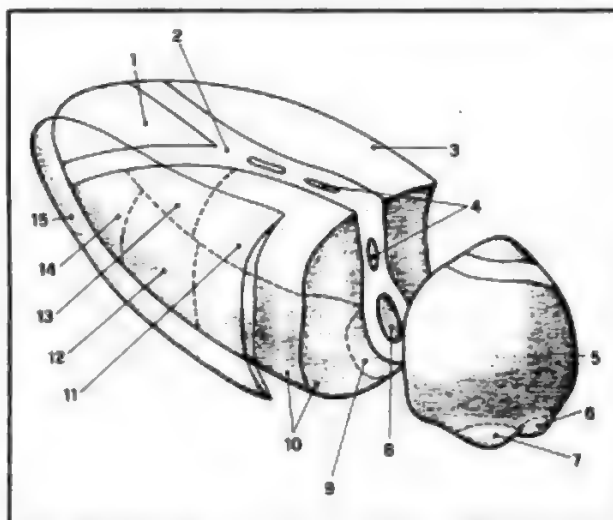



Fig. 5. Veduta tridimensionale del talamo di sinistra di mammifero dove è mostrata la localizzazione dei principali nuclei. Accanto a ciascun nucleo è indicata tra parentesi la classe funzionale a cui appartiene. (s): nuclei specifici o di relè. (a): nuclei di associazione. (n): nuclei non specifici o a proiezione diffusa. 1) Nucleo anteriore (s); 2) lamina midollare interna; 3) nucleo mediale dorsale (a); 4) nuclei intralaminari (n); 5) *pulvinar* (a); 6) nucleo genicolato mediale (s); 7) nucleo genicolato laterale (s); 8) nucleo centromediano (n); 9) nucleo ventrale posteromediale (s); 10) nucleo ventrale posterolaterale (s); 11) nucleo laterale posteriore (a); 12) nucleo ventrale laterale (s); 13) nucleo laterale dorsale (a); 14) nucleo ventrale anteriore (s); 15) nucleo reticolare (n).

Digitized by Google

zioni nei circuiti di controllo motorio a partenza cerebellare e dai nuclei della base e proiettano alle aree sensitivomotorie della corteccia frontoparietale.

Due gruppi di cellule situati vicino al margine posteriore del talamo ventrale formano i *corpi* (o *nuclei*) *genicolati laterale* e *mediale* e ricevono informazioni visive e uditive smistandole verso le aree corticali specifiche.

La *componente dorsale* dei nuclei laterali forma la parte più voluminosa del talamo e comprende 3 nuclei: il *laterale dorsale*, il *laterale posteriore* e il *pulvinar*, situato in posizione più caudale di tutti (fig. 5). Questi nuclei sono detti di *associazione* in quanto proiettano alle aree corticali associative e sono correlati con le funzioni cerebrali integrative di ordine superiore. Ciò è dimostrato anche dal progressivo sviluppo a cui vanno incontro nella scala filogenetica. Nei roditori il *pulvinar* è appena abbozzato, mentre è il più grande nucleo talamico nei primati. Le proiezioni di questi nuclei raggiungono le zone della corteccia parietale, occipitale e temporale che non ricevono afferenze specifiche, ma che si suppongono essere coinvolte in processi di integrazione sensitivomotoria particolarmente elevati, come quelli che presiedono al linguaggio.

Nuclei mediali

È un gruppo formato da diversi raggruppamenti cellulari, di cui il più importante è il *nucleo mediale dorsale*. Questo gruppo appartiene ai nuclei talamici associativi e rientra in un sistema più diffuso deputato al controllo delle afferenze viscerali e alla regolazione neuroendocrina. In particolare, esso riceve afferenze dall'amigdala e da una parte della corteccia olfattiva, entrambe componenti del sistema limbico (v. LIMBICO SISTEMA), e proietta alla corteccia associativa prefrontale. Si pensa che svolga un ruolo nel controllo del comportamento emotivo e nella modulazione delle sue manifestazioni neuroendocrine (Nauta, 1962).

Nuclei anteriori

Anche questi possono essere considerati come nuclei specifici di relé. Tuttavia, a differenza del gruppo ventrale posteriore, svolgono la loro funzione smistando informazioni di natura viscerale provenienti dall'ipotalamo verso la corteccia del giro cingolato. Essi sono probabilmente implicati nel controllo delle emozioni e partecipano alla funzione più generale del sistema limbico. Altre popolazioni di cellule dei nuclei talamici anteriori sono inserite in un circuito neuronale che, attraverso la stria del fornice e i corpi mammillari, collega la corteccia dell'ippocampo con il sistema limbico (Rose e Woolsey, 1948; Yakovlev e coll., 1966).

I restanti tre raggruppamenti cellulari del talamo formano i cosiddetti *nuclei talamici aspecifici* e svolgono, come vedremo, una funzione tutta particolare nella modulazione del livello di attività della corteccia cerebrale. Filogeneticamente sono di derivazione più antica dei nuclei talamici di relé specifici e di associazione; ricevono afferenze da numerose stazioni sottocorticali e troncoencefaliche, in particolare dalla formazione reticolare, e proiettano in maniera diffusa agli altri nuclei talamici, alla corteccia in tutta la sua estensione e ai nuclei della base. Sono i seguenti.

Nuclei intralaminari

Sono costituiti da isole cellulari racchiuse nello spessore della lamina midollare interna. Il più voluminoso è il *nucleo centromediano*, che riceve numerose afferenze dal *globus pallidus* e manda fibre ad altre aree corticali e ai nuclei della base, in particolare allo striato. Le proiezioni diffuse a tutta la corteccia sono prevalentemente dirette alle aree frontali, motorie e parietali piuttosto che alle aree sensoriali.

Nuclei della linea mediana

Sono disposti in senso rostrocaudale nella parete dorsale del III ventricolo, hanno numerose connessioni con l'ipotalamo e ricevono afferenze dalla periferia viscerale. La loro funzione è probabilmente correlata con i fenomeni di attivazione corticale in seguito a stimolazione delle afferenze viscerali.

Nucleo reticolare talamico

Costituisce uno strato di cellule che riveste la superficie anterolaterale del talamo, inserito tra la lamina midollare esterna e la capsula interna. Esso deve il suo aspetto ai fasci di fibre che, nei due sensi, collegano i restanti nuclei talamici con la corteccia. Questo nucleo non proietta alla corteccia cerebrale (Jones, 1975). Dal punto di vista delle connessioni, il nucleo reticolare talamico riceve collaterali da tutte le fibre talamocorticali e corticotalamiche che lo attraversano, come pure dalle fibre talamostriate e talamopallidali. Al nucleo giungono anche afferenze dal tronco dell'encefalo, in particolare dai nuclei pretettali. Il principale gruppo di fibre efferenti dal nucleo reticolare è diretto al talamo dorsale. Queste efferenze sono organizzate in modo tale che i nuclei le cui fibre talamocorticali e corticotalamiche attraversano una certa regione del nucleo reticolare ricevono fibre da questa stessa regione del nucleo reticolare. Dal punto di vista funzionale, esperimenti di stimolazione a bassa frequenza delle fibre afferenti al nucleo reticolare (Purpura e Cohen, 1962; Frigyesi e Schwartz, 1972) hanno dimostrato la comparsa di potenziali postsinaptici inibitori di lunga durata nei nuclei talamici dorsali. Ciò dimostra un'azione inibitoria di questo nucleo, che potrebbe svolgere una funzione di «cancello» (*gating*) per modulare il flusso di informazioni corticotalamiche e talamocorticali.

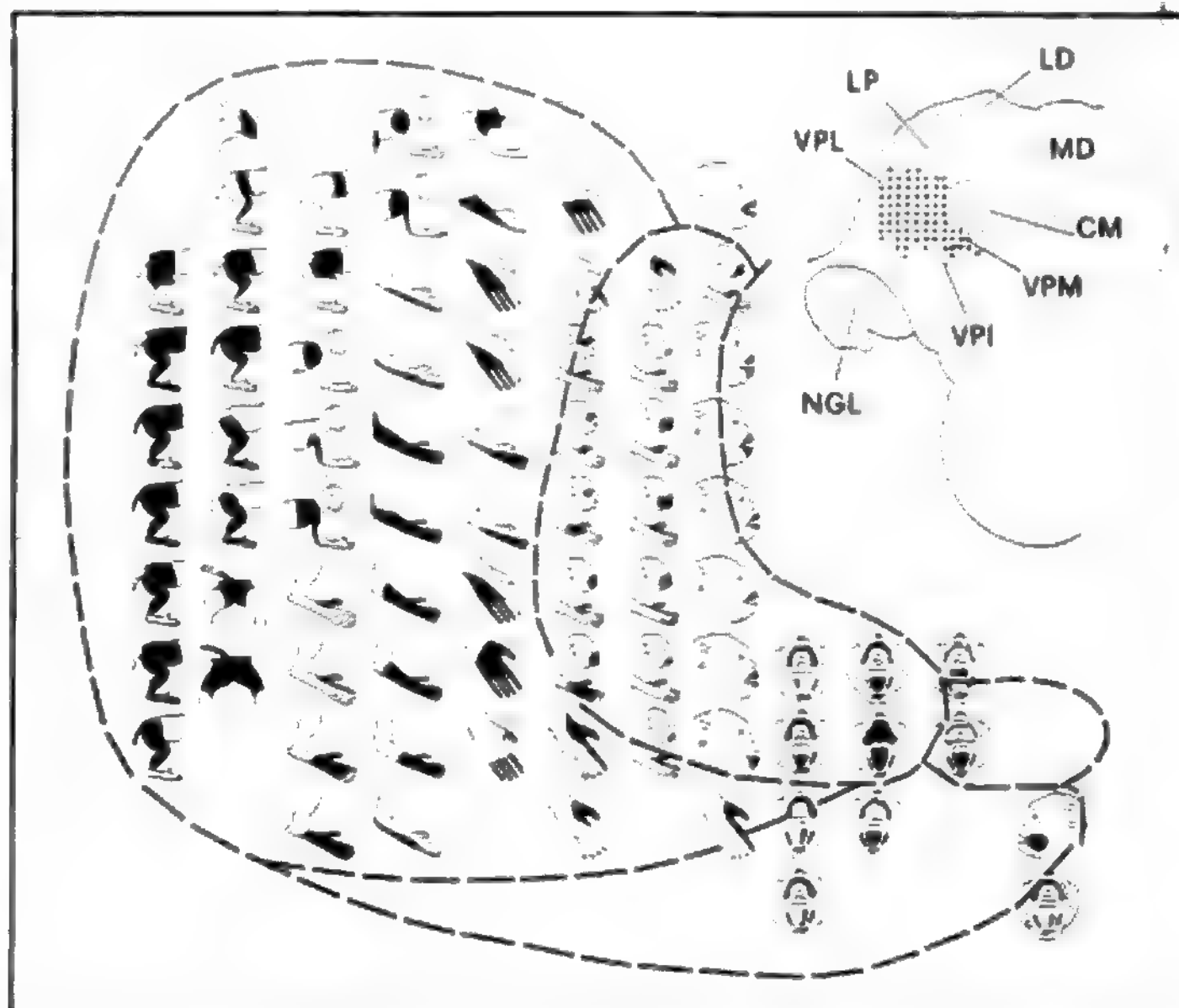
Aspetti funzionali del talamencefalo

Dopo avere elencato, nella loro prospettiva anatomofunzionale, i vari gruppi nucleari che compongono il talamo è opportuno, per una visione sintetica della fisiologia del t., tratteggiare le funzioni in cui essi, singolarmente o a gruppi, sono implicati. Appare ormai chiaro, in base ai risultati sperimentali dell'ultimo trentennio, che le funzioni del talamo si possono raggruppare in 3 classi distinte: funzioni *specifiche*, funzioni *associative* e funzioni *aspecifiche*.

Funzioni specifiche

Sono funzioni mirate alla trasmissione delle informazioni dalla periferia alle aree di proiezione corticali localizzate. I neuroni talamici specializzati in questo ruolo, essenzialmente quelli del gruppo nucleare anteriore e del gruppo laterale ventrale, ricevono afferenze concernenti modalità sensoriali distinte o particolari funzioni motorie. Essi mandano fibre a zone localizzate delle aree corticali sensitive o motorie primarie e ricevono afferenze da queste stesse aree. Queste connessioni afferenti molto probabilmente chiudono un tipo di circuito a *feedback* attraverso il quale la corteccia può modulare le afferenze che riceve dal talamo in base all'attività in essa preesistente. Quanto segue prende in esame alcuni esempi paradigmatici di questa funzione talamica specifica.

Il talamo nella trasmissione della sensibilità somestesica. – Il *nucleo ventrale posteriore* è il maggior nucleo di relé nel sistema sensoriale somestesico. Nei primati le fibre del lemnisco mediale terminano esclusivamente nella *parte caudale* del *nucleo ventrale posterolaterale* (VPLc). Le fibre spinotalamiche, invece, si distribuiscono a tutto il complesso VPL interessando anche la parte rostrale (VPLo), che, come vedremo, proietta alla corteccia motoria. Esiste, quindi, un'estesa convergenza a livello talamico da parte dei due sistemi, quello lemniscale e quello spinotalamico (con i corrispondenti settori del sistema trigeminale) (Boivie, 1978; Tracey e coll., 1980), che convogliano le varie modalità sensoriali dal corpo e dalla faccia alla corteccia sensitiva primaria. Le fibre afferenti dal midollo spinale e dal nucleo trigeminale si dispongono nel VPL in maniera somatotopicamente ordinata secondo lamine con decorso verticale, di cui le più laterali contengono la rappresentazione dei dermatomeri controlaterali più caudali mentre nelle più interne è rappresentata, in

Fig. 6. Organizzazione somatotopica del nucleo ventrale posterolaterale e posteromediale del talamo di scimmia. La stimolazione tattile della cute delle aree indicate in nero nelle figurine produce risposte nei neuroni talamici localizzati in corrispondenza dei punti neri nella sezione schematica del talamo in alto a destra. NGL: nucleo genicolato laterale. VPL: nucleo ventrale posterolaterale. LP: nucleo lateroposteriore. LD: nucleo laterale dorsale. MD: nucleo mediale dorsale. CM: nucleo centromediano. VPM: nucleo ventrale posteromediale. VPI: nucleo ventrale posteroinferiore. (*Modificata da Mountcastle e Henneman, J. Neurophysiol., 1952*).

grande dettaglio, la regione della faccia, a più alta densità di innervazione (fig. 6).

L'organizzazione sinaptica del complesso ventrobasale del talamo è stata studiata intensivamente dal gruppo di Andersen mediante registrazione intracellulare dai neuroni talamici di relé e dagli interneuroni (Andersen e Sears, 1964; Andersen e coll., 1964). Questi studi hanno dimostrato che le cellule di relé talamocorticali, identificate mediante l'attivazione antidromica evocata dalla stimolazione elettrica della corteccia, sono soggette a effetti inibitori sia pre- che postsinaptici (fig. 7). Esistono quindi popolazioni di interneuroni talamici che inibiscono presinapticamente e postsinapticamente i neuroni di relé. Nel modello proposto da Andersen e coll., le fibre afferenti lemniscali, oltre ad attivare monosinapticamente i neuroni di relé, attivano anche gli interneuroni inibitori che a loro volta mandano assoni ai terminali lemniscali stessi inibendoli. Il significato funzionale di questo circuito è quello di operare un filtro presinaptico altamente specifico che limiti, nel tempo e nello spazio, l'attivazione delle cellule talamiche di relé e quindi renda più puntuale e ordinato il traffico di informazioni dalla periferia alla corteccia sensitiva. L'altra popolazione di interneuroni agisce invece postsinapticamente sui neuroni di relé. Questi interneuroni sono attivati da collaterali delle fibre talamocorticali. L'effetto inibitorio è piuttosto prolungato (80-100 msec) e, oltre a interessare il neurone di relé talamico attivato, si estende ai neuroni circostanti. Questo meccanismo è ritenuto alla base del fenomeno della scarica ritmica dei neuroni del complesso ventrobasale del talamo in seguito a stimolazione delle afferenze periferiche. Le cellule talamiche presentano infatti un *pattern* di scarica caratterizzato da una serie di impulsi ad alta frequenza seguito da una pausa di circa 100-150 msec che, appunto, coincide con la durata dell'effetto inibitorio postsinaptico descritto sopra. Un altro significato della rete di interneuroni inibitori descritta nei nuclei specifici, ma probabilmente operante anche in altre parti del talamo, è quello di produrre un fenomeno di inibizione laterale nelle cellule di relé adiacenti (Iwamura e Inubushi, 1974). Infatti, stimolando elettricamente la periferia del campo recettivo di un neurone di relé talamico, si produce l'inibizione della cellula. Mentre la stessa zona, che è inibitoria per quel neurone, produce l'eccitazione di neuroni talamici contigui. Questo meccanismo, presente lungo tutte le stazioni sinaptiche delle vie di senso, contribuisce ad aumentare la discriminazione sensoriale e l'acuità percettiva.

Fig. 7. Schema dei circuiti operanti nei nuclei specifici di relè del talamo. La rete di interneuroni inibitori, attivati da collaterali delle fibre afferenti al talamo e delle fibre talamocorticali, genera fenomeni di inibizione presinaptica (A) e postsinaptica (B) che modulano l'attività delle cellule di relè e producono i fenomeni di inibizione laterale sui neuroni contigui. (Ulteriori spiegazioni nel testo).

In conclusione, la funzione talamica specifica, esemplificata dal complesso dei nuclei ventrobasali, è quella di riprodurre fedelmente l'attività trasmessa dai recettori periferici deputati alle varie modalità sensoriali. I neuroni talamici, grazie all'organizzazione somatotopica delle loro connessioni afferenti ed efferenti, trasmettono informazioni accurate sulla posizione e sull'intensità dello stimolo, necessarie alla sua localizzazione e alle funzioni di-

Digitized by Google

scriminative della corteccia sensitiva. Perché ciò avvenga è necessario, inoltre, che la scarica dei neuroni sensitivi primari e secondari venga trasformata attivamente, a livello talamico, in un nuovo codice di impulsi a opera della rete interneuronale dove si producono i meccanismi inibitori pre- e postsinaptici descritti sopra.

V. anche: CERVELLO; SENSITIVO SISTEMA.

Il talamo e la funzione visiva. – Al complesso dei nuclei posteriori appartiene il *nucleo (o corpo) genicolato laterale (NGL)*, che rappresenta la prima stazione sinaptica delle afferenze visive provenienti dalla retina. Nei primati il NGL è composto da 6 strati di cellule separati da strati contenenti fibre e arborizzazioni dendritiche. Le fibre provenienti dalla retina nasale controlaterale terminano negli strati 6 (più dorsale), 4 e 1 (più ventrale); le fibre della metà temporale della retina ipsilaterale terminano, invece, negli strati 5, 3 e 2. Le due metà complementari della retina di entrambi gli occhi sono collegate in maniera topograficamente ordinata con i vari strati del NGL in modo che ciascuno strato contiene la rappresentazione dell'emicampo visivo controlaterale. Studi recenti (Enroth-Cugell e Robson, 1983) hanno dimostrato che i vari tipi di cellule ganglionari della retina, caratterizzate dalle risposte centro-*on* e centro-*off* (v. VISIONE), proiettano al NGL attraverso canali paralleli indipendenti. I neuroni genicolati presentano campi recettivi di tipo *on* e *off* simili a quelli retinici. Ogni canale centro-*on* o centro-*off* è, a sua volta, formato da proiezioni retinogenicolate provenienti da cellule ganglionari di tipo X e di tipo Y. I sottocanali hanno significato funzionale diverso, essendo le cellule Y implicate nella rilevazione delle caratteristiche macroscopiche e del movimento di uno stimolo visivo, mentre le cellule X sono organizzate per il rilievo dei suoi dettagli più minuti. La maggior parte delle cellule del NGL è costituita da neuroni di relè che proiettano alla corteccia visiva primaria. La segregazione delle afferenze retiniche nei vari strati del NGL favorisce la loro trasmissione ai diversi strati della corteccia visiva preservando le caratteristiche dell'analisi del campo visivo operata a livello retinico. Un altro aspetto della funzione del NGL deriva dalla notevole quantità di afferenze che esso riceve dai neuroni del VI strato della corteccia visiva primaria. Ciò permette una modulazione selettiva della trasmissione sinaptica in popolazioni cellulari funzionalmente distinte distribuite nei 6 strati del NGL. Si ritiene che il controllo corticogenicolato sia alla base della modulazione selettiva delle afferenze visive durante particolari stati comportamentali dell'individuo come nelle reazioni di all'erta o nel passaggio dal sonno alla veglia.

V. anche: CERVELLO; VISIONE.

Il talamo e la funzione uditiva. – I neuroni talamici coinvolti nella trasmissione delle afferenze uditive alla corteccia sono localizzati nelle diverse parti del *nucleo (o corpo) genicolato mediale (NGM)*. Le cellule del NGM rispondono tutte a stimoli uditivi, tuttavia soltanto le cellule della porzione ventrale mostrano delle curve tonali strette e un'organizzazione tonotopica precisa. Le altre porzioni del NGM mostrano curve tonali allargate e l'organizzazione tonotopica è assai approssimativa (Aitkin, 1973). Il nucleo riceve afferenze uditive prevalentemente dal collicolo inferiore, ma anche da altre regioni del tronco encefalico e forse direttamente dai nuclei cocleari, e proietta, oltre che alla corteccia uditiva primaria, anche ad altre aree uditive corticali da cui riceve, a sua volta, numerose afferenze (Woolsey, 1961). I neuroni della parte mediale, magnocellulare, del NGM ricevono una notevole convergenza di afferenze uditive e somatosensoriali proponendosi come centro integrativo multisensoriale con proiezioni ad aree corticali non esclusivamente uditive.

V. anche: CERVELLO; UDITO.

Il talamo e la sensibilità viscerale. – Afferenze vagali provenienti dai nuclei troncoencefalici fanno stazione nel complesso basale ventromediale del talamo (Rogers e coll., 1979). Questo nucleo proietta alla corteccia cerebrale in vicinanza dell'area gustativa, dove è rappresentata la periferia viscerale. Oltre a questa zona del talamo, che verosimilmente riceve afferenze viscerali dai nervi cranici, esistono altri neuroni talamici nella parte

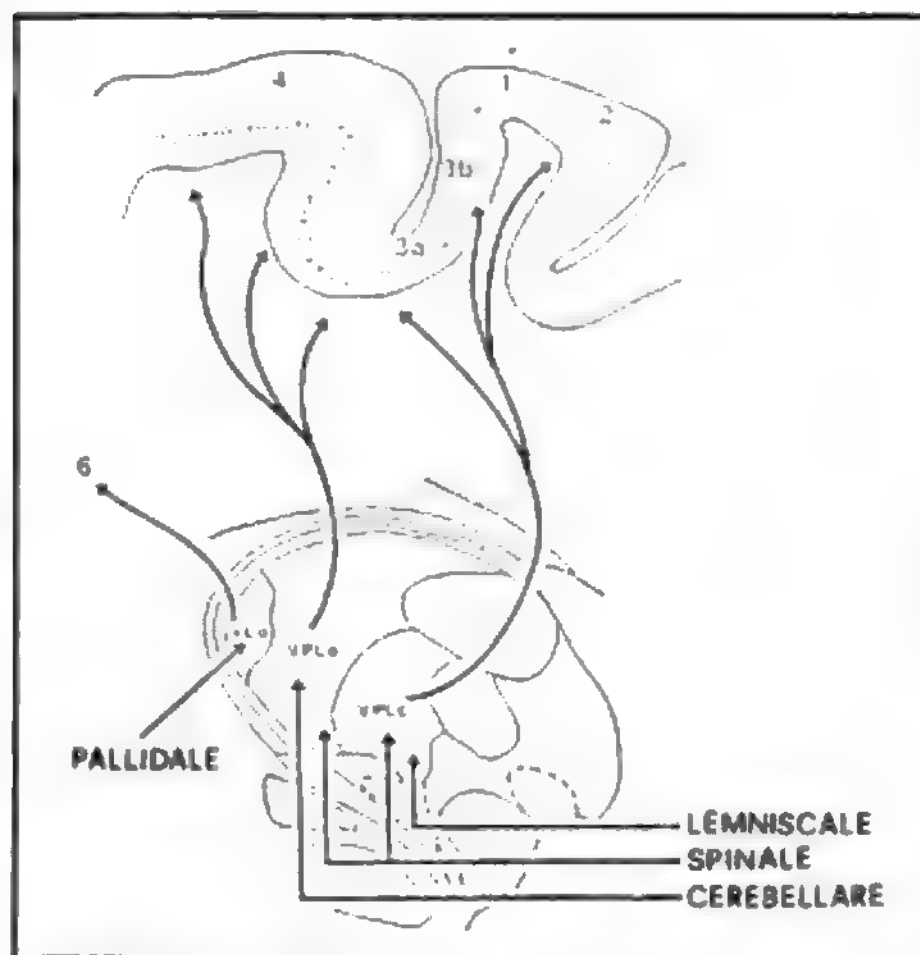



Fig. 8. Schema delle connessioni afferenti ed efferenti dai nuclei talamici correlati con le attività motorie corticali. VLo: nucleo ventrale laterale, parte orale. VPLo: nucleo ventrale posterolaterale, parte orale. VPLc: nucleo ventrale posterolaterale, parte caudale.

dorsale del nucleo ventrale posterolaterale (Patton e Amassian, 1951; McLeod, 1958), che ricevono afferenze dal territorio del nervo splancnico, i quali proiettano all'area del tronco nella corteccia sensitiva primaria (Amassian, 1951). Infine, sono state descritte afferenze gustative provenienti dal nucleo del tratto solitario che fanno stazione in una piccola zona del nucleo ventrale posteromediale. Accanto a questa funzione talamica «specifica» di relè delle afferenze viscerali, non va dimenticato il ruolo di integrazione e di trasmissione al sistema limbico di afferenze vegetative di origine ipotalamica svolto dal complesso dei nuclei anteriori del talamo a cui si è accennato sopra.

V. anche: CERVELLO; NEUROVEGETATIVO SISTEMA.

Il talamo e il sistema motore. – Un aspetto insolito della funzione specifica del talamo concerne il versante motorio del S.N.C. In questo caso il talamo, anziché centro di smistamento delle afferenze necessarie alla percezione sensoriale, appare come centro di smistamento di afferenze non sensoriali, provenienti dal cervelletto e dai nuclei della base verso la corteccia motrice (fig. 8). Le afferenze provenienti dal nucleo dentato del neocerebello (v. CERVELLETTO) raggiungono una zona ben delimitata del VPLo e VLo. Questa zona è organizzata topograficamente in quanto le diverse regioni del nucleo dentato proiettano a una sequenza mediolaterale di lamelle nucleari talamiche. Le lamelle più mediali proiettano, a loro volta, all'area della faccia della corteccia motoria; quelle più laterali all'area degli arti; quelle intermedie all'area del tronco. Adiacente alla zona di proiezione cerebellare, esiste nel complesso ventroposterolaterale talamico, una zona che riceve numerose afferenze dal *globus pallidus*, principale stazione efferente dei nuclei della base. Per quanto vicini, non sembra esistere sovrapposizione tra i territori talamici che ricevono afferenze cerebellari, pallidali e lemniscali.

Circa il significato funzionale del talamo «motorio» nel movimento, si può pensare che esso chiuda i due maggio-

Google

ri circuiti di coordinazione motoria a partenza dal cervelletto e dai nuclei della base per la regolazione, rispettivamente, dei movimenti piramidali ed extrapiramidali (v. MOTORIO SISTEMA). Tuttavia, studi recenti nei primati (Strick, 1976) hanno dimostrato che l'attività dei neuroni del talamo «motorio» correlata con il movimento inizia circa 80-100 msec prima dell'inizio della attività elettromiografica, e quindi in anticipo rispetto all'attivazione degli stessi neuroni corticopiramidali. Esiste quindi la possibilità che i nuclei talamici che proiettano alla corteccia motrice svolgano un ruolo nell'iniziare l'attività degli stessi neuroni corticali e quindi debbano essere considerati come veri e propri *centri premotori*.

Funzioni associative

Di queste funzioni talamiche si è già accennato a proposito dei nuclei dorsali laterali, in particolare del *pulvinar* il quale rappresenta emblematicamente, con le sue molteplici connessioni a diverse aree corticali di proiezione specifica e di associazione, un centro di integrazione sensitivomotoria atto a coordinare vari aspetti del comportamento dipendenti più o meno strettamente dalla visione. Per gli altri componenti del sistema di associazione talamico, cioè il *nucleo dorsale laterale* e il *nucleo laterale posteriore*, non si conoscono a sufficienza le connessioni afferenti. Essi proiettano, rispettivamente, alla corteccia di associazione limbica, in particolare al giro cingolato, e alla corteccia associativa parietotemporoccipitale.

Funzioni aspecifiche. Il sistema talamocorticale diffuso

Concludiamo prendendo in esame alcuni aspetti della cosiddetta *funzione talamica aspecifica*.

Come si è detto, i più importanti nuclei aspecifici sono i *nuclei intralaminari* e il *nucleo reticolare*, che, insieme ad altri nuclei, vengono anche indicati come *nuclei commissurali centrali*. Nel 1942 Morison e Dempsey scoprirono che la stimolazione elettrica a bassa frequenza di questi nuclei talamici produceva onde lente a 8-12 Hz su estese aree della corteccia. Queste onde aumentano progressivamente di ampiezza con il perdurare della stimolazione e vengono indicate come «potenziali a reclutamento» (*recruiting responses*) (fig. 9). Esse sono particolarmente evidenti su un tracciato elettroencefalografico (EEG) sincronizzato (v. ELETTROENCEFALOGRAFIA) dove producono un aumento considerevole delle onde alfa che spesso si raggruppano in caratteristici «fusi». Se la frequenza di stimolazione aumenta oltre i 12 Hz le risposte a reclutamento scompaiono e il tracciato dell'EEG subisce una desincronizzazione paragonabile a quella che si osserva nel passaggio dal sonno (v.) alla veglia o nella *reazione di arresto* prodotta da stimoli sensoriali intensi. L'analisi dei circuiti neurali di questo sistema ha dimostrato l'esistenza di una ricca rete di interneuroni inibitori collegati con le collaterali degli assoni efferenti da vari nuclei (Purpura e coll., 1965). Grazie al meccanismo di *feedback* negativo, il sistema presenta un ritmico alternarsi di attivazione e di inibizione con un periodismo di 8-10 Hz, che corrisponde al ritmo alfa della veglia quieta. Questo stato, in condizioni fisiologiche, rappresenta la portante su cui agiscono le varie afferenze periferiche e corticali variando la frequenza del *pacemaker* talamico, e di conseguenza l'eccitabilità dei neuroni corticali a cui esso proietta. Una caratteristica del *sistema talamocorticale aspecifico* è data dalla notevole diffusione corticale delle risposte a reclutamento indipendentemente dal nucleo commissurale stimolato. L'effetto sincronizzante, oltre che alla corteccia, si estende anche ai nuclei talamici del sistema specifico (che peraltro possono, se stimolati a bassa frequenza, produrre essi stessi delle risposte corticali dette «ad aumento» — *augmenting responses* [fig. 9]) e ai nuclei associativi. Ciò lascia supporre che esista una ricca rete di connessioni intratalamiche per cui l'attivazione anche di un solo canale di uscita comporti il trascinamento dell'intero sistema talamocorticale. A questo effetto globale molto probabilmente contribuisce il nucleo reticolare talamico il quale può distribuire a tutti i nuclei talamici, opportunamente modulata, l'attività di ritorno corticotalamica che ad esso giunge (Scheibel e Scheibel, 1966). Il significato funzionale del sistema talamocorticale aspecifico è connesso con la modulazione del livello di attività corticale nei vari stati comportamentali che vanno dal ciclo sonno-veglia alle modificazioni dell'attenzione indotta da afferenze sensoriali di vario tipo. Con questa ipotesi concorda la natura delle afferenze che esso riceve. Infatti, nei nuclei commissurali centrali, in particolare nei nuclei intralaminari, terminano numerose fibre provenienti dal *sistema reticolare ascendente* (v. RETICOLARE FORMAZIONE) che portano informazioni su tutte le modalità sensoriali somatoestesiche e viscerali. Inoltre nel sistema convergono anche fibre del sistema paleospinotalamico che veicolano informazioni multimodali inerenti alla sensibilità protopatica.

In conclusione: il sistema talamocorticale aspecifico appare come un punto di convergenza dove afferenze corticali e afferenze provenienti dai sistemi somatosensoriali possono attivare una serie di meccanismi nervosi, che, da un lato, operano un'azione di filtro selettivo sulla trasmissione talamocorticale di pertinenza del sistema talamo-

Fig. 9. *In alto*: risposte corticali «a reclutamento» registrate nella corteccia frontale di gatto, bilateralmente, in seguito a stimolazione ripetitiva a 7/sec del nucleo centromediano del talamo. Si notino le caratteristiche oscillazioni di ampiezza delle risposte raggruppate in «fusi». *In basso*: confronto tra le risposte corticali «ad aumento» evocate dalla stimolazione ripetitiva a 7/sec dei nuclei specifici del talamo (tracciato A dove sono mostrate le risposte evocate corticali, e B che mostra l'attività intracellulare di un singolo neurone corticale) e le risposte corticali «a reclutamento» evocate dalla stimolazione dei nuclei talamici intralaminari (tracciato C che rappresenta la risposta evocata, e D dove si vede l'attività di un singolo neurone registrata intracellularmente). (*Da Purpura e coll., J. Neurophysiol., 1964,* **27**, *135*).

Digitized by Google

corticale specifico e, dall'altro, possono variare il livello di eccitabilità di estese popolazioni di neuroni corticali.

Bibliografia

Amassian V. E., *J. Neurophysiol.*, 1951, **14**, 433.
Andersen P., Brooks C. *et al.*, *J. Physiol. (Lond.)*, 1964, **174**, 348.
Andersen P., Sears T. A., *J. Physiol. (Lond.)*, 1964, **173**, 459; 348.
Boivie J., *J. Comp. Neurol.*, 1978, **178**, 17.
Brodal A., *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 1981, 3 ed., Oxford Univ. Press, New York.
Enroth-Cugell C., Robson J. C., *J. Physiol. (Lond.)*, 1983, **187**, 517.
Frigyesi T. L., Schwartz R., in Frigyesi T. L., Rinvik E., Yahr M. D. eds., *Corticothalamic Projections and Sensorimotor Activities*, 1972, Raven, New York, p. 161.
Iwamura Y., Inubushi S., *J. Neurophysiol.*, 1974, **37**, 910.
Jones E. G., *J. Comp. Neurol.*, 1975, **102**, 285.
McLeod J. G., *J. Physiol. (Lond.)*, 1958, **140**, 462.
Nauta W. J. H., *Brain Res.*, 1962, **85**, 505.
Patton H. D., Amassian V. E., *Am. J. Physiol.*, 1951, **167**, 815.
Purpura D. P., Cohen B., *J. Neurophysiol.*, 1962, **25**, 621.
Purpura D. P., Scarff T., McMurtry J. C., *J. Neurophysiol.*, 1965, **28**, 487.
Rogers R. C., Novin D., Butcher L. L., *Brain Res.*, 1979, **168**, 398.
Rose J. E., Woolsey C. N., *J. Comp. Neurol.*, 1948, **89**, 279.
Scheiberl M. E., Scheibel A. B., *Brain Res.*, 1966, **1**, 43.
Strick P. L., *J. Neurophysiol.*, 1976, **39**, 1032.
Tracey D. J., Asanuma C. *et al.*, *J. Neurophysiol.*, 1980, **44**, 532.
Woolsey C. N., in Rasmussen G. L., Windle W. F. eds., *Neural Mechanisms of the Auditory and Vestibular System*, 1961, Thomas, Springfield, p. 165.
Yakovlev P. I., Locke S., Angevine P. B. R., *The Limbus of the Cerebral Hemisphere, Limbic Nuclei of the Thalamus, and the Cingulum Bundle*, in Purpura D. P., Yahr M. D. eds., *The Thalamus*, 1966, Columbia Univ. Press, New York, p. 77.

BRUNELLO GHELARDUCCI

TALAMO OTTICO

: v. TALAMENCEFALO; v. anche: CERVELLO (III, 1642); SENSITIVO SISTEMA (XIII, 2458).

TALASSEMIE

F. *thalassémies*. - I. *thalassemias*. - T. *Thalassämien*. - S. *talasanemia*.

SOMMARIO

Introduzione

Le talassemie, diffuse soprattutto nel bacino del Mediterraneo e nel Sud-Est asiatico, sono costituite da un complesso eterogeneo di emoglobinopatie (v.) a eredità codominante, trasmesso da geni tra loro interagenti.

La t. fu descritta per la prima volta nella sua forma più grave nel 1925 da Cooley e Lee, da cui il nome di *morbo di Cooley*. A partire dallo stesso anno e nel decennio successivo, furono descritte in Italia da Rietti, Greppi e Micheli, da cui presero il nome, forme di varia gravità, oggi da considerare nell'ambito della cosiddetta *thalassaemia intermedia* (1925).

La *thalassaemia minor*, stato eterozigote scarsamente attivo dello stesso disordine, fu studiata e compresa nella sua relazione genetica con il morbo di Cooley, che ne costituisce lo stato omozigote, a partire dal 1943, indipendentemente, in Italia da Silvestroni e Bianco (1944), che proposero il termine di *microcitemia*, per la pressoché costante caratteristica delle emazie di piccolo volume, e negli U.S.A., da Valentine e Neel (1944), che introdussero il termine, divenuto internazionale, di *thalassaemia* (comp. con il gr. *thàlassa* 'mare') per l'origine mediterranea dei primi casi descritti.

Le t. hanno, quale comune caratteristica, la ridotta velocità di sintesi di una o più catene globiniche, il cui squilibrio causa un complesso danneggiamento delle cellule eritroidi.

I relativi geni talassemici di tipo α e non-α (β, δ, γ) sono situati rispettivamente nel cromosoma 16 e nel braccio corto del cromosoma 11. In base al tipo di catena emoglobinica con sintesi compromessa, sono oggi ben note soprattutto 5 varianti talassemiche fondamentali: le α e, per le non-α: le β, δ, $\delta\beta$ e $\gamma\delta\beta$. Per quanto riguarda il controllo genetico dell'emoglobina e i meccanismi che ne regolano la velocità di sintesi, si rimanda alle voci EMOGLOBINE ed EMOGLOBINOPATIE.

Saranno qui trattate soprattutto le β-talassemie, che sono le più importanti per frequenza e rilievo clinico e, tra le α-talassemie, la cosiddetta malattia da HbH, non rara nel nostro Paese. Si rimanda, per ulteriori notizie sulle minori varianti talassemiche e sulle associazioni di queste con le alterazioni strutturali della emoglobina, ai capitoli sulle «sindromi talassemiche», sindromi che vengono descritte nelle voci ANEMIE (I, 1879) ed EMOGLOBINOPATIE (V, 1412; 1424).

Le emoglobinopatie propriamente dette (drepanocitosi, emoglobinopatia C, emoglobinopatia Lepore, emoglobinopatie con diminuita affinità per l'ossigeno, etc.) si differenziano dalle t. essenzialmente per le alterazioni strutturali della emoglobina, che le caratterizzano. Alcune di queste, presenti nelle stesse popolazioni con alta frequenza di t., come le italiane soprattutto del Sud, se ereditate in doppia eterozigosi con la t., danno luogo a quadri clinici di varia gravità (ad es. la *talassodrepanocitosi* o *microdrepanocitosi*; v. sotto). L'insieme delle varietà genetiche talassemiche e delle associazioni di queste con varie emoglobinopatie, costituisce il complesso sopracitato capitolo delle sindromi talassemiche.

Si ricorda che mentre nelle emoglobinopatie, intese secondo l'accezione corrente, si ha una modificazione *strutturale*, derivante da mutazione genica, nelle t. non si hanno modificazioni strutturali in senso stretto delle emoglobine, ma si hanno solo modificazioni della velocità con cui l'Hb viene sintetizzata, anche se tale meccanismo è anch'esso di natura genetica (v. sotto: *genetica molecolare*).

A proposito delle sindromi talassemiche, vanno considerate soprattutto le emoglobine E, C, D, J, O e S. Di queste, la HbE, presente nel Sud-Est asiatico, ma comparsa anche in Italia, con i profughi vietnamiti, può dar luogo, sia allo stato omozigote, sia in associazione con i geni della β-talassemia, a quadri assimilabili a quelli della *thalassaemia major*. Le emoglobine C, D e J, presenti anche in Italia, e anche la HbO, propria delle popolazioni arabe, possono esprimere, con analoghe associazioni, quadri anemici vari, inseribili nella *thalassaemia intermedia* (v. sotto). Infine la HbS, presente in Italia soprattutto in Sicilia e in Calabria, in doppia eterozigosi con la β-talassemia, può dare quadri clinicoematologici simili a quelli dell'anemia drepanocitica, ma generalmente più attenuati (v. ANEMIE, I, 1875; EMOGLOBINOPATIE, V, 1412; 1424).

Digitized by Google

Classificazione delle talassemie

Talassemie non-α

Tra queste le β-talassemie assumono nel nostro Paese la massima importanza, sia per l'alta frequenza (oltre 2 milioni e mezzo di portatori), sia perché, in genere allo stato omozigote, ma talora anche in quello di doppia eterozigosi (come in caso di β-talassemia associata a Hb Lepore), danno luogo al grave quadro clinico del *morbo di Cooley*, o *thalassaemia major*, o anemia mediterranea, presente in Italia in 7-8000 pazienti e anche alle forme più gravi della cosiddetta *thalassaemia intermedia*, comprendente, sempre in Italia, qualche migliaio di soggetti. Esse sono presenti soprattutto nelle popolazioni mediterranee del Medio Oriente, di parte dell'India, del Pakistan e del Sud-Est Asiatico, ma, in forma sporadica, in tutti i gruppi razziali.

Nella tab. I vengono riportate, con le fondamentali caratteristiche, le più importanti varianti della β- e delle δβ-talassemie. In queste la persistenza della sintesi dell'emoglobina fetale in età adulta costituisce uno dei caratteri fondamentali.

Si ricorda che l'adulto normale presenta un quadro costituito da quote di HbA pari al 97-98%, quote di HbA_2 pari al 2-3% e tracce di HbF.

La sintesi delle catene β è mancante nella forma β^o mentre è ancora presente, anche se molto ridotta, nelle β^+-talassemie. Inoltre, delle β^+ esistono una forma più diffusa, con eterozigote a elevata percentuale di HbA_2 e altre, invece, con normali livelli di questa. Mentre in genere le β-talassemie, allo stato omozigote, danno luogo alla *thalassaemia major*, alcune loro varianti, con elevata sintesi di HbF, tra cui soprattutto la β^+ dei negri e la β^+ con normale HbA_2, detta silente, possono dar luogo a forme cliniche, meno gravi, di tipo «intermedio». Oltre alla «silente» esiste anche una forma «latente» di β-talassemia, caratterizzata dal solo incremento della HbA_2 responsabile, in doppia eterozigosi con le classiche β-talassemie, di una variante della t. intermedia.

Le δβ-talassemie, molto eterogenee, vanno distinte in un primo gruppo di varianti con il solo difetto di sintesi totale o parziale delle catene δ e β e in un secondo gruppo, con focolai italiani campani e abruzzesi (nel Casertano e nella Valle del Sangro), nel quale, oltre alla ridotta sintesi delle suddette catene, vi è sintesi, in quantità limitata, dell'emoglobina abnorme Lepore. Questa, costituita da una catena ibrida δβ, formata da residui N-terminali della catena δ e da residui C-terminali della β, è dovuta a *crossing over* tra i geni β e δ. L'emoglobina Lepore, con le sue varianti, delle quali la Boston è la più comune, allo stato omozigote o di doppia eterozigosi con le β-talassemie, dà luogo al quadro clinico della *thalassaemia major* o a quello della *intermedia*.

Restano ancora da considerare brevemente tra le non-α-talassemie, la δ-talassemia e la γδβ-talassemia. La prima, priva di significato clinico, è caratterizzata, allo stato eterozigote, da ridotta sintesi delle catene δ con bassi livelli di HbA_2 e, allo stato omozigote, dall'assenza di catene δ e quindi della HbA_2. La seconda, caratterizzata

TAB. I. PRINCIPALI VARIANTI DELLA TALASSEMIA NON-α

Tipo	Omozigote	Eterozigote	Difetto molecolare
β^o	*Thalassaemia major* HbA assente HbF 97-98% HbA_2 1-3%	*Thalassaemia minor* HbF 0,5-3% HbA_2 3,5-7% α/β: 2:1	Eterogeneo 1) Delezione parziale geni 2) Alterato passaggio dall'*hn*RNA all'mRNA per difettoso *processing*
β^+ grave	*Thalassaemia major* HbA presente	*Idem*	Eterogeneo Difettosa «trascrizione» e «traduzione» dell'mRNA delle catene β
β^+ lieve dei negri	HbA presente HbF 30-60% HbA_2 2-6%	*Idem*	Sconosciuto
β^+ tipo 1 (silente con normale HbA_2)	*Thalassaemia intermedia* HbF 15-25% HbA_2 4-6%	Quadro ematologico normale con normale HbA_2 α/β = 1,2-1,5:1	Sconosciuto
β^+ tipo 2 (con normale HbA_2)	Non descritto	*Thalassaemia minor* (con normale HbA_2) α/β: 2:1	Sconosciuto
δβ-talassemia	*Thalassaemia intermedia* HbF 100%	*Thalassaemia minor* HbF 5-20% HbA_2 1,5-2% α/non-α: 1,3-18:1	Delezione completa o parziale del gene β e probabile del gene δ
δβ-Lepore	*Thalassaemia major o intermedia* HbF 80% Hb Lepore 20%	*Thalassaemia minor* Hb Lepore 8%	*Crossing over* ineguale tra i *loci* δ e β
γδβ-talassemia	Non descritto	Anemia neonatale *Thalassaemia minor* nell'adulto	Ampia delezione con coinvolgimento diretto dei *loci* γ o δ e indiretto del *locus* β

Digitized by Google

TAB. II. PRINCIPALI VARIANTI DELL'α-TALASSEMIA

Tipo	Omozigote	Eterozigote	Difetto molecolare
α°	HbBart idrope fetale	*Thalassaemia minor* HbBart 5-10% alla nascita	Delezione di entrambi i geni α
α^{+}	*Thalassaemia minor*	Minime alterazioni morfologiche	Delezione di uno dei geni α
Hb Constant Spring (CS)	Lievemente più grave dell'eterozigote α° Hb CS 5-6%	*Thalassaemia minor* HbBart alla nascita: 0,2% Hb CS 0,5-1%	«Allungamento» delle catene α da difetto di traduzione dell'mRNA

dalla ridotta sintesi delle catene γ, δ, β, allo stato eterozigote presenta, in fase neonatale, anemia, a causa della difficoltà di produrre l'emoglobina fetale e, nell'adulto, il quadro della β-*thalassaemia minor*, ma con normali livelli di HbA_2.

Almeno un accenno merita la *persistenza ereditaria dell'emoglobina fetale* (HPFH). Questa, che non dà luogo a vere manifestazioni cliniche, salvo la microcitosi in alcuni omozigoti, è caratterizzata, nelle sue numerose varianti, da elevata sintesi di HbF, anche in età adulta, con distribuzione uniforme di questa in tutte le emazie con l'eccezione del tipo cosiddetto svizzero. Sono comprese nell'HPFH anche forme estremamente lievi di δβ-talassemia, nelle quali l'aumento delle catene γ dà luogo a un compenso relativamente completo della ridotta sintesi delle catene δ e β. Queste ultime varianti meritano di entrare in questo capitolo anche perché la loro presenza, in soggetti omozigoti per geni β-talassemici, dà luogo all'attenuazione clinica del quadro talassemico (*thalassaemia intermedia*).

α-talassemie

Le α-talassemie, tipiche soprattutto del Sud-Est asiatico, dell'Africa e del Medio Oriente, sono presumibilmente presenti nelle più varie popolazioni e in tutte le regioni italiane, ma soprattutto in Sardegna. Esse (tab. II) sono caratterizzate dalla difettosa sintesi dell'emoglobina fetale e adulta. Ciò comporta, in età prenatale, per l'eccesso relativo delle catene γ, la sintesi della HbBart (γ_4) non adatta al trasporto e alla cessione dell'ossigeno e, dopo la nascita, con la sostituzione delle β-catene alle γ, alla sintesi della HbH (β_4), egualmente inefficiente.

L'α-talassemia dispone almeno di 3 geni: quello della α°-talassemia o α-talassemia 1, quello della α^{+}-talassemia o α-talassemia 2 e quello dell'emoglobina Constant Spring, caratterizzata da una variazione strutturale della catena α.

Genetica molecolare

Le moderne tecnologie d'ingegneria genetica hanno permesso di chiarire, almeno in parte, il difetto molecolare che condiziona le varianti talassemiche.

Nella β°-talassemia, caratterizzata dal blocco completo della sintesi delle β-catene, nonostante l'integrità dei relativi geni, è stata spesso dimostrata la presenza di mRNA inattivo.

Nella β^{+}-talassemia grave, la fortissima riduzione della sintesi delle catene β, è attribuita alla scarsa produzione dell'mRNA da alterata trascrizione del DNA in *hn*RNA (*heterogeneous nuclear RNA*) e/o difetto delle manipolazioni (*processing*) che portano all'mRNA.

Nella δβ-talassemia, sulla base di studi ancora scarsi, sembra documentata la delezione completa o parziale dei geni β e quella probabile dei geni δ.

All'origine della Hb Lepore, che peraltro dimostra eterogeneità strutturale con almeno 3 varianti, tra le quali la più diffusa, la Boston, è presente soprattutto in Italia, figurano dei *crossing over* «ineguali» tra i *loci* δ e β, che avvengono durante la meiosi. Nella γδβ-talassemia è presente un'estesa delezione che coinvolge direttamente i *loci* γ e δ e influenza, pur non coinvolgendo direttamente il *locus* β, la sintesi delle relative catene β.

Nella *persistenza ereditaria dell'emoglobina fetale* (HPFH), intervengono delezioni tra i geni γ e δ con perdita del controllo dello *switch* della HbF e conseguente persistenza di questa in età adulta.

Nelle α-talassemie è dominante la delezione parziale e totale dei relativi geni, presenti in coppia nel cromosoma 16; in particolare nell'α°-talassemia, la delezione riguarda entrambi i geni e nell'α^{+}-talassemia, uno soltanto di questi. L'omozigosi, con la delezione dei 4 geni α, dà luogo a una condizione incompatibile con la sopravvivenza del feto: i nati vivi muoiono dopo poche ore per eritroblastosi, e gravi manifestazioni anemicoanasarcatiche. La doppia eterozigosi α°-α^{+}, con la delezione di 3 geni su 4, porta alla malattia da HbH, caratterizzata dal grave sbilanciamento tra le catene α e non α, con la sintesi di HbBart (γ_4) fino alla nascita, e di HbH (β_4) successivamente; ciò è responsabile di un quadro clinico avvicinabile in parte a quello della *thalassaemia intermedia*. In circa la metà dei casi la malattia da HbH ha origine dalla doppia eterozigosi della α^{+}-talassemia con l'emoglobina Constant Spring, caratterizzata, quest'ultima, da un «allungamento» per mutazione della catena α, con sua scarsa sintesi.

Fisiopatologia delle talassemie non-α

Causa fondamentale del quadro clinicoematologico delle β-talassemie omozigoti, è il grave squilibrio di sintesi tra le catene α e β, con la conseguente precipitazione dell'eccesso di catene libere e il conseguente danno delle cellule rosse (fig. 1). Questo effetto dannoso viene esercitato in primo luogo mediante il legame ossidativo tra le α-catene libere che precipitano e i gruppi sulfidrilici della membrana cellulare, che ne risulta gravemente danneggiata. Peraltro, la scarsa o assente sintesi delle catene β, con la conseguente ridotta sintesi di emoglobina, rappresentata pressoché esclusivamente dalle quote sintetizzabili di emoglobina fetale, è la causa dello scarso contenuto di emoglobina del singolo eritrocita e anche del suo ridotto volume. La microcitosi, infatti, è causata da un eccesso di mitosi maturative che portano alla progressiva riduzione del volume cellulare; e questo eccesso di mitosi è dovuto alla scarsa produzione di emoglobina che altera

Digitized by Google

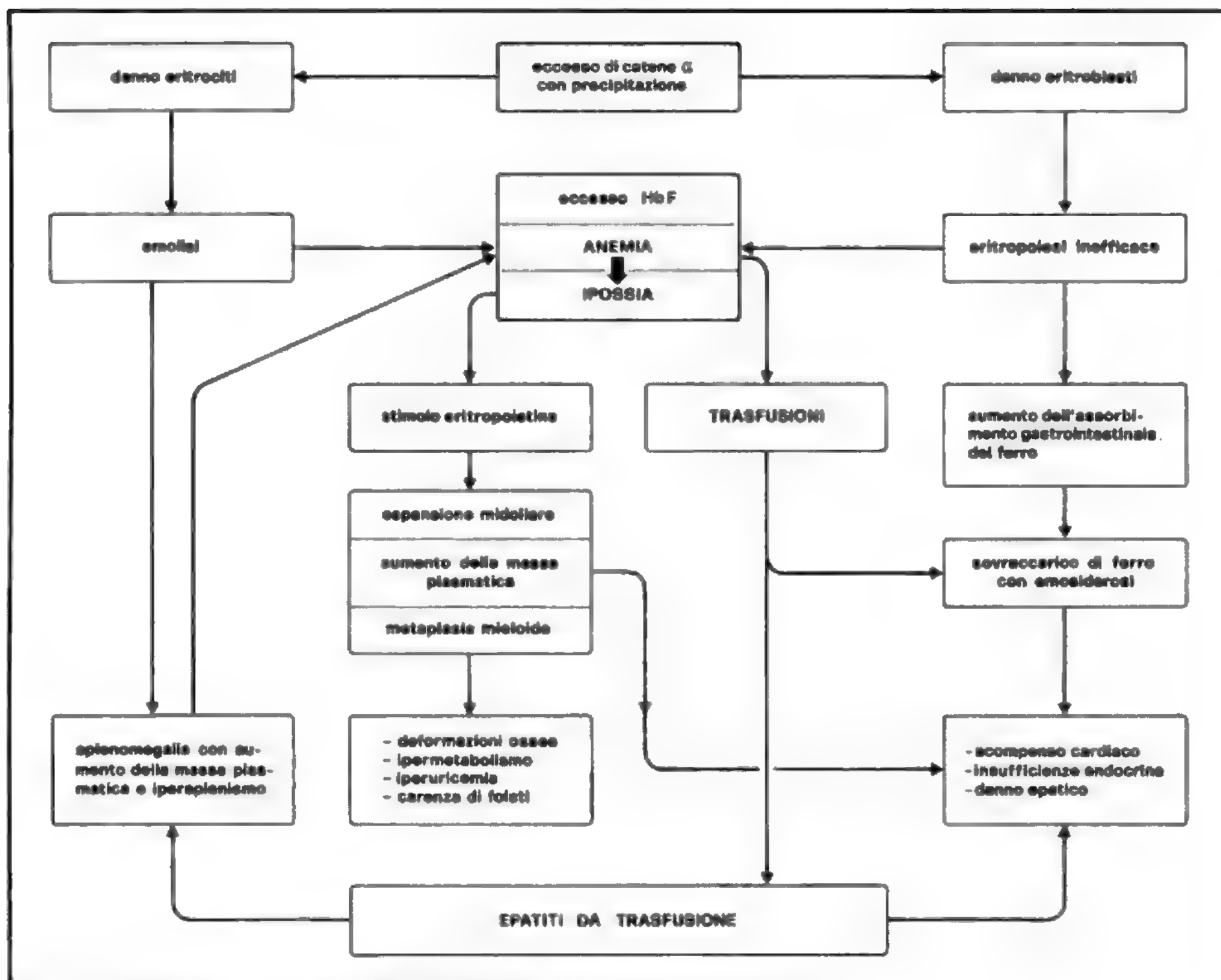



Fig. 1. Rappresentazione schematica della fisiopatologia della β-talassemia omozigote.

il normale funzionamento del *feedback* che di regola, con l'incremento dell'emoglobina cellulare, conduce all'arresto delle capacità mitotiche dell'eritroblasto ortocromatico.

In via complementare, un'ulteriore influenza negativa sulla sintesi dell'emoglobina, è prodotta dall'inibizione dell'ALAsintetasi per l'accumulo, con effetto *feedback*, dell'eme non utilizzato a causa della scarsa sintesi globinica. Il danno di membrana, legato all'eccesso di catene α libere, provoca, a livello midollare, un'estrema eritropoiesi inefficace, con distruzione della massima parte degli eritroblasti, già valutata (Sturgeon e Finch, 1957) anche da nostre vecchie indagini (Torlontano *et al.*, 1961), a oltre l'80% dell'intera attività proliferativa rossa.

Nel sangue circolante, lo stesso fenomeno lesivo, esercitato sulla membrana degli eritrociti, è causa della ridotta sopravvivenza delle emazie con emolisi. L'ipossia, derivante dalla scarsa disponibilità di emoglobina circolante, aggravata anche dall'elevata affinità per l'ossigeno della emoglobina fetale, massimo costituente emoglobinico disponibile, provoca, tramite lo stimolo eritropoietinico, un'enorme iperplasia della massa eritroide, in massima parte inefficace, (Torlontano *et al.*, 1961), che può superare nell'omozigote β-talassemico anche di 40 volte i valori normali. Ciò costituisce la principale causa delle deformazioni ossee che caratterizzano la β-*thalassaemia major* non trattata adeguatamente, e dell'ipermetabolismo con crescita ritardata e incompleta, iperuricemia, febbre e carenza di folati.

L'incremento dell'assorbimento intestinale di ferro, dovuto, con meccanismo non completamente chiarito, all'iperplasia eritroide con eritropoiesi inefficace, e il continuo apporto di ferro con le trasfusioni, portano sempre, nelle gravi forme talassemiche, al progressivo sovraccarico di ferro con lesione dei parenchimi (emosiderosi [v.]); causa principale, questa, del decesso dei pazienti, soprattutto non trattati razionalmente con i chelanti del ferro, per insufficienza cardiaca e/o epatica. Il danno epatico, peraltro, è favorito, nella sua frequentissima evoluzione verso la cirrosi, dagli episodi di epatite, inevitabili nei politrasfusi. Accanto al diretto danno provocato al miocardio dall'accumulo di ferro, altro elemento favorente lo scompenso cardiocircolatorio è l'aumento della massa plasmatica legato all'espansione del cosiddetto letto vascolare accessorio, provocato dall'enorme crescita della massa midollare, molto vascolarizzata, e da quella progressiva del volume splenico nelle sue componenti pulpari, anche esse fortemente vascolarizzate. Pertanto l'iper-

Digitized by Google

splenismo conseguente alla splenomegalia, con le sue varie componenti, costituisce un ulteriore elemento aggravante, correggibile soltanto con la splenectomia (fig. 1) (Astaldi *et al.*, 1977).

Clinica delle talassemie non-α

Sul piano clinico, soprattutto in Italia, interessano tra le talassemie non-α, le principali varianti β^0 e β^+, rispettivamente con assente o ridotta sintesi delle catene β, e le δβ-talassemie (tab. I).

Queste forme, come altre di minor rilievo, soprattutto per la scarsa rilevanza numerica, come la γδβ-talassemia, con due sole famiglie descritte, presentano in comune microcitosi, ipocromia, anisopoichilocitosi delle emazie.

Sul piano clinico vanno fondamentalmente distinti, oltre alla gran massa dei soggetti eterozigoti portatori di *thalassaemia minor*, gli omozigoti e i doppi eterozigoti per i geni talassemici e per altri geni capaci di interagire con i primi, dando luogo al quadro clinico della *thalassaemia major* o della *thalassaemia intermedia.*

Thalassaemia major o morbo di Cooley

Questa è frutto delle omozigosi per la β-talassemia, principalmente a opera delle più importanti delle sue varianti genetiche β^0 e β^+. L'anemia, assente alla nascita, si manifesta in genere già nei primi mesi di vita e comunque entro il 1° anno: forme cliniche di analoga gravità, ma con inizio più tardivo delle manifestazioni morbose, possono rientrare nel suo ambito.

L'attuale terapia iper- o supertrasfusionale, associata all'impiego dei ferrochelanti, ha cambiato profondamente l'originale quadro clinicoematologico della *thalassaemia major*. Questa è oggi osservabile, infatti, con la sua antica gravità, soltanto nei pazienti trattati in modo molto inadeguato. In questi ultimi si ha grave ritardo della crescita, alterazioni ossee soprattutto craniche e facciali, fino alla tipica *facies mongoloide*, con frequenti fenomeni di malocclusioni dentarie e reperti radiologici di varia entità, fino al «cranio a spazzola» (fig. 2).

La rilevante epatosplenomegalia e la pigmentazione cutanea progressive, lo stato ipermetabolico devastante con iperuricemia e febbre, delineano un quadro reso ancor più disastroso dalle non rare fratture spontanee causate dall'espansione midollare con assottigliamento e indebolimento della trama ossea. Inoltre, masse pseudotumorali di tessuto mieloide, disposte soprattutto nel torace, in sede paravertebrale, ma collegate con ponti di tessuto mieloide al midollo osseo vertebrale, possono dar luogo a gravi compressioni del midollo spinale.

La progressiva splenomegalia (v.) è causa d'ipersplenismo con trombocitopenia e leucopenia aggravanti la tendenza alle emorragie e alle infezioni, entrambe spesso presenti a causa dell'insufficienza epatica e delle scadenti condizioni generali. In questi pazienti la sopravvivenza è limitata a pochi anni.

Nei pazienti modernamente sottoposti alla terapia trasfusionale adeguata e all'infusione con ferrochelanti, le condizioni clinicoematologiche si mantengono del tutto soddisfacenti nel corso del 1° decennio, ma lo divengono meno in tempi successivi, soprattutto per il rallentamento dello sviluppo puberale e per l'assenza del menarca. Questi disturbi, relativamente tardivi, vanno attribuiti al sovraccarico di ferro, sia trasfusionale, sia assorbito in eccesso per via gastrointestinale, con il progressivo danneggiamento dei vari parenchimi, comprese le ghiandole endocrine. Il danno di queste ultime, oltre a disturbare la normale crescita e la maturazione sessuale, può portare

Fig. 2. *Thalassaemia major* in un bambino. Notevole allargamento dello spazio diploico e atrofia del tavolato esterno con striatura radiale generalizzata: cranio a spazzola.

gradualmente al diabete mellito e all'insufficienza surrenale.

Infine, le complicazioni cardiache da siderosi (soprattutto i disturbi del ritmo e lo scompenso cardiocircolatorio), e il danno epatico, aggravato dalle inevitabili epatiti da trasfusione, sono le più comuni cause di morte, soprattutto allo scadere del 2°-3° decennio di vita.

Nella *thalassaemia major* non trasfusa, il quadro ematologico è caratterizzato da intensa anisopoichilocitosi con presenza di eritroblasti circolanti, e da livelli di emoglobina che tendono a scendere anche al di sotto dei 3 g/100 ml.

Le deformazioni eritrocitarie sono ancor più esaltate dopo la splenectomia, che causa anche incremento dei corpi inclusi eritrocitari, sempre, peraltro, presenti nel midollo. È caratteristica degli omozigoti talassemici la presenza in circolo di eritroblasti (fig. 3), che divengono ancor più numerosi dopo splenectomia. Il numero dei reticolociti risulta moderatamente elevato; lievemente elevato si dimostra il numero dei leucociti e delle piastrine, se non coesiste ipersplenismo.

Il midollo, caratterizzato da un'enorme iperplasia eritroide nei soggetti non o scarsamente trasfusi (fino a 40 volte la norma), con eritropoiesi esaltata, ma in massima parte inefficace (per oltre l'80%), tende a ridurre grandemente la sua massa sotto adeguato trattamento trasfusionale, pur mantenendosi, nel migliore dei casi, di almeno 3 o 4 volte al di sopra della norma (fig. 4). I segni di rilevante emolisi, con elevati livelli di bilirubinemia, completano il quadro clinico.

L'emoglobina fetale (HbF), che costituisce dal 10 al 90% del totale, è distribuita in modo eterogeneo nelle emazie, diversamente da quanto generalmente accade nella HPFH. Essa, riducendo con la sua presenza la quantità di catene libere α, permette una maggiore sopravvivenza delle emazie che ne sono meglio fornite. L'HbA_2, se espressa non in valori assoluti, ma in percen-

Digitized by Google

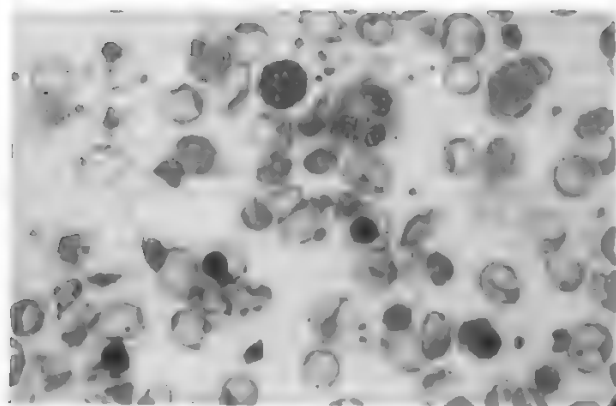



Fig. 3. Sangue periferico di paziente con *thalassaemia major* non sottoposto a terapia trasfusionale. Si rileva estrema anisopoichilocitosi con eritroblastosi.

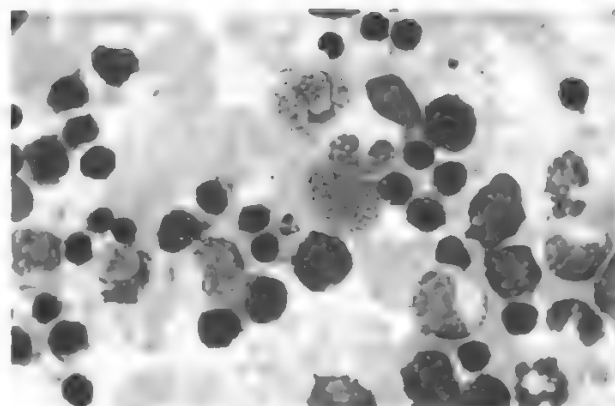



Fig. 4. Quadro midollare di paziente affetto da *thalassaemia major* sottoposto alla terapia trasfusionale. È ancora evidente l'iperplasia della serie rossa.

tuale rispetto alla HbA, è quasi invariabilmente aumentata.

β-thalassaemia minor

Questa, generalmente priva di sintomatologia clinica, è caratterizzata da: *a*) aumento delle resistenze globulari osmotiche; *b*) iperglobulia con numero di globuli rossi spesso superiore a 6 milioni/μl; *c*) riduzione del contenuto emoglobinico corpuscolare medio (MCH) con valori di 21-23 pg contro i normali 27-31 pg; *d*) microcitosi (MCV inferiore ai 75 fL).

La produzione di emoglobina si porta abitualmente, negli eterozigoti β^o-talassemici, al 70% della norma contro il teorizzabile 50%, grazie all'iperattività del gene β, ancora normale, e dell'associata iperglobulia. Le alterazioni della morfologia eritrocitaria sono talora molto lievi e anche di difficile riconoscimento. Ma comunque, nella maggior parte dei casi, l'aumento della HbA_2 ne permette la conferma diagnostica insieme allo studio familiare.

Le varianti con alta HbF s'individuano per la presenza delle notevoli frazioni di emoglobina fetale.

Il portatore di β- e di δβ-talassemia eterozigote si comporta generalmente da soggetto sano, sia pure con un 15% di casi nei quali sono rilevabili lievi segni di emolisi con milza palpabile; ciò ha indotto alcuni AA. a utilizzare il termine di *thalassaemia minor* per questi ultimi soggetti e quello di *minima* per i soggetti senza segni di attività emolitica. In tutti questi casi comunque, in seguito a stress, quali la gravidanza e le infezioni gravi, può transitoriamente insorgere o aggravarsi l'anemia, sia pure di moderata entità. Al di fuori di tali episodi, l'anemia, se presente, è lieve, con valori di emoglobina in genere superiori a 10 g/100 ml.

Esiste di regola, in questi soggetti, lieve iperplasia midollare eritroide con incremento modesto dell'eritropoiesi inefficace. Sono anche possibili episodi, sia pur rari, di megaloblastosi, da carenza di ac. folico, anche al di fuori della gravidanza. L'HbA_2, di regola elevata nei β-talassemici, con valori superiori al 3%, può ridursi occasionalmente in corso di concomitante carenza di ferro, ma torna ai suoi abituali valori dopo terapia con ferro. L'emoglobina fetale, in circa la metà dei casi di β-talassemia, presenta valori elevati tra l'1 e il 3%.

La δβ-talassemia allo stato eterozigote, pur avendo caratteri ematologici analoghi a quelli della β-talassemia, se ne differenzia, oltre che per la normalità o la lieve riduzione della HbA_2, per l'incremento della HbF fino a valori del 5-20%. Questa, contrariamente a quanto accade nelle forme tipiche di persistenza ereditaria dell'emoglobina fetale (HPFH), è distribuita nelle emazie in modo non omogeneo.

La δβ-talassemia con Hb Lepore, allo stato eterozigote, con la sua variante più diffusa, la Hb Boston, esistente soprattutto in focolai italiani della Campania e dell'Abruzzo, accanto al quadro ematologico caratteristico della *thalassaemia minor*, presenta valori di Hb Lepore inferiori al 10%, con riduzione della HbA_2 e lieve incremento della HbF.

Un quadro ematologico simile a quello della *thalassaemia minor*, è anche presente nei portatori eterozigoti di emoglobina E e D. Nei portatori di HbC è invece caratteristica fondamentale il gran numero di emazie a bersaglio.

Thalassaemia intermedia

Il termine di *thalassaemia intermedia* è oggi utilizzato, con significato essenzialmente clinico, per indicare una vasta fascia di condizioni che vanno da casi estremamente numerosi, differenziabili dal semplice *trait* talassemico per la sola presenza di lievi segni di emolisi con milza palpabile (circa il 15% del totale), fino a forme gravi, con crescita stentata e spesso con anomalie scheletriche, la cui differenziazione dalla tipica *thalassaemia major* sembra consistere soprattutto nel fatto che l'assoluta dipendenza dalle trasfusioni non ha inizio precocissimo, ma ritarda di qualche anno.

Tra questi due estremi si pone una larga fascia di pazienti ai quali ci sembra spetti a pieno diritto l'inserimento nel capitolo della *thalassaemia intermedia*: si tratta di soggetti che per anni non richiedono trasfusioni o che ne necessitano solo in modo saltuario, ma che spesso, anche tardivamente, dopo l'età di 30 anni, ne divengono tributari più o meno obbligati, soprattutto con l'instaurarsi dell'ipersplenismo.

Sul piano genetico, la *thalassaemia intermedia*, considerata soprattutto nelle sue forme di media gravità (la sopra considerata fascia intermedia) o di notevole gravità (forme simil-Cooley), è prevalentemente l'espressione di condizioni varie di omozigosi per le β-talassemie su cui interferiscono, con effetto parzialmente correttivo, altri geni, talassemici e non. In particolare vanno considerati:

1) lo stato omozigote per forme lievi di β-talassemia,

Digitized by Google

quali, in particolare, alcune varianti β^+ proprie di alcune popolazioni negre dell'Africa e degli U.S.A.;

2) l'associarsi di un gene dell'α-talassemia a una condizione di omozigosi della β-talassemia, soprattutto della β^+, notevolmente diffusa nel sud dell'Italia peninsulare e in Sicilia;

3) l'associarsi di un gene dell'elevata persistenza della Hb fetale (HPFH) alla β-talassemia omozigote;

4) la doppia eterozigosi di una β-talassemia di tipo classico con la β-talassemia cosiddetta silente o con l'elevata HbA_2 isolata o anche con i geni relativi ad alcune alterazioni strutturali dell'emoglobina;

5) la metà circa, sia dei pazienti omozigoti per la Hb Lepore, sia dei doppi eterozigoti per la β-talassemia e la Hb Lepore (l'altra metà presenta invece il quadro tipico della *thalassaemia major*).

Queste associazioni agiscono riducendo sia lo sbilanciamento tra le catene α e β, e attenuando così l'entità dell'eritropoiesi inefficace, sia migliorando la vitalità delle emazie e quindi la loro sopravvivenza con l'incremento della produzione di HbF; il che avviene soprattutto in caso di presenza della HPFH.

Sul piano clinico, le forme di *thalassaemia intermedia* di gravità media o elevata, possono presentare, oltre a varie complicazioni, quali le deformazioni ossee, la carenza di folati, l'ipersplenismo, anche il progressivo sovraccarico di ferro da aumentato assorbimento gastrointestinale secondario all'elevata eritropoiesi inefficace. Possono aggiungersi anche l'aumentata suscettibilità alle infezioni e, a volte, masse neoplastiformi di tessuto emopoietico, soprattutto in sede mediastinica, da espansione del midollo vertebrale, con possibili fenomeni compressivi a carico del midollo spinale.

Il quadro può essere complicato anche dal manifestarsi di ulcere torpide delle gambe. In questi casi la rilevante iperplasia midollare, dovuta alla mancata inibizione indotta invece, nel talassemico grave, dal regolare regime trasfusionale a cui è sottoposto, è responsabile delle eventuali deformazioni ossee, delle masse neoplastiformi e del sovraccarico di ferro non ostacolato dal trattamento con ferrochelanti abitualmente non impiegati in questi pazienti. Comunque, l'eritropoiesi efficace, che, secondo nostre valutazioni, costituisce almeno il 30% del totale (Torlontano *et al.*, 1961), con la produzione di rilevanti quote di eritrociti sufficientemente vitali, permette spesso uno sviluppo praticamente normale con il completo raggiungimento della maturità sessuale e della capacità di portare a termine le gravidanze. Questo tollerabile equilibrio clinicoematologico può essere però disturbato, in tempo successivo, dalla milza che tende a crescere di volume e di attività sotto l'azione stimolante del sequestro eritrocitario.

Infatti, come avviene in molte altre condizioni, ma in modo notevolissimo nel morbo di Cooley, l'ingrossamento della milza coinvolge essenzialmente l'iperplasia delle strutture (polpa rossa) responsabili del sequestro reversibile (*pooling*) e litico degli eritrociti (Astaldi *et al.*, 1977). Peraltro l'incremento, con la crescita globale splenica della sua componente vascolare, provoca espansione della massa plasmatica, in media, secondo i nostri dati, fino a 1/4 del totale, con la conseguente emodiluizione, che, riducendo ulteriormente la concentrazione della emoglobina circolante, peggiora ancor più l'ossigenazione a livello polmonare (ematosi) (Torlontano *et al.*, 1985).

Poiché, nella *thalassaemia intermedia*, l'emopoiesi è ancora largamente efficace, la splenectomia, eliminando il *pooling* splenico degli eritrociti e con esso anche gran parte dell'espansione plasmatica, e quindi della emodiluizione (Astaldi *et al.*, 1977; Torlontano *et al.*, 1985), può migliorare in modo determinante le condizioni clinicoematologiche, con un incremento medio dell'emoglobina, secondo i nostri dati, del 50%, in termini sia di concentrazione periferica, sia di massa emoglobinica circolante. Minore è invece l'efficacia della splenectomia nel prolungare la vita degli eritrociti endogeni, e ciò presumibilmente perché il danno congenito eritrocitario è talmente grave da non essere peggiorato in modo determinante dall'addizionale azione lesiva della milza. Al contrario, invece, le emazie normali, trasfuse in questi soggetti, possono ricevere, a causa dell'ipersplenismo, un notevole danno indipendentemente dall'isoimmunizzazione.

In conclusione, nella *thalassaemia intermedia*, caratterizzata dal persistere di una quota rilevante di eritropoiesi efficace, la splenectomia, eliminando l'effetto sfavorevole dell'ipersplenismo, porta all'incremento notevole dell'emoglobina circolante. Tuttavia, in questa, come nella *thalassaemia major*, a causa dell'eritropoiesi inefficace presente, persiste in ogni caso la tendenza al sovraccarico di ferro, per aumento del suo assorbimento intestinale, ponendo il problema dell'impiego dei ferrochelanti al fine di escludere il manifestarsi nel tempo dei gravi danni parenchimali.

Fisiopatologia e clinica delle α-talassemie

Le α-talassemie sono fondamentalmente caratterizzate, in analogia con le β-talassemie, da microcitosi e ipocromia eritrocitaria, a causa delle ridotta sintesi emoglobinica. A questa può aggiungersi una componente emolitica più o meno importante, in caso di notevole sbilanciamento tra le catene α a sintesi ridotta e le catene non-α regolarmente sintetizzate.

Tale sbilanciamento avviene soprattutto nella malattia da HbH caratterizzata da un notevole eccesso relativo di catene γ nella vita intrauterina e di catene β in tempo successivo. L'eccesso di queste catene tende a produrre, a livello midollare, tetrameri, rispettivamente γ_4 (HbBart) e β_4 (HbH), che hanno scarsa tendenza a precipitare; e ciò limita, contrariamente a quanto accade nelle β-talassemie, il danno eritroblastico e la conseguente eritropoiesi inefficace.

Tuttavia, nelle emazie passate in circolo si ha, in corso di invecchiamento, la formazione con l'emoglobina H, di corpi inclusi; e questi, con la loro rimozione (*pitting*), subita nel microcircolo a opera del sistema monociticomacrofagico, soprattutto splenico, causano indirettamente danno eritrocitario con la ridotta sopravvivenza eritrocitaria e l'emolisi.

Contrariamente a quanto accade nelle β-talassemie, l'assenza di eritropoiesi inefficace esclude l'iperassorbimento gastrointestinale di ferro e quindi l'emosiderosi (v.). Vi è anzi tendenza alla perdita di ferro, a causa della sua eliminazione urinaria con i tetrameri β_4.

Sul piano clinico vanno essenzialmente distinti: il *trait* α^0- e α^+-talassemico, l'idrope fetale e la malattia da emoglobina H.

1) La *condizione eterozigote* della α^0-talassemia o α-talassemia 1, caratterizzata alla nascita dalla presenza del 5-15% di HbBart (γ_4), e nell'adulto, dopo la scomparsa di questa, da tracce di HbH (β_4), dà luogo, nell'adulto, a un quadro ematologico analogo a quello della t. eterozigote con bassi valori di MCH e di MCV. La concentrazione della HbA_2 tende alla diminuzione. Lo studio della sintesi dell'emoglobina documenta una ridotta produzione di catene α con rapporto α/β pari a circa 0,6. La condizione eterozigote della α^+-talassemia o α-talassemia 2,

dà luogo ad alterazioni morfologiche minime, spesso difficilmente apprezzabili, con rapporto α/β pari, in media, a 0,8, con un *range* che comprende spesso anche valori propri dei soggetti normali. Peraltro non esistono validi metodi, che non siano quelli d'indagine sul DNA, per diagnosticare, nel singolo soggetto, con sicurezza, la presenza del *trait* α^+-talassemico. Una possibilità di sospetto generico di *trait* talassemico, che può indurre a più approfondite indagini, è però permessa oggi dallo studio della curva di distribuzione del volume degli eritrociti, con la documentazione di una quota sensibile di microciti (Torlontano *et al.*, 1972; Wasi, 1983).

La presenza della Hb Constant Spring, variante della catena α, caratterizzata dall'allungamento, per mutazione, della sua estremità C-terminale, allo stato eterozigote, dà luogo al quadro della *thalassaemia minor*; in essa una normale componente di HbA_2 è associata allo 0,5-1% di Hb Constant Spring. Allo stato omozigote essa (la Hb Constant Spring) dà un quadro talassemico modesto, con il 5-6% di emoglobina Constant Spring, livelli normali di HbA_2 e tracce di emoglobina Bart. Allo stato di doppia eterozigosi con l'α^+-talassemia, dà luogo, come si vedrà in seguito, al quadro della malattia da HbH in modo analogo alla doppia eterozigosi α^o-α^+-talassemia.

2) *Sindrome da idrope fetale.* – Provocata dall'omozigosi per l'α^o-talassemia, e frequente nel Sud-Est asiatico, dà luogo a un quadro di idrope fetale con pallore, edema e splenomegalia che ricorda quello dell'idrope fetale da incompatibilità maternofetale Rh. Essa dà luogo alla nascita di feto morto alla XXXIV-XL settimana di gestazione o di feto vivo, che però muore entro poche ore. Tali pazienti, che originano da genitori entrambi portatori della α^o-talassemia, presentano striscio di sangue di tipo talassemico, con presenza di eritroblasti e, quale reperto autoptico, massiva eritropoiesi extramidollare e ingrandimento della placenta. Nella totale assenza di sintesi delle catene α, l'emoglobina è principalmente costituita da HbH e Portland.

Lo stato omozigote della α^+-talassemia, anch'esso comune nel Sud-Est asiatico, dà luogo a un quadro analogo al *trait* talassemico, con il 50% di HbBart alla nascita.

3) *Malattia da emoglobina H.* – È dovuta alla condizione di doppia eterozigosi tra $Hb\alpha^o$- e $Hb\alpha^+$-talassemia e anche alla doppia eterozigosi della $Hb\alpha^+$ con la Hb Constant Spring. Il quadro clinico è simile, almeno in parte, a quello della *thalassaemia intermedia.* Vi è reticolocitosi e lo striscio presenta le caratteristiche tipiche delle t. con ipocromia, microcitosi e anisopoichilocitosi. Caratteristico è anche l'evidenziamento, previa incubazione delle emazie con *brillant-cresyl-blue*, di corpi inclusi molto abbondanti e a distribuzione uniforme, che si formano in seguito alla precipitazione *in vitro* dell'emoglobina H presente nel sangue a livelli del 5-30%. Dopo splenectomia si evidenziano grosse inclusioni cellulari tipo corpi di Heinz, che si formano *in vivo* per il precipitare della HbH.

Il quadro clinicoematologico è soprattutto caratterizzato dall'emolisi cronica con splenomegalia e anche da episodi di intensa deglobulizzazione. Il midollo, pur con netta iperplasia eritroide, non è però caratterizzato, come nella *thalassaemia major* o anche nella *thalassaemia intermedia*, da intensa eritropoiesi inefficace, e ciò in quanto le catene β in eccesso, formando HbH, non hanno tendenza a precipitare nel midollo con danno degli eritroblasti. La tendenza alla precipitazione delle inclusioni di HbH, con danneggiamento cellulare, si manifesta invece nettamente con l'invecchiamento delle emazie circolanti, rendendo ragione dell'impronta emolitica del quadro clinico, sensibile, ma solo in parte, alla splenectomia.

Diagnosi

Nella grande maggioranza dei casi, i portatori eterozigoti della β-talassemia, la forma talassemica di gran lunga più comune in Italia (con il 90% dei casi), come anche i portatori di α^o-talassemia, sono già individuabili all'esame emocromocitometrico. Questo, infatti, rivela iperglobulia, con modesta riduzione dei valori dell'emoglobina, (in media di 3 g inferiori ai valori medi normali) e ridotti valori del volume globulare medio (MCV in genere tra 60 e 70 fL) e dell'emoglobina corpuscolare media (MCV in media tra 21 e 23 pg); nello striscio di sangue periferico di regola sono evidenti netta microcitosi, ipocromia e anisopoichilocitosi.

La diagnosi di β-talassemia va confermata con il dosaggio della HbA_2 che dimostra, sia con la cromatografia su colonna, sia con l'elettroforesi dell'emoglobina in acetato di cellulosa o in gel d'amido, valori superiori al 3%. L'esame elettroforetico dell'emoglobina è peraltro molto utile al fine di evidenziare varianti emoglobiniche del tipo Lepore.

Il dosaggio della HbF non è d'importanza diagnostica, salvo che nei casi nei quali, come nelle δβ-talassemie, la HbA_2 risulti normale, e l'HbF sia invece incrementata.

Nel caso, infine, di valori di HbF del 5-20%, è necessario studiare su vetrino, mediante il test della resistenza acida, l'eventuale coesistenza di un gene della cosiddetta persistenza ereditaria dell'elevata HbF (HPFH), caratterizzata in genere dalla distribuzione uniforme di questa nelle emazie.

Solo di rado si rende invece necessario procedere, nella diagnostica della β-talassemia, allo studio della sintesi delle catene globiniche. Ciò può essere necessario qualora, ad es., ci sia il sospetto del coesistere del *trait* β-talassemico con quello dell'α-talassemia. In questi casi, infatti, lo studio delle catene non documenterà il netto sbilanciamento in favore delle α-catene, tipico del portatore di sola β-talassemia. Questo tipo di studio è anche indispensabile per l'inquadramento delle varianti β-talassemiche con normali livelli delle emoglobine A_2 e fetale.

La *diagnosi differenziale* va posta in primo luogo con la carenza di ferro, nella quale notoriamente si hanno, in modo analogo alla t., ipocromia, anisopoichilocitosi e riduzione degli indici MCV e MCH. Tuttavia, nei talassemici vi è abitualmente, a parità di caduta dei valori degli indici, anemia di maggiore entità. Comunque, in caso di dubbio, è importante il dosaggio della sideremia, della transferrinemia e della ferritinemia. La coesistenza casuale della carenza di ferro può mascherare in parte il quadro della β-talassemia perché i valori della HbA_2 possono ridursi in coincidenza con la carenza di ferro. In questi casi un nuovo controllo, dopo che il trattamento della carenza di ferro avrà permesso l'incremento dei valori della HbA_2, permetterà la conferma diagnostica.

In alcuni casi, sia pure raramente, è necessario differenziare la t. da altre cause di anemia ipocromica refrattaria al ferro e, in primo luogo, dall'anemia sideroblastica congenita; ma in questi casi già la morfologia eritrocitaria, del tutto diversa, servirà alla differenziazione.

I portatori di α-talassemia, presenti in tutte le regioni italiane, ma particolarmente numerosi in Sardegna, dove costituiscono il 40% di tutti i talassemici, sono sospettabili per il quadro ematologico tipico, in assenza dell'incremento della HbA_2. La presenza, quando documentabile, delle inclusioni cellulari di HbH, è elemento diagnostico importante, ma essa manca soprattutto nella α^+-talassemia che, molto spesso, resta indiagnosticata anche perché i caratteri eritrocitari e i valori dei loro relativi

indici sono spesso nei limiti della norma. Ciò ha anche reso impossibile una sicura valutazione della frequenza di questa variante, che probabilmente in Italia è maggiore di quanto generalmente si ritiene. Nei casi di sospetta t., dato anche che in questa i livelli di HbA_2 e di HbF sono normali, la conferma diagnostica può essere raggiunta con lo studio *in vitro* dell'entità di sintesi delle catene emoglobiniche. Purtroppo, però, anche questo studio può essere insufficiente nei numerosi casi di α^+-talassemia con rapporto di sintesi α/β ancora nei limiti del normale *range*. In questi soltanto l'analisi del DNA ne potrà permettere con sicurezza la diagnosi. Comunque, lo studio della curva di distribuzione del volume delle emazie, può permettere di sospettare, anche in assenza di evidenze morfologiche e biochimiche, la presenza del *trait* talassemico. Questo metodo, infatti, se opportunamente sensibilizzato, può evidenziare quote di microciti, anche non rivelabili con il solo studio citomorfologico e con quello degli indici eritrocitari (Torlontano *et al.*, 1972; Wasi, 1985).

Ancora nell'ambito della α-talassemia, la *malattia da emoglobina H*, da doppia eterozigosi tra i geni α^o e α^+, è diagnosticabile in base al quadro clinico prevalentemente emolitico, insieme al reperto, agevole, di numerose tipiche inclusioni eritrocitarie di HbH, facilmente documentabili mediante l'incubazione delle emazie in soluzione di *brillant-cresyl-blue*. La conferma è fornita dal rilievo, con lo studio elettroforetico in acetato di cellulosa, dell'emoglobina veloce H, presente con valori del 5-30%. Qualora siano invece presenti le catene mutanti α del tipo Constant Spring, queste sono egualmente documentabili con elettroforesi in gel d'amido o in acetato di cellulosa.

La β-talassemia omozigote è di regola facilmente individuabile, in base al quadro clinico della *thalassaemia major* o eventualmente della *thalassaemia intermedia*. A parte il quadro clinico già descritto e il quadro ematologico con la grave anemia, la forte riduzione degli indici eritrocitari e l'intensa anisopoichilocitosi con presenza di eritroblasti circolanti, sono facilmente documentabili nel midollo e anche in circolo dopo splenectomia, mediante colorazione con *brillant-cresyl-blue*, corpi inclusi di catene α. Il livello di HbF è elevato nella totalità dei casi, pur riducendosi fortemente con il trattamento trasfusionale adeguato. Lo studio elettroforetico è importante per documentare la presenza di varianti strutturali, quali, soprattutto, la Hb Lepore o la HbE, in grado di dare, allo stato omozigote o di doppia eterozigosi con la β-talassemia, il quadro clinico della *thalassaemia major* o *intermedia*.

Prognosi e terapia

La prognosi dei pazienti affetti da *thalassaemia major* è nettamente migliorata da quando, per iniziativa di Wolman (1964), e in seguito, soprattutto, di Piomelli (1974), di Modell (1977) e di Propper (1980), si è passati dal trattamento trasfusionale modesto e discontinuo, a quello intensivo, con mantenimento dell'emoglobina a valori basali prossimi a 12 g/100 ml. La terapia è stata inoltre vantaggiosamente integrata dall'impiego di un chelante del ferro, la deferossamina, capace di contrastare, soprattutto con la somministrazione e. v. o sottocutanea prolungata, il sovraccarico di ferro e le sue conseguenze tossiche.

Il trattamento ipertrasfusionale, permettendo la riduzione dell'enorme massa eritroide, evita le mostruose deformazioni ossee soprattutto craniofacciali e frena l'ipermetabolismo e le sue conseguenze, favorendo uno sviluppo pressoché normale dei pazienti. Inoltre, con il freno della massa eritroide e dell'eritropoiesi inefficace, viene ridotto l'iperassorbimento gastrointestinale del ferro alimentare, particolarmente tossico per i parenchimi.

Questo doppio trattamento, con trasfusioni e con chelazione, se ben condotto, come è auspicabile e possibile in tutti i centri che si occupano dell'assistenza ai talassemici, permette la sopravvivenza di questi in condizioni di vita accettabili, con il possibile superamento dell'età di 30 anni.

Pur rimandando, per una più completa esposizione, alle trattazioni specialistiche, desideriamo ancora soffermarci sugli elementi basilari dell'attuale terapia della *thalassaemia major*.

1) In primo luogo il regime trasfusionale va condotto con emazie lavate, concentrate e filtrate con particolari filtri di cotone, al fine di eliminare i leucociti e il plasma, rispettivamente responsabili di reazioni trasfusionali e di un possibile sovraccarico circolatorio.

2) Il ritmo trasfusionale più opportuno sembra essere quello con intervalli di 3 settimane con l'impiego medio di circa 2 ml di emazie pure/kg, per ogni g% di Hb da incrementare, alla velocità d'infusione non superiore a 3 ml/kg/h.

3) Nei pazienti meno giovani, con i segni dello scompenso cardiocircolatorio, gli intervalli tra le trasfusioni vanno ridotti a 1-2 settimane con emazie il più possibile concentrate a velocità d'infusione non superiore a 2 ml/kg/h.

4) L'impiego, come chelante, della deferossamina B, va condotto almeno per 6 giorni alla settimana per via sottocutanea e con infusori, nel corso di 8-10 h, iniziando in genere già prima del 3° anno di vita e comunque appena l'infusione di deferossamina alla dose di 40 mg/kg, provoca l'escrezione di 2-3 mg di ferro nelle 24 h. Il dosaggio ottimale di deferossamina è, nei primi anni, in media di 40 mg/kg/*die* e nei pazienti più grandi, già splenectomizzati e in cura ferrochelante da diversi anni, di 60-80 mg/kg, per infusione eseguita 6 volte alla settimana.

Purtroppo questo trattamento chelante con infusori per via sottocutanea, ovviamente più agevole di quello per via e. v., è spesso poco accetto ai pazienti che hanno raggiunto il 2° decennio di vita; ma esso è tuttavia indispensabile se si vuole ottenere il massimo dei risultati conseguibili oggi con la terapia conservativa e soprattutto il prolungamento della vita ben oltre il 2° decennio.

Nonostante il più adeguato trattamento trasfusionale, dopo l'età di 6-8 anni tende a manifestarsi l'ipersplenismo, che provoca il progressivo aumento delle necessità trasfusionali. La splenectomia, che riduce le esigenze di sangue da trasfondere, diviene indispensabile, senza peraltro causare un maggior accumulo di ferro negli organi vitali. Sul piano pratico, la splenectomia è già consigliabile, secondo la Modell, quando il consumo delle emazie trasfuse supera di 1,5 quello teorizzato nel singolo paziente in assenza dell'ipersplenismo. In altri termini, al fine di mantenere i valori basali di emoglobina a circa 12 g/100 ml, non si dovrebbe andare troppo oltre un consumo annuale di 200 ml/kg di emazie.

Il trattamento dei pazienti con *thalassaemia intermedia*, almeno nella forma che si discosta dalla tipica *thalassaemia major* essenzialmente per il più tardivo manifestarsi del grave stato anemico permanente, è sostanzialmente analogo a quello già descritto, con la sola differenza di un inizio più tardivo.

Il problema differisce nei pazienti che si anemizzano in modo importante e persistente più tardivamente, anche a 30 anni, dopo uno sviluppo normale o pressoché normale, soprattutto in seguito al manifestarsi progressivo del-

l'ipersplenismo. In questi casi il trattamento fondamentale è la splenectomia. Tuttavia, poiché di regola in questi pazienti coesiste, insieme a rilevante eritropoiesi inefficace, un notevole assorbimento gastrointestinale di ferro, con il pericolo del progressivo danno dei parenchimi, soprattutto del cuore e del fegato, sembra necessario considerare l'opportunità della terapia chelante, naturalmente con ritmi, via di somministrazione e dosi, diversi da quelli abituali nella *thalassaemia major*.

Nella *thalassaemia minor* non si richiedono di regola terapie particolari, almeno al di fuori di eventuali fasi di anemizzazione, in corso di gravidanza o di stress vari. Comunque cicli di terapia con folati sono opportuni nei soggetti con note sia pur lievi di emolisi, soprattutto qualora intervengano episodi di deglobulizzazione.

Oggi esiste comunque la possibilità di guarire i pazienti, affetti da gravi forme talassemiche, con il *trapianto di midollo osseo allogenico* eseguito impiegando come donatore uno stretto congiunto (in genere un germano) completamente compatibile per il sistema HLA, avendo presente che la compatibilità tra due fratelli è possibile con una probabilità del 25% (Thomas *et al.*, 1982; Lucarelli *et al.*, 1984; Torlontano *et al.*, 1986; Lucarelli *et al.*, 1987). Noi stessi, su un totale di 22 pazienti, abbiamo ottenuto risultati completi in 18 soggetti trapiantati a partire dal maggio 1983, con un nostro protocollo polichemioterapico che non ha mai previsto l'impiego del trattamento radiante (Torlontano *et al.*, 1986). Il rischio da trapianto, particolarmente basso nel nostro Centro (non superiore al 5%), riguarda una casistica da noi selezionata in base all'età, pazienti da 1 a 10 anni, e in base all'assenza di gravi lesioni dei parenchimi, in particolare del cuore e del fegato. È probabile che l'ulteriore perfezionamento delle metodologie del trapianto, e in particolare dei presidi di terapia di supporto ematologico, antinfettivo e anti-*Graft-versus-Host Disease*, potrà permettere, nel prossimo futuro, di affrontare il trapianto, con un rischio accettabile, anche nei pazienti che abbiano superato il 1° decennio di vita o anche in quelli solo parzialmente istocompatibili con il donatore di midollo.

Una futura possibilità di terapia da non sottovalutare potrà consistere nell'impiego dell'ingegneria genetica, con la correzione *in vitro* del difetto genetico della cellula emopoietica e sua reinoculazione con proliferazione sostitutiva del midollo originale, previamente eradicato con i sistemi già impiegati nell'autotrapianto midollare.

Prevenzione della *thalassaemia major*

Le attuali conoscenze di genetica permettono agevolmente di prevedere la probabilità di nascita di eterozigoti talassemici del 50% in caso di un solo genitore portatore del *trait*, e del 25% di omozigoti talassemici, del 50% di portatori e del 25% di indenni, qualora entrambi i genitori siano portatori del *trait* talassemico. Per evitare la nascita dei talassemici omozigoti, s'impone pertanto, come del resto è stato largamente attuato in Italia, soprattutto per iniziativa di Silvestroni e Bianco (1978), l'individuazione dei portatori di geni talassemici, già in età scolare.

A parte ciò, le più moderne tecniche di diagnosi prenatale oggi disponibili permettono di formulare la diagnosi prenatale di omozigosi e di eterozigosi talassemica già entro i primi 3 mesi di gestazione, con l'impiego dei villi coriali quali fonte del materiale genetico necessario allo studio del DNA. Questa indagine può permettere di differenziare dall'eterozigote talassemico, sia l'omozigote β°, sia il β^{+}. Resta tuttavia ancora irrisolto il grave inconveniente dell'impossibile individuazione dei portatori, che associano ai geni β-talassemici un gene α o comunque un'altra condizione che darebbe luogo alla nascita di un talassemico intermedio, magari solo con un lieve interessamento clinicoematologico.

Pertanto l'obiettivo più civile resta, anche a nostro parere, quello della prevenzione «prospettiva» secondo un programma che, già largamente attuato da Silvestroni e Bianco (1978; 1982), prevede:

1) l'educazione sanitaria con: *a*) programmi di divulgazione sanitaria da far precedere allo *screening* scolastico dei giovani talassemici; *b*) programmi divulgativi per la popolazione in età feconda, in ambienti extrascolastici, quali gli uffici di stato civile, i consultori familiari, gli ambulatori, i posti di lavoro;

2) lo *screening* dei talassemici in età prematrimoniale tra gli studenti della scuola dell'obbligo;

3) lo *screening* tra le donne ai primi mesi di gravidanza e dei loro partner;

4) la consulenza genetica delle donne in gravidanza, sospette di aver concepito un figlio con *thalassaemia major*.

Questo programma, rigidamente attuato nel Lazio, sembra aver azzerato, negli ultimi anni, la nascita dei bambini con *thalassaemia major* (Silvestroni *et al.*, 1984). Analoghi risultati sono stati ottenuti, soprattutto con un programma di diagnosi prenatale, in Emilia e sono in via di conseguimento in Sardegna, nel Cagliaritano (Cao *et al.*, 1981).

Bibliografia

Astaldi G., Bosman C. *et al.*, *Haematologica*, 1977, **62**, 49.
Bianco I., *Terapia e controllo dell'anemia mediterranea oggi*, 1984, Ed. Associazione talassemici e microcitemici del Lazio, Roma.
Cao A., Gabutti W. *et al.*, *Protocollo per la terapia della talassemia*, 1981, Consiglio Nazionale delle Ricerche e Associazione Italiana di Ematologia, Genova.
Cooley T. B., Lee P., *Trans. Am. Pediatr. Soc.*, 1925, **37**, 29.
Lucarelli G. *et al.*, *Exp. Hematol.*, 1984, **12**, 676.
Lucarelli G. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1987, **316**, 1050.
Modell C. B. *et al.*, *Arch. Dis. Child.*, 1977, **52**, 489.
Piomelli S. *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1974, **232**, 186.
Propper R. D., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1980, **344**, 375.
Rietti F., *Atti Accad. Sci. Med. Nat. Ferrara*, 1925, **2**, 14.
Silvestroni E., *Policlinico*, 1944, **51**, 2.
Silvestroni E. *et al.*, *J. Med. Gen.*, 1978, **15**, 202.
Silvestroni E., Bianco I. *et al.*, *Le talassemie*, in Introzzi P., *Trattato di medicina interna*, 1982, USES, Firenze.
Sturgeon P., Finch C. A., *Blood*, 1957, **12**, 64.
Thomas E. D. *et al.*, *Lancet*, 1982, **2**, 227.
Torlontano G., Campanacci L. *et al.*, *Haematologica*, 1961, **46**, 785.
Torlontano G., Fioritoni G., Accorsi P., *Haematologica*, 1985, **70**, 376.
Torlontano G., Tata A., Camagna A., *Acta Haematol.*, 1972, **48**, 234.
Torlontano G. *et al.*, *Exp. Hematol.*, 1985, **13**, Suppl. 17, 37.
Torlontano G. *et al.*, *Bone Marrow Transplant.*, 1986, **1**, Suppl. 1, 202.
Valentine W. N., Neel J. V., *Arch. Intern. Med.*, 1944, **74**, 185.
Wasi P., *Population Screening*, in Weatherall D. J. ed., *The Thalassemias*, 1983, Churchill Livingstone, Edinburgh.
Wolman I. J., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1964, **119**, 736.

GLAUCO TORLONTANO E GIULIANO BONANNI

TALASSOTERAPIA

F. *thalassotherapie*. - I. *thalassothérapy*. - T. *Thalassotherapie*. - S. *talasoterapia*.

Con questo vocabolo si definisce l'impiego del clima marino per scopi terapeutici. Attualmente si tende a comprendere la talassoterapia nel termine più comprensivo *idroclimatologia*.

Fra i mezzi naturali di cura che l'uomo ha utilizzato a

TAB. I. EFFETTI BIOLOGICI, INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI DELLA TALASSOTERAPIA

	Effetti biologici	Indicazioni	Controindicazioni
Azione climatica	a) stimolazione del metabolismo b) effetto desensibilizzante c) effetto timolettico d) effetto ionizzante e aerosolico e) effetto con acqua di mare	processi infettivi cronici cardiopatie croniche peumopatie croniche (asma, enfisema)	stati ansiosi insonnia ipertiroidismo
Azione elioterapica	a) effetto recalcificante b) effetto antirachitico c) effetto antianemico d) effetto cicatrizzante e) effetto eutrofico f) effetto abbronzante	processi artrosici osteoporosi rachitismo anemie e stati di deperimento	stati ansiosi insonnia ipertiroidismo
Azione idroterapica	a) effetto termale di acqua clorurata sodioiodica ipertonica, che può essere anche termico se l'acqua viene riscaldata b) effetto termale vero e proprio con acque marine arricchite di estratti di alghe e di residui della flora e microfauna marina	postumi di traumi artrosi disendocrinie alcune forme reumatiche	reumatismi infiammatori
Azione psammoterapica	a) effetto proprio della termoterapia esogena (o calore secco) b) effetto diaforetico, vasodilatazione	postumi traumatici artrosi obesità esogena	cardiopatie gravi ipertensione arteriosa nefropatie

beneficio della propria salute, la t. rappresenta uno dei più antichi.

Già in papiri egiziani se ne ritrovano cenni; i greci e i romani ne esaltarono le virtù risanatrici: al museo romano di Aquileia v'è una lapide di Marco A. Gauro che esprime la sua gratitudine per essere guarito in virtù dell'aria marina.

La t. è disciplina vastissima, in quanto in essa convergono diversi elementi, ognuno dei quali, da solo o in associazione, ha effetti biologici e terapeutici (tab. I):

1) *effetto climatico*;
2) *effetto elioterapico*;
3) *effetto idroterapico*;
4) *effetto psammoterapico*.

In sintesi, il clima marino provoca nell'organismo un maggior consumo di ossigeno, maggior eliminazione di anidride carbonica, stimola i processi assimilativi con aumento dell'appetito e facilita la rimineralizzazione, induce un aumento dell'emoglobina e dei globuli rossi, stimola le funzioni endocrine, agisce sulla psiche in senso positivo (azione timolettica) (Farneti).

In tempi moderni la t. ha avuto un notevole favore per la cura delle malattie infiammatorie, come la tbc (ossea, polmonare e ghiandolare) e nei gravi deperimenti organici, nelle anemie, nel rachitismo e nelle sindromi psicodepressive.

In era antibiotica le indicazioni si sono alquanto limitate per quanto è inerente alla tbc polmonare, mentre per la tbc extrapolmonare (coxite, morbo di Pott, etc.), la t. è ancora un valido sostegno alle terapie specifiche.

La t. è pure indicata nelle manifestazioni degenerative dell'apparato osteoarticolare (artrosi), nei postumi di traumi (fratture), nei ritardi di consolidazioni di calli ossei.

Per gli effetti sopraesposti la t. gode ancora una meritata fama, almeno in Europa, specialmente grazie alla realizzazione di importanti centri, vere «stazioni termali» quali: Grado e Cervia in Italia, Quiberon in Bretagna (Francia), varie sul Mar Nero.

Si cita, come esempio, Grado, in cui l'elioterapia e la psammoterapia sono somministrate sotto controllo medico, da massofisioterapisti, secondo una posologia ben dosata e completate con altri mezzi fisioterapici (bagni di acqua di mare anche riscaldata, massaggi, rieducazione motoria, etc.).

In Francia, a Quiberon, si sfrutta principalmente l'aspetto climatico dato dall'alta ionizzazione dell'aria, dall'aerosol marino naturale (le coste rocciose della Bretagna sono sempre battute dal vento e dalle onde dell'Atlantico).

In questo centro, frequentato dall'*élite* di tutto il mondo, si pratica una balneoterapia completa con chinesiterapia in acqua e terapie psicorilassanti.

Bibliografia

Farneti P. *et al.*, *Osservazioni cliniche sulle cure termali di Grado*, 1950, Aziende autonome di soggiorno, Grado.
Farneti P., *Il patrimonio idrominerale e climatico della Romagna*, *Romagna Med.*, 1951, **4**.
Farneti P., *Balneoterapia marina*, in Messini M., *Trattato di idroclimatologia clinica*, I, 1952.
Farneti P., *Terapia fisica e riabilitazione*, II, 1972, Wassermann, Milano.

IVANO COLOMBO

TALCO

F. *talc.* - I. *talc.* - T. *Talk.* - S. *talco.*

Il talco è un idrosilicato di magnesio [$Mg_3(Si_4O_{10})(OH)_2$ o $H_2Mg_3(SiO_3)_4$ oppure $3 MgO \cdot 4 SiO_2 \cdot H_2O$].

Per uso medico, farmaceutico e cosmetico si adopera solamente il t. bianco, selezionato e purificato, ridotto in polvere finissima.

Si presenta come una polvere fine, bianca, morbida e untuosa al tatto, inodore e insapore, insolubile in acqua, in acidi e alcali diluiti. Esaminata al microscopio appare costituita da esili lamelle trasparenti e incolori.

Digitized by Google

Se il t. è impuro per metalli pesanti, 0,5 g bagnati con solfuro di ammonio si colorano; se è impuro per carbonati, 1 g trattato con ac. cloridrico produce effervescenza e il filtrato lascia apprezzabile residuo all'evaporazione. Riscaldato al calor rosso in un tubo da saggio deve assumere colore grigio o grigio-giallastro. Non deve contenere più dello 0,10% di sali solubili in acqua e non più dello 0,20% di sali solubili in ac. cloridrico diluito. Il t., secondo la F. U. IX ed. (1986), non deve contenere fibre microscopiche e submicroscopiche di asbesto (esame con la microscopia elettronica analitica) e deve soddisfare al controllo della contaminazione microbica dei prodotti non obbligatoriamente sterili (il numero totale dei batteri vivi non deve superare 10^2 unità formanti colonie per grammo).

Il t., una volta ridotto in polvere, presenta notevole capacità adsorbente e dà una sensazione di particolare scorrevolezza e untuosità (per la sua microstruttura a sottilissime scagliette tendenti allo sfaldamento), per cui da tempo è stato usato come coadiuvante nella terapia di alcune affezioni cutanee e nella cosmetica, sia per attenuare stati irritativi della cute sia per ridurre la sudorazione eccessiva e la macerazione conseguente, sia per impartire alla superficie cutanea un aspetto vellutato (azione vellutante), sia per coprire le rughe (ad es., ciprie), sia come base a molti belletti coloranti, sia, infine, per detergere e deodorare a secco la pelle.

Le proprietà caratteristiche del t. sono l'*idrorepellenza*, il *potere detergente sulla flora batterica* e una modesta *attività anticongestionante e antiflogistica*.

Il t. non ha capacità sensibilizzante, non intralcia la normale respirazione e traspirazione della cute, non modifica il pH e il potere tamponante cutaneo e non modifica sensibilmente il potenziale elettrico negativo della pelle.

In particolare un buon t. per uso cosmetico deve possedere: *a*) un buon potere adsorbente verso il film idrolipidico cutaneo (sudore e sebo); *b*) un buon potere idrofugo verso soluti acquosi esogeni (in modo da evitare eventuali macerazioni della pelle); *c*) la massima scorrevolezza e scivolosità al tatto (tanto da sembrare una crema in polvere); *d*) una buona aderenza alla superficie cutanea, anche se apposto in strato sottile (in modo che permanga per il tempo giusto, cioè né troppo poco, né troppo a lungo).

Il t. viene utilizzato per uso esterno come protettivo cutaneo, spesso medicato con ac. borico o con altri antisettici o disinfettanti sotto forma di *polveri aspersorie* (ad es., polvere aspersoria al 60% di t., 12% di Zn, 0,10% di stearato di Zn, 10% di Ti e 1% di profumo), di *pasta* (ad es., pasta al 20% di ZnO, 26,5% di olio minerale e 26% di petrolato), di *lozione* (lozione al 15% di calamina preparata, 15% di t., 5% di bentonite, 5% di glicol propilenico e 60% di acqua), di *pomate* e *creme* (ad es., crema con lanolina e vaselina anagrammi 30, t. e ossido di Zn anagrammi 15, acqua di calce o acqua borica q. b. per saturare la lanolina) e per la cosmesi della pelle sotto forma di *ciprie* (ad es., cipria al 60% di talco, 20% di ZnO, 10% di caolino, 5% di stearato di Zn e 5% di carbonato di Mg).

Quando venga usato come polvere aspersoria su superfici abrase o per impieghi chirurgici, il t. deve venire sterilizzato mediante esposizione a ossido di etilene.

Per ciò che concerne gli effetti collaterali occorre ricordare che la contaminazione dei tessuti con il t. può favorire la formazione di granulomi da corpo estraneo (ad es., granulomi in cavità addominale da t. presente nei guanti del chirurgo); inoltre, la prolungata e intensa esposizione al t. può causare pneumoconiosi. Sono riportati molti casi di insufficienza respiratoria acuta, anche mortali, in seguito all'ingestione di t. in bambini.

Bibliografia

Capasso F., Donatelli L., *Farmacognosia*, 1982, Piccin, Padova.
Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.

EMILIO MARMO

TALLIO

F. *thallium.* - I. *thallium.* - T. *Thallium.* - S. *talio.*

Elemento appartenente al gruppo III, 2° sottogruppo del sistema periodico (v. ELEMENTI CHIMICI). Simbolo: Tl; n. a. 81; p. a. 204,39; *d* 11,85, a + 20 °C; p. f. + 303,5 °C; p. e. + 1457 ± 10 °C. Stato di ossidazione: + 1 e + 3.

Il Tl è un metallo estremamente tossico che ha avuto, anche per lungo tempo, applicazioni terapeutiche. L'uso proposto sul finire del secolo scorso come antisudorifero, specialmente nei tubercolotici, fu rapidamente abbandonato per i frequenti fenomeni di intossicazione. L'osservazione che nel caso dell'intossicazione si aveva caduta dei peli ne ripropose l'uso come depilatorio. Attualmente i sali di Tl (soprattutto il solfato di Tl) vengono utilizzati come pesticidi contro vari roditori (ratti, topi, talpe) e contro insetti e formiche.

Per quanto riguarda l'impiego del radioisotopo del Tl (^{201}Tl) v. SCINTIGRAFIA (XIII, 2215).

Il Tl ha inoltre importanti impieghi industriali. In particolare è utilizzato nell'industria ottica e, come catalizzatore, nelle sintesi organiche.

Si ritiene che nell'adulto la dose minima letale per l'uomo sia di 1 g di Tl (14-15 mg/kg) per i sali solubili, mentre, secondo altri, sarebbe di 200 mg di Tl (circa 3 mg/kg). Comunque, nell'uomo adulto dosi di 1-2 g di Tl, senza intervento terapeutico, sono mortali in 2 o 3 giorni. Dal 1944 sono stati descritti in letteratura circa 800 casi di talliotossicosi, di cui circa 50 con esito mortale. La possibilità di un'assunzione accidentale o volontaria di Tl non è pertanto eccezionale. Nell'uomo l'intossicazione si manifesta dopo introduzione nell'organismo per inalazione, per ingestione (tramite i cibi o le mani contaminate) o attraverso la cute.

Nell'uomo l'intossicazione da Tl può decorrere in una forma clinica acutissima, acuta o cronica, dipendente dalla natura dell'esposizione al tossico. La *forma acutissima* è caratterizzata da: intensi dolori addominali, scialorrea, vomito, gastroenterite emorragica, ileo paralitico, tremori, movimenti coreiformi, atassia, convulsioni, paralisi flaccida, delirio, dispnea, cianosi e coma; la sintomatologia in genere inizia 12-14 h dopo l'ingestione; la morte è l'evoluzione più frequente dopo 1-2 giorni in assenza di adeguato intervento terapeutico. La *forma acuta* è caratterizzata, oltre che dai sintomi attenuati della forma acutissima, anche da congiuntivite, stomatite, decolorazione gengivale, parestesie delle estremità seguite da algie insopportabili specie a livello delle mani e dei piedi, polineurite periferica (principalmente degli arti inferiori) seguita da paralisi flaccida che inizia agli arti inferiori per guadagnare poi quelli superiori, paralisi oculare e facciale, neurite retrobulbare, ipotensione arteriosa con tachicardia, crisi anginoidi, bronchite, broncopolmonite, emorragie cutanee di tipo petecchiale oppure di tipo ecchimotico, insufficienza respiratoria dovuta a paralisi dei muscoli respiratori, convulsioni, delirio e coma. La morte si può osservare dopo 3-5 giorni. Se l'intossicazione acuta non è mortale, permane la neuropatia periferica con dolori, parestesie, astenia e atrofia muscolare; la caduta dei capelli si ha 1-2 settimane dopo l'inizio dell'intossicazione; possono inoltre comparire un orletto gengivale bluastro, delle strie biancastre a livello delle unghie e un

danno renale con proteinuria, aminoaciduria, cilindruria, oliguria ed ematuria. Nella *forma cronica* si osserva la stessa sequenza di sintomi in maniera meno pronunciata, cioè: alterazioni cutanee (eritema, necrosi degli strati superficiali della cute, ipercheratosi, alopecia reversibile), anoressia, vomito, diarrea, gastroenterite emorragica con ulcerazioni, ematemesi, congiuntivite, ptosi palpebrale, polineurite periferica, iperpiressia, stipsi, encefalopatia con psicosi tossica, delirio, tremori, movimenti coreiformi, atassia e convulsioni, letargia, disturbi respiratori, insufficienza epatica fino alla degenerazione grassa, insufficienza renale; la morte può sopravvenire entro 7-21 giorni; l'intossicazione cronica può non essere sospettata prima che cominci l'alopecia.

All'esame necroscopico dei casi umani letali sono stati rilevati: iperemia ed emorragia diffusa puntiforme della mucosa gastrica e intestinale, infiltrazione cellulare del fegato e dei reni, emorragia della midollare e degenerazione della corticale del surrene, rigonfiamento e cromatolisi dei neuroni, specie di quelli del tratto piramidale, del III nucleo, della sostanza grigia e delle cellule piramidali del *globus pallidus*.

L'esatto meccanismo dell'azione tossica del Tl non è ancora precisato. Le similarità ioniche con il K^+ fanno sì che il Tl si possa sostituire a tale catione in sistemi di trasporto attivo e come cofattore enzimatico. In particolare, il Tl è in grado di competere con il K^+ per il trasporto transmembrana attivato dalla Na^+-K^+-ATPasi e di inibire fosfatasi e piruvatokinasi K^+-dipendenti. La capacità del Tl di combinarsi con i gruppi tiolici mitocondriali è responsabile di un'inibizione delle fosforilazioni ossidative.

È stato inoltre ipotizzato che il Tl interferisca con le trasmissioni sinaptiche a livello presinaptico bloccando i processi Ca^{2+}-dipendenti.

L'intossicazione da Tl è un serio problema terapeutico risultando spesso refrattaria a ogni trattamento; qualsiasi terapia razionale, comunque, dovrebbe facilitare la rimozione del Tl dai tessuti e aumentarne l'eliminazione per via urinaria e fecale.

Vengono così utilizzati: *a*) emetici; *b*) lavanda gastrica con acqua e con soluzione di ioduro di sodio o di potassio all'1% (100 ml; per formare ioduro di Tl, che è insolubile); *c*) ioduro di sodio al 5% (200-500 ml per fleboclisi o ipodermoclisi) e tiosolfato di sodio; *d*) potassio cloruro per promuovere l'escrezione urinaria di Tl; *e*) carbone attivato per via orale per adsorbire gli ioni di Tl secreti dalla parete intestinale e così facilitarne l'escrezione fecale; *f*) blu di Prussia *per os* allo scopo di accelerare l'escrezione di Tl dopo averlo adsorbito tramite uno scambio tra gli ioni potassio e gli ioni Tl; la terapia con blu di Prussia dovrebbe essere continuata fino a che l'escrezione urinaria del Tl sia di 0,5 mg (o minore nelle 24 h); *g*) diuretici (furosemide, acetazolamide e ac. etacrinico) per aumentare l'escrezione urinaria del Tl; *h*) difeniltiocarbazone (ditizone; 10 mg/kg *per os* ogni 12 h) come agente chelante (affretta l'escrezione urinaria del Tl); *i*) dieta ricca di potassio.

Bibliografia

Blacke J., *C. R. Acad. Sci.*, 1980, **111**, 57.
Curci A., *Ann. Chim. Farmacol.*, 1895, **22**, 441.
Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.
Grella A., Rossi F. *et al.*, *Intossicazione da tallio: contributi clinici e sperimentali*, in Marmo E. ed., *Argomenti di tossicologia*, 1982, Arti Grafiche Aiello, Napoli.
Reed D., Crawley J. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1963, **183**, 516.
Rossi F., Perna D. *et al.*, *Toxicol. Lett.*, 1980, **5** (Suppl. 1), 96.
Sabbioni E., Manzo L., *Metabolism and Toxicity of Thallium*, in Manzo L. ed., *Advances in Neurotoxicology*, 1980, Pergamon, New York.

EMILIO MARMO

TAMARINDO

F. *pulpe de tamarin.* - I. *tamarind.* - T. *Tamarindenmark.* - S. *pulpa de tamarindo.*

Il tamarindo è la polpa del frutto di *Tamarindus indica L.* (famiglia Leguminose) albero originario dell'India orientale, dell'Africa tropicale e dell'Egitto, coltivato nel Messico, nell'America tropicale, nel Brasile.

È una polpa molle, di colore bruno-rossastro o bruno-nero, di odore debole, particolare e lieve, caratteristico, di sapore acidulo. Contiene, talvolta, frammenti pergamenacei dell'endocarpo, inoltre fasci vascolari in forma di filamenti e semi grossi rossicci, tondeggianti, compressi, lucidi e duri.

È officinale solamente il *t. indico*, proveniente da Calcutta, da Madras e da Bombay. Il *t. americano* in grappoli è di colore bruno più chiaro, più mucillaginoso e meno acido.

Contiene il 17-21% di acidi organici (per 9/10 rappresentati dall'ac. tartarico) in parte liberi e in parte come sali potassici; in particolare contiene il 4-6% di ac. citrico, il 5,3-8,8% di ac. tartarico, il 4,7-8% di tartrato acido di potassio, tracce di ac. malico, il 20% circa di zucchero invertito, il 12-20% di sostanze insolubili come sostanze mucillaginose.

Possiede proprietà lassative e dissetanti. Si somministra *per os*, in dosi di 10-15 g, come blando lassativo, di 40-60 g come purgante. Ai bambini si dà, in dosi di 1-2 g per anno di età, come purgativo. È da evitarsi la somministrazione di t., come di ogni altra conserva di frutta, se esistano abnormi fermentazioni intestinali.

Come lassativo-purgante la polpa di t. viene classificata tra le *sostanze zuccherine*, che, assunte in quantità superiori a quelle che l'intestino può normalmente digerire e assorbire, sono causa di ipertonicità del lume intestinale, con richiamo d'acqua e distensione dell'ansa. Alla conseguente insorgenza di irritazione della mucosa con aumento della secrezione e con riflessi peristaltogeni contribuisce anche una facilitata fermentazione, responsabile della formazione di gas e di sostanze irritanti e distensive. Un contributo non marginale all'effetto lassativo della polpa di t. è fornito dalla presenza di sali di tipo purgativo (ad es., tartrato acido di K).

Bibliografia

Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.
Fassina G., *Lezioni di farmacognosia*, 1965, Cedam, Padova.

EMILIO MARMO

TAMOXIFENE

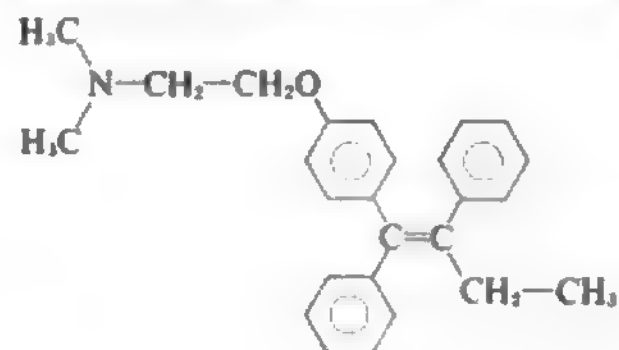
F. *tamoxiphène.* - I. *tamoxifen.* - T. *Tamoxiphen.* - S. *tamoxifeno.*

Premessa

Il tamoxifene [TAM] è un antiestrogeno non steroideo, sintetizzato nel 1963 nell'ambito degli studi sugli anticoncezionali, usato dal 1973 in poi soprattutto nel trattamento palliativo del carcinoma mammario in fase avanzata.

Chimicamente si tratta di un derivato del trifeniletilene, come evidenziato dalla formula di struttura seguente.

H_3C, H_3C — N—CH_2—CH_2O — C=C — CH_2—CH_3

Digitized by Google

L'azione antiestrogenica del TAM è stata ampiamente documentata negli animali da esperimento ed è correlata alla sua capacità di competere con gli estrogeni a livello dei recettori citoplasmatici specifici. Ne deriva un effetto antitumorale ben evidenziato nei ratti attraverso una riduzione dei tumori mammari indotti dal dimetilbenzoantracene (DMBA) e una regressione di quelli provocati dallo stesso agente cancerogeno.

Anche nella specie umana sono state documentate le attività antiestrogeniche del TAM, così come la sua attività terapeutica nei confronti del carcinoma mammario.

Farmacocinetica

Somministrato *per os* il TAM è rapidamente assorbito. I picchi ematici del farmaco si raggiungono in 4-7 h e la sua emivita plasmatica è di 7-14 h. Il TAM è altamente legato alle proteine plasmatiche, viene metabolizzato nel fegato ed eliminato come coniugati e metaboliti polari, che conservano l'attività antiestrogenica.

I livelli ematici costanti, presupposto di una significativa attività terapeutica, si ottengono dopo 4-6 settimane di trattamento continuativo.

Meccanismo d'azione

L'effetto principale del TAM si esplica attraverso la competizione con l'estradiolo nel legarsi ai recettori estrogenici citoplasmatici (ER) degli organi bersaglio. Il complesso TAM-recettore transloca quindi nel nucleo, dove determina un'alterazione dei meccanismi di regolazione della sintesi proteica e, in definitiva, un'inibizione della replicazione cellulare.

Oggi sono prese in considerazione anche altre ipotesi, che riguardano la capacità del TAM di legarsi ai recettori specifici per gli «antiestrogeni», di inibire la prostaglandinosintetasi, di modificare la permeabilità cellulare e di esercitare un effetto citolesivo diretto.

Questi possibili meccanismi d'azione del TAM devono essere meglio definiti e studiati, ma possono spiegare, almeno in parte, il beneficio terapeutico che si può talvolta osservare (5-10% dei casi), in pazienti ER— (cioè quelle pazienti in cui non sono dimostrabili i recettori per gli estrogeni).

Indicazioni terapeutiche

Il TAM si può considerare l'agente ormonale di scelta nel trattamento del *carcinoma mammario disseminato nelle pazienti in postmenopausa.* Ciò perché, pur essendo il livello delle risposte obiettive al trattamento con TAM del tutto sovrapponibili a quelle ottenibili con altre manipolazioni ormonali (28-35%), minore è l'incidenza di effetti collaterali. La maggiore percentuale di risposte si ha nelle pazienti con positività dei recettori per gli estrogeni e la percentuale è tanto maggiore (fino al 60%) quanto più elevato è il contenuto di tali recettori e, se sono positivi, anche quelli per il progesterone.

In mancanza dei dati recettoriali, gli elementi clinici che possono far predire una buona risposta a un trattamento ormonale sono dati da un lungo intervallo libero (il tempo che intercorre tra l'intervento chirurgico e la recidiva), da uno stato menopausale superiore a 5 anni, da prevalenti lesioni dei tessuti molli e da risposte favorevoli a eventuali precedenti trattamenti ormonali. Stanno invece contro un trattamento ormonale, e ad indicare in genere la necessità di una chemioterapia, un breve o assente intervallo libero, una condizione premenopausale con malattia rapidamente evolutiva e infine lesioni prevalentemente viscerali, soprattutto se del tipo linfangite neoplastica polmonare o metastatizzazione epatica massiva.

L'associazione contemporanea di TAM e chemioterapia è stata tentata allo scopo di migliorare i risultati del trattamento medico: si è ottenuto un significativo aumento della percentuale delle risposte (fino al 70%), ma non un miglioramento della sopravvivenza in confronto alle pazienti nelle quali le due modalità terapeutiche sono state praticate in maniera sequenziale.

Anche l'associazione del TAM con altri agenti ormonali non ha portato vantaggi significativi in termini di risposte, mentre si è evidenziata una maggiore tossicità. Un certo interesse suscita l'uso in sequenza di diversi agenti ormonali perché ciò potrebbe condurre a una maggiore efficacia di un farmaco alternativo o a una maggiore sensibilità alla chemioterapia.

L'uso del farmaco *in premenopausa* non è ancora codificato. Esistono, tuttavia, esperienze che hanno dimostrato una percentuale di risposte simili a quelle ottenute con l'ovariectomia. Nonostante questi dati meritino conferma, è da tener presente che il trattamento con TAM non controindica un successivo intervento chirurgico, la cui efficacia può in parte essere prevista sulla base della risposta al precedente trattamento medico.

Un uso relativamente nuovo del TAM è quello che si è andato prospettando in questi ultimi anni nel campo della *terapia adiuvante del carcinoma mammario dopo mastectomia*, in associazione o meno con la chemioterapia. Le esperienze sono ormai alquanto numerose anche se limitate quanto al *follow-up* delle pazienti studiate. Al momento attuale si può affermare che la terapia con TAM dopo la mastectomia prolunga in maniera significativa l'intervallo libero da malattia nelle pazienti in postmenopausa, con linfonodi ascellari interessati e con recettori ormonali positivi. Nessun dato certo si è ancora ottenuto sull'aumento della sopravvivenza. Pertanto tale terapia si deve ritenere ancora sperimentale e non trasferibile nella pratica clinica corrente, anche se le prospettive di un suo eventuale impiego sembrano favorevoli, in rapporto, soprattutto, alla sua scarsa tossicità.

Il TAM è stato anche preso in considerazione nel *trattamento di altre forme neoplastiche* nelle quali si poteva pensare a una possibile ormonodipendenza sulla base di esperienze aneddotiche o del riscontro di recettori ormonali per gli estrogeni. Nel carcinoma dell'endometrio, della prostata, del pancreas, del rene, nel melanoma, l'utilità del TAM non è stata dimostrata.

Il TAM si deve ritenere controindicato in gravidanza per il suo possibile effetto teratogenico.

Effetti secondari

Sono in genere lievi e transitori; solo raramente sono tali da richiedere la sospensione del trattamento. I più frequenti sono vampate di calore e segni di intolleranza gastrointestinale quali nausea e vomito. Si possono avere anche perdite ematiche vaginali, prurito vulvare, irregolarità mestruali, edemi, cefalea, vertigini. In alcuni casi, all'inizio della terapia con TAM può verificarsi un'accentuazione della sintomatologia dolorosa legata alle metastasi ossee e anche un'espansione delle lesioni dei tessuti molli accompagnata da eritema (*flare*). Tali fenomeni sono in genere transitori e non precludono una efficacia del trattamento. È pure possibile che nel corso della terapia si sviluppi, come con altri agenti ormonali, una sindrome ipercalcemica. In tal caso bisogna sospendere il farmaco e instaurare la terapia del caso.

Infine, una particolare attenzione bisogna riservare ai controlli periodici della crasi ematica, perché in alcuni casi sono state descritte transitorie piastrinopatie e leucopenie.

Non sono state riportate interazioni significative con altri farmaci.

Presentazione e posologia

Il TAM viene attualmente commercializzato in compresse da 10 mg (Nolvadex®). La posologia abituale è di 20 mg al dì, somministrati in maniera continuativa anche per mesi e anni, in funzione della risposta al trattamento. Tale posologia, in alcuni casi di mancata risposta, può essere incrementata a 30-40 mg/*die*.

Bibliografia

Baum M. *et al.*, *Lancet*, 1983, Feb. 5, 257.
Buchanan R. B., Blamey R. W. *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 1986, **4**, 1326.
Cocconi G., Le Lise V. *et al.*, *Cancer*, 1983, **51**, 581.
Cummings F. J., Gray R. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1985, **103**, 324.
Fisher B., Redmond C. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1981, **305**, 1.
Heel R. C., Brogden R. N. *et al.*, *Evaluat. New Drugs*, 1978, **16**, 1.
Ingle J. N., Ahmann D. L. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 16.
Manni A., Trujillo J. E. *et al.*, *Cancer*, 1979, **43**, 444.
Mouridsen H., Palshof T. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1978, **5**, 131.
Pritchard K. I., Thompson D. B. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1980, **64**, 787.

MAURIZIO TONATO

TAMPONAMENTO

F. *tamponnement.* - I. *tamponade.* - T. *Tamponade.* - S. *taponamiento.*

Si intende per *tamponamento* il riempimento di una cavità, con garze o altro materiale di medicazione, allo scopo di ottenere un'azione emostatica, antiflogistica o escludente. La pratica del t. è uno dei presidi terapeutici di più antica attuazione; in epoca moderna le indicazioni al t. si sono notevolmente ridotte e tale pratica conserva la sua importanza quasi esclusivamente nell'ambito dei provvedimenti provvisori e/o di emergenza.

Per la sua attuazione ci si avvale di pezze di garza sterili o di lunghette, che possono o no essere trattate con sostanze emostatiche e antisettiche; nel caso di t. a scopo emostatico, dal momento che tale azione è esplicata con meccanismo prevalentemente di «compressione», si è ormai affermato l'uso di speciali sonde gonfiabili, con aria o acqua, che consentono anche di regolare la compressione sulle pareti della cavità. È questo il caso del t. delle emorragie digestive da varici esofagee con sonda a 3 vie di Sengstaken e Blakemore che consta di 2 palloni opportunamente distanziati e conformati in maniera diversa, onde ottenere una compressione contemporanea del fondo dello stomaco e dell'esofago; ancor più frequente è l'uso di cateteri a 3 vie con pallone gonfiabile per tamponare la loggia prostatica dopo adenomiomectomia transvescicale; e va anche ricordato come speciali sonde gonfiabili sono oggi disponibili anche nel caso di t. nasale, per epistassi. Per i particolari della tecnica usata nell'applicazione di tali sonde si rimanda alle voci specifiche (v. EPISTASSI; GASTROINTESTINALI EMORRAGIE; PROSTATA, etc.); qui ricordiamo soltanto una norma di carattere generale, e cioè che la compressione con sonde gonfiabili può essere causa di ischemia della mucosa del viscere e quindi può determinare ulcerazione o addirittura rottura del viscere stesso, in particolare quando la pressione all'interno dei palloni sia eccessiva o quando la compressione venga mantenuta troppo a lungo.

Un altro tipo di t. ancor oggi in uso, seppure a scopo puramente sintomatico e quindi temporaneo, è il t. uterovaginale; in questo caso ci si avvale dei comuni strumenti per l'esplorazione del cavo uterino che viene tamponato ammassando una o più lunghette in cavità (v. UTERO).

Il t. a scopo antiflogistico consente la guarigione di una cavità o di una ferita infetta esplicando un meccanismo di azione duplice: *a*) contatto diretto (ad es., sostanze antisettiche o antibiotiche, che, mantenute a contatto con le pareti infette della cavità mediante una garza, facilitano l'evoluzione del processo flogistico); *b*) drenaggio. Fra le due azioni, quella che probabilmente svolge un ruolo principale è il drenaggio all'esterno di secrezioni infette ed è per questo motivo che spesso, più che al t., si ricorre al semplice zaffamento, evitando, cioè, l'ammassamento del materiale di medicazione.

A tale scopo, Wood e Hughes, fin dal 1975 hanno introdotto, in alternativa alle normali garze usate nelle medicazioni delle ferite perianali, postanali o sacrali e delle piaghe da decubito, l'uso delle spugne di silicone, che vengono modellate direttamente nella ferita del paziente miscelando un elastomero del silicone con un catalizzatore. I vantaggi di questo materiale consistono nel fatto di essere riutilizzabili per più medicazioni, di essere adattabili al progressivo variare delle dimensioni della cavità e di essere facilmente applicabili dallo stesso paziente senza bisogno di laboriose e talvolta dolorose medicazioni.

Il t. escludente ha perso gran parte della sua importanza con l'affinarsi delle tecniche anestesiologiche e chirurgiche e della terapia antibiotica. In questo caso ci si avvale della proprietà che hanno le strisce di garza di provocare, una volta messe a contatto con una superficie cruenta o sierosa, un processo aderenziale che o oblitera una cavità o isola una cisti o una raccolta ascessuale consentendone quindi l'apertura senza rischi di contaminazione.

GIORGIO PASQUINI

TAMPONAMENTO CARDIACO

F. *tamponnement du coeur.* - I. *cardiac tamponade.* - T. *Herztamponade.* - S. *taponamiento cardiaco.*

SOMMARIO

Definizione

Il termine di *tamponamento cardiaco* si riferisce alla raccolta di liquido biologico all'interno del sacco pericardico a una pressione tale da eguagliare la pressione all'interno delle cavità cardiache durante la diastole, interferendo così con la normale dinamica cardiaca.

Etiopatogenesi

La natura della raccolta di liquido biologico varia a seconda della diversa etiopatogenesi del t. c. (tab. I) e può essere sierosa, sieroematica, sierofibrinosa, emorragica, chilosa e colesterolica. Il tempo necessario per la raccolta del fluido all'interno del sacco pericardico può variare da alcuni secondi (per es. in caso di rottura del cuore) a settimane o mesi (per es. in caso di infezioni croniche del pericardio). Il quadro clinico che ne risulta dipende essenzialmente dalla velocità con cui si instaura la raccolta di fluido nella cavità pericardica e costituisce il fattore più importante nel determinare le alterazioni emodinamiche e quindi le manifestazioni cliniche del t. c., condizionando così un quadro acuto o cronico (subacuto). Quan-

Digitized by Google

TAB. I. COMUNI CAUSE DI TAMPONAMENTO CARDIACO

Tamponamento cardiaco acuto

- Pericardite acuta
  - Batterica
  - Tubercolare
  - Uremica
  - Connettiviti
- Emopericardio
  - Rottura della parete libera del ventricolo in seguito a infarto miocardico
  - Rottura di aneurisma aortico nel sacco pericardico
  - Dissezione aortica retrograda nel sacco pericardico
  - Tumori vascolari pericardici
    - Angioma
    - Angiosarcoma
    - Mesotelioma
  - Traumi penetranti e non penetranti della parete toracica
  - Infarto miocardico acuto senza rottura della parete libera
  - Terapia anticoagulante
  - Secondario a chirurgia toracica
- Impianto di metastasi sul pericardio

Tamponamento cardiaco cronico

- Cause infettive
  - Tubercolosi
  - Parassitosi
- Cause non infettive
  - Uremia
  - Neoplasie
  - Mixedema
  - Colesterolo
  - Radiazioni
  - Sindrome postinfartuale di Dressler
  - Sindrome postpericardiotomica
  - Chilopericardio

do il fluido si raccoglie velocemente o si raccoglie in una cavità pericardica non distensibile a causa di precedenti eventi patologici (fibrosi, aderenze, calcificazioni, etc.) interferisce con la dinamica cardiaca e il quadro clinico può evolvere con estrema velocità. Inoltre la distensibilità del sacco pericardico a progressivi aumenti della pressione intrapericardica non è lineare; pertanto, anche se inizialmente cospicue quantità di liquido si possono accumulare senza produrre significativi aumenti di pressione, oltre un certo livello anche piccoli aumenti di fluido possono causare enormi aumenti della pressione intrapericardica sviluppando così assai rapidamente il quadro clinico del t. c. acuto. Siccome l'atrio destro e il ventricolo destro hanno le più basse pressioni diastoliche, essi costituiscono la prima struttura a essere compressa dall'aumentata pressione intrapericardica. Successivamente la pressione venosa, la pressione intrapericardica e la pressione intracardiaca aumentano simultaneamente, sicché in breve tempo si viene a determinare un progressivo aumento della pressione diastolica in entrambi i ventricoli. A questo punto compare un importante segno clinico: il polso paradosso. L'aumento della pressione negativa intratoracica prodotta dall'inspirazione stira le pareti del ventricolo destro (che, essendo le più sottili, risentono maggiormente delle variazioni della pressione intratoracica) aumentandone così il riempimento e la gittata sistolica. Nei casi più gravi il setto interventricolare può sporgere durante l'inspirazione nella cavità ventricolare sinistra, interferendo così ulteriormente nel riempimento e causando una caduta della gittata sistolica ventricolare sinistra, e quindi una riduzione della pressione arteriosa sistemica.

Durante l'espirazione il volume ventricolare si riduce e il sangue, accumulandosi nei polmoni, viene spremuto nelle cavità sinistre aumentandone il riempimento e la gittata sistolica (fig. 1). È importante sottolineare che malgrado il termine di *polso paradosso*, tale fenomeno non è affatto paradosso; piuttosto è un'esagerazione delle normali variazioni emodinamiche che si verificano durante gli atti respiratori.

Quadro clinico

La sintomatologia del t. c. acuto è caratterizzata da ansietà, sudorazione profusa, dispnea, vertigini e sincope. Il quadro clinico può presentarsi, pertanto, come un lieve disturbo emodinamico fino ad un franco e grave shock. Spesso è molto difficile definire con esattezza il momento in cui si realizza il t. c.

La sintomatologia del t. c. cronico è molto spesso assai subdola e può essere confusa anche in fase avanzata con disturbi a carico del tratto gastrointestinale (dimagrimento, alterata digestione), del fegato (epatomegalia, ascite) o dei polmoni (lieve dispnea).

I segni clinici salienti del t. c. acuto sono i seguenti.

1) Aumento della pressione venosa giugulare, che è quasi sempre aumentata e facilmente documentabile all'esame fisico. Solo in caso di severa disidratazione, a causa della riduzione della massa sanguigna circolante, questo importante segno può mancare (1-3% dei casi). A volte è possibile osservare un aumento della pressione venosa durante l'inspirazione (segno di Kussmaul). La rapida discesa dell'onda y del polso venoso giugulare, tipica nella pericardite costrittiva, non è visibile in quanto l'aumento della pressione intrapericardica interferisce con il riempimento delle cavità cardiache durante tutto il ciclo cardiaco.

2) L'aumento della frequenza cardiaca presente in circa l'80-90% dei casi è dovuto al fatto che la portata cardiaca non può essere mantenuta da aumenti del volume di gittata sistolica a causa del ridotto volume telediastolico.

3) Il polso paradosso riconoscibile nel 70-80% dei pazienti con t. c. acuto è definito come una riduzione supe-

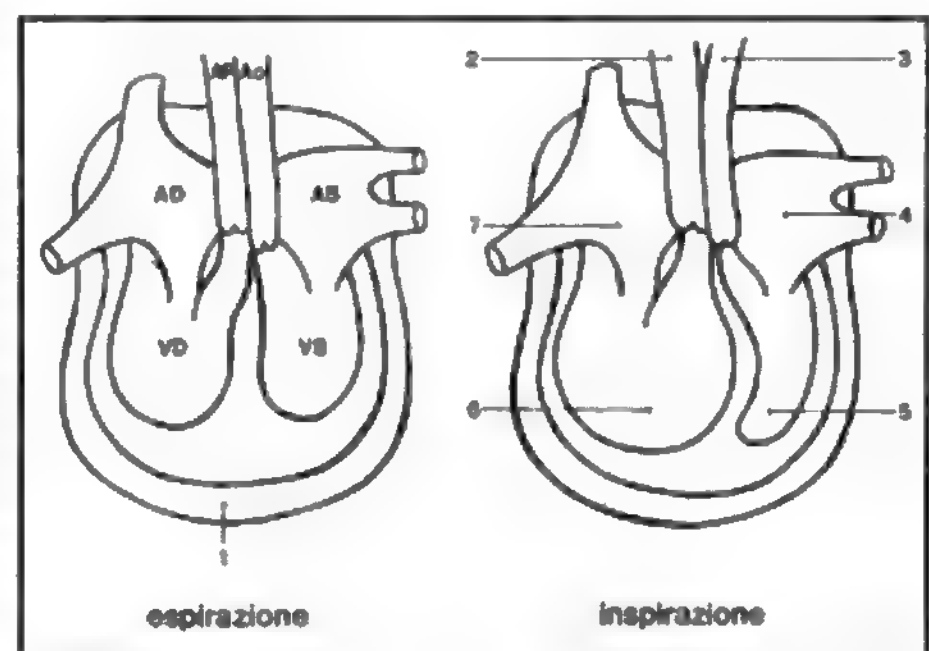



Fig. 1. Meccanismo del polso paradosso: rappresentazione schematica delle modificazioni postulate nella sezione ventricolare e dell'emodinamica risultante dal riempimento competitivo dei ventricoli. Ao) Aorta); AS) atrio sinistro; VS) ventricolo sinistro; AP) arteria polmonare; AD) atrio destro; VD) ventricolo destro; 1) versamento pericardico; 2) incremento di flusso; 3) decremento di flusso e pressione; 4) caduta pressoria; 5) riempimento ridotto; 6) riempimento aumentato; 7) l'incrementato ritorno mantiene la pressione.

Digitized by Google

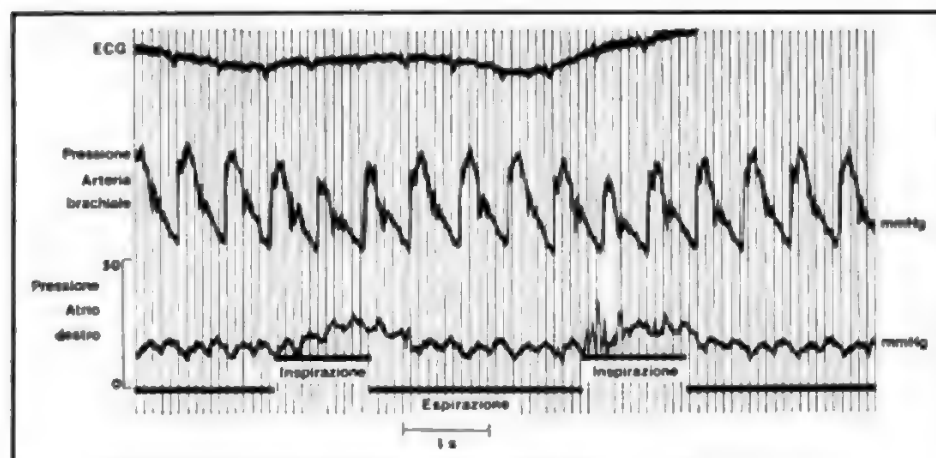



Fig. 2. Pressioni dell'arteria brachiale e dell'atrio destro mostranti il polso paradosso in un paziente con pericardite costrittiva e un incremento pressorio in atrio destro durante l'inspirazione (segno di Kussmaul). Entrambe le pressioni atriali (sistolica e diastolica) aumentano con l'inspirazione.

riore ai 10 mmHg o al 10% della pressione arteriosa sistemica durante l'inspirazione (fig. 2).

Tale importante segno può essere facilmente apprezzato palpando l'arteria femorale o carotide durante l'inspirazione.

A volte, in caso di t. c. grave o associato a grave deidratazione, si rileva la scomparsa totale del polso durante l'inspirazione. In genere, il polso paradosso viene riconosciuto mediante la misurazione della pressione arteriosa brachiale con uno sfigmomanometro.

Il bracciale dovrebbe essere gonfiato almeno 20 mmHg sopra la pressione sistolica e poi sgonfiato lentamente (1-2 mmHg/sec) fino a quando i rumori di Korotkoff appaiano solo durante l'espirazione, segnalandone il livello pressorio. Quindi si continua a sgonfiare il bracciale fino a quando i rumori di Korotkoff siano udibili alla stessa intensità sia durante l'espirazione che durante l'inspirazione, segnalandone il livello pressorio. Le differenze tra questi due livelli pressori rappresentano il grado del polso paradosso.

4) La riduzione della pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg, che è presente nel 40-50% dei casi.

5) Gli sfregamenti pericardici, che, contrariamente all'opinione comune, sono rilevabili in circa la metà dei casi. Gli sfregamenti sono prodotti, a volte, dalla frizione tra il pericardio parietale e la pleura: ciò spiega perché spesso si possono apprezzare gli sfregamenti solo durante l'inspirazione.

6) La riduzione dell'intensità dei toni cardiaci e la scomparsa dell'itto della punta che si osservano nel 10-40% dei casi. In qualche caso è possibile rilevare un'intermittente accentuazione dei toni cardiaci in quanto il cuore, essendo immerso in un cuscinetto acquoso, può trovarsi a tratti più vicino alla parete toracica (*swinging heart*).

I segni più caratteristici del t. c. cronico sono : 1) l'elevazione della pressione venosa giugulare; 2) la tachicardia; 3) l'epatomegalia, spesso associata ad ascite; 4) il polso paradosso.

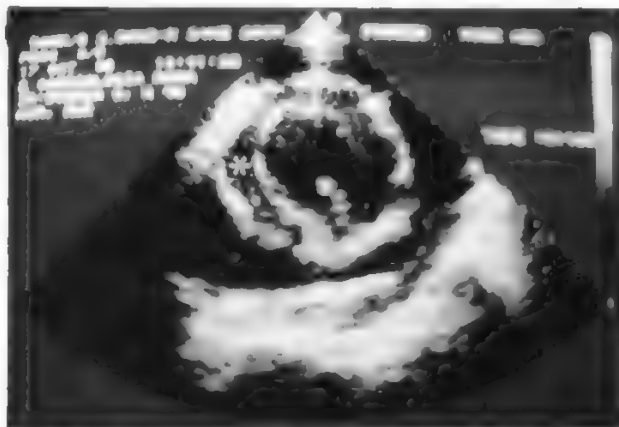



Fig. 4. Visualizzazione ecocardiografica in asse corto della cavità pericardica (*): si nota la presenza di abbondante raccolta di fluido.

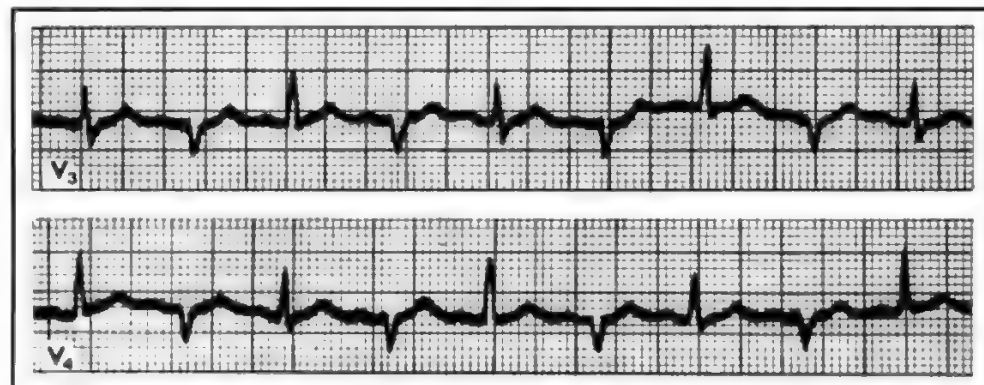
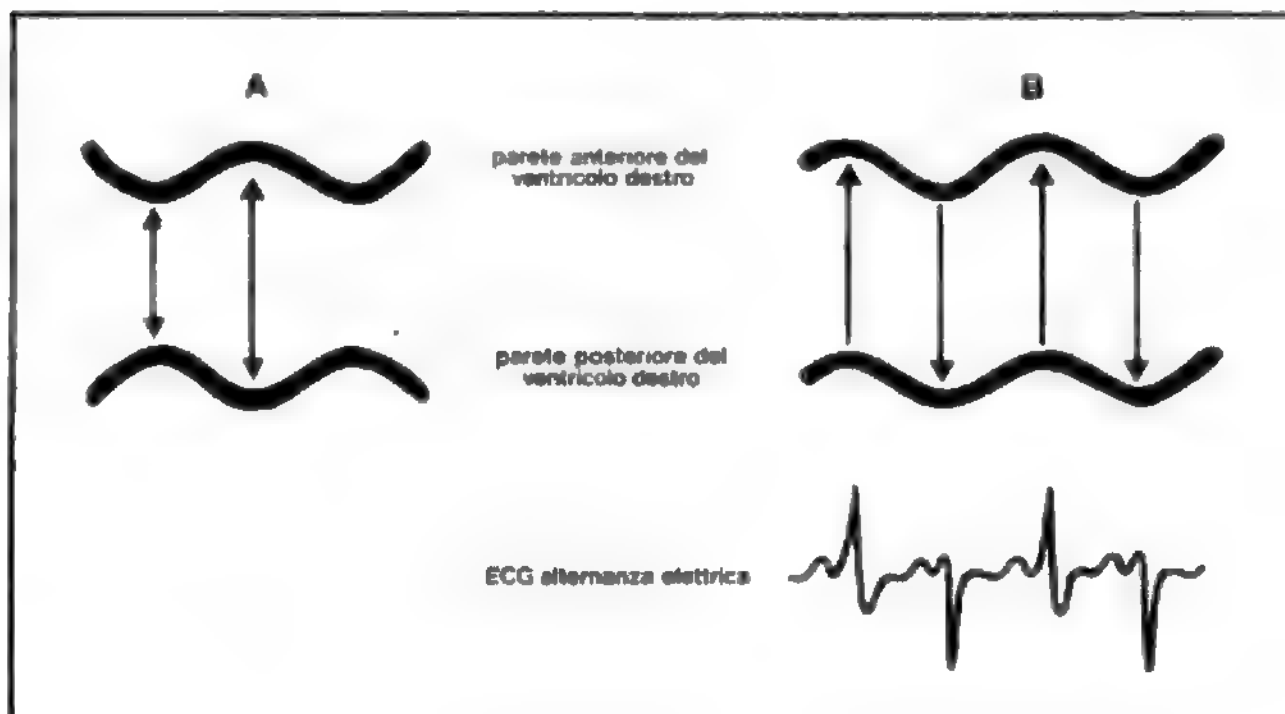



Fig. 3. Alternanza elettrica del complesso QRS nel quale la polarità del complesso QRS si alterna con ogni altro battito. In alcuni casi di versamento pericardico cambia l'ampiezza ma non la polarità del complesso.

Digitized by Google

Fig. 5. Rappresentazione schematica della cinesi parietale ventricolare. *A*) Normale: le due pareti ventricolari si muovono in modo reciproco, avvicinandosi in sistole e allontanandosi in diastole. *B*) Versamento pericardico: le due pareti ventricolari si muovono in modo consensuale. Ogni secondo battito le pareti ventricolari ritornano nella posizione primitiva. L'alternarsi della posizione cardiaca si traduce all'ECG in alternanza elettrica.

Diagnostica strumentale

a) *ECG.* – Non ci sono specifici segni elettrocardiografici, anzi, a volte, l'ECG è del tutto normale. Spesso si può riscontrare una riduzione dei voltaggi e un appiattimento o un'inversione dell'onda T. L'alterazione più tipica, benché non frequente, è l'alternanza elettrica consistente nell'inversione della polarità del complesso QRS a ogni battito cardiaco (più raramente ogni 2 o 3 battiti) (fig. 3). In alcuni casi è possibile osservare solo una riduzione del voltaggio e non un'inversione totale.

b) *Esame radiografico.* – Non esistono segni radiografici specifici di t. c. È possibile riscontrare una *silhouette* cardiaca, sia del tutto normale, sia notevolmente ingrandita, a seconda della quantità di fluido raccolto e della distensibilità del sacco pericardico. Gli aspetti radiografici più frequenti sono: 1) ingrandimento simmetrico dell'ombra cardiaca (se la raccolta di fluido è superiore a 250 ml); 2) campi polmonari chiari; 3) contorni cardiaci lisci a forma triangolare («a fiasca»).

c) *Ecocardiogramma.* – Tale metodica offre i vantaggi di essere facilmente praticabile anche in casi di emergenza e di non essere invasiva. Le informazioni ottenute mediante l'ecocardiografia in caso di t. c. sono le seguenti.

1) La presenza e l'entità della raccolta di liquido nel sacco pericardico (fig. 4).

2) Le dimensioni dei due ventricoli durante le varie fasi del ciclo cardiaco e in relazione agli atti respiratori. In caso di t. c. si osserva un restringimento del tratto di efflusso del ventricolo destro, che in alcuni casi può essere del tutto obliterato durante l'espirazione.

3) La direzione del movimento settale durante l'inspirazione.

Un aspetto ecocardiografico ritenuto assai comune, o addirittura diagnostico, in caso di t. c. è il cosiddetto *swinging heart* (non specifico, tuttavia, di t. c.) (fig. 5).

Il controllo ecocardiografico risulta essere, inoltre, di notevole ausilio nel seguire l'andamento della raccolta di fluido dopo pericardiocentesi.

d) *Cateterismo cardiaco.* – Misurando le pressioni intraventricolari è possibile rilevare che le pressioni diastoliche dei due ventricoli sono uguali. Quando la raccolta di fluido nel sacco pericardico viene eliminata, si osserva una progressiva riduzione della pressione diastolica concomitante a un aumento della pressione arteriosa e alla scomparsa nel polso paradosso. Quando la pressione intrapericardica scende al di sotto della pressione diastolica ventricolare destra, il t. c. è di fatto risolto.

Terapia

Il t. c. acuto costituisce un'emergenza assoluta.

La pericardiocentesi (v.) è indicata, appena la diagnosi sia stata posta, allorquando la pressione arteriosa sistolica si riduca di 30 mmHg o più rispetto ai valori normali. Inoltre, è necessario fornire un adeguato supporto emodinamico mediante l'infusione di liquidi (sangue intero, plasma, colloidi o soluzione fisiologica). Risolto l'episodio acuto potrà essere instaurata un'adeguata terapia etiologica.

Bibliografia

Braunwald E., *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 1984, Saunders, Philadelphia.
Hancock E. W., *Med. Clin. North Am.*, 1979, **63**, 223.
Reddy P. S., *Circulation*, 1978, **58**, 265.
Shabetai R., *Pathophysiology of Constrictive Pericarditis and Cardiac Tamponade*, in Hurst J. W. ed., *The Heart*, 1982, McGraw-Hill, New York.

PIER AGOSTINO GIOFFRÈ E ACHILLE GASPARDONE

TAMPONI

F. *tampons*. - I. *buffers*. - T. *Puffer*. - S. *topes*.

Si dà il nome di *tamponi* o di *soluzioni tampone* a quelle soluzioni, naturali o artificiali, capaci di opporsi, in certi limiti, alle variazioni di pH (v. IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE) causate dall'aggiunta o dalla produzione di acidi e di basi forti (v. ACIDI E BASI).

Le soluzioni tampone sono utilizzate in biologia allo scopo di evitare variazioni del pH provocate dal metabolismo di sezioni di organi, poltiglie, estratti, colture batteriche, nel corso di reazioni enzimatiche, etc. Si usano inoltre per disporre di soluzioni a pH noto da usare come riferimento per la determinazione del pH di liquidi biologici o di soluzioni. In medicina sono usate per stabilizzare il pH di estratti opoterapici o di soluzioni di farmaci da iniettare e per eseguire molte analisi cliniche a pH costante.

Tra i t. più noti e più studiati ci sono quelli del sangue (v.) rappresentati dalle proteine, dai bicarbonati e dai fosfati (v. ACIDO-BASE EQUILIBRIO). Esistono certamente anche sistemi tampone intracellulari ed è probabile che le stesse proteine cellulari partecipino a tale funzione.

Un t. è essenzialmente costituito da una soluzione di acido debole in presenza di un suo sale con una base forte, o da una soluzione di una base debole in presenza di un suo sale con un acido forte, o da una soluzione di due

Digitized by Google

sali di uno stesso acido debole poliprotico. Le soluzioni proteiche costituiscono una soluzione tampone in quanto le proteine, avendo un punto isoelettrico generalmente situato in campo acido, a pH fisiologici si trovano dissociate come acidi deboli in presenza dei loro sali, i proteinati. Il pH di un t. formato da un acido debole e dal suo sale si può ricavare dalla formula di Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK + \log [sale]/[acido]$$

dove pK rappresenta il logaritmo dell'inverso della costante di dissociazione dell'acido (V. ACIDI E BASI), e le concentrazioni del sale e dell'acido sono espresse in molarità. Essendo il valore di K costante in un largo campo di diluizione, è possibile calcolare il pH di una soluzione dalla concentrazione dei componenti del t. e, viceversa, dalla determinazione del pH si può risalire al rapporto dei componenti. Il valore di K varia con la temperatura (l'entità della variazione dipende dalla natura dell'acido) e quindi per uno stesso rapporto sale/acido si avranno valori lievemente diversi di pH al variare della temperatura.

In un t. dobbiamo prendere in considerazione il *campo d'azione* e la sua *forza*. Il campo d'azione rappresenta la zona di pH entro la quale il t. ha capacità tamponante: generalmente questa zona ha un valore di 2 unità di pH centrato attorno al valore di pK ($pH = pK \pm 1$). Ad es., il t. ac. acetico/acetato stabilizza il pH di una soluzione solo in un campo che va da pH 3,7 a pH 5,7, essendo 4,75 il valore del pK dell'ac. acetico. È possibile, utilizzando diversi t. con campo d'azione adeguatamente prescelto, preparare un'unica soluzione avente campo d'azione assai ampio, ad es. da pH 2 a pH 10; questi t. sono detti *universali*. La forza di un t. è rappresentata dalla variazione di pH che si ottiene con l'aggiunta di una quantità unitaria di acido forte o base forte: ha maggior forza quel t. che, a parità di condizione, mostra la minor variazione di pH.

La forza tamponante dipende in primo luogo dalla concentrazione dei componenti del t. (si usano generalmente concentrazioni tra 0,05 e 0,5 *M*), essendo tanto più elevata quanto maggiore è la loro concentrazione. Per uno stesso t. a una stessa concentrazione, la forza maggiore corrisponde al pH in cui il rapporto sale/acido = 1, cioè quando pH = pK, e va man mano diminuendo fino ad annullarsi quando questo rapporto è maggiore di 10 o inferiore a 0,1.

Esistono anche t. costituiti da una sola sostanza che possiede nella stessa molecola sia la componente acida che quella salina e sono perciò chiamati t. *zwitterionici* (ted. *Zwitter* 'ermafrodito'). Le sostanze più comunemente usate per questi t. sono derivati sintetici della glicina (v.) e della taurina (v.). I t. zwitterionici sono frequentemente usati in biologia poiché il loro campo d'azione cade nell'ambito dei pH in cui si svolge la maggior parte delle reazioni biologiche. Essi hanno inoltre valori delle costanti di dissociazione che variano solo minimamente al variare della temperatura e della concentrazione, non attraversano le membrane biologiche (possono essere usati in esperimenti con cellule integre), sono altamente solubili in acqua, non formano facilmente complessi con ioni metallici (spesso essenziali per una reazione biologica), sono chimicamente stabili e sufficientemente inerti.

Nella scelta di un t. occorre avere i seguenti accorgimenti: trovare quel t. i cui componenti non interferiscano con la reazione o con il fenomeno biologico che si intende studiare (inibizione, intossicazione, azione chimica o di catalisi); cercare la concentrazione idonea per avere la massima azione tampone senza alterare l'equilibrio osmotico del sistema; scegliere quel t. che, compatibilmente con le altre sue proprietà, ha il pK dell'acido o della base che lo compone più vicino al pH desiderato; inoltre, occorre accertare, con una misura del pH eseguita prima e dopo il fenomeno in studio, che il t. sia stato effettivamente in grado di mantenere il pH entro i limiti desiderati. Talora è necessario conoscere la forza ionica di un t. (V. ELETTROLISI ED ELETTROLITI): questa può essere calcolata dalla concentrazione dei componenti e dalla loro carica, oppure si può ricorrere a t. di forza ionica già nota.

I t. più frequentemente usati in biologia sono i seguenti:

	campo d'azione in pH a 25 °C
Glicina-HCl	2,2-3,6
Ac. citrico-citrato monosodico	2,1-4,1
Citrato monosodico-citrato bisodico	4,4-6,4
Ac. acetico-acetato di sodio	3,7-5,7
Fosfato monosodico-fosfato bisodico	5,7-8,0
Ac. carbonico-bicarbonato	5,5-7,5
TRIS-HCl	7,1-9,1
Veronal® (barbital)-veronal sodico	7,4-9,1
Ac. borico-borato di sodio	8,2-10,2
Ammoniaca-cloruro di ammonio	8,4-10,4
Glicina-NaOH	9,5-11,2

Variando il rapporto sale/acido di ogni singolo sistema tampone si può ottenere il pH desiderato entro il campo d'azione. Nei testi di tecnica biochimica è possibile trovare diagrammi da cui ricavare direttamente questi rapporti.

Sono di seguito elencati alcuni sistemi tampone zwitterionici. Essi sono indicati con la sigla con cui vengono usualmente identificati; per una classificazione sistematica si rimanda alle voci bibliografiche.

	campo d'azione in pH a 25 °C
MES	5,5-6,7
ADA	6,0-7,2
PIPES	6,1-7,5
HEPES	6,8-7,5
TRICINE	7,4-8,8
TAPS	7,7-9,1
CHES	8,6-10,0
CAPS	9,7-11,1

Bibliografia

Ferguson W. J. *et al.*, *Anal. Biochem.*, 1980, **104**, 300.
Gomori G., *Methods Enzymol.*, 1955, **1**, 138.
Good N. E. *et al.*, *Biochemistry*, 1966, **5**, 467.

BERNARDO PENSA

TANATOLOGIA

F. *thanatologie*. - I. *thanatology*. - T. *Thanatologie*. - S. *tanatología*.

SOMMARIO

Definizione e generalità

La tanatologia è quella parte della medicina, e più in particolare della medicina legale, che studia le modificazioni che si verificano sul cadavere (v.) dal momento della morte dell'organismo fino alla completa disgregazione del cadavere stesso.

A prescindere dalla causa di morte, la t. comprende le

Digitized by Google

osservazioni sull'accertamento della realtà della morte e sulla determinazione dell'epoca in cui il decesso ebbe a verificarsi.

Nell'ambito della t. rientrano anche i cosiddetti fenomeni di vita residua intesi come espressione di vita cellulare ancora presente dopo la cessazione delle più importanti funzioni vitali dell'organismo.

Devono essere attribuiti alla t. almeno tre scopi principali: 1) accertamento della realtà della morte; 2) accertamento dell'epoca della morte; 3) differenziazione tra eventuali lesioni tessutali prodotte in vita e modificazioni postmortali.

Disposizioni legislative

Pur non essendo il cadavere soggetto di diritti, esso è comunque tutelato sia dai disposti del Codice Penale (artt. 410, 411 e 413), che prevedono, rispettivamente, i delitti di vilipendio di cadavere, di distruzione, soppressione o sottrazione di cadavere e uso illegittimo di cadavere, sia dal *Regolamento di polizia mortuaria* nei seguenti articoli (v. anche: CIMITERI E POLIZIA MORTUARIA).

Art. 8. – Nessun cadavere può essere chiuso in cassa, né essere sottoposto ad autopsia, a trattamenti conservativi, a conservazione in celle frigorifere, né essere inumato, tumulato, cremato, prima che siano trascorse 24 h dal momento del decesso, salvo i casi di decapitazione o di maciullamento e salvo quelli nei quali il medico necroscopo avrà accertato la morte anche mediante l'ausilio di apparecchi o strumenti.

Art. 9. – Nei casi di morte improvvisa e in quelli in cui si abbiano dubbi di morte apparente, l'osservazione deve essere protratta fino a 48 h, salvo che il medico necroscopo non accerti la morte nei modi previsti dall'articolo precedente.

Art. 10. – Nei casi in cui la morte sia dovuta a malattia infettiva-diffusiva o il cadavere presenti segni di iniziata putrefazione, o quando altre ragioni speciali lo richiedono, su proposta dell'ufficiale sanitario, il sindaco può ridurre il periodo di osservazione a meno di 24 h.

Art. 11. – Durante il periodo di osservazione il corpo deve essere posto in condizioni tali che non ostacolino eventuali manifestazioni di vita. Nel caso di deceduto per malattia infettiva-diffusiva devono essere adottate speciali misure cautelative prescritte dall'ufficiale sanitario.

Art. 12. – I comuni devono avere nell'ambito del cimitero un locale, distinto dalla camera mortuaria, per ricevere e tenere in osservazione, per il periodo prescritto, le salme di persone:

a) morte in abitazioni inadatte e nelle quali sia pericoloso mantenerle per il prescritto periodo di osservazione;

b) morte in seguito a qualsiasi accidente nella pubblica via o in luogo pubblico;

c) ignote, di cui debba farsi esposizione al pubblico per il riconoscimento.

Il deposito di osservazione e gli obitori possono essere istituiti dal comune anche presso ospedali o altri istituti sanitari, ovvero in particolare edificio ben rispondente allo scopo per ubicazione e requisiti igienici.

Il mantenimento in osservazione di salme di persone cui sono stati somministrati nuclidi radioattivi deve aver luogo in modo che sia evitata la contaminazione ambientale, osservando le prescrizioni disposte caso per caso dall'ufficiale sanitario, in relazione agli elementi risultanti nel certificato di morte di cui all'art. 100 del decreto del Presidente della Repubblica 13 febbraio 1964, n. 185.

Art. 13. – I depositi di osservazione degli obitori devono essere idonei ad assicurare la sorveglianza da parte del custode, anche ai fini del rilevamento di eventuali manifestazioni di vita.

Il cadavere è anche tutelato dalla legge 3 apr. 1957, n. 235, e dalla legge 2 apr. 1968, n. 519, per quanto riguarda le disposizioni relative al prelievo di parti di cadavere a scopo di trapianto terapeutico (v. CADAVERE, *l'accertamento precoce della morte* [III, 468]); MORTE, *morte clinica* [IX, 1978]). Entrambe le suddette disposizioni sono state successivamente modificate dalla legge 2 dic. 1975, n. 644.

Anche l'accertamento della realtà della morte nei soggetti sottoposti a rianimazione per lesioni cerebrali primitive è stato regolamentato dal D. M. 9 genn. 1970, con il quale il Ministro della Sanità ha stabilito le necessarie modifiche.

Fenomeni di vita residua

Il momento della morte, che coincide con l'arresto irreversibile delle più importanti funzioni dell'organismo (S.N.C., attività respiratoria spontanea e cardiocircolatoria), è seguito da fenomeni di vita biologica residua intesa come l'insieme di quelle manifestazioni vitali che persistono a livello di alcuni organi e tessuti del cadavere in rapporto all'attività biochimica delle relative cellule e che si estrinsecano in modificazioni sia sistemiche (come la rigidità cadaverica), sia segmentali (come la motilità di alcuni epiteli ciliati, la crescita dei peli, etc.).

Fenomeni cadaverici e accertamento della cronologia della morte

I fenomeni tanatologici assumono particolare importanza qualora si debba localizzare il momento della morte sulla base dell'osservazione del cadavere dopo il rinvenimento del medesimo.

Da un punto di vista più strettamente medicolegale deve essere innanzitutto precisato che il momento della morte, la cui grande importanza spesso ricorre in taluni casi di patologia forense, può essere fissato solamente entro certi limiti di probabilità e pertanto l'espressione «determinazione del momento della morte» dovrebbe essere più giustamente sostituita con quella «stima del momento della morte».

I fenomeni tanatologici possono essere così suddivisi:

1) *Segni immediati* (arresto della funzionalità del S.N.C.; arresto del respiro; arresto dell'attività cardiocircolatoria; perdita della coscienza; atonia muscolare; etc.).

2) *Segni consecutivi*: rilevabili quando ancora sono presenti segni di vita residua (raffreddamento, rigidità cadaverica, ipostasi).

3) *Segni trasformativi*: derivanti dall'azione esercitata sul cadavere sia da fattori intrinseci (enzimi) sia da fattori estrinseci (putrefattivi) che ne provocano la progressiva degradazione.

Una valutazione per quanto possibile esatta del momento della morte potrà fornire risultati abbastanza attendibili quando sarà effettuata non oltre le 72 h dal decesso. Deve essere presa in considerazione la classica triade costituita da: 1) raffreddamento; 2) ipostasi; 3) rigidità cadaverica.

Il *raffreddamento postmortale*, dovuto alla perdita di calore del cadavere, è stato oggetto di importanti ricerche da parte di numerosi AA. per la valutazione dell'ora della morte, ma la stima dell'ora della morte sulla base della semplice misurazione della temperatura rettale del cadavere non offre sufficienti elementi di certezza. Devono essere comunque eseguite numerose misurazioni orarie della temperatura rettale annotando anche la temperatura dell'ambiente e tenendo anche conto degli indumenti indossati dal cadavere, del sesso, dell'età, della complessione corporea del medesimo e della causa stessa della morte.

La temperatura rettale del cadavere, che al momento della morte è di solito di 37° C (fatta eccezione per le

morti avvenute in stato febbrile o in fase di ipotermia), si abbassa continuamente fino al completo raffreddamento e cioè fino al raggiungimento della temperatura dell'ambiente in un tempo variabile, nei climi temperati, tra le 11 e le 30 h.

Nelle prime 4 h dopo il decesso la temperatura si abbassa di circa 0,5 °C l'ora mentre nelle successive 6-9 h l'abbassamento della temperatura è di circa 1 °C l'ora. Dopo tale periodo il decremento termico del cadavere avviene dapprima in misura di poco inferiore a 1 °C l'ora, poi di 0,5 °C l'ora per arrivare a 1/4 di grado l'ora fino a quando la temperatura del cadavere eguaglia quella ambiente.

Tali valori sono, però, soltanto teorici, in quanto i medesimi potrebbero essere modificati dai già ricordati fattori intrinseci ed estrinseci al cadavere. Pertanto una stima dell'ora della morte basata solamente sul rilievo della temperatura cadaverica non risulterebbe adeguata.

Ma le misurazioni ripetute della temperatura del cadavere costituiscono un prezioso elemento valutativo quando vengano considerate assieme agli altri fenomeni tanatologici.

Le *ipostasi* costituiscono un fenomeno conseguente all'arresto cardiocircolatorio in quanto, al momento dell'arresto cardiaco irreversibile, il sangue contenuto nei vasi, non più soggetto all'azione propulsiva esercitata dal cuore, si sposta verso le zone declivi del corpo a causa della forza di gravità.

La formazione delle macchie ipostatiche ha inizio dopo 2 h circa dal decesso con una colorazione rosso-porpora della pelle: esse raggiungono il massimo stato di intensità cromatica dopo circa 8-12 h dalla morte. L'istaurarsi più o meno rapido delle ipostasi dipende dal grado di fluidità del sangue in rapporto alle condizioni fisiche del soggetto prima del decesso e in rapporto anche alla causa stessa della morte. Nelle morti di tipo asfittico e nelle morti improvvise si ha una precoce formazione delle macchie ipostatiche, mentre esse saranno scarse e di tardiva formazione nelle morti che seguono lunghi periodi di agonia e, ovviamente, in quelle conseguenti a gravi emorragie.

Per quanto riguarda la cronologia della morte sulla base dello stato delle ipostasi, queste debbono essere distinte in 3 fasi.

Nella fase della migrabilità (10-12 h dal decesso) le macchie ipostatiche possono scomparire cambiando la posizione del cadavere.

Nella fase di fissità relativa (48-72 h dal decesso) le ipostasi potranno attenuarsi mediante la pressione o il massaggio effettuati localmente: se al cadavere verrà fatta assumere una diversa posizione si potranno formare nuove ipostasi delle zone declivi senza la scomparsa di quelle precedentemente formatesi.

Dopo 48-72 h dalla morte, a seguito dell'emolisi dovuta ai fenomeni putrefattivi, il pigmento emoglobinico si fisserà sulle aree interessate dalle macchie ipostatiche e pertanto le ipostasi si troveranno nella loro fase di fissità assoluta non essendo, quindi, modificabili da qualsivoglia manovra.

Le descritte fasi delle ipostasi hanno un valore cronologico solamente indicativo e vanno prese in considerazione assieme agli altri fenomeni tanatologici per la stima del momento del decesso.

La *rigidità cadaverica* ha inizio dopo circa 2 h dalla morte e raggiunge la sua completa estensione in circa 10-12 h: l'intensità massima si avrà tra le 35 e le 50 h.

Dopo il raggiungimento della massima intensità, la rigidità cadaverica comincia a diminuire fino alla sua scomparsa, seguendo lo stesso ordine con cui si era manifestata, e cioè dai muscoli della mandibola, a quelli del collo, degli arti superiori, del tronco e degli arti inferiori. La completa risoluzione della rigidità cadaverica avviene, di solito, dopo la 72ª ora.

Sulla formazione della rigidità cadaverica incidono diversi fattori, fra i quali lo sviluppo della muscolatura, l'età, la causa della morte e la temperatura dell'ambiente in cui si trova il cadavere.

Deve essere ricordata la possibilità di risoluzione meccanica della rigidità cadaverica, soprattutto a livello delle grandi articolazioni: se la risoluzione meccanica della rigidità avviene dopo 7-12 h dal decesso essa si riforma di nuovo; se viene effettuata una risoluzione meccanica della rigidità dopo tale periodo essa rimarrà risolta in modo permanente.

La *putrefazione* è dovuta alla distruzione dell'organismo deceduto in rapporto all'azione di diversi fattori: enzimi, germi aerobi e anaerobi.

Il 1° periodo della putrefazione, detto periodo *colorativo*, è il più importante per la determinazione dell'epoca della morte: esso ha inizio dopo 16-24 h dal decesso, con conseguente colorazione verdastra che prende inizio dalla fossa iliaca destra.

Anche la putrefazione deve essere valutata tenendo conto dei fattori intrinseci ed estrinseci al cadavere: tra questi ultimi va segnalata la temperatura dell'ambiente ove il cadavere è stato rinvenuto.

Al periodo colorativo fanno seguito il periodo *gassoso* (4-15 giorni dalla morte), quello *colliquativo* (3-4 mesi dalla morte), lo *stadio di scheletrizzazione*, più o meno completa (18-36 mesi dalla morte). La cronologia di tali periodi è però influenzata dalle condizioni ambientali, dal tipo di inumazione, dall'eventuale azione esercitata sul cadavere dalla micro- e dalla macrofauna, etc.

Solo in particolari condizioni possono verificarsi altri possibili fenomeni tanatologici come la macerazione, la mummificazione e la saponificazione.

Macerazione. – La macerazione riveste una particolare importanza nella determinazione dell'epoca della morte del feto in cavità uterina, quando esso, dopo la morte, permanga nel liquido amniotico. Dopo circa 3 giorni la cute del feto morto assume un colorito rossastro soprattutto al viso e al collo. Al sesto giorno esso presenta una consistenza flaccida, come pure i suoi visceri (specie encefalo, polmoni e fegato). Dopo il 12° giorno il feto è nerastro, la cute sfaldata e i visceri parzialmente colliquati. Dopo il 20° giorno di permanenza del feto morto nel liquido amniotico si ha la disgregazione dei tessuti molli (v. anche: MACERAZIONE, IX, 12).

Mummificazione. – Quando i liquidi del cadavere vengono assorbiti dall'ambiente in cui esso è inumato si può verificare la mummificazione a seguito di un rapido essiccamento dei tessuti: tale processo è favorito da ambienti caldi e asciutti in presenza di ventilazione ove siano anche presenti delle muffe disidratanti. La totale mummificazione avviene, di solito, dopo 6-12 mesi (v. anche: IMBALSAMAZIONE, VII, 1333).

Saponificazione. – Si verifica quando il cadavere è sommerso o sepolto in terreno particolarmente umido. In tali condizioni gli acidi grassi presenti nella cute, combinandosi con le sostanze alcaline dell'ambiente, si trasformano in saponi. Per tale motivo la cute del cadavere saponificato è di colore bianco e untuosa al tatto; essa protegge, perciò, i tessuti sottostanti dai processi putrefattivi. Se il cadavere permane in ambienti favorevoli a tale processo trasformativo, la saponificazione inizia dopo circa 2 mesi dalla morte per completarsi dopo circa 6 mesi (v. anche: SAPONIFICAZIONE, XIII, 2024).

Dig

Stima del momento del decesso. – La stima del momento del decesso può assumere particolare importanza nei casi di interesse medicoforense.

Oltre al rilievo dei già ricordati fenomeni consecutivi alla morte (raffreddamento, rigidità cadaverica e ipostasi) possono essere effettuati particolari esami di laboratorio: tra essi ricordiamo la determinazione delle variazioni della concentrazione di alcuni elettroliti e di composti organici nell'umor vitreo nelle ore successive all'*obitus*, l'analisi elettronica bidimensionale delle sezioni diafisarie e della dentina.

Per l'applicazione dell'entomologia alla medicina forense si rinvia al capitolo relativo (v. sotto).

Nomenclatura nosologica internazionale delle cause di morte

In questa sede viene riportata la classificazione «ridotta» ISTAT, che è ricavata da quella analitica internazionale, raggruppando le varie voci di questa secondo classi stabilite, tenendo specialmente conto delle caratteristiche della morbilità e mortalità in Italia (tab. I).

Importanza degli insetti in tanatologia

Per determinare l'epoca della morte mediante l'applicazione dell'entomologia in medicina legale si possono seguire 2 metodi: il primo è basato sulla natura della fauna

TAB. I. NOMENCLATURA NOSOLOGICA INTERNAZIONALE DELLE CAUSE DI MORTE

1. **Malattie infettive e parassitarie**
   - Tbc dell'apparato respiratorio
   - Altre forme tubercolari
   - Altre malattie infettive e parassitarie:
     - sifilide e sue conseguenze; febbre tifoide e paratifoide; difterite; pertosse; tetano; poliomielite anteriore acuta e suoi postumi; morbillo; rimanenti malattie infettive e parassitarie

2. **Tumori**
   - Tumore maligno dello stomaco
   - Tumore maligno dell'intestino
   - Tumore maligno del fegato e delle vie biliari
   - Tumore maligno della trachea, dei bronchi e del polmone
   - Tumore maligno della mammella e degli organi genitali della donna:
     - tumore maligno della mammella; tumore maligno dell'utero; tumore maligno degli altri organi genitali della donna
   - Altri tumori maligni: tumore maligno della cavità buccale e della faringe; tumore maligno degli altri organi dell'apparato digerente; tumore maligno degli altri organi dell'apparato respiratorio; tumore maligno della prostata; tumore maligno degli organi urinari; altre localizzazioni di tumori maligni; leucemie e aleucemie; altri tumori dei tessuti linfatico ed emopoietico
   - Tumori benigni e di natura non specificata

3. **Malattie mentali, del sistema nervoso e degli organi dei sensi**
   - Turbe mentali, della personalità e psiconevrosi: psicosi; psiconevrosi; turbe del carattere, del comportamento e dell'intelligenza
   - Lesioni vascolari del S.N.C.: emorragia cerebrale; embolia e trombosi cerebrale; altre lesioni vascolari del S.N.C.
   - Altre malattie del sistema nervoso e degli organi dei sensi: malattie infiammatorie del S.N.C.; epilessia; altre malattie del S.N.C.; malattie del sistema nervoso periferico; malattie dell'occhio; malattie dell'orecchio e dell'apofisi mastoidea

4. **Malattie del sistema circolatorio**
   - Reumatismo articolare e cardiopatie reumatiche: reumatismo articolare acuto; cardiopatie reumatiche croniche
   - Arteriosclerosi del cuore e malattie delle coronarie
   - Endocardite cronica non reumatica
   - Degenerazioni del miocardio: degenerazione arteriosclerotica del miocardio; altre degenerazioni del miocardio
   - Ipertensione: ipertensione con malattie di cuore; ipertensione senza malattie di cuore
   - Altre malattie del sistema circolatorio: altre malattie del cuore; arteriosclerosi generalizzata; rimanenti malattie del sistema circolatorio

5. **Malattie dell'apparato respiratorio**
   - Affezioni broncopolmonari: polmonite; broncopolmonite, bronchite
   - Altre malattie dell'apparato respiratorio

6. **Malattie dell'apparato digerente**
   - Ulcera gastrica, duodenale e digiunale
   - Appendicite
   - Occlusione intestinale ed ernie: ernia addominale; occlusione intestinale
   - Malattie del fegato e delle vie biliari: cirrosi del fegato; litiasi biliare e colecistite; altre malattie del fegato e delle vie biliari
   - Altre malattie dell'apparato digerente: gastroenterite e colite non ulcerosa dal 29° giorno al 3° anno; gastroenteriti e coliti dal 3° anno in poi; rimanenti malattie dell'apparato digerente

7. **Altre forme morbose**
   - Malattie allergiche, delle ghiandole endocrine, del metabolismo e della nutrizione: malattie allergiche; malattie della ghiandola tiroide; diabete; malattie delle altre ghiandole endocrine; avitaminosi e altre malattie del metabolismo
   - Malattie del sangue e degli organi ematopoietici: anemia; altre malattie del sangue e degli organi ematopoietici
   - Malattie dell'apparato urinario: nefrite e nefrosi; calcoli dell'apparato urinario; altre malattie dell'apparato urinario
   - Malattie degli organi genitali: iperplasia e ipertrofia della prostata; altre malattie degli organi genitali dell'uomo; malattie della mammella e degli organi genitali della donna
   - Malattie della maternità: complicazioni della gravidanza; aborto; complicazioni del parto e del puerperio
   - Malattie della pelle e del tessuto cellulare
   - Malattie delle ossa e degli organi della locomozione: artrite e reumatismo, escluso il reumatismo articolare acuto; osteomielite e periostite; altre malattie delle ossa e degli organi della locomozione
   - Malformazioni congenite: malformazioni congenite del sistema circolatorio; altre malformazioni congenite
   - Alcune malattie particolari della prima infanzia: traumatismi ostetrici, asfissia e atelettasia; infezione dei neonati; disturbi della nutrizione; immaturità; altre malattie particolari della prima infanzia

8. **Senilità e cause mal definite**
   - Senilità senza menzione di psicosi
   - Cause mal definite e sconosciute

9. **Accidenti e altre cause violente**
   - Accidenti del traffico: accidente causato a pedone da un automezzo; altri accidenti causati da un automezzo; accidenti causati da altri mezzi di trasporto
   - Altri accidenti, suicidi e omicidi: altri accidenti; suicidio e tentato suicidio; omicidio e tentato omicidio

Digitized by Google

TAB. II. INSETTI PRESENTI SUL CADAVERE

Primo periodo (corpo ancora fresco):
Diptera (mosca): *Calliphoridae* (per lo più *Calliphora* spp., ma anche *Lucilia, Phormia* e *Cynomya*); *Sarcophagidae* (*Sarcophaga* spp.); *Muscidae*.

Secondo periodo (dopo qualche giorno; sviluppo dell'odore):
Diptera; Calliphoridae (la dominante è la *Lucilia*); *Sarcophagidae* (più frequente del primo periodo); *Muscidae*.

Terzo periodo (da 3 a 6 mesi; grasso rancido):
Diptera: Sphaeroceridae.
Coleoptera (scarafaggi): *Dermestes* spp.
Lepidoptera (tarme): *Aglossa* spp.

Quarto periodo (produzione caseosa dopo la fermentazione butirrica; a circa 1 anno):
Diptera. Pyophilidae; Drosophilidae; Sepsidae; Sphaeroceridae; Eristalis spp. (*Sirphidae*); *Terichomiza fusca* (*Ephydridae*).
Coleoptera: Corynetes spp.

Quinto periodo (fermentazione ammoniacale):
Diptera: Sphaeroceridae; Ophyra spp. (*Muscidae*); *Phoridae: Tyreophoridae*.
Coleoptera: Necrophorus spp.; *Silpha* spp.; *Hister* spp. *Saprinus* spp.

Sesto periodo (disseccamento):
Diptera: Sphaeroceridae; Phoridae.
Acari

Settimo periodo (completo disseccamento):
Coleoptera: Dermestidae
Lepidoptera; Tineidae

Ottavo periodo (resti dopo oltre 3 anni):
Coleoptera: Ptinidae; Tenebrionidae

costituita dagli insetti presenti sul cadavere, in quanto alcune specie di insetti sono associate a particolari stadi della decomposizione del cadavere.

Si deve però tenere conto di molti fattori, quali la stagione, l'altitudine, la latitudine, nonché la possibilità di cambiamento dei caratteri della fauna sarcosaprofagica in rapporto al cambiamento del paesaggio per la costruzione di grandi opere, deforestazioni, riforestazioni, etc. Pertanto lo studio in questione potrà essere effettuato solamente sulla base della profonda conoscenza degli insetti facenti parte della fauna locale.

Il secondo metodo, molto più usato, è basato sulla conoscenza del ciclo vitale degli insetti presenti sul cadavere e sulla moltiplicazione dei medesimi. Più precisamente si studieranno le larve di tali insetti, l'età delle medesime e il periodo di tempo necessario per completare lo sviluppo di esse.

Una guida allo studio degli insetti presenti sul cadavere, durante i mesi più caldi, è rappresentata dalla tabella proposta dal Megnin e modificata sulla base delle successive scoperte (tab. II).

Sulla base delle variabili precedentemente ricordate si dovrà tenere presente, nell'applicazione del metodo entomologico per la stima dell'epoca della morte, la sussistenza di tutti gli altri fattori intrinseci ed estrinseci al cadavere e in particolar modo lo stadio dei fenomeni tanatologici.

In queste fattispecie solamente un'osservazione globale di tutti i fattori prima descritti potrà rivelarsi di concreta utilità nella stima dell'epoca del decesso.

Bibliografia

Erzinclioglu Y. Z., *Med. Sci. Law*, 1983, **23**, 1.
Garnier M. *et al.*, *J. Méd. Légale-Droit Méd.*, 1985, **28**, 4.
Gerin C., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1977, Schirru, Roma.
Leclerq M., *Rev. Int. Police Criminelle*, 1980, **35**, 4.
Leclerq M., Tinant-Dubois J., *Bull. Méd. Légale Toxicol. Méd.*, 1973, **16**, 4.
Umani Ronchi G., Marchiori A., Fumasoni R., *Zacchia*, 1983, **55**, 4.
Van de Oever H., *Med. Sci. Law*, 1976, **16**, 4.

GIULIO SACCHETTI

TANGIER, MALATTIA DI

Rara malattia a carattere autosomico recessivo, caratterizzata da un accumulo di esteri del colesterolo nelle cellule del S.R.E., e dalla pressoché completa assenza in circolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL).

Descritta per la prima volta da Fredrickson, la sua denominazione deriva dall'isola di Tangier, presso le coste della Virginia, da cui proveniva il primo paziente. A tutt'oggi sono stati descritti 50 casi di questa malattia.

La diagnosi può essere sospettata quando vengono osservati livelli plasmatici estremamente ridotti di colesterolo-HDL (< 5 mg/dl) e l'assenza all'elettroforesi della banda delle alfalipoproteine.

I soggetti portatori della malattia allo stato eterozigote sono asintomatici, sebbene i loro livelli di HDL e di apoproteina A-I siano ridotti del 50% rispetto alla norma.

Nella forma omozigote, le concentrazioni plasmatiche delle apo A-I e A-II sono estremamente ridotte (rispettivamente all'1 e al 5% della norma), e non sono osservabili nel plasma HDL di struttura e composizione normali. Infatti, dopo separazione all'ultracentrifuga della frazione lipoproteica di densità compresa tra 1063 e 1210 g/ml, è stato possibile osservare al microscopio elettronico che essa non è costituita da tipiche HDL, ma da materiale lipoproteico estremamente eterogeneo. Sono stati infatti descritti differenti tipi di particelle: alcune di diametro molto piccolo (55-75 Å) e altre più grandi, di forma irregolare, apparentemente costituite da materiale amorfo.

È stato dimostrato che, mentre le prime sono costituite quasi esclusivamente da apo A-II, e hanno una mobilità elettroforetica simile alle HDL normali, le altre contengono colesterolo, trigliceridi e apo B, e sono da considerare come particelle derivanti da un incompleto catabolismo dei chilomicroni.

Nei pazienti affetti da malattia di Tangier si possono inoltre osservare livelli ridotti di colesterolemia totale (< 100 mg/dl) e, in qualche caso, anche una lieve ipertrigliceridemia. Il livello dei fosfolipidi sierici è generalmente ridotto del 30-50%. Le VLDL di questi pazienti sono povere in apo C, e anche le LDL risultano alterate nella loro composizione essendo più ricche in trigliceridi e più povere in esteri del colesterolo.

Altre manifestazioni cliniche tipiche della m. di T. sono rappresentate dall'ipertrofia e dalla colorazione giallastra delle tonsille e delle adenoidi. Anche le mucose faringea e del retto possono mostrare una colorazione giallastra. In alcuni pazienti sono stati descritti segni clinici di neuropatia periferica, prevalentemente a carattere motorio, con ptosi palpebrale, iporeflessia e atrofia muscolare, e turbe della sensibilità dolorifica con parestesie diffuse. La presenza di splenomegalia e di una lieve trombocitopenia è di frequente riscontro; più rare sono l'epatomegalia e la linfoadenopatia. Nei pazienti più anziani può essere anche presente una lieve infiltrazione corneale.

Digitized by Google

Dal punto di vista anatomopatologico, la m. di T. è caratterizzata da un accumulo di esteri del colesterolo in numerosi organi e tessuti: tonsille, linfonodi, mucosa intestinale e rettale, cute, cornea e midollo osseo. L'indagine istologica ha dimostrato che tali accumuli si rilevano soprattutto a carico delle cellule istiocitarie, delle cellule di Schwann e delle fibrocellule muscolari, e che morfologicamente appaiono come gocciole lipidiche citoplasmatiche sudanofile prive di membrana di rivestimento.

Il difetto biochimico che è alla base della m. di T. non è stato ancora chiaramente definito. Molto probabilmente è da ricercare in una alterazione metabolica e strutturale dell'apo A-I. Alcuni studi di cinetica hanno infatti dimostrato una ridotta sintesi e un accelerato catabolismo di questa apoproteina. A tutt'oggi, però, non è stato possibile mettere in evidenza alcun difetto strutturale dell'apo A-I nella m. di T. Più recentemente è stato ipotizzato che questa malattia possa essere dovuta a un difetto nel sistema enzimatico responsabile della conversione della prepro-apo A-I in apo A-I matura.

Il decorso della m. di T. è estremamente variabile e la diagnosi può essere posta a qualsiasi età. La prognosi è comunque benigna, sebbene in alcuni di questi pazienti siano stati osservati segni di aterosclerosi precoce.

Per la m. di T. non esiste un trattamento specifico ma, poiché possono essere presenti elevati livelli di trigliceridemia, è consigliabile una dieta ipolipidica.

Bibliografia

Schaefer E. J., *Arteriosclerosis*, 1984, **4**, 303.
Schaefer E. J., Levy R. I., *N. Engl. J. Med.*, 1985, **312**, 1300.
Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basic of Inherited Disease*, 1982, 5 ed., McGraw-Hill, New York.

GIORGIO RICCI E MARCELLO ARCA

TANNICHE SOSTANZE

F. *substances tanniques*. - I. *tannic substances*. - T. *Gerbstoffe*. - S. *substancias tanicas*.

Sono sostanze di origine vegetale, molto diffuse sia in formazioni normali, quali cortecce, foglie, fiori e frutti, sia in formazioni patologiche, quali le noci di galla.

Le sostanze tanniche, chimicamente sono composti polifenolici che possono dividersi in: *a*) *tannini idrolizzabili* o *pirogallici*; hanno carattere glicosidico o di esteri e sono idrolizzabili ad ac. gallico o ad altri ossiacidi similari (ac. digallico, ac. ellagico, ac. clorogenico, ac. caffeico, etc.) e in glicidi o alcoli vari. A questo gruppo appartengono i tannini della noce di galla, del tè, dell'*hamamelis*, del rabarbaro, etc.; il rappresentante più caratteristico è l'ac. tannico o *tannino*; *b*) *tannini condensati* o *catechici*; hanno carattere di complessi prodotti di condensazione della catechina o catecolo (privo di azione tannante, ma che l'acquisisce dopo polimerizzazione). Per distillazione secca producono catechina e si distinguono in floroglicinici e non floroglicinici, secondo che la fusione alcalina dia luogo o meno a floroglicina. I tannini catechici non floroglicinici più notevoli sono l'ac. caffetanico e l'ac. chinotannico. Tannini catechici floroglicinici sono quelli dell'ippocastano, della ratania, della tormentilla.

Il termine di *ac. tannico* è riservato, in genere, al tannino officinale, o ac. gallotannico o gallotannino, che si ottiene dalle galle di piante diverse, ma specialmente dalle galle dei giovani della *Quercus infectoria* Olivier e di altre specie di *Quercus* (famiglia Fagacee), sui quali le galle si formano per la puntura delle femmine di imenotteri della famiglia dei Cinipidi.

L'ac. tannico, o tannino, è un polimero costituito da varie molecole di ac. gallico (derivato dal pirogallolo), di ac. digallico (costituito da ac. gallico esterificato con un'altra molecola di ac. gallico) e a volte di ac. clorogenico (ac. caffeico esterificato con ac. chinico), legati a glicidi sotto forma glicosidica. A seconda del numero dei componenti che prendono parte alla molecola e dei legami che tra di loro si stabiliscono, si hanno diversi tipi di ac. tannico, che prendono nomi differenti dal vegetale di origine (ac. gallotannico, caffetannico, chinotannico, amamelitannico, etc.).

I vari ac. tannici forniti dai vegetali non sono equivalenti per quanto riguarda l'azione astringente, dato che la loro azione precipitante sulle proteine (come pure sugli alcaloidi e sui metalli) è molto differente e gli eventuali tannati che ne derivano sono più o meno solubili. Per questa ragione è officinale l'ac. gallotannico che è tra i più attivi in senso astringente. La catechina esiste sotto diverse forme isomere; anch'essa, come l'ac. tannico, ha azione astringente, ma molto meno intensa, per cui non è usata in terapia.

Di un certo interesse sono anche i derivati semisintetici dell'ac. tannico (gelotannina o tannato di gelatina e tannato di albumina o tannalbina) e le droghe contenenti tannini (si ricorda che l'accezione originaria — tutt'ora in uso in farmacologia — di *droga* è «qualsiasi corpo o sostanza minerale, vegetale o animale, sia essa organizzata o meno, che contenga un principio biologicamente attivo cioè fornito di attività farmacologica»). Tra queste ultime sono da ricordare: la ratania, il catecù, la corteccia di quercia, l'amamelide, le noci di galla, il campeggio e altre di minore importanza.

L'ac. tannico, in soluzione neutra o acida, ha la proprietà di precipitare le proteine, la gelatina, il collageno, come pure la maggior parte degli alcaloidi e i metalli pesanti. È noto il suo impiego nella concia delle pelli che, per la sua azione, diventano imputrescibili, solide, stabili, flessibili, resistenti. Data la sua proprietà di formare tannati insolubili con gli alcaloidi e i metalli pesanti, è stato usato come antidoto esterno per somministrazione gastrica negli avvelenamenti. È indicato però soltanto come coadiuvante non essendo la sua azione sicura. L'azione precipitante è aumentata dall'aggiunta di acetato o di bicarbonato di sodio e diminuita dall'alcol e dagli acidi, poiché i precipitati sono solubili in questi solventi. L'azione astringente è dovuta alla proprietà di precipitare e trasformare le proteine delle cellule e dei secreti cellulari formando composti più o meno stabili, insolubili nei mezzi neutri o debolmente acidi. Tali composti costituiscono una barriera all'ulteriore passaggio dello stesso astringente o di qualsiasi altra sostanza. Perciò l'azione delle sostanze tanniche si esplica soltanto sulle superfici cutanee e mucose con cui vengono a contatto, dando luogo alla formazione di una cuticola protettiva verso gli agenti chimici, batterici, meccanici, etc.: insomma verso tutti gli stimoli irritanti. Ne consegue una diminuzione della secrezione delle ghiandole superficiali, per cui si produce una disimbibizione dei tessuti, tanto più intensa, quanto più i tessuti sono imbibiti, come appunto avviene nei processi infiammatori. L'azione dell'ac. tannico sulle proteine si esplica a pH compresi tra 1 e 8,3, con *optimum* a pH 3-5.

Nel tubo digerente, l'ac. tannico limita la sua attività astringente locale alla cavità orale, allo stomaco e al primo tratto dell'intestino tenue. Nelle porzioni inferiori dell'intestino, l'ac. tannico è idrolizzato ad ac. gallico, privo di proprietà astringenti. Per questa ragione, come astringenti intestinali sono usati alcuni derivati tannici e varie droghe contenenti tannini.

In casi di ustioni l'ac. tannico porta a coagulazione e devitalizzazione della parte, che assume l'aspetto di una escara bruna e crostosa, con arresto e diminuzione dell'essudazione (riducendo la conseguente possibilità di

shock ipovolemico), con attenuazione del dolore, con protezione verso l'invasione batterica (infezione secondaria), con ostacolo del riassorbimento di prodotti tossici liberati dai tessuti ustionati e con facilitata guarigione (cicatrici, di solito non retraenti). Più di rado, l'ac. tannico è impiegato come emostatico nelle piccole emorragie cutanee e mucose, e come antisettico (al 5% è inattivo, mentre al 10% uccide in 24 h le colture batteriche) in forme eczematose, impetiginoidi e in caso di ulcere secernenti. L'ac. tannico è stato anche somministrato in associazione con il solfato di bario per migliorare la qualità delle immagini radiografiche del colon.

Dopo l'assorbimento sembra che venga depolimerizzato in ac. gallico (si ritrova pure l'ac. pirogallico) e come tale escreto con le urine. Dato *per os*, la più gran parte è allontanata sotto forma di tannati insolubili con le feci, mentre per l'1% è eliminato con le urine sotto forma di ac. gallico.

L'ac. tannico, rispetto ad altri astringenti, ha il grande pregio di avere una minore lesività tessutale e di essere provvisto di una moderata tossicità generale. Tuttavia, sono stati descritti casi di epatopatia fulminante in seguito ad assorbimento di quantità elevate di ac. tannico. L'assorbimento di tali quantità è stato descritto per trattamento topico di superfici cutanee ustionate interessanti 1/3 della superficie corporea totale.

I derivati semisintetici e le droghe contenenti tannini hanno particolare interesse come astringenti intestinali, tuttavia possono essere impiegati anche per uso esterno sulla cute e sulle mucose accessibili.

I derivati semisintetici hanno la caratteristica di essere poco solubili, specie in ambiente acido, e di poter quindi raggiungere l'intestino tenue pressoché immodificati. Nell'intestino, essendo più solubili in ambiente alcalino, liberano quantità di ac. tannico sufficienti per una buona azione astringente. Tale liberazione è lenta, per cui l'azione si estende a buona parte del tenue, senza tuttavia raggiungere l'ultima parte dell'ileo e il colon.

Ancora più adatte alla terapia astringente intestinale sono le droghe tanniche. Queste, per la presenza di colloidi, da un lato sono abbastanza bene tollerate dalla mucosa orale e gastrica (i colloidi sembra che si stratifichino e proteggano le mucose), dall'altro estendono l'azione astringente anche sul crasso (sembra che la presenza di colloidi ritardi l'assorbimento dell'ac. tannico). Si ritiene che le droghe tanniche abbiano questi pregi perché in esse l'ac. tannico è racchiuso in cellule a parete cellulosica e protetto da mucillagini che, non essendo digeribili, non permettono la liberazione dell'ac. tannico. Solamente nell'ultima parte del tenue e nel colon l'ac. tannico è in grado di svolgere la sua azione, in quanto viene liberato a opera delle cellulasi della flora intestinale.

Bibliografia

Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.
Fassina E., *Lezioni di farmacognosia*, 1965, Cedam, Padova.
Paroli E., *Farmacologia clinica. Tossicologia*, 1984, SEU, Roma.

EMILIO MARMO

TANTALIO

F. *tantale*. - I. *tantalum*. - T. *Tantal*. - S. *tantalio*.

Chimica

Elemento chimico appartenente al V gruppo, 1° sottogruppo, del sistema periodico (v. ELEMENTI CHIMICI). Simbolo: Ta; n. a. 73; p. a. 180.88; *d* 16,6; p. f. + 2996 °C; p. e. + 5429 °C. Stato di ossidazione: + 3, + 5.

Fu isolato da Ekeberg nel 1802. Allo stato puro è di aspetto bianco-brillante, simile al platino; è molto duttile e si può laminare e trafilare anche a freddo.

Il Ta è stato paragonato al vetro per la grande inerzia chimica. Esso è assai resistente agli agenti chimici. Con l'ossigeno si combina formando un ossido, anche questo stabile e inattaccabile. A temperature elevatissime (oltre i + 3000 °C) si ricopre di una patina di ossido. È attaccato dagli acidi fluoridrico, solforico fumante, solforico (oltre + 175 °C) e fosforico (oltre + 145 °C) e da alcali concentrati, ad alte temperature.

Applicazioni di interesse medico

Il Ta può rimanere nelle profondità dei tessuti senza esplicare azione irritante. Intorno al metallo si genera tessuto connettivo dapprima giovane, poi adulto, senza cellule giganti e fenomeni essudativi. Viene letteralmente incorporato nei tessuti, sicché non ne è più possibile l'isolamento incruento e la sua presenza non disturba la rigenerazione dell'osso. Per la sua inerzia è tollerato anche in ferite infette.

Queste proprietà del Ta, che ottemperavano, all'ingrosso, ai requisiti richiesti per i materiali di sintesi in chirurgia (specie per ciò che riguarda gli impianti), lo fecero preferire, intorno al 1940, ad altri metalli o leghe. Questi erano da tempo usati in ortopedia, ma anche, limitatamente, in neurochirurgia (cranioplastica [v. CRANIO, IV, 1362]) e nella riparazione delle ernie permagne e dei laparoceli, in quest'ultimo caso sotto forma di *filigrane*.

I requisiti richiesti erano, e sono, i seguenti: adeguata «forza tensile», resistenza e durevolezza; flessibilità; facilità di manipolazione (modellabilità); inerzia, cioè assenza di tossicità e di capacità antigenica e carcinogenetica.

Il Ta rappresentò una grande speranza. Venne usato sotto forma di lastre, fogli, placche, reticoli (*screens*), maglie e *tricot* (*tantalum gauze*), viti, chiodi, tubetti e fili. Venne largamente impiegato in ortopedia (sintesi delle fratture e sutura dei tendini), in neurochirurgia (cranioplastiche), in chirurgia maxillofacciale e stomatologia (sintesi di fratture dei mascellari, ricostruzione dei processi alveolari e inserzione di impianti sottoperiostiali).

Intorno alla fine degli anni '40 il Ta trovò la sua applicazione più costante in chirurgia generale, nella cura delle ernie e dei laparoceli quando era necessario rinforzare piani muscoloaponeurotici insufficienti e/o sopperire a larghe perdite di sostanza della parete.

Le indicazioni del Ta venivano così riassunte (Scavo, 1954): 1) ernie postoperatorie dei quadranti anteriori; 2) ernie inguinali ampie e recidive; 3) ernie ombelicali voluminose; 4) aplasia congenita della parete addominale; 5) perdita di sostanza della parete addominale da resezione di essa per tumori aderenti e infiltranti; 6) ernie e laparoceli postoperatori lombari; 7) eventramenti ed ernie diaframmatiche; 8) ernie perineali; 9) ernie otturatorie.

La confezione preferita era la maglia (*tricot* o *tantalum gauze*) perché la concrescenza, intorno alla protesi metallica e nei suoi fori, di connettivo fa sì che la maglia di Ta venga saldata ai tessuti ai quali è apposta e/o ai bordi della perdita di sostanza (Burnell, 1953; Cokkinis e Bromwich, 1954).

Negli anni successivi gli impianti di Ta sono stati in gran parte sostituiti in ortopedia dall'acciaio inossidabile, nelle cranioplastiche, dalle resine acriliche (v. CRANIO, IV, 1368) e nel trattamento delle ernie giganti e/o recidive e laparoceli da protesi di polipropilene (Marlex-Davol®) o di mersilene (Dacron®, Ethicon®).

Si osservavano infatti parecchi inconvenienti della rete di Ta nel trattamento delle ernie, tra i quali i principali erano: 1) dolore risentito dall'operato; 2) difficile model-

labilità; 3) costo elevato; 4) grande tendenza a rompersi in seguito alle piegature ripetute coincidenti coi movimenti di flessoestensione del paziente, talora fino alla disintegrazione dell'impianto.

Bibliografia

Burnell J., *Br. J. Surg.*, 1953, **41**, 354.
Cokkinis A., Bromwich J., *Br. J. Surg.*, 1954, **41**, 623.
Lichtenstein I. L., *Am. J. Surg.*, 1976, **132**, 307.
Scavo E., *Problemi e attualità mediche*, 1954, Orizz. Medic. Roma.

MARIO GIORDANI

TAPIA, SINDROME DI

La sindrome di Tapia è costituita dall'associazione di una paralisi del nervo ipoglosso e del nervo laringeo inferiore (nervo ricorrente).

È sempre dovuta a una lesione cervicale che abbia interessato sia il nervo ipoglosso, sia il nervo vagospinale al disotto del ganglio plessiforme, cioè al disotto del punto d'emergenza delle fibre motrici destinate al palato e alla faringe: quindi nella s. di T. pura la motilità del palato è del tutto normale. La sede cervicale della lesione corrisponde pertanto non alla parte alta, a contatto con la base cranica, ma alla regione posta all'altezza del bordo inferiore della branca orizzontale della mandibola: infatti le osservazioni cliniche di Tapia e degli altri AA., relative a tale sindrome, concernono soggetti che presentavano appunto la lesione in tale sede.

Tapia descrisse la sindrome che reca il suo nome nel 1905, riportando tre osservazioni cliniche: due toreri feriti al collo, subito dietro l'angolo mandibolare e un malato portatore di un tumore parotideo. Debove, due anni prima di Tapia, aveva già descritto un caso nel quale l'asportazione di un branchioma aveva causato la paralisi dell'ipoglosso e del laringeo inferiore.

L'*etiologia* della s. di T. è legata, come s'è detto, all'esistenza di una lesione cervicale nel piano corrispondente all'angolo mandibolare: tumori maligni della parete inferiore della ghiandola tiroide, traumi penetranti in profondità, metastasi linfatiche cervicali di epiteliomi del cavo orale, interventi chirurgici (caso di Debove), aneurismi della carotide all'altezza della biforcazione, nevriti (evento assai raro), etc.

La *sintomatologia* è costituita: sul piano soggettivo da afonia e da disturbi delle funzioni motrici linguali; sul piano oggettivo: 1) dai segni della paralisi del nervo ipoglosso: la lingua, sporta all'infuori dell'arcata dentaria, si presenta deviata verso il lato della lesione, per la preminente azione dei muscoli protrusori del lato sano; quando la lingua è mantenuta nella cavità orale, la sua punta è invece leggermente deviata verso il lato sano; inoltre vi è emiatrofia linguale del lato leso; 2) dalla paralisi della corda vocale omolaterale: alla laringoscopia si nota che la corda vocale del lato leso è in posizione paramediana o di abduzione e rimane immobile se si invita il malato a emettere la vocale *e* o *a*.

Accanto alle *forme pure* di s. di T. esistono *forme spurie*, nelle quali, cioè, ai sintomi descritti si associano disturbi interessanti la motilità di altre fibre motrici (ad es., paralisi del ramo esterno dell'accessorio, come può verificarsi quando la lesione è costituita da un tumore cervicale che interessi anche la regione posta dietro alla vena giugulare interna), o disturbi della sensibilità (dovuti alla partecipazione del nervo laringeo superiore), etc.

Bibliografia

Adams R. D., Victor M., *Principles of Neurology*, 1985, McGraw-Hill, New York.
Tapia A. G., *Presse Otolaryngol. Belg.*, 1905, **4**, 513.

RED.

TARANTOLE

F. *tarentules*. - I. *tarantulae*. - T. *Taranteln*. - S. *tarántulas*.

SOMMARIO

Definizione

Il termine *tarantole* è estremamente vago poiché è usato per designare, sia nella pratica quotidiana che nell'ambito zoologico, diverse entità sistematiche. Con il nome di *t.* sono indicati i ragni appartenenti alla famiglia *Lycosidae*, di cui la specie più frequente in Italia è *Lycosa tarentula*. In Toscana, invece, per *t.* si intende volgarmente il ragno *Latrodectus tredecimguttatus* (*Theridiidae*) che è l'unico velenoso in Italia (fig. 1); ovunque si chiama *t.* anche l'innocuo geco *Tarentula mauritanica* (*Reptilia, Squamata, Geckonidae*).

Lycosa tarentula

L. tarentula Rossi 1790 (*Arachnida, Araneae, Lycosidae*) (*sin.*: *T. apuliae*) è la vera t. È un ragno tra i più grossi esistenti in Italia, diffuso in tutto il bacino del Mediterraneo; la femmina misura circa 3 cm di lunghezza e il maschio è di poco più piccolo. È di colore grigiastro con disegni sul dorso e sull'addome, ventralmente gialloarancio, ha una banda scura trasversale. Ha zampe robuste e pelose ed è un veloce corridore. I cheliceri, potenti e verticali rispetto al corpo gli conferiscono un aspetto temibile.

La t. vive nei campi erbosi e assolati, dove si costruisce la tana scavando nel terreno una galleria verticale lunga 10-15 cm e larga 2-3 cm. Il foro di ingresso è circondato da un cratere e le pareti della galleria sono tappezzate di fili di seta. Qui il ragno sosta in attesa della preda; esso non utilizza la tela per cacciare le sue vittime, ma, in agguato nella tana, al loro approssimarsi fuoriesce velocemente e le afferra. Uccide non solo a causa del suo veleno, ma per la forza dei suoi cheliceri. Di notte, però, la t. erra in cerca di cibo; si nutre di insetti e di altri artropodi vivi. L'accoppiamento avviene verso la fine di maggio o all'inizio di giugno. La femmina costruisce con la seta un cospicuo sacco ovigero che poi si porta appresso sostenendolo solidamente con le filiere fino alla fine di agosto, quando si ha la schiusa delle uova. Una volta fuoriusciti dal sacco ovigero, i piccoli rimangono sull'addome della madre finché non sono capaci di vita autonoma. Molto spesso si possono vedere femmine ricoperte da tanti piccoli che solamente le zampe e la parte frontale del cefalotorace appaiono libere. Se disturbata la t. assume un aspetto minaccioso, con le zampe anteriori sollevate e i cheliceri divaricati.

L'apparato velenoso è composto dai cheliceri, dalle ghiandole del veleno e dai dotti corrispondenti. Le pareti della ghiandola sono costituite (a partire dall'esterno) da una membrana di rivestimento, da uno strato muscolare, da una membrana basale e da un epitelio composto da cellule cilindriche. Il veleno di *L. tarentula*, *in vitro*, ha proprietà emolitica (termostabile), proteolitica, glicogenolitica e fenolossidica.

Sul potere tossico del veleno di *L. tarentula* si è molto scritto nel passato. Vecchie credenze popolari e, purtroppo, scritti di eminenti scienziati hanno contribuito, e ancor oggi contribuiscono, a mantenere viva la convinzione popolare che il morso di *L. tarentula* possa essere dannoso all'uomo. Si è ritenuto che tale veleno producesse una grave forma d'intossicazione, il «tarantismo», tanto grave a volte da portare il paziente a morte. I sintomi dell'avvelenamento riportati dai vecchi AA. («angoscia al cuore, grave mestizia, difficoltà di respiro, sensi confusi, etc.»:

Digitiz

Fig. 1. *A sinistra*: *Lycosa tarentula* Rossi (femmina). *A destra*: *Latrodectus tredecimguttatus* Rossi (femmina).

Baglivi) collimano tuttavia in modo evidente con quelli che sono i sintomi causati dal morso di un altro ragno ben più pericoloso, *Latrodectus tredecimguttatus*. È quindi molto probabile che i casi attribuiti dai vecchi AA. a *L. tarentula* non fossero altro che intossicazioni dovute a questo secondo ragno di aspetto meno terribile e di dimensioni più ridotte. Già nel 1784, infatti, il Serrao a Napoli e poi, nel 1868, il Panceri nella stessa città, portarono inconfutabili prove sperimentali che negavano qualsiasi azione tossica generale sull'uomo da parte del morso di *L. tarentula*.

Osservazioni recenti sui casi di tarantismo verificatisi nell'area del Mediterraneo hanno messo in evidenza solo leggere reazioni localizzate. Il morso di questo ragno o il veleno iniettato sperimentalmente negli animali non provocano sintomi generali ma solo una reazione locale. La iniezione intradermica di alte dosi di veleno causa una necrosi circoscritta: si deve quindi prendere in considerazione la possibilità che il morso di *L. tarentula* produca, in certe circostanze, una necrosi e che l'insorgere di questa dipenda dalla quantità di veleno iniettato, dalla localizzazione del morso, dallo spessore della pelle oltre che dalla sensibilità individuale del paziente.

Latrodectus tredecimguttatus

L. tredecimguttatus Rossi 1790 (*Aracnida*, *Araneae*, *Theridiidae*) (nomi comuni: *malmignatta*, *ragno rosso* o *falagio volterrano*, *bottone rosso*, *t. Toscana*; diffusione in tutta l'Europa meridionale) è la specie ben nota per il suo morso temibile per l'uomo. Al genere *Latrodectus* appartengono numerose specie, dotate di analogo potere tossico, distribuite in tutti i continenti a eccezione dell'Antartide. La famosa «vedova nera» appartiene a questo genere; il nome comune di *L. mactans* indica la specie più diffusa nel continente nordamericano.

La femmina di *L. tredecimguttatus* è lunga 13-20 mm, con l'addome globoso, della grandezza di un pisello o poco più; le zampe sottili e della lunghezza di circa 20-25 mm; di colore nero-pece, con 13 macchie rosso-porpora sull'addome. Il maschio adulto, molto più piccolo, misura solo circa 6 mm di lunghezza: il suo addome ha circa le dimensioni del cefalotorace ed è decorato anch'esso da 13 macchie, di color rosso-arancione.

Si tratta di un ragno sedentario che si trova di solito nei pascoli, al riparo di pietre, nei campi coltivati o nei fossi, nelle fessure naturali del terreno in zone costiere ventose alla base di essenze alofile quali *Carlina corymbosa* e *Atriplex portulacoides*. Il ragno staziona con la faccia ventrale rivolta verso l'alto nella tela irregolare che si è costruita. La vita della femmina è di circa 1 anno, mentre assai più breve sembra essere quella del maschio (2-3 mesi). La densità massima degli individui adulti si ha nei mesi caldi dell'anno; molte femmine svernano allo stato adulto anche se eccezionalmente si possono trovare nella stagione invernale soggetti appartenenti a stadi giovanili. Generalmente l'inverno viene trascorso dalla specie allo stato di embrione o al primo stadio nell'interno dei sacchi ovigeri. Questi vengono deposti in numero vario verso la fine della stagione calda, di solito 2-3 per femmina, a volte anche 6, nascosti nella parte più recondita del nido e costantemente sorvegliati dalla femmina. Il nido consiste in un intreccio, irregolare in apparenza, di seta molto tenace che viene tessuta tra i sassi, o fra questi e gli sterpi adiacenti, o tra gli sterpi stessi, sempre molto vicino al suolo, ma tale da permettere la distinzione di una zona interna cupoliforme, una zona intermedia caratterizzata da robusti avvolgimenti e una sorta di trappola esterna.

La femmina di questa specie è timida, pronta a rifugiarsi nella parte più riparata del nido, se disturbata; di solito si lascia cadere fingendosi morta e appallottolandosi su se stessa. Il maschio, più veloce, abbandona più facilmente, in caso di pericolo, il nido per rifugiarsi nelle anfrattuosità del terreno. Il nome «vedova nera» deriva dall'apparente assenza di maschi e dall'abitudine della femmina di far occasionalmente pasto del maschio.

I piccoli compiono la prima muta nell'interno del sacco ovigero, quindi praticano nella parete di questo un piccolo foro da cui fuoriescono distribuendosi su una fitta tela di seta da loro creata nelle immediate vicinanze. Più tardi, si disperdono nel territorio circostante, per lo più lasciandosi trasportare dal vento appesi a fili di seta e terminano la fase sociale del loro ciclo per iniziarne una rigorosamente individuale.

Le specie di *Latrodectus* si nutrono di insetti, anche di grosse dimensioni (Carabidi, Tenebrionidi, Ortotteri, etc.), che catturano imprigionandoli con fili multipli di robusta seta. Un carattere distintivo dei *Theridiidae* è infatti la presenza del «pettine» nel 4° tarso, che permette a questi ragni di avvolgere la preda con fili multipli di seta appiccicosa. Una volta immobilizzata la preda, il ragno inocula in essa il veleno che determina una preliminare digestione e la colliquazione dei tessuti della vittima; più tardi procederà a succhiarne il contenuto fluido lasciando quasi intatto l'esoscheletro dell'insetto.

Digitized by Google

Il veleno viene secreto da 2 ghiandole i cui dotti terminano all'apice dei cheliceri. Al momento del morso si ha la spremitura delle ghiandole che sono fornite di muscolatura e innervazione propria. Come nel caso di *L. tarentula*, l'epitelio secretivo è costituito da cellule di forma poligonale e poggia su uno strato connettivale basale che lo divide dalla muscolatura; le cellule sintetizzano e secernono i diversi costituenti del veleno. Questo consiste in un fluido incoloro con proprietà proteolitiche, glicogenolitiche e ialuronidasiche; non possiede proprietà emolitica. L'analisi cromatografica ed elettroforetica del veleno o di estratti di ghiandole intere ha messo in evidenza la presenza di più componenti attivi, di natura proteica. Una proteina di grosso peso molecolare è stata purificata e parzialmente caratterizzata. Questa proteina, denominata alfa-latrotossina, possiede la maggior parte delle proprietà tossiche del veleno sui vertebrati (LD_{50} nel topo, circa 0,02 μg/g di peso corporeo), ma nessuna delle attività enzimatiche sopra riportate, e ha bassa tossicità per gli insetti. L'alfa-latrotossina si lega con altissima affinità al sistema nervoso, in particolare a recettori presenti sulla porzione della sinapsi deputata alla secrezione dei neuromediatori, qualificandosi come uno degli strumenti sperimentali più utili per l'analisi dell'organizzazione molecolare e della funzione di queste strutture.

Latrodectismo

Per *latrodectismo* si intende lo stato tossico causato dalla penetrazione parenterale del veleno della femmina di specie appartenenti al genere *Latrodectus*. La maggior frequenza dei casi di latrodectismo in Italia si è osservata in passato nei lavoratori dei campi durante la mietitura o la trebbiatura. Il numero più elevato dei casi è stato segnalato nella fascia costiera tirrenica comprendente la bassa Toscana e l'alto Lazio. Non essendo *Latrodectus* ragno aggressivo, l'uomo viene morso unicamente in seguito a compressione accidentale del ragno stesso, il che accade a chi maneggia il raccolto (grano, fieno) nei campi e a chi esegue lavori di sistemazione di fossi o giardini (alcuni casi recenti in Sardegna).

Patogenesi. – I disturbi sono dovuti a un veleno neurotropo che colpisce ambedue i sistemi, cerebrospinale e vegetativo, e che è uno dei pochi agenti che danneggiano la barriera ematoencefalica.

Anatomia patologica. – Nell'uomo, come in tutti gli animali da esperimento, si notano: vasodilatazione ed emorragie in tutti gli organi, specie nel cervello; nel rene degenerazione torbida a livello degli epiteli dei tubuli, edema e stravaso di albumina.

Sintomatologia. – Il morso di *Latrodectus* provoca all'istante solo una lieve sensazione di puntura che spesso passa inavvertita. Dopo pochi minuti si avverte localmente un dolore urente. Nel frattempo le condizioni generali divengono gravi. Dalla regione interessata il dolore si diffonde alle masse muscolari della regione lombare, addome, torace e arti inferiori. A volte si ha deliquio transitorio; la respirazione è superficiale; il paziente riesce a stento a mantenere la stazione eretta. Sempre presente un accentuato stato di ansia (*pavor mortis*). Segni caratteristici sono: sudorazione profusa; edema delle palpebre e congiuntivite; contrattura della muscolatura addominale, tale da simulare un addome acuto; tremito diffuso; priapismo; a volte aumento modico della pressione e della temperatura; oliguria e, nei casi gravi, anche anuria, spesso albuminuria. I sintomi gravi durano 3-4 giorni; sintomi lievi perdurano anche fino a 1 settimana; la convalescenza è lunga e caratterizzata da una sindrome astenica e spesso neuroastenica. I casi possono presentarsi più o meno gravi a seconda della quantità di veleno inoculata, della sede del morso, dell'età e delle condizioni generali del paziente. Prognosi buona, raramente infausta, e per lo più in individui defedati o già tarati. Poiché la morte sopravviene per collasso cardiovascolare, i bambini e i pazienti con gravi malattie cardiovascolari sono esposti a rischi maggiori che non gli individui sani.

Terapia. – L'approccio al tarantismo del passato, che era in molti casi isteria di massa, basato come era sull'impiego terapeutico della musica, derivava dalla convinzione che il dolore causato dal latrodectismo potesse essere lenito da un'attività frenetica che obbligava la vittima ad abbondante sudorazione. Altri rimedi di medicina popolare per il controllo di questa sindrome prevedevano il riscaldamento della vittima ottenuto in vario modo. Oggi la terapia con un antisiero specifico si è dimostrata efficacissima per rimuovere i sintomi conseguenti al morso di *L. tredecimguttatus*. Sono stati registrati casi in cui la sieroterapia specifica si è dimostrata efficace 48 h dopo il morso e da quando essa è stata introdotta i casi letali sono rari. La mortalità, prima dell'introduzione in terapia dell'antisiero, era stimata intorno al 5-7%. Il trattamento con l'antisiero è utile entro le prime 6 h dal morso. Il gluconato di calcio al 10-20% endovena è la sostanza aspecifica più efficace per questa affezione; infatti è spesso in grado di interrompere rapidamente la sintomatologia, anche se non riesce a evitare il ricomparire dei sintomi. Può comunque risultare utile per procurare benessere parziale o temporaneo al paziente mentre vengono effettuate le prove di sensibilità all'antisiero. Per conseguire i migliori risultati è consigliabile abbinare le due terapie. Il siero antitossico viene preparato in Italia dall'Istituto Superiore di Sanità (Roma) inoculando nel montone un omogenato di ghiandole isolate dalle femmine di *L. tredecimguttatus*.

Bibliografia

Bettini S., *Handbook of Experimental Pharmacology*, 48, 1978, Springer, Berlin, p. 149.
Bettini S., Ravaioli L., Cantore G., *Rendic. Ist. Super. Sanità*, 1954, **17**, 192.
De Martino E., *La Terra del Rimorso*, 1961, Il Saggiatore, Milano.
Grasso A., Alemà S. *et al.*, *Nature (London)*, 1980, **283**, 1774.
Maretic Z., Lebez D., *Araneism with Special Reference to Europe*, 1979, Nolit, Pula Lublyana.
Savory T., *Arachnida*, 1977, Academic Press, London.

ALFONSO GRASSO E SERGIO BETTINI

TARANTOLISMO

F. *tarantisme*. - I. *tarantism*. - T. *Tarantismus*. - S. *tarantismo*.

Con il termine *tarantolismo* o *tarantismo* si definisce una coazione alla danza, in seguito al (presunto) morso di un ragno velenoso. Trattasi di un fenomeno culturale, di tipo magico-rituale, che è stato presente nell'area mediterranea e in particolare nel Sud Italia almeno dal 1300, per sopravvivere fino all'epoca moderna e, nel Salento, fino ai nostri giorni. Da un punto di vista etnografico e psicologico il T. è una *trance* e una crisi ritualizzata di possessione; come tale presenta molte affinità con forme di possessione tipiche di altre culture. Il soggetto, che è considerato, più che avvelenato, posseduto dallo spirito del ragno, viene indotto alla danza: quest'ultima è sia comportamento coatto, sia disciplina della *trance* mediante la musica (si ricordi la *tarantella*); la danza è quindi tentativo di esprimere il disagio individuale attraverso il

ritmo e nella partecipazione della comunità. Il ragno avvelenatore veniva identificato naturalisticamente nell'inoffensiva e vistosa *Lycosa*; in realtà è certo che nella genesi del fenomeno culturale abbiano avuto importanza le tossicosi acute sporadiche da morso di malmignatta (*Latrodectus tredecimguttatus*) (v. TARANTOLE), che sono caratterizzate da irrequietezza, dolori diffusi, e talora da confusione mentale.

Bibliografia

De Martino E., *La Terra del Rimorso*, 1961, Il Saggiatore, Milano.

GIOVANNI JERVIS

TARSALE CANALE, SINDROME DEL: v. CANALICOLARI SINDROMI (III, 597).

TARSITE: v. PALPEBRA (XI, 633).

TARSO: v. ARTO, *arto inferiore* (II, 1205); PALPEBRA (XI, 616).

TARSO-METATARSICA ARTICOLAZIONE: v. ARTO, *arto inferiore* (II, 1205).

TARTARICO ACIDO E TARTRATI

F. *acide tartrique*. - I. *tartaric acid*. - T. *Weinsäure*. - S. *ácido tartarico*; F. *tartrates*. - I. *tartrates*. - T. *Tartrate*. - S. *tartratos*.

L'ac. tartarico (F.U.) COOH—$(CHOH)_2$—COOH è un ossiacido bibasico debole, che si presenta in grossi prismi monoclini o polvere cristallina bianca, inodore, di sapore acido gradevole; le sue soluzioni sono destrogire.

La sua azione locale è simile a quella degli altri acidi deboli, e cioè irritante per le mucose solo se in concentrazione elevata, senza mai arrivare a essere caustica. Nello stomaco si trasforma parzialmente in ac. succinico, che viene poi totalmente assorbito e ossidato nell'organismo; viene parzialmente eliminato come sale alcalino nelle urine.

Trova impiego in soluzione come bevanda acidula (limonea tartarica F.U., allo 0,5%), e, in quanto più economico, come sostituto dell'ac. citrico nella preparazione di polveri effervescenti.

Lo ione tartarico, poco diffusibile, ha una modesta azione purgativa; pertanto i tartrati alcalini sono blandi lassativi con un meccanismo d'azione simile a quello dei purganti salini (v. PURGANTI). Se vengono somministrati in piccole dosi, insufficienti per l'effetto lassativo, vengono assorbiti e, nella percentuale in cui sfuggono all'ossidazione, vengono eliminati con le urine; possiedono una blanda azione diuretica.

I tartrati alcalini usati in pratica, soprattutto nel passato, sono i seguenti.

1) Tartrato di potassio neutro (tartaro solubile), in forma di cristalli monoclini o in polvere cristallina bianca, inodore, di sapore salsoamarognolo, estremamente solubile in acqua; dosi di 5-20 g come lassativo e di 1-2 g come blando diuretico.

2) Tartrato di potassio acido (cremore di tartaro) in forma di cristalli rombici e polvere cristallina bianca, inodore, di sapore acidulo, inalterabile all'aria e poco solubile in acqua; dosi di 10-30 g come lassativo e di 0,5-1 g come blando diuretico.

3) Tartrato di sodio e potassio (sale di Seignette): prismi rombici, inodori, incolori, di sapore salsoamarognolo, solubilissimi in acqua; dosi di 0,5-2 g come blando diuretico e di 15-30 g come purgante. La polvere di Seidlitz consta di 7,5 g di tartrato sodico potassico, con 2,5 g di bicarbonato di sodio e 2 g di ac. t.

4) Tartrato di sodio neutro: cristalli rombici, incolori, trasparenti, di sapore salino, solubilissimi in acqua; dosi di 10-30 g come lassativo.

5) Tartrato borico potassico (cremore solubile), compatto, non ben definito, ma piuttosto mescolanza di ac. borico e tartrato di potassio, ad azione lassativa (5-20 g).

6) Tartrato di magnesio (usato a volte per sostituire il citrato di magnesio): polvere bianca di sapore salino-terroso, poco solubile in acqua, usato come lassativo (15-30 g).

Ac. t. e tartrati alcalini sono presenti in alcune droghe lassative, come, ad es., la polpa di tamarindo (v.).

Bibliografia

Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.
Marmo E., *Quali purganti in gravidanza?*, *Dialogo clinico-farmacista*, n. 49, 27 dicembre 1985.

EMILIO MARMO

TARTARO EMETICO: v. ANTIMONIO (II, 345).

TARTARO STIBIATO: v. ANTIMONIO (II, 345).

TATTILE SENSIBILITÀ

F. *sensibilité tactile*. - I. *tactile sensitivity*. - T. *taktile Empfindlichkeit*. - S. *sensibilidad táctil*.

SOMMARIO

Introduzione

La sensibilità tattile permette il contatto con il mondo esterno e rende l'uomo capace di rilevare con una precisione straordinaria la presenza di stimoli, di identificarli, di metterli in scala e di differenziarli, quando sono della stessa qualità, ma diversi per localizzazione, ampiezza e schemi spaziali e temporali.

Strutture periferiche specializzate, chiamate *unità tattili*, trasformano gli stimoli meccanici applicati alla cute in segnali elettrici e li trasmettono lungo le fibre mieliniche di maggior diametro ai centri nervosi superiori, ove vengono decodificati. I meccanocettori, infatti (come tutti i recettori somatici), sono i primi di una catena di neuroni che si estende dalla periferia al midollo spinale per la via delle radici posteriori e quindi alla corteccia cerebrale.

Sistema della sensibilità somatica

Il *sistema somestesico* (o della sensibilità somatica) è duplice, con una componente che decorre nei cordoni posteriori del midollo spinale e costituisce il *sistema lemniscale* e una componente che decorre nei cordoni anterolaterali del midollo spinale e costituisce il *sistema anterolaterale*.

Il sistema delle colonne dorsali viene considerato la via classica per la trasmissione della s. t. nel midollo spinale anche se questa visione è considerata semplicistica dalle ricerche più recenti, secondo le quali il tratto non è un'unità strutturale e funzionale (Webster, 1977).

Digitized by Google

Il sistema anterolaterale presiede a una forma di recezione meccanica più generale e meno precisa di quella del sistema lemniscale.

Queste due suddivisioni principali del sistema somatico, divergenti a livelli pretalamici, probabilmente convergono di nuovo, almeno parzialmente, a livello talamocorticale. Uno dei maggiori problemi per la comprensione dei meccanismi nervosi della somatoestesia è appunto stabilire come questi due sistemi riescano a lavorare in sinergia segnalando gli eventi meccanici periferici. Una duplicità simile è presente anche nella componente trigeminale di questo sistema.

Il *sistema somestesico lemniscale* è composto da recettori cutanei e articolari, vie afferenti sensitive primarie e centri nervosi con esse connessi. Esso trasporta le seguenti sensibilità:
tattile localizzativa;
tattile discriminativa;
pressoria;
cinestesica;
stereognosica;
vibratoria o pallestesica.

Queste sensibilità appartengono a quelle categorie che vengono definite come *epicritiche*, mentre le sensibilità termica e dolorifica sono state definite *protopatiche*. Le prime tre sensibilità riguardano l'apprezzamento del contatto degli oggetti con la superficie del corpo e sono legate alla stimolazione di meccanocettori. Indipendentemente dal tipo di animale e dal tipo di pelle, sia pelosa che glabra, i *meccanocettori* (corpuscolo di Merkel e corpuscolo di Meissner; corpuscolo di Pacini e corpuscolo di Ruffini; recettori dei peli) si dividono in 2 gruppi principali: quelli che si adattano lentamente, indicati con la sigla SA (dall'inglese: *slowly adapting*), e quelli che si adattano rapidamente, FA (*fastly adapting*).

Le ricerche elettrofisiologiche, eseguite sul sistema somestesico lemniscale, hanno dimostrato che i recettori periferici, le vie e i centri nervosi che lo costituiscono, sono organizzati funzionalmente in modo che le informazioni che provengono dai recettori lemniscali vengono trasmesse in ogni stazione sinaptica con una grande fedeltà e con modalità specifiche per ogni tipo di stimolo.

La specificità della trasmissione in questo sistema permette di definire le caratteristiche del neurone lemniscale come il neurone che sottende un campo recettivo periferico ristretto ed è attivato da un solo tipo di fibra afferente sensoriale di I ordine. Le fibre afferenti dai neuroni sensitivi di I ordine entrano nel midollo spinale e si dividono a T, ascendono ipsilateralmente lungo i cordoni posteriori fino ai nuclei di Goll e Burdach, o nuclei delle colonne dorsali, con i neuroni dei quali stabiliscono contatti essenzialmente monosinaptici. Le fibre lemniscali che ascendono lungo il cordone posteriore hanno una disposizione somatotopica in quanto le fibre che provengono dai segmenti superiori si dispongono lateralmente a quelle che vengono dai segmenti inferiori. I neuroni di Goll e Burdach rappresentano i neuroni di II ordine del sistema lemniscale. Essi sono raggruppati in addensamenti che ricevono ingressi presinaptici da fibre di una sola radice dorsale, sono attivati monosinapticamente dalle fibre afferenti primarie, sottendono un campo recettivo molto piccolo, seguono lo stimolo periferico fino ad alte frequenze e mantengono una fedele organizzazione somatotopica. I loro neuriti ascendono nel lemnisco mediale del tronco dopo essersi incrociati e proiettano al complesso ventrobasale del talamo controlaterale.

I neuroni dei nuclei specifici o somestesici del talamo costituiscono la stazione di III ordine del sistema lemniscale. Essi sono rappresentati dai nuclei ventrobasali, che comprendono il *nucleus ventralis posterolateralis* (VPL) e il *nucleus ventralis posteromedialis* (VPM). Al nucleo VPL arrivano gli assoni dei neuroni di Goll e Burdach, mentre al nucleo VPM giungono quelli dei neuroni trigeminali di II ordine, che trasportano la sensibilità somestesica per la faccia e la cavità orale.

Nei nuclei talamici ventrobasali è mantenuta una rigorosa e fedele organizzazione somatotopica. In questi nuclei del talamo le informazioni sensoriali vanno incontro a un'elaborazione che è in rapporto allo stato di coscienza (dall'attenzione al sonno) in cui si trova il soggetto a ogni momento.

Dai nuclei talamici il *pattern* sensoriale verrà trasmesso alle aree somatiche corticali per un'ulteriore e definitiva elaborazione e integrazione (v. CERVELLO).

L'*input* somestesico delle *zone della faccia* segue un percorso differente da quello proveniente da altre parti del corpo. Queste zone sono infatti innervate dal trigemino. Le afferenze sensoriali epicritiche e protopatiche raggiungono rispettivamente, tramite le fibre sensitive del V paio, il nucleo pontino e i nuclei della radice discendente del trigemino. Dal primo e dalla parte superiore del secondo partono neuroni di II ordine che passano la linea mediana e costituiscono il lemnisco trigeminale, terminando nel talamo a livello del nucleo VPM. L'organizzazione somatotopica dei territori della faccia è del tutto simile a quella proveniente da altre parti del corpo. Molto rappresentati appaiono la zona periorale e gli organi deputati alla fonazione. Anche l'organizzazione corticale dell'*input* trigeminale nelle aree somatiche è del tutto simile a quella per le altre parti del corpo.

Il *sistema somestesico anterolaterale* trasporta la sensibilità termica e la sensibilità dolorifica e una parte della tattile superficiale. Le fibre di I ordine che conducono questi tipi di sensibilità raggiungono il midollo spinale con le radici dorsali e, passando attraverso la sostanza gelatinosa di Rolando (lamina II e III), si portano fino alla lamina V, dove stabiliscono contatti sinaptici con le cellule di trasmissione del nucleo proprio del corno posteriore (cellule T). I neuriti delle cellule T si incrociano nella commissura anteriore del midollo e salgono nel cordone anterolaterale del lato opposto a formare il sistema spinotalamico. Tale sistema è costituito da 3 componenti anatomicamente e funzionalmente distinte.

1) Componente neospinotalamica, composta da fibre dirette ai nuclei ventrobasali del talamo specifico, che mantengono un'organizzazione somatotopica. Collaterali di queste fibre si portano tuttavia anche al talamo aspecifico e rendono meno rigida la classificazione qui proposta.

2) Componente paleospinotalamica, filogeneticamente più antica della precedente, formata da fibre che proiettano ai nuclei posteriori e mediali del talamo. Da questi nuclei le proiezioni raggiungono diffusamente il mantello neocorticale. Tale componente non è organizzata somatotopicamente.

3) Componente spinoreticolotalamica, formata da fibre che ascendono alla reticolare del tronco (*nucleus reticularis gigantocellularis*) e si articolano con neuroni che proiettano ai nuclei talamici mediali (intralaminari e della linea mediana) e, per una via sottotalamica, alla corteccia cerebrale e a strutture del sistema limbico.

Metodi di studio

I meccanismi nervosi della s. t. sono stati studiati con metodi elettrofisiologici sin dagli anni '20 (Adrian e Zotterman, 1922).

La s. t. è stata, inoltre, studiata con metodi psicofisici a partire dal lavoro pionieristico di Weber (1835) e Fechner (1860). Successivamente, un contributo importante alla comprensione dei meccanismi nervosi della somatoestesia è stato apportato dalla correlazione tra i metodi della psicofisica e quelli della neurofisiologia, attuata da Mountcastle *et al.* (1965; 1966; 1969) nell'analisi della

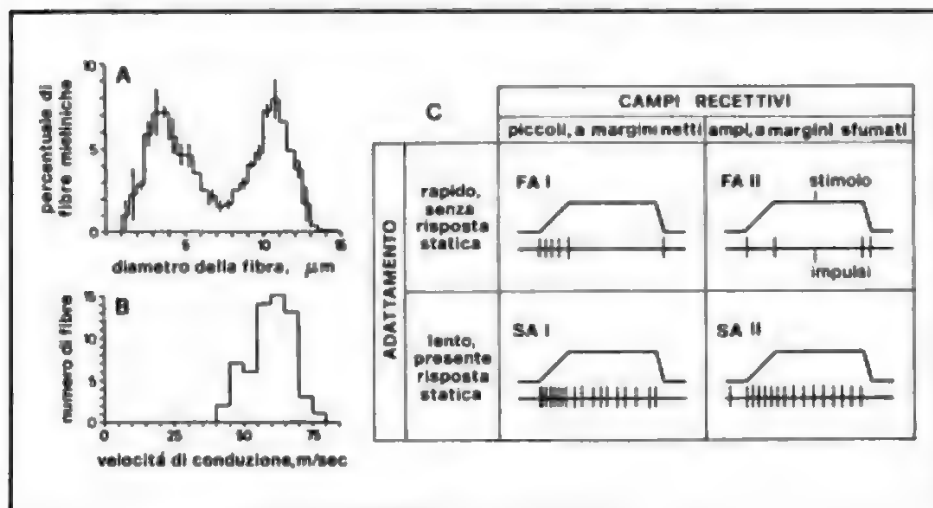



Fig. 1. *A*) Distribuzione dei diametri delle fibre nervose mieliniche nel nervo mediano umano calcolata in due soggetti. In base alle dimensioni medie si può dedurre l'appartenenza delle fibre ai due gruppi A_β e A_δ. *B*) Velocità di conduzione di 61 unità tattili nel nervo mediano calcolata durante esperimenti in soggetti svegli. Il confronto tra questo istogramma e quello di *A* indica chiaramente che questo campione corrisponde alle fibre A_β. *C*) Disegno che riassume schematicamente le caratteristiche dei 4 tipi di meccanocettore: in ciascuno dei quattro riquadri, il grafico in alto rappresenta il segnale della stimolazione, quello in basso la scarica di impulsi. (*Da Vallbo e Johansson, 1984, modificata e ridisegnata*).

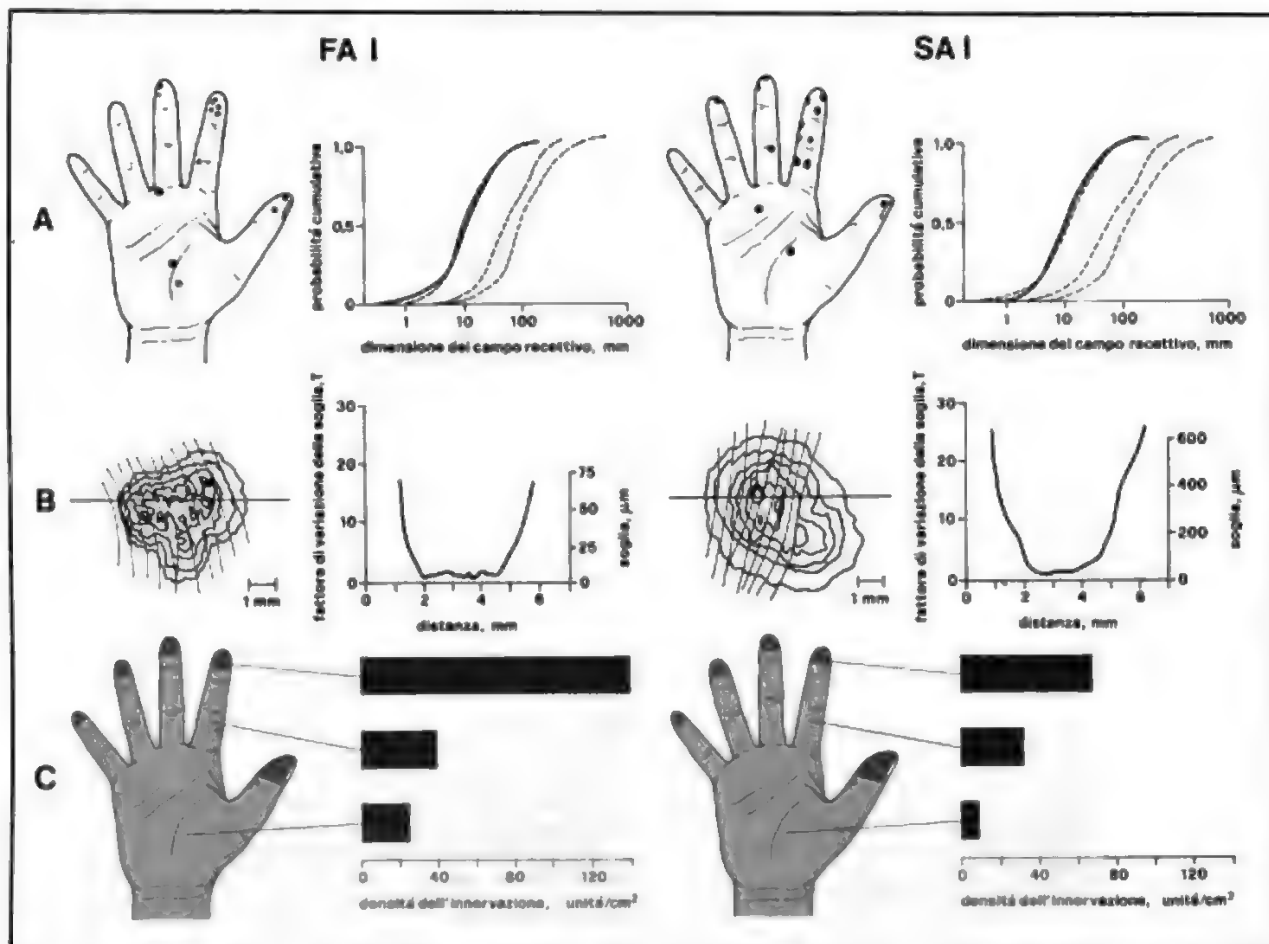



Fig. 2. Caratteristiche delle unità FA I (corpuscoli di Meissner) e SA I (dischi di Merkel). *A*) Ampiezza del campo recettivo. I disegni delle mani e le curve di distribuzione cumulative dell'ampiezza dei campi recettivi indicano che i campi recettivi sono piccoli (2-8 mm di diametro), circolari od ovoidali. Nei grafici le linee continue si riferiscono alle unità FA I e SA I rispettivamente e le linee tratteggiate alle unità FA II e SA II. *B*) Microstruttura dei campi recettivi. Le mappe sensitive di singoli campi FA I e SA I sono illustrate come l'altezza di una montagna. Le linee sottili indicano i solchi tra le creste papillari mentre le linee continue sono linee isosensitive che racchiudono aree cutanee in cui l'unità tattile risponde a stimoli provocati sulla cute con una piccola sonda appuntita. I grafici mostrano le variazioni di soglia lungo la linea diritta della mappa. Si può notare che la soglia aumenta di un fattore uguale a 20 in 1-2 mm. I bordi del campo sono quindi ben distinti. *C*) Densità media delle unità FA I e SA I nelle differenti regioni della pelle della faccia palmare della mano. Gli istogrammi danno la densità dell'innervazione nelle seguenti tre regioni cutanee: la punta delle dita, le rimanenti parti delle dita e il palmo. (*Da Vallbo e Johansson, 1984, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

s. t. della mano dei primati anestetizzati, registrando l'attività unitaria di fibre afferenti dai neuroni sensitivi di 1° ordine o di neuroni corticali.

Un'integrazione ancor più stretta del metodo neurofisiologico e di quello psicofisico è stata resa possibile dall'introduzione della tecnica microneurografica (Vallbo e Hagbarth, 1968), che si basa sull'introduzione di microelettrodi direttamente nel nervo intatto dell'uomo e sulla registrazione dell'attività di una singola fibra nervosa periferica e delle corrispondenti sensazioni soggettive. Il microelettrodo può essere usato anche per la stimolazione della fibra di cui si registra l'attività al fine di chiarire le proprietà dell'esperienza percettiva indotta da una serie di impulsi in un'unità sensoriale identificata.

La s. t. è estesa a tutta la superficie corporea, ma in questa sede saranno descritti in modo particolare i meccanismi nervosi tattili che riguardano la pelle glabra della mano dell'uomo, soprattutto perché questa regione è stata l'oggetto dei più recenti studi con il metodo microneurografico. Questo approccio metodologico ha infatti aperto affascinanti prospettive allo studio del sistema nervoso dell'uomo, anche se non è stato ancora chiarito come l'*input* di origine sensoriale si trasformi in esperienza percettiva cosciente.

Si rimanda ai capitoli 6-13-14 della «Fisiologia del sistema nervoso» di M. Mancia (cfr. bibl.) e alle voci RECETTORI; SENSITIVO SISTEMA; SENSAZIONE, per una descrizione dei recettori del sistema somatosensoriale in generale e del sistema lemniscale in particolare.

Unità tattili nella pelle glabra della mano dell'uomo

Il termine *unità tattile* si riferisce al neurone primario afferente, le cui terminazioni sensoriali, localizzate soprattutto nel derma, sono sensibili a leggere deformazioni della pelle.

Sarebbe tuttavia necessario tener presente che altri tipi di unità afferenti, quali i recettori muscolari e quelli delle articolazioni, possono avere un ruolo importante nella s. t.

Le 17.000 unità tattili che si trovano nella pelle glabra della mano dell'uomo sono di 4 tipi: 2 tipi ad adattamento rapido (FA I e FA II) e 2 tipi ad adattamento lento

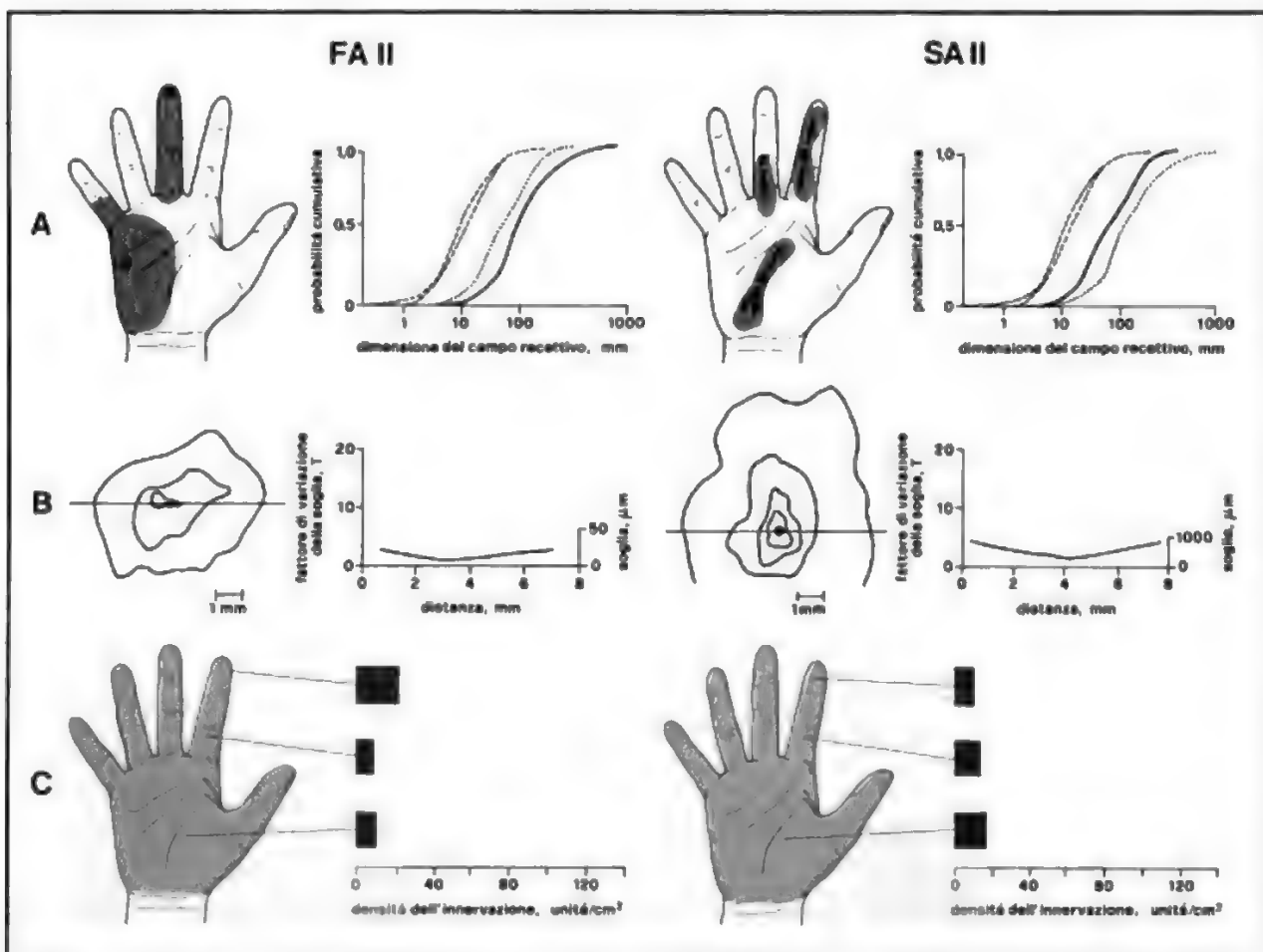



Fig. 3. Caratteristiche delle unità FA II (corpuscoli di Pacini) e SA II (corpuscoli di Ruffini). *A*) Misura del campo recettivo. Le aree ombreggiate nei disegni della mano mostrano i campi recettivi di due unità FA II e di 4 unità SA II definiti da stimoli applicati manualmente, cioè rispettivamente colpetti con un piccolo bastoncino di vetro e stiramenti della pelle (in quest'ultimo caso le frecce indicano la direzione dello stiramento). Le linee continue dei grafici indicano le distribuzioni cumulative delle misure del campo recettivo delle unità FA II e SA II (cfr. fig. 2, *A*). *B*) Microstruttura dei campi recettivi. Mappa della sensibilità del campo recettivo di una unità FA II e di una SA II costruite come descritto in fig. 2, *B*. *C*) Densità media delle unità FA II e SA II nelle diverse regioni della pelle della faccia palmare della mano, presentate come nella fig. 2, *C*. (*Da Vallbo e Johansson, 1984, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

(SA I e SA II). Esse differiscono per le proprietà funzionali, per la misura e la struttura del loro campo recettivo, per il loro numero, per la densità e gli effetti percettivi.

Le figg. 1-2-3 presentano un sommario delle caratteristiche delle unità tattili.

Attività nelle unità tattili correlata con la sensazione

È ovvio che l'intensità di una sensazione è tanto maggiore quanto più forte è lo stimolo, ma si discute ancora su come aumenti la sensazione all'aumentare dello stimolo. Stevens (1957-1967) ha dimostrato che la sensazione aumenta con lo stimolo secondo una curva descritta da una funzione matematica di potenza (detta funzione psicofisica):

$$S = k\, I^a$$

ove S è l'intensità della sensazione riportata dal soggetto, I è l'intensità dello stimolo mentre k e a sono costanti. In scala logaritmica, le funzioni di potenza sono linee rette la cui pendenza è data dall'esponente a, che è caratteristico per ogni modalità. Questo significa che, nel *continuum* di intensità, rapporti uguali tra intensità dello stimolo danno luogo a rapporti uguali tra intensità della esperienza percettiva.

Per quanto riguarda la s. t., mantenendo come punto di partenza la legge di Stevens, si è rivelato di estremo interesse lo studio della relazione tra attività nervosa e intensità di stimolazione. È stata infatti dimostrata l'esistenza di una relazione lineare (esponente = 1) tra il grado di inflessione della cute glabra della mano e l'intensità della sensazione, mentre si è riscontrata una diminuzione della pendenza della curva (esponente < 1) nella pelle coperta di peli. Queste differenze nei risultati a seconda delle regioni corporee portarono Mountcastle a formulare l'ipotesi che la capacità sensoriale dell'uomo sia determinata dalle proprietà funzionali degli organi sensori cutanei.

I risultati degli esperimenti di registrazione da singole unità col metodo microneurografico durante inflessioni di varie ampiezze sulla cute dell'uomo (Knibestol e Vallbo, 1980) hanno chiaramente indicato che la funzione psicofisica, in contrasto con l'ipotesi di Mountcastle, non è determinata a livello del recettore di una singola fibra afferente ad adattamento lento; sembra, invece, che il S.N.C. giuochi un ruolo importante nel modellare l'*input* dalla periferia.

Soglia sensitiva

Il limite inferiore del *continuum* di intensità è determinato dalla soglia sensitiva ed è stato discusso se meccanismi centrali piuttosto che meccanismi periferici determinassero il limite del riconoscimento psicofisico. Gli studiosi di psicofisica hanno affermato che la soglia del riconoscimento del soggetto è superiore a quella dei suoi organi di senso e hanno postulato la presenza di un *noise* ai più alti livelli del sistema sensoriale. I neurofisiologi, d'altra parte, sono spesso arrivati a una conclusione quasi opposta: è lo stimolo che varia e sono le proprietà delle sue variazioni che determinano le variazioni tra risposta e stimolo.

La tecnica neurografica ha permesso di risolvere questa controversia. Con tale metodo, infatti, è stato dimostrato che le soglie del riconoscimento psicofisico concordano con le soglie delle unità FA (in particolare le FA I forniscono l'*input* sensoriale decisivo) in quelle regioni della mano che sono più importanti per il tatto. In tali regioni, quindi, la capacità di riconoscimento è determinata dagli organi di senso e nessun *noise* è sommato al segnale afferente a più alti livelli del sistema somatosensoriale. In altre regioni della mano (per es. il palmo) i risultati indicano che il riconoscimento è determinato da meccanismi centrali e suggeriscono che un *noise* è presente in quelle parti del sistema somatosensoriale che elaborano l'informazione afferente da queste regioni della pelle.

Si potrebbe speculare che l'elaborazione ottimale dell'informazione è stata riservata, durante lo sviluppo, solo ad alcune aree cutanee particolari.

Potere risolutivo spaziale

Le unità FA I e SA I hanno campi recettivi (area della cute nella quale uno stimolo meccanico eccita una fibra nervosa periferica meccanocettiva) piccoli e definiti (figg. 2 e 3); sembrerebbe perciò ragionevole pensare che esse siano responsabili della nostra abilità a localizzare correttamente gli stimoli sulla superficie cutanea e ad apprezzare i delicati dettagli degli oggetti che tocchiamo e maneggiamo.

La discriminazione spaziale si misura col ben noto test clinico dei due punti, che individua la minima distanza tra due punti alla quale il soggetto è in grado di percepire due stimoli puntiformi come differenti.

I risultati della scuola di Umea hanno confermato l'ipotesi che le unità di 1° tipo sono responsabili della acuità spaziale, come suggerito dalla struttura dei loro campi recettivi.

L'alta capacità discriminativa del sistema lemniscale è stata spiegata sulla base di un'elaborazione dell'informazione afferente nel S.N.C. (inibizione afferente o dei contorni, ingl. *surround inhibition*).

Gli studi microneurografici delle unità FA I e SA I in regioni cutanee note per avere differenti soglie discriminative hanno dimostrato che la capacità discriminativa spaziale (inverso della soglia della discriminazione tra due punti) varia nelle diverse regioni cutanee e quindi esiste già a livello del *pattern* di risposta afferente. Quindi i meccanismi responsabili dell'aumento del contrasto spaziale sono già presenti a livello delle unità tattili ed esso non è dovuto solo all'inibizione dei contorni.

È noto da esperimenti comportamentali (Kesten, 1956) che la s. t. della mano e il senso di posizione del braccio sono più sviluppati quando il soggetto muove l'arto attivamente. L'aumentata capacità di riconoscimento in tali circostanze dà risalto al fatto che l'esperienza somatica più sofisticata è costituita dall'esplorazione attiva manuale degli oggetti. In essa i componenti sensoriali originali (tatto, posizione, movimento) sono trasformati in una forma superiore di esperienza, la percezione della natura dell'oggetto, in cui i meccanismi sensoriali sono connessi inseparabilmente. È infatti necessario tenere presente che il sistema tattile va interpretato non solo nel suo ruolo passivo, come un sistema che riceve ed elabora l'informazione che proviene dal mondo esterno e che riguarda le deformazioni della pelle, ma anche come una parte integrante della complessa catena di meccanismi nervosi che controllano le contrazioni muscolari, i movimenti e l'esplorazione tattile dell'ambiente immediatamente circostante.

Bibliografia

Adrian E. D., Zotterman Y., *J. Physiol. (Lond.)*, 1926, **61**, 464.
Fechner G. T., *Elementen der Psychophysik*, 1860, Breitkopf & Hartel, Leipzig.
Kesten W., *Z. Biol.*, 1956, **109**, 24.
Knibestol M., Vallbo A. B., *J. Physiol. (Lond.)*, 1980, **300**, 251.
Knibestol M., Vallbo A. B., *Acta Physiol. Scand.*, 1970, **80**, 178.
Mancia M., *Fisiologia del sistema nervoso*, 1985, Cortina, Milano.

Mountcastle V. B., in Quarton G. C., Melnichichk T., Schmidt F. O. eds., *The Neurosciences*, 1967, Rockefeller Univ. Press, New York.
Mountcastle V. B., Talbot W. H., Kornhuber H. H., in de Reuch A. V. S., Knight J. eds., *Touch, Heat and Pain*, 1966, CIBA Found./Churchill, London, p. 325.
Mountcastle V. B., Talbot W. H. *et al.*, *J. Neurophysiol.*, 1969, **32**, 452.
Stevens S. S., *Physiol. Rev.*, 1957, **64**, 153.
Stevens S. S., *Int. J. Neurol.*, 1967, **6/2**, 202.
Vallbo A. B., Hagbarth K. E., *Exp. Neurol.*, 1968, **21**, 270.
Vallbo A. B., Johansson R. S., *Hum. Neurobiol.*, 1984, **3**, 3.
Weber E. H., *Arch. Anat. Physiol.*, 1835, 152.
Webster K. E., *Br. Med. Bull.*, 1977, **33**, 113.
Werner G., Mountcastle V. B., *J. Neurophysiol.*, 1965, **28**, 359.

GABRIELLA MARINI E MAURO MANCIA

TATTO: V. TATTILE SENSIBILITÀ.

TATUAGGIO

F. *tatouage*. - I. *tattooing; tattoo*. - T. *Tätowierung*. - S. *tatuaje*.

Definizione e generalità

Il tatuaggio è una colorazione permanente della cute dovuta all'introduzione o all'accidentale penetrazione nel derma di pigmenti insolubili che formano figure o disegni indelebili.

Nell'accezione comune, con il termine t. ci si riferisce al tipo ornamentale, utilizzato per decorare la cute del corpo; i t. possono essere anche di tipo accidentale, professionale o eseguiti a scopo cosmetico-correttivo.

Il t. rituale è antichissimo; sembra che fosse conosciuto e praticato sin dal XIV sec. a. C. presso gli Egiziani e gli Assiri. Nel libro IV delle Storie di Erodoto (484-430 a. C.), troviamo una delle prime documentazioni che dimostrano l'uso del t. tra le popolazioni balcaniche e del bacino del Danubio. Di particolare valore artistico erano i t. praticati presso gli Sciti, caratterizzati da rappresentazioni di animali fantastici e immaginari.

Tra gli illustri tatuati del passato, si possono citare Edoardo VII, lo Zar Nicola II e, più recentemente, Winston Churchill.

Diversi sono stati i significati simbolici che ha assunto questa usanza nel corso dei secoli, da semplice decorazione magica e pratica rituale presente in alcuni popoli, a segno di appartenenza a determinati gruppi sociali.

Oggi il t. è diffuso in tutte le categorie, sebbene si possa riscontrare con maggior frequenza in marinai, carcerati, tossicodipendenti, esibizionisti, omosessuali. Si tratta spesso di individui psicolabili; un'indagine eseguita presso alcuni istituti psichiatrici inglesi ha rivelato che circa il 15% dei pazienti presentava t. di tipo ornamentale.

Tecniche di esecuzione

Tra le più antiche tecniche di t. *ornamentale* ricordiamo il t. per cicatrice e per puntura. Nel primo caso si praticavano incisioni profonde nella cute con introduzione di materiali (carbone, argilla, grassi animali) che provocavano la formazione di cicatrici ipertrofiche. Nel secondo caso venivano introdotti nel derma, attraverso la scarificazione ottenuta con aghi rudimentali, pigmenti inerti, quali la fuliggine, il vermiglio cinese e derivati della china. Più recentemente sono stati impiegati aghi o pennini per inoculare nel derma, con punture ripetute, polveri colorate insolubili. Attualmente viene preferito l'uso di microaghi elettrici che iniettano pigmenti vitali, lungo un disegno tratteggiato precedentemente a matita.

I t. *professionali* sono dovuti alla penetrazione nella cute di particelle di carbone, di silicio, di catrame e si riscontrano in particolare nei lavoratori dell'industria metallurgica, nei minatori, nei fuochisti e negli operai addetti alla pavimentazione stradale.

Fig. 1. T. accidentale da scoppio di granata. (*Osservazione degli AA.*).

Fra i t. *accidentali* sono da ricordare, soprattutto per il loro interesse medicolegale, quelli dovuti a colpi d'arma da fuoco, esplosi a distanza ravvicinata (fig. 1). Più raramente un t. può verificarsi a seguito di traumi, con penetrazione di sostanze chimicamente inerti attraverso ferite o escoriazioni.

Per quanto riguarda i t. *cosmetico-correttivi*, eseguiti per nascondere eventuali inestetismi, i pareri sono tuttora discordi sulla loro reale efficacia; fra questi va ricordato comunque il t. con cui si mascherano i leucomi corneali, con miglioramento non solo di carattere estetico, ma talora anche funzionale.

Quadro anatomoclinico

Di norma i t. di tipo ornamentale sono asintomatici e si osservano frequentemente in corrispondenza degli avam-

Fig. 2. Numerosi t. del torace e dell'addome in un marinaio. (*Osservazione degli AA.*).

Digitized by Google

bracci, del torace, dell'addome e delle regioni genitali, anche se talora possono interessare gran parte della superficie cutanea (fig. 2). Generalmente rappresentano figure simboliche, riproduzioni di corpi di donna, animali, vegetali, parole o intere frasi.

Assai varie, anche se non frequenti, possono essere le malattie trasmesse durante l'esecuzione di un t. Tra queste sono da ricordare le infezioni piogeniche e, più raramente, la tbc, la sifilide, la lebbra e l'epatite virale. Quest'ultima si osserva, in particolare, quando i t. vengono effettuati in diverse persone utilizzando lo stesso ago. Non vi sono attualmente prove certe sulla trasmissione del virus della sindrome da immunodeficienza acquisita, anche se tale eventualità appare probabile.

Nelle zone cutanee tatuate è possibile la comparsa, anche a distanza di mesi o anni, di granulomi sarcoidei, che talora possono costituire la manifestazione iniziale di una sarcoidosi sistemica. Di eccezionale riscontro i granulomi da corpo estraneo, successivi a t. marroni o gialli a base di ocra, pigmento ad alto contenuto di silicio.

Sul piano istopatologico e ultrastrutturale è stato dimostrato che la maggior parte dei granuli di pigmento presenti nella cute tatuata sono localizzati dentro i macrofagi, in particolare a livello delle membrane lisosomali. Altri granuli si trovano liberi in corrispondenza del derma superficiale, senza alcuna reazione infiammatoria, e nei linfonodi locali o regionali; quest'ultima localizzazione può forse spiegare le modalità con cui avverrebbe l'eventuale scomparsa, dopo molti anni, di alcuni t.

Tra le complicazioni più frequenti del t., si possono osservare reazioni allergiche dovute alle diverse sostanze (quali sali di cromo, sali di cobalto e solfuro di mercurio) contenute nei vari pigmenti utilizzati. Nel corso di manifestazioni allergiche ai pigmenti rosso e verde, esiste la possibilità di una sensibilizzazione crociata con i diversi farmaci per uso topico a base di mercurio e, rispettivamente, con il cemento e i suoi derivati, che possono contenere sino allo 0,1% di sali di cromo. È stata altresì segnalata, in particolare nei soggetti con t. gialli, l'insorgenza di reazioni fotoallergiche e fototossiche. Il meccanismo non è del tutto chiaro; è noto comunque che il solfuro di cadmio, contenuto nel pigmento giallo, possiede notevoli proprietà fotosensibilizzanti.

Alcune malattie generali, come la sifilide e il lupus eritematoso sistemico, e alcune dermatosi, come il *lichen planus* e la psoriasi, sembrano mostrare una predilezione per le sedi di t.

Nel corso di manifestazioni secondarie della sifilide, è caratteristico osservare come le regioni tatuate con pigmenti rossi, costituiti da sali di mercurio (ad azione treponemicida), possano rimanere indenni.

Trattamento

Varie tecniche sono state proposte, sin dall'antichità, per ottenere la scomparsa dei t., ma nessuna di esse è mai apparsa del tutto soddisfacente.

Il metodo elettivo è rappresentato dall'exeresi chirurgica delle zone tatuate; in caso di t. molto ampi è opportuno praticare un'escissione in tempi successivi con l'uso di lembi liberi o peduncolati. Quando l'intervento chirurgico non è tecnicamente realizzabile a causa della sede o delle dimensioni del t., si può ricorrere alla dermoabrasione o alla salabrasione (abrasione ottenuta con NaCl). Entrambe le tecniche presentano analoghi limiti, costituiti da un'incompleta distruzione del t., con chiazze pigmentarie residue, e dalla possibile formazione di cicatrici inestetiche.

Di recente è stata proposta l'utilizzazione del laser a CO_2: con tale tecnica si ottengono buoni risultati estetici, con formazione di una cicatrice piana. È necessario che il raggio laser agisca solo sugli strati superficiali del derma, per evitare l'eventuale comparsa di cicatrici ipertrofiche e cheloidee.

Bibliografia

Bjornberg A. H., *Acta Derm. Venereol. (Stock.)*, 1959, **39**, 23.
Bjornberg A. H., *Arch. Dermatol.*, 1963, **88**, 267.
Bleehen S. S., Ebling F. J., *Disorders of Skin Colour*, in Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, Blackwell, Oxford, p. 1429.
Cairns R. J., Calnan L. D., *Br. J. Dermatol.*, 1962, **74**, 288.
Clabaugh W., *Arch. Dermatol.*, 1961, **83**, 568.
Crittenden F. M. jr., *Cutis*, 1971, **7**, 295.
Daily A. D., *Cutis*, 1972, **10**, 346.
Degos R., *Dermatologie*, 1981, Flammarion, Paris, p. 132.
Everett M. A., *Tattoos*, in Demis D. J., Dobson L. R., McGuire J., *Clinical Dermatology*, 1975, Harper & Row, New York.
Goldstein N., *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 1979, **5**, 869.
Goldstein N., *Tattoos Removal Techniques*, in Maddin S., *Current Dermatologic Therapy*, 1982, Saunders, Philadelphia, 457.
Goldstein N., *Arch. Dermatol.*, 1985, **121**, 604.
Horney D. A., Gaither J. M. *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 1985, **121**, 648.
Lever W. F., Schaumburg-Lever G., *Histopathology of the Skin*, 1983, Lippincott, Philadelphia.
Monacelli M., Nazzaro P., *Manuale di dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Rovesti P., *Alla ricerca della cosmesi dei primitivi*, 1977, Marsilio, Venezia.
Sehgal V. N., *Dermatologia*, 1971, **142**, 58.
Weidman A. L., Andrade R., Franks A. G., *Arch. Dermatol.*, 1966, **94**, 320.

MARCELLO FAZIO E ALDO MORRONE

TAURINA

F. *taurine*. - I. *taurin*. - T. *Taurin*; *Ruidergallensaüre*. - S. *taurina*.

Definizione e generalità

La taurina (ac. 2-aminoetansolfonico) è un aminoacido solforato naturale non proteico.

La t. $NH_2—CH_2—CH_2—SO_3H$, ha un p. m. di 125,14; il p. f. è 300 °C. È solubile in 15,5 parti di H_2O a 12 °C, è insolubile in alcol assoluto. Ha un $pk_1 = 1,5$ e un $pk_2 = 8,74$.

È presente in forma libera in molte piante e nei tessuti dei mammiferi; in particolare, notevoli quantità di t. sono presenti nel muscolo cardiaco e nella retina, in cui la t. costituisce il 40-50% del *pool* di aminoacidi. Nella bile la t. è presente come ac. taurocolico.

La t. è un normale prodotto di escrezione urinaria; nell'uomo vengono escreti circa 200 mg (27-300 mg) di t. nelle 24 h. Un aumento nell'escrezione urinaria di t. è stato osservato nei topi dopo somministrazione intraperitoneale di β-alanina, ac. β-aminoisobutirrico e ac. β-aminobutirrico; tale aumento potrebbe essere dovuto a una diminuzione del riassorbimento di t. nei tessuti renali per un meccanismo di trasporto competitivo da parte di questi aminoacidi.

Escrezione urinaria di guanidinotaurina e carbamiltaurina, dopo somministrazione di taurina, è stata descritta nei ratti.

Notevoli quantità di t. e di ac. isotionico (ac. 2-idrossietansolfonico), prodotto di deaminazione della t., sono presenti nell'assoplasma delle fibre nervose giganti del calamaro.

La t. è presente come taurociamina e il suo derivato N-fosforilato in alcuni invertebrati; come ipotaurociamina e il suo corrispondente fosfageno è stata trovata in alcuni vermi marini; t. metilata è stata isolata dalle alghe rosse.

Digitized by Google

CH_2SH — $CH-NH_2$ — $COOH$
cisteina

$\xrightarrow{CO_2}$ *cisteina decarbossilasi*

CH_2-SH — CH_2-NH_2
cisteamina

O_2 ↓ *cisteina ossidasi*

O_2 ↓ *cisteamina ossigenasi*

CH_2-SO_2H — $CH-NH_2$ — $COOH$
ac. cistein-solfinico

$\xrightarrow{CO_2}$ *cisteina solfinato decarbossilasi*

CH_2SO_2H — CH_2-NH_2
ipotaurina

$^1/_2O_2$ ↓ *cisteina solfinato ossidasi*

$^1/_2O_2$ ↓ *ipotaurina ossidasi*

CH_2-SO_3H — $CH-NH_2$ — $COOH$
ac. cisteico

$\xrightarrow{CO_2}$ *ac. cisteico decarbossilasi*

CH_2-SO_3H — CH_2-NH_2
taurina

↓ ac. colico

ac. taurocolico

Fig. 1. Principali vie biosintetiche della t.

Nel sangue umano la t. è presente in quantità pari a 0,2-0,8 mg/100 ml di plasma; nel latte umano è pari a 2,4-4,1 mg/100 ml.

Non vi sono dati per quanto riguarda il fabbisogno nutrizionale; tuttavia si vanno sempre più accumulando evidenze che la t. sia essenziale per il normale sviluppo di alcune specie. Ad es., è stata osservata una degenerazione della retina nei gatti sottoposti a dieta deficiente di t.

Metabolismo

Per quanto riguarda la sua biosintesi, la t. può essere formata attraverso 3 vie metaboliche: dall'ac. cistein-solfinico (CSA), dalla cisteamina e dalla serina e solfato inorganico. Le 2 principali sono la via dell'ac. cistein-solfinico e quella attraverso la cisteamina, con particolare preferenza per l'una o l'altra via a seconda del tessuto. In entrambe le vie metaboliche si forma quale metabolita intermedio l'ipotaurina. Per ossidazione dell'ipotaurina si forma la t. Le reazioni delle 2 vie metaboliche sono schematizzate in fig. 1.

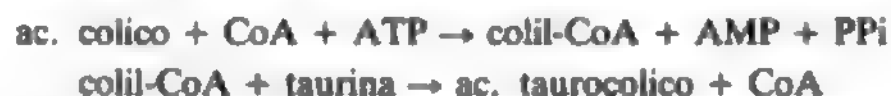
Una variante alla via che passa per l'ac. cistein-solfinico è la preliminare ossidazione di quest'ultimo ad ac. cisteico seguita da decarbossilazione a t.

Una via metabolica minore è la formazione della t. dalla serina e dal fosfato inorganico; tale via implica l'attivazione del solfato a fosfoadenosilfosfosolfato. Questa terza via metabolica è fortemente repressa in presenza di cisteina a favore delle altre vie metaboliche.

Nel fegato la t. viene metabolizzata mediante coniugazione con l'ac. colico, prodotto dal catabolismo degli steroidi, per formare l'ac. taurocolico che viene escreto nella bile.

La sintesi dell'ac. taurocolico include le seguenti reazioni:

$$\text{ac. colico} + \text{CoA} + \text{ATP} \rightarrow \text{colil-CoA} + \text{AMP} + \text{PPi}$$

$$\text{colil-CoA} + \text{taurina} \rightarrow \text{ac. taurocolico} + \text{CoA}$$

L'attivazione dell'ac. colico, analoga a quella dell'acetato e degli acidi grassi (v. LIPIDI), potrebbe essere catalizzata dallo stesso enzima che attiva gli acidi grassi a lunga catena. Nell'uomo l'acilazione della t., come anche quella della glicina (v.), sono reazioni catalizzate da enzimi presenti nel fegato.

Bibliografia

Bender D. A., *Amino Acids Metabolism*, 1978, Wiley, New York.
Cavallini D., Gaull G. E., Zappia V., *Natural Sulphur Compounds*, 1980, Plenum, New York.
Dawson R. M. C., Elliot W. H., Jones K. M., *Data for Biochemical Research*, 1969, 2 ed., Clarendon, Oxford.
Meister A., *Biochemistry of the Amino Acids*, 1965, 2 ed., Academic Press, New York.

FRANCESCO SALVATORE E PAOLA IZZO

TAUSSIG-BING, ANOMALIA O COMPLESSO DI: v. CARDIOCHIRURGIA (III, 893); CUORE, *malformazioni congenite del cuore e dei grossi vasi* (IV, 1797).

TAUTOMERIA: v. ISOMERIA (VIII, 552).

TAY-SACHS, MALATTIA DI: v. OLIGOFRENIE (X, 1571); GANGLIOSIDOSI (VI, 2126).

TÈ

F. *thè*. - I. *tea*. - T. *Tee*. - S. *te*.

È un arbusto sempreverde (*Camelia sinensis* L.; *sin. Camelia theifera*) appartenente alla famiglia delle Teacee attribuito, appunto, da quasi tutti gli AA. al genere *Camelia*.

Originario dei paesi tropicali e subtropicali, può raggiungere notevole altezza per crescita spontanea. Nelle colture viene potato e l'altezza massima non supera 1,50 m. Le foglie sono alterne, lanceolate, ellittiche od ovali; i fiori, bianchi e profumati, sono riuniti a 2 o a 4 sotto la ascella delle foglie.

Notizie merceologiche. – I principali produttori di tè sono: la Cina, dove la bevanda comparve in alta antichità, l'India, Ceylon, il Giappone e la Russia.

La droga si ottiene dalle foglie, o dai fiori che ne formano una varietà molto pregiata. Le foglie vanno in commercio come t. verde e t. nero. Il primo, prodotto quasi esclusivamente in Cina e Giappone, si ottiene da foglie leggermente torrefatte dopo la raccolta, quindi arrotolate e seccate. Il secondo prevede un procedimento più lungo e accurato. Le foglie sono prima seccate al sole, poi lasciate fermentare, quindi torrefatte e arrotolate; il procedimento varia nei particolari a seconda che si usi il metodo europeo o cinese. Sia il t. nero che il t. verde possono essere di qualità più o meno pregiate in base alle foglie utilizzate e alla zona di provenienza. Si distinguono così vari tipi di t.: Orange Pekoe, Lapsang, Souchong, Darjeeling, etc.

Farmacologia. – L'uso diffuso del t. è dovuto alla sua azione eccitante sul S.N.C. Tale azione è imputabile alla presenza di caffeina, di cui il t. contiene dallo 0,5 al 5%; inoltre il t. contiene piccole quantità di teofillina, di teo-

Digitized by Google

bromina, di un olio essenziale, tannino in proporzioni variabili dall'8 al 20% e vitamine del gruppo B.

La caffeina (v.), la teofillina (v.) e la teobromina (v.) sono delle xantine metilate. Alle prime due è attribuita l'azione eccitante sul S.N.C., che si ritiene dovuta prevalentemente al blocco dei recettori dell'adenosina. Delle due metilxantine, la caffeina sembra essere più potente a parità di dosi. A entrambe si deve un'azione stimolante sul miocardio e di rilasciamento della muscolatura bronchiale; infine, entrambe possiedono un effetto diuretico, più intenso con la teofillina. Il t. sembra anche stimolare la motilità gastrica senza modificare la secrezione; alla notevole quantità di tannino si deve la sua leggera azione astringente.

Poiché una tazza di t. contiene da 30 a 90 mg di caffeina e solo modestissime quantità di teofillina e teobromina, la maggior parte degli effetti, descritti da abituali o saltuari consumatori di detta bevanda, sono da attribuire alla caffeina.

Tossicologia. – Il teismo (abuso di questa bevanda) è stato descritto come problema sociale in alcuni paesi dell'Africa Settentrionale (Tunisia, Egitto).

Le metilxantine, e in particolare la caffeina, sono responsabili dei fenomeni nervosi (eccitazione, tremore e disturbi del sonno) e cardiaci (palpitazioni, tachicardia). Il tannino è causa dei disturbi dispeptici e di stipsi ostinata.

L'assunzione continua di bevande contenenti xantine provoca un certo grado di tolleranza e di dipendenza psichica.

Farmacoterapia. – Più che come vero e proprio farmaco, il t. è usato come bevanda tonica e leggermente eccitante; in terapia si possono sfruttare la modesta azione diuretica e astringente e, qualora la droga sia somministrata in infuso caldo, quella diaforetica.

Preparazione e posologia. – In Europa si usa prevalentemente il t. nero di cui si prepara un infuso con circa 5 g di droga.

Bibliografia

Boch J., in Heffter A. D., *Experimentelle Pharmakologie*, II/1, 1920, Springer, Berlin, p. 509.
Dews P. B., *Caffeine*, 1984, Springer, Berlin.
Dinanuizli B., *Bull. Acad. Med.*, 1927, **97**, 423.
Fredholme B. B., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1980, **1**, 129.
Goldstein A., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, **10**, 489.
Stone T. W., *Brain Res.*, 1981, **207**, 421.
Wasicky R., *Lehrbuch der Physio-Pharmakognosie*, 1929, Fromme, Leipzig.
Wirts W., *J.A.M.A.*, 1954, **155**, 725.

MARIA GIULIANA VANNUCCHI

TEBAINA

F. *thebaine*. - I. *thebaine*. - T. *Thebain*. - S. *tebaina*.

La tebaina è un alcaloide estratto per la prima volta da Pelletier e Thiboumery, nel 1835, dall'oppio (v.), in cui è presente nella percentuale dello 0,2-1,5%. T., morfina e codeina costituiscono i principali derivati fenantrenici dell'oppio.

Strutturalmente molto simile alla morfina, la t. può essere definita come l'etere dimetilico della deidromorfina.

La t. è un importante precursore di diversi composti 14-idrossilati utilizzati in terapia, quali l'oxicodone e il naloxone. Dalla t. inoltre, si ottengono derivati, quali l'etorfina, fino a 1000 volte più potenti della morfina.

La t. cristallizza dall'alcol in lamelle bianche splendenti, con p. f. a 193 °C; è quasi insolubile in acqua, è solubile in alcol e in cloroformio. È una base terziaria forte e forma diversi sali ben cristallizzabili, quali il tartrato e il cloridrato. Si scioglie in ac. solforico dando una colorazione rosso-sangue.

Farmacologia. – La t. produce negli animali effetti analoghi a quelli della stricnina per un'azione svolta direttamente sul midollo spinale: essa, infatti, provoca convulsioni a dosaggi relativamente bassi. Tale azione è stata descritta nella rana, nel cane, nel coniglio, nella cavia. In questi animali, inoltre, induce aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, aumento della pressione arteriosa e della temperatura corporea. La t., come la morfina e la codeina, possiede una tipica azione sulla muscolatura liscia intestinale: aumenta il tono muscolare a piccole dosi, diminuisce il tono a dosi più elevate. A livello bronchiale prevarrebbe invece l'azione costrittiva. Infine, sulla pupilla di rana, la t. provoca inizialmente una leggera miosi seguita da un periodo più lungo di midriasi.

Nell'uomo, secondo Fronmuller, la t., in dosi non letali, dimostra modesta azione analgesica e determina lieve aumento della frequenza del polso e del respiro e modesta midriasi.

In conclusione, la t. sembra condividere le azioni eccitanti della morfina, senza possederne né gli effetti depressori né, in grado apprezzabile, quelli analgesici.

Farmacoterapia e tossicologia. – Molto tossica per gli animali inferiori, come già vide C. Bernard, la t. è dotata di una tossicità relativamente bassa per l'uomo: Bouchout sostenne, infatti, che dosi di 100 mg non hanno effetto tossico neppure nel bambino. Malgrado ciò, la t., per la scarsa azione analgesica e ipnotica, non ha applicazioni pratiche in terapia.

Bibliografia

Barber R. B., *J. Med. Chem.*, 1975, **18**, 1074.
Bernard C., *C. R. Rend. Acad. Sci.*, 1864, **60**, 406.
Bouchout A., *C. R. Rend. Acad. Sci.*, 1872, **74**, 1289.
Goodman Gilman A., Goodman L. *et al.* eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York.
Henry T. A., *The Plant Alkaloids*, 1949, Churchill, London.
Pelletier R., *Chem. Zentralbl.*, 1933, **3**, 251.
Rapaport H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 1942.

MARIA GIULIANA VANNUCCHI

TECNEZIO

F. *technétium*. - I. *technetium*. - T. *Technetium*. - S. *tecnetio*.

Elemento appartenente al VII gruppo del sistema periodico (v. ELEMENTI CHIMICI). Simbolo Tc, n. a. 43. Non ha alcun isotopo stabile. La sua presenza in natura è dovuta solo alla fissione spontanea di alcuni elementi naturali. Il Tc fu scoperto da Perrier e Segrè (1937), irradiando il molibdeno con deuteroni nel ciclotrone di Berkeley. È stato il primo elemento sintetizzato artificialmente (il nome del tecnezio [lat. scient. *Technetium*] deriva dal gr. *technētos*, «artificiale»). L'isotopo più facilmente disponibile è il ^{99}Tc (β-emittente; tempo di dimezzamento: 2,12 × 10^5 anni) prodotto in grandi quantità, assieme al ^{99m}Tc (γ-emittente; tempo di dimezzamento 6 h), nella fissione neutronica del ^{235}U e del ^{239}Pu.

Il ^{99m}Tc (stato metastabile del nuclide ^{99}Tc) ha trovato applicazione nella diagnosi medica e nella ricerca, come tracciante.

L'uso del Tc per scopi diversi da quelli connessi alle sue proprietà nucleari è fortemente limitato, oltre che dalle sue proprietà radiochimiche, dall'alto costo.

V. ISOTOPI (VIII, 599); SCINTIGRAFIA (XIII, 2199).

RED.

Digitized by Google

TEGUMENTARIO SISTEMA

F. *système tegumentaire.* - I. *tegumental system.* - T. *Integumentum.* - S. *tegumento.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia e istologia	TEGUMENTARIO SISTEMA; PILOSEBACEO APPARATO (XI, 2104); SUDORIPARE GHIANDOLE; UNGHIE
Annessi cutanei	TEGUMENTARIO SISTEMA; PILOSEBACEO APPARATO (XI, 2104); SEBACEE GHIANDOLE (XIII, 2359); SUDORIPARE GHIANDOLE; UNGHIE
Autoplastiche	CHIRURGIA PLASTICA (III, 2117)
Biopsia cutanea	TEGUMENTARIO SISTEMA
Brachiterapia	PLESIOTERAPIA (XI, 2330); RADIOTERAPIA (XIII, 47)
Cellule di Langerhans	TEGUMENTARIO SISTEMA
Cellule di Merkel	TEGUMENTARIO SISTEMA
Cheloide	CHELOIDE (III, 1945)
Cheratinociti	TEGUMENTARIO SISTEMA
Chirurgia estetica	CHIRURGIA PLASTICA (III, 2162); MAMMELLA, *chirurgia plastica* (IX, 304); RITIDECTOMIA (XIII, 1556); USTIONI
Chirurgia plastica	CHIRURGIA PLASTICA (III, 2109); RITIDECTOMIA (XIII, 1556); USTIONI
Cinetica epidermica	TEGUMENTARIO SISTEMA
Corpuscolo di Pacini	RECETTORI (XII, 230)
Derma	TEGUMENTARIO SISTEMA
Dermatoglifi	MANO, *dermatoglifi* (IX, 421)
Dermatosi precancerose	DERMATOSI PRECANCEROSE (IV, 2248)
Dermoabrasione	CHIRURGIA PLASTICA (III, 2134)
Diagnostica clinica generale	TEGUMENTARIO SISTEMA
Diagnostica di laboratorio	TEGUMENTARIO SISTEMA
Embriologia	TEGUMENTARIO SISTEMA
Epidermide	TEGUMENTARIO SISTEMA
Epiteliomi cutanei	EPITELIOMI CUTANEI (V, 2449)
Film idrolipidico di superficie	TEGUMENTARIO SISTEMA
Fisiologia	TEGUMENTARIO SISTEMA; TATTILE SENSIBILITÀ; TERMOREGOLAZIONE
Funzione di eliminazione o di emuntorio	TEGUMENTARIO SISTEMA
Funzione di protezione	TEGUMENTARIO SISTEMA
Funzione immunitaria	TEGUMENTARIO SISTEMA
Ghiandole sebacee	TEGUMENTARIO SISTEMA; GHIANDOLE (VII, 169); PILOSEBACEO APPARATO (XI, 2104); v. anche: SEBACEE GHIANDOLE (XIII, 2359)
Ghiandole sudoripare	SUDORIPARE GHIANDOLE; v. anche: TEGUMENTARIO SISTEMA
Giunzione dermoepidermica	TEGUMENTARIO SISTEMA
Impronte digitali	IDENTIFICAZIONE (VII, 1118)
Innesti cutanei	CHIRURGIA PLASTICA (III, 2110)
Ipoderma	TEGUMENTARIO SISTEMA
Lesioni dermatologiche elementari	ABRASIONE (I, 15); ATROFIA CUTANEA SENILE E PRESENILE DEGENERATIVA (II, 1548); BOLLA (III, 58); CROSTA (IV, 1604); ERITEMA (VI, 46); MACCHIA (IX, 1); NODULO (X, 1221); PAPULA (XI, 927); PONFO (XII, 738); PUSTOLA (XII, 2091); RAGADE (XIII, 113); SCLEROSI CUTANEA (XIII, 2376); SQUAMA; ULCERA CUTANEA; VESCICOLA
Leucoplasia	LEUCOPLASIA (VIII, 1661)
Lichenificazione	LICHENIFICAZIONE (VIII, 1682)
Luciti	LUCITI (VIII, 2389)
Malattia di Bowen	BOWEN, MALATTIA DI (III, 108)
Malattia di Paget	PAGET, MALATTIA DELLA MAMMELLA DI (XI, 583); MAMMELLA (IX, 293)
Mastociti	TEGUMENTARIO SISTEMA
Melanina	TEGUMENTARIO SISTEMA
Melanociti	TEGUMENTARIO SISTEMA
Melanogenesi	TEGUMENTARIO SISTEMA
Melanoma giovanile benigno	MELANOMA GIOVANILE BENIGNO (IX, 740)
Melanomi	MELANOMI (IX, 743)
Melanosi	MELANOSI (IX, 754)
Micosi fungoide	MICOSI FUNGOIDE (IX, 1168); LINFOMI (VIII, 1941; 1950)
Nevi	NEVI (X, 1076)
Patologia	ACNE VOLGARE (I, 274); ALOPECIE (I, 1336); CHERATOSI SENILE (III, 2002); ERISIPELA (VI, 40); IMPETIGINE (VII, 1683); ITTIOSI (VIII, 857); LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (VIII, 2409); LUPUS VULGARIS (VIII, 2455); PEMFIGO (XI, 1421); PSORIASI (XII, 1966); PUSTOLOSI ASETTICHE (XII, 2092); SIFILIDE; TIGNA (sono citate, per esemplificazione, solo alcune delle numerosissime voci relative alla patologia e alle malattie del sistema tegumentario)
Patologia della sensibilità	NEUROLOGICO ESAME (X, 787)
Plesioterapia	PLESIOTERAPIA (XI, 2330)
Processo di cheratinizzazione	TEGUMENTARIO SISTEMA
Recettori sensoriali	SENSITIVO SISTEMA (XII, 2464); RECETTORI, *recettori sensoriali* (XII, 226); TATTILE SENSIBILITÀ
Riflessi cutanei	RIFLESSI NERVOSI (XIII, 1413); NEUROLOGICO ESAME (X, 787)
Sarcomi cutanei	SARCOMI CUTANEI (XIII, 2058)
Sarcoma di Kaposi	KAPOSI, MALATTIA DI (VIII, 883); SINDROME DA IMMUNODEFFICIENZA ACQUISITA
Sebo	SEBO (XIII, 2360)
Seborrea	SEBORREA (XIII, 2361)
Semeiotica dermatologica	TEGUMENTARIO SISTEMA
Sensibilità tattile	TATTILE SENSIBILITÀ
Sensibilità termica	TERMICA SENSIBILITÀ
Sindrome di Sézary	SÉZARY, SINDROME DI; LINFOMI (VIII, 1941; 1950)
Solletico	SOLLETICO
Sudorazione	SUDORAZIONE
Sudore	SUDORE
Terapia speciale dermatologica	CHIRURGIA PLASTICA (III, 2109); CRIOTERAPIA (IV, 1500); PSORALENI (XII, 1962); PUVA (XII, 2106)

Digitized by Google

ARGOMENTI	RIMANDI
Termoregolazione	TERMOREGOLAZIONE
Trapianti di cute	USTIONI; v. anche: TRAPIANTI
Tumori cutanei	TEGUMENTARIO SISTEMA: BOWEN, MALATTIA DI (III, 108); DERMATOSI PRECANCEROSE (IV, 2248); EPITELIOMI CUTANEI (V, 2449); KAPOSI, MALATTIA DI (VIII, 883); LINFOMI (VIII, 1941; 1950); MELANOMI (IX, 743); MICOSI FUNGOIDE (IX, 1168); RADIOTERAPIA (XIII, 58); SARCOMI CUTANEI (XIII, 2058); SUDORIPARE GHIANDOLE
Unghie	TEGUMENTARIO SISTEMA; UNGHIE
Ustioni	USTIONI

SOMMARIO

CARATTERI GENERALI DEL SISTEMA TEGUMENTARIO

La pelle, o cute, è un organo che riveste tutta la superficie del corpo e che si continua con le mucose a livello degli orifizi naturali. È formata da una parte superficiale di origine ectodermica, denominata epidermide, e da una parte più profonda, distinta in derma e ipoderma, di origine mesodermica. Nell'ambito del sistema tegumentario devono essere inoltre considerati i cosiddetti annessi cutanei (unghie, peli, ghiandole sebacee e sudoripare), strutture particolari derivate dalla cute e deputate a specifiche funzioni (figg. 1 e 3). La pelle presenta una *superficie* di circa 1,5-2 m^2, approssimativamente così ripartibile: 11% capo e collo; 29% tronco; 24% arti superiori; 36% arti inferiori. Lo *spessore* della cute è variabile da 0,5 a 4 mm. L'epidermide ha lo spessore medio della pagina di questo libro, ma varia a seconda della regione, da 0,04 a 1,6 mm: il derma è da 15 a 40 volte più spesso dell'epidermide. La superficie cutanea si caratterizza, a un esame macroscopico, per un aspetto irregolare per la presenza di *depressioni puntiformi* (sbocchi degli orifizi pilosebacei, pori delle ghiandole sudoripare), *solchi superficiali* (a disposizione reticolare, che suddividono l'intera superficie cutanea in piccole aree losangiche), *solchi profondi* (particolarmente evidenti quelli che delimitano, a livello delle regioni palmari e plantari, le cosiddette creste cutanee), *pieghe muscolari* e *pieghe articolari*. Lo studio delle creste cutanee (che, a livello dei polpastrelli delle dita, presentano tre varianti morfologiche: l'arco, l'ansa, il vortice) ha un particolare interesse pratico in medicina legale (identificazione personale attraverso le impronte digitali [v. IDENTIFICAZIONE, VII, 1118]) e in genetica medica (tipiche modificazioni delle creste cutanee si osservano, ad es., nelle malattie correlate con alcune aberrazioni cromosomiche).

Inoltre la superficie cutanea, fatta eccezione per le superfici palmari e plantari, è coperta da *peli*, distinguibili in *vellus* (peli sottilissimi ubiquitari) e peli adulti o terminali (di grosse dimensioni, localizzati in maniera più circoscritta), orientati secondo linee curve regolari, dette *correnti*, che convergono verso un punto centrale, detto *vortice*.

Il *colore* della pelle varia a seconda della razza, dell'età, delle regioni corporee ed è dovuto alla presenza di vari pigmenti. Tra questi il più importante è la melanina, prodotta da cellule specializzate situate nel contesto dell'epidermide e denominate melanociti (v. sotto); un altro pigmento in grado di influenzare il colore della pelle conferendo a questa una tonalità variabile dal rosa al rosso, al viola, è l'emoglobina (ridotta e/o ossigenata) contenuta nei globuli rossi. Il carotene è un pigmento liposolubile di tonalità giallo-arancione contenuto in prevalenza negli adipociti dell'ipoderma.

Tra le *proprietà fisiche* della cute, quelle di maggiore rilevanza biologica sono: la *resistenza meccanica* e l'*elasticità* (principalmente connesse alle fibre collagene ed elastiche del derma); la sia pur debole *carica elettrica negativa* (che spiega come attraverso la pelle possano essere introdotte elettroforeticamente sostanze basiche ma non acide); la *resistenza elettrica* alla corrente alternata (impedenza), valutata in circa 20 Ω/cm^2; l'*impermeabilità*, sia pure non assoluta, alla maggior parte delle molecole esogene.

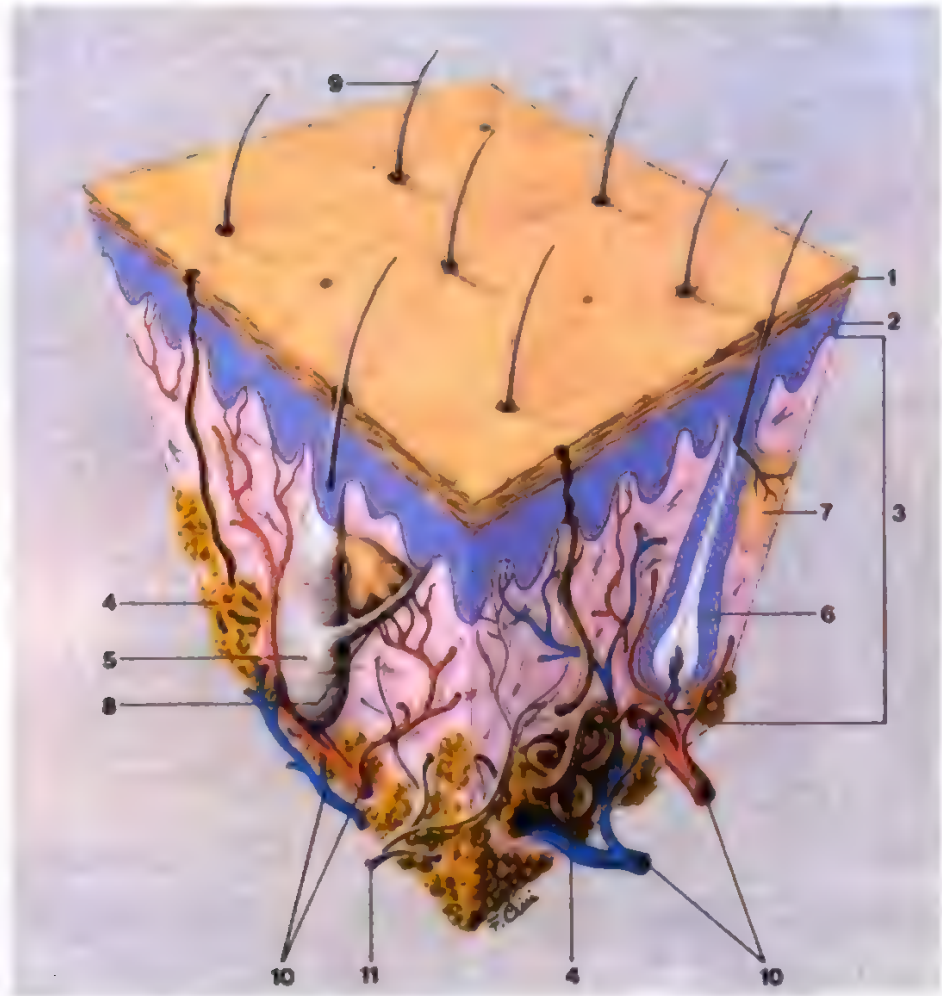
EMBRIOLOGIA

Lo studio embriologico della cute, e del s. t. in genere, ha trovato in questi ultimi anni nuovo motivo di interesse nella possibilità della diagnosi prenatale di un vasto gruppo di genodermatosi. Alcune tecniche di recente introduzione consentono infatti di eseguire non solo amniocentesi con successivo studio citologico, ma anche vere e proprie biopsie cutanee fetali, la cui interpretazione presume la completa conoscenza morfologica, funzionale e antigenica dello sviluppo embriologico della cute.

Si è già rilevato che l'epidermide è di origine ectodermica, mentre il derma e l'ipoderma sono di origine mesodermica. Già alla III settimana l'embrione è ricoperto da un singolo strato di cellule cubiche che poggiano su un sottile tessuto dermico mesenchimale. Prima del III mese la cute è costituita da un'epidermide formata da due strati di cellule (uno superficiale, peridermico o epitrichio, uno profondo, basale [fig. 2] o germinativo) e da un derma che già presenta elementi cellulari. Nessun annesso cutaneo è ancora abbozzato.

Il *periderma*, che a diretto contatto con il liquido amniotico svolge un'azione protettiva, secretoria e di assorbimento, è costituito da cellule prima cubiche poi appiattite e pluristratificate, destinate ad allontanarsi progressivamente dalla cute (V-VI mese di vita fetale) e contribuisce, insieme al sebo, alla formazione della vernice caseosa che persiste fino alla nascita e copre gran parte della superficie cutanea.

Digitized by Google

Fig. 1. Rappresentazione schematica della cute e dei suoi annessi. 1) Epidermide: strato corneo; 2) epidermide: strati basale, spinoso e granuloso; 3) derma; 4) ghiandola sudoripara; 5) apparato pilosebaceo; 6) follicolo pilifero; 7) ghiandola sebacea associata al follicolo pilifero; 8) muscolo erettore del pelo; 9) fusto del pelo; 10) vasi venosi e arteriosi cutanei; 11) nervo cutaneo.

Lo *strato basale*, dapprima composto da un singolo strato di cellule cubiche, a partire dal III mese risulta costituito da cellule cilindriche proliferanti in senso centrifugo le quali danno luogo a uno strato di elementi poligonali, ricchi di glicogeno, detto *strato intermedio*, che, verso il IV mese, diviene pluristratificato. Tale stratificazione si associa a un processo di differenziazione cellulare: si rendono evidenti, infatti, i tonofilamenti e le strutture giunzionali (*tight junctions*, *gap junctions*, emidesmosomi).

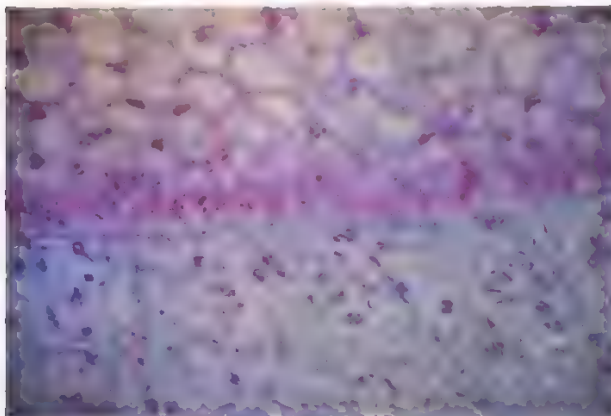



Fig. 2. Porzione basale dell'epitelio pavimentoso stratificato della pelle di feto umano. (Ematossilina-eosina, 300×). (*Da Motta, Atlante di Anatomia microscopica*).

Dopo il III mese, le cellule basali e le assise cellulari soprastanti diminuiscono il loro contenuto in glicogeno, mentre i tonofilamenti divengono sempre più evidenti e prendono rapporto con gli emidesmosomi, che diventano sempre più numerosi.

In questo stesso periodo (VIII-X settimana) si possono dimostrare, nel contesto dell'epidermide: i *melanociti*, che derivano dalla cresta neurale e che, dopo il IV mese, presentano melanosomi in grado di sintetizzare melanina; le *cellule di Langerhans* (XII settimana), di derivazione midollare; le *cellule di Merkel* (XVI settimana), che derivano dalla cresta neurale, e alcuni linfociti. Verso il III mese lo strato germinativo prolifera, oltre che in senso centrifugo, anche in senso centripeto, costituendo degli ammassi cellulari che rappresentano i primi abbozzi del follicolo pilosebaceo, delle ghiandole sudoripare e dell'unghia.

Il *derma*, che durante il I mese di vita intrauterina è costituito in gran parte da cellule mesenchimali fusiformi immerse nella cosiddetta sostanza fondamentale amorfa, verso il III mese si caratterizza, oltre che per un maggior spessore, per la presenza di cellule fusate, i fibroblasti, e per la presenza di un delicato reticolo argirofilo. Tali fibre, nelle settimane successive, aumentano di numero e di spessore e assumono le caratteristiche tintoriali proprie delle fibre collagene.

Le fibre elastiche compaiono solo dopo il VI mese. L'*ipoderma* comincia a rendersi evidente solo nel III mese.

Le strutture che costituiscono la *giunzione dermoepidermica* si rendono progressivamente evidenziabili dopo la IV settimana. In quest'epoca sono infatti visibili sia le strutture elettrondense della lamina basale, sia uno spazio chiaro, dello spessore di 15-

Digitized by Google

30 nm (la lamina lucida) che separa la lamina basale dalla membrana plasmatica delle cellule basali epidermiche. La lamina basale compare successivamente allo sviluppo degli emidesmosomi ed è presente dapprima solo al disotto di queste strutture specializzate; più tardi si presenta come una linea continua che segue parallela la membrana plasmatica dei cheratinociti. Ancora più tardivamente si rendono visibili le fibrille di provenienza dermica che contraggono stretti rapporti con la lamina basale e vengono designate col nome di fibrille di ancoraggio.

L'abbozzo del *complesso pilosebaceo* appare verso il III mese di vita fetale, prolifera e si approfondisce progressivamente nel derma secondo una linea che forma col piano dell'epidermide un angolo di circa 45°. Le cellule mesenchimali dermiche sottostanti si concentrano e si allineano alla base del bottone epidermico dando origine all'abbozzo della papilla dermica, che, in un secondo tempo, trova alloggiamento in una concavità della parte più estrema dell'abbozzo pilosebaceo, il quale si rigonfia a formare il cosiddetto bulbo pilifero. A questo stadio, dal bulbo del follicolo pilifero comincia a formarsi un pelo di lanugine che cresce verso l'alto e diventa visibile tra la XIII e la XV settimana.

Una volta che il bulbo si è formato, compaiono sulla sua parete posteriore 2 bottoni: quello inferiore mantiene il carattere di estroflessione solida e servirà da attacco al muscolo erettore del pelo; quello superiore, che rappresenta l'abbozzo della *ghiandola sebacea*, aumenta rapidamente di volume. Le cellule che occupano una posizione centrale ingrandiscono, diventano globose e acquistano un'apparenza schiumosa per la presenza di numerose goccioline lipidiche.

Ancora più in alto compare un terzo rigonfiamento, che costituisce l'abbozzo della *ghiandola sudoripara apocrina*, la quale, nella maggior parte dei follicoli piliferi, tende all'involuzione, che si compie prima del completo sviluppo del pelo. Soltanto in alcune regioni (ascelle, areola mammaria, aree perianogenitali) questo abbozzo continua il suo sviluppo e acquista la forma di un cilindro che progressivamente raggiunge il derma profondo e l'ipoderma. La parte più profonda si avvolge ripetutamente su se stessa formando un gomitolo che può raggiungere notevoli dimensioni.

Le prime rudimentali *ghiandole sudoripare eccrine* compaiono tra la X e la XIV settimana all'estremità delle dita delle mani e dei piedi, alle ascelle e in genere in corrispondenza delle superfici cutanee sprovviste di peli. L'abbozzo della ghiandola sudoripara eccrina proviene direttamente dallo strato germinativo dell'epidermide ed è inizialmente formato da una gemma solida che progressivamente si approfondisce nel derma. Verso il VI mese il tratto distale si avvolge su se stesso a formare il glomerulo. Col VII mese si rende evidente un lume ghiandolare, che successivamente si connette con una sottile cavità più superficiale formatasi indipendentemente nel contesto epidermico e che costituirà la porzione intraepidermica del dotto sudoriparo.

Il primo abbozzo dell'*unghia* compare verso il III mese di vita fetale ed è rappresentato da un'invaginazione dell'epidermide sulla superficie dorsale dell'ultima falange delle dita. Successivamente si forma un solco delimitante che, nella sua parte anteriore, separa l'area ungueale dall'apice del polpastrello. Nella parte inferiore di tale solco, invece, si invagina sdoppiandosi, il foglietto epiteliale, che darà luogo alla matrice ungueale. Verso il V mese cominciano a formarsi lamelle cornee che, condensandosi, daranno luogo alla lamina ungueale.

Lo sviluppo intrauterino del s. t. non è sincrono nelle diverse regioni cutanee: è più precoce a livello delle palpebre, del labbro superiore e del mento, più tardivo in corrispondenza del tronco e degli arti.

Nella tab. I è schematicamente riportata la cronologia di comparsa degli elementi cellulari e delle strutture morfologiche della cute umana durante la vita fetale.

ISTOLOGIA

Epidermide

L'epidermide (figg. 3-5) è un epitelio pavimentoso stratificato caratterizzato, sul piano istologico, dalla coesistenza di più popolazioni cellulari, a diverso significato funzionale, rappresentate dai cheratinociti, dai melanociti, dalle cellule di Langerhans, dalle cellule di Merkel.

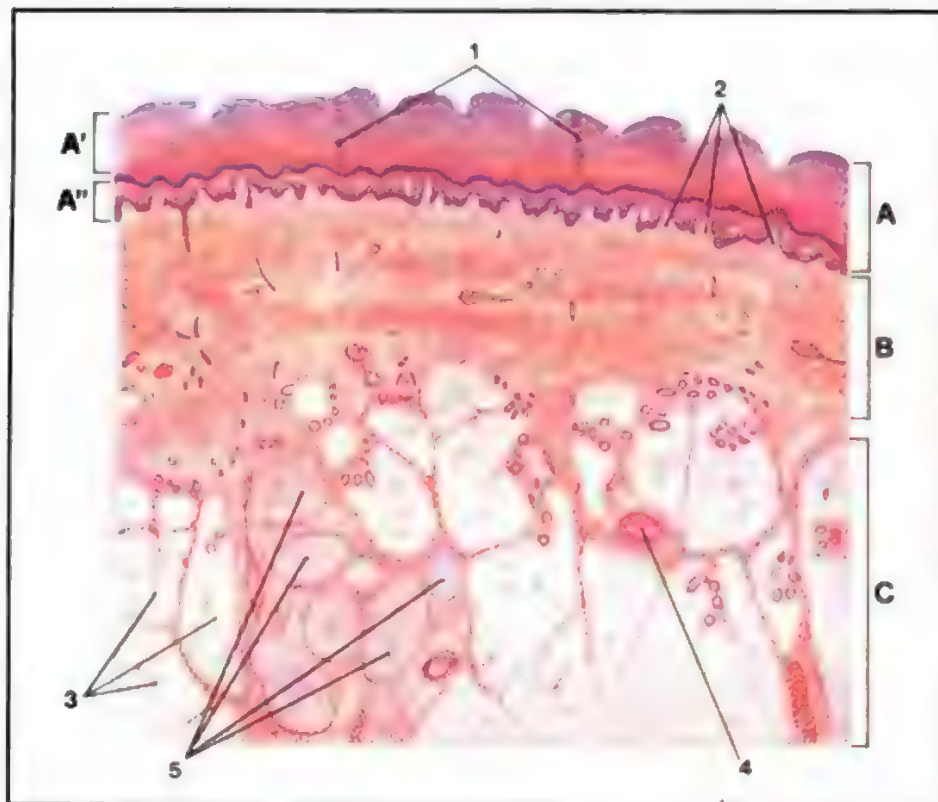
Cheratinociti

I cheratinociti rappresentano la grande maggioranza degli elementi cellulari che costituiscono l'epidermide. In realtà sono stati distinti sulla base di caratteri funzionali e

TAB. I. CRONOLOGIA DI COMPARSA DELLE CELLULE E DELLE STRUTTURE DELLA PELLE UMANA DURANTE L'EMBRIOGENESI

	Mese								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Epidermide									
Cellule									
strato basale	+								
strato intermedio		+							
strato granuloso						+			
strato corneo						+			
Desmosomi e tonofilamenti		+							
Antigeni del pemfigo e del pemfigoide			+						
Melanociti con premelanosomi		+							
Melanociti con melanosomi				+					
Cellule di Langerhans			+						
Cellule di Merkel				+					
Abbozzo pilosebaceo			+						
Abbozzo ghiandola sudoripara apocrina						+			
Abbozzo ghiandola sudoripara eccrina			+						
Derma									
Papille dermiche					+				
Fibre collagene		+							
Microfibrille elastiche	+								
Matrice fibre elastiche	+								
Ipoderma									
Comparsa e organizzazione strutturale				+					

Digitized by Google

Fig. 3. Schema della struttura istologica della cute. L'epidermide appare nettamente separata dal derma dalla giunzione dermoepidermica, mentre non esiste un'evidente linea di demarcazione tra derma e ipoderma. A) Epidermide: A') strato corneo, A'') strato germinativo; B) derma; C) ipoderma; 1) condotti di ghiandole sudoripare; 2) papille; 3) tessuto adiposo; 4) arteria; 5) corpuscoli di Pacini. (*Da Sobotta-Hammersen, Istologia, 1984, USES, Firenze*).

biochimici 3 tipi diversi di cheratinociti: quelli epidermici, quelli del follicolo pilifero, quelli del dotto escretore delle ghiandole sudoripare nel tratto intraepidermico. Nella trattazione che segue si farà riferimento essenzialmente ai primi, che costituiscono la varietà fondamentale. Per quanto riguarda i costituenti cellulari del dotto escretore delle ghiandole sudoripare e del follicolo pilifero si rimanda invece alle voci SUDORIPARE GHIANDOLE e PILOSEBACEO APPARATO.

I cheratinociti sono così denominati perché fabbricano una particolare scleroproteina fibrosa, la *cheratina*, che presenta peculiari caratteristiche di resistenza chimica e meccanica. Queste cellule sono organizzate topograficamente in vari strati che, partendo dalla parte più profon-

Fig. 4. Microfotografia che mostra i vari strati dell'epidermide: 1) strato corneo distinto in disgiunto (la parte più superficiale) e compatto; 2) strato granuloso; 3) strato spinoso; 4) strato basale (500×).

Digitized by Google

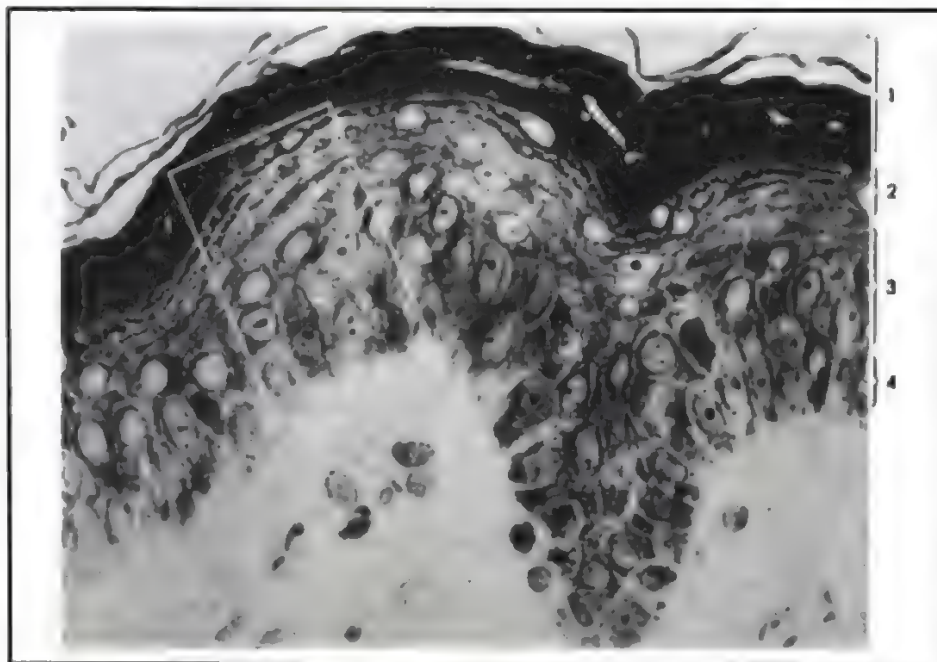
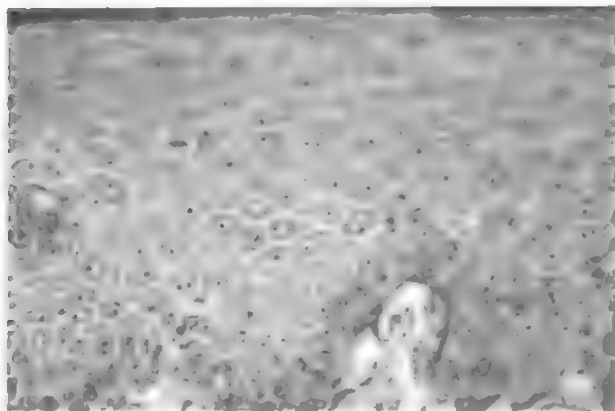



Fig. 5. Epitelio pavimentoso stratificato cheratinizzato dell'epidermide di uomo. (Azan-Mallory, 330×). (*Da Motta, Atlante di Anatomia microscopica*).

da dell'epidermide, sono denominati: strato basale, strato spinoso (questi due strati costituiscono, insieme, il cosiddetto corpo mucoso di Malpighi), strato granuloso e strato corneo. La stratificazione cellulare è il risultato di un caratteristico e costante «arrangiamento» topografico dei cheratinociti dello strato basale. Questi, moltiplicandosi e maturando, danno luogo a elementi cellulari con caratteristiche citomorfologiche e biochimiche diverse, ma peculiari per ogni singolo strato, fino al termine del loro ciclo biologico, mediamente calcolato intorno ai 28 giorni. Sul piano ultrastrutturale il cheratinocita è caratterizzato dalla presenza di particolari strutture intracitoplasmatiche, i *tonofilamenti*, e di caratteristiche *giunzioni intercellulari*.

I *tonofilamenti* sono proteine fibrose del diametro di 4-7 nm presenti fin dallo strato basale, frequentemente riunite in ammassi denominati *tonofibrille*. Abitualmente una delle estremità dei tonofilamenti confluisce verso un desmosoma dove prende contatto con una struttura particolare denominata *placca di attacco o di adesione*. I tonofilamenti appartengono al gruppo dei cosiddetti filamenti intermedi (diametro 7-11 nm) che, come è noto, sono presenti in tutte le cellule viventi dove svolgono una fondamentale funzione di impalcatura e di supporto meccanico. Nei cheratinociti epidermici questi filamenti intermedi sono rappresentati dalle cosiddette *citocheratine*, delle quali sono stati identificati ben 19 tipi.

Nell'epidermide sono presenti abitualmente 3 tipi di *giunzioni intercellulari*: i desmosomi, le *gap junctions* e le *tight junctions*.

I *desmosomi* sono strutture giunzionali specializzate riscontrabili in notevole numero sulla superficie di ogni cheratinocita. Svolgono una funzione di saldatura tra cellule adiacenti e di trasmissione di forze meccaniche all'interno dell'epidermide, con conseguente stabilizzazione del tessuto. Non si tratta, tuttavia, di strutture statiche: infatti, con particolari tecniche di microscopia elettronica (criodecapaggio), si documenta che il desmosoma è costituito da aggregati proteici capaci di disperdersi e riaggregarsi continuamente, permettendo così un vero e proprio movimento ascensionale dei singoli cheratinociti. Schematicamente, il desmosoma è costituito dalle placche di attacco, dalla sostanza cementante intercellulare e dai tonofilamenti che convergono verso le placche di attacco. Queste ultime sono da considerare un ispessimento della membrana plasmatica di 2 cellule adiacenti che si affrontano strettamente pur rimanendo separate da una sostanza cementante intercellulare. I tonofilamenti convergono, in ciascuna cellula, verso le placche di attacco, ma non passano da cellula a cellula.

Le *gap junctions*, sono delle strutture specializzate che consentono una comunicazione diretta tra cellule contigue. Hanno uno spessore di circa 18 nm, e attraverso di esse sono possibili scambi di ioni e di molecole a basso peso molecolare. Queste strutture, quindi, oltre a rappresentare una via rapida che mette in rapporto cellule adiacenti, sono anche determinanti nel regolare la differenziazione e la maturazione cellulare. Sono poco numerose (non più di una per cellula) e mancano nello strato corneo.

Le *tight junctions* sono il risultato della fusione delle membrane plasmatiche di due cellule adiacenti con conseguente scomparsa dello spazio intercellulare. Hanno lo spessore di 14 nm e sono per lo più localizzate nello strato granuloso; comportano una suddivisione degli spazi intercellulari epidermici e costituiscono così una sorta di barriera.

Lo *strato basale* è costituito da una sola filiera di cellule situate immediatamente al di sopra del derma. I cheratinociti di questo strato vanno incontro a continui processi moltiplicativi che danno luogo a nuovi elementi cellulari in grado di mantenere costante lo spessore epidermico e rimpiazzare i cheratinociti dello strato corneo che, attraverso la fisiologica desquamazione, si allontanano dalla superficie della pelle. Per questo lo strato basale è indicato anche come *strato germinativo*.

L'aspetto morfologico dei cheratinociti dello strato basale in microscopia ottica è assai tipico. Ciascun elemento cellulare è di forma cilindrica, ha un citoplasma scarso e basofilo (presenza di ac. ribonucleico) e un nucleo ovoidale ricco di cromatina, spesso in cariocinesi. La microscopia elettronica (fig. 6) ha permesso di rilevare alcuni interessanti dettagli, quali: l'aspetto festonato del polo basale del cheratinocita (per la presenza di emidesmosomi); la presenza di espansioni citoplasmatiche, i desmosomi, che si mettono in connessione con strutture analoghe delle cellule vicine; un citoplasma caratterizzato dalla presenza di pochi e piccoli mitocondri; un apparato del Golgi ben rappresentato; granuli di melanina in genere addensati intorno al polo superiore del nucleo; tonofilamenti ben riconoscibili costituiti da citocheratine a basso p. m.: 46.000-58.000.

Lo *strato spinoso* (fig. 7) è rappresentato da più filiere di cellule, di dimensioni maggiori di quelle dello strato basale, di forma vagamente poligonale, che procedendo dalla profondità in superficie, si appiattiscono in senso prossimodistale. I cheratinociti dello strato spinoso si ca-

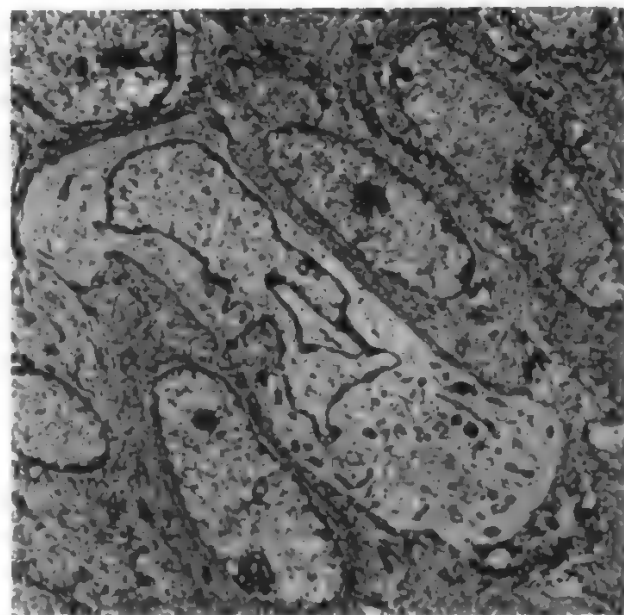



Fig. 6. Aspetto ultrastrutturale del cheratinocita dello strato basale. (*Per cortesia del Prof. Caputo*).

Digitized by Google

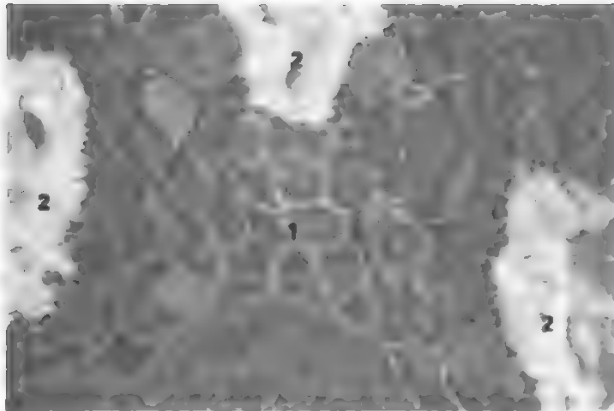



Fig. 7. Strato spinoso dell'epidermide umana (blu di metilene, 350×): 1) sezione tangenziale dello strato spinoso che mostra numerose cellule munite di sottili prolungamenti citoplasmatici (spine) sui quali sono inseriti i desmosomi. Gli spazi intraspinosi sono ben chiaramente visibili; 2) papille dermiche sezionate trasversalmente. (*Da Motta, Atlante di Anatomia microscopica*).

ratterizzano per un citoplasma intensamente acidofilo e per la presenza di strutture microfibrillari birifrangenti denominate tonofibrille, evidenti anche in microscopia ottica. Inoltre, l'aspetto morfologico dei cheratinociti dello strato spinoso è caratteristico per la presenza di numerosissimi prolungamenti citoplasmatici, i citati desmosomi (in passato, denominati *ponti intercellulari* o *spine*).

Già con la microscopia ottica era stato documentato, a metà circa di ogni singolo ponte intercellulare, un rigonfiamento ovoidale denominato nodulo del Bizzozero o del Ranvier. La microscopia elettronica, come abbiamo riportato (fig. 8), ha permesso di rilevare che questo nodulo è costituito dalle estremità di due prolungamenti citoplasmatici adiacenti rigonfiati separati da una sostanza intercellulare, che vengono indicati col nome di *placche di adesione*.

La microscopia elettronica permette inoltre di documentare che l'intero citoplasma di questo cheratinocita è attraversato da fasci di tonofilamenti, ciascuno dei quali risulta costituito da più fibrille immerse in una sostanza cementante.

Le citocheratine dello strato spinoso appartengono sia al tipo a basso p. m. sia a quello ad alto p. m. (55.000-65.000). Infine, alla periferia delle cellule, nelle immediate vicinanze delle membrane plasmatiche, sono documentabili in microscopia elettronica i cosiddetti *corpi lamellari*, o *cheratinosomi*, o *corpi di Odland*: organuli rotondeggianti del diametro di 100-300 nm, ben delimitati da una membrana e con una struttura interna a lamelle concentriche. Questi organuli, che originerebbero dall'apparato del Golgi, sono ricchi di fosfolipidi, di zuccheri neutri coniugati a proteine e a lipidi e di enzimi idrolitici come la fosfatasi acida. Il loro significato funzionale non è stato ancora precisato; vengono tuttavia ritenuti una sorta di lisosomi.

I cheratinociti dello *strato granuloso* si caratterizzano sul piano morfologico in quanto si presentano ancor più appiattiti in senso prossimodistale, con citoplasma infarcito di grossolane granulazioni basofile e mostrano evidenti segni di degenerazione nucleare (picnosi, frammentazione). Lo strato granuloso è costituito da 1-4 filiere di cellule ed è tanto più evidente quanto più è rappresentato lo strato corneo soprastante. Le granulazioni citoplasmatiche dei cheratinociti dello strato granuloso presentano al microscopio elettronico una struttura «particolata»: è possibile cioè distinguere, nel contesto di ogni singolo granulo, particelle irregolari elettrondense di circa 0,2 nm di lunghezza, immerse in un materiale meno denso agli elettroni (fig. 9). Una caratterizzazione sul piano biochimico del materiale che costituisce questi granuli, indicato col nome «storico» di *cheratoialina*, è stata compiuta solo di recente. Si tratta di una molecola proteica di p. m. intorno a 300.000, caratterizzata da un'elevata concentrazione di aminoacidi basici (soprattutto istidina). Il suo punto isoelettrico è tuttavia neutro per una massiva fosforilazione dei residui di serina. A questa proteina è stato dato il nome di *profilaggrina* in quanto precursore della *filaggrina* (in ingl. *filaggrin*: *filament aggregating protein*), una proteina caratteristica dello strato corneo a cui è stata attribuita la funzione di aggregare i filamenti di cheratina.

La trasformazione della profilaggrina in filaggrina avverrebbe per via enzimatica durante la trasformazione del cheratinocita dello strato granuloso in corneocita. Un'altra proteina, considerata un importante indicatore della cheratinizzazione, è abitualmente documentabile nelle

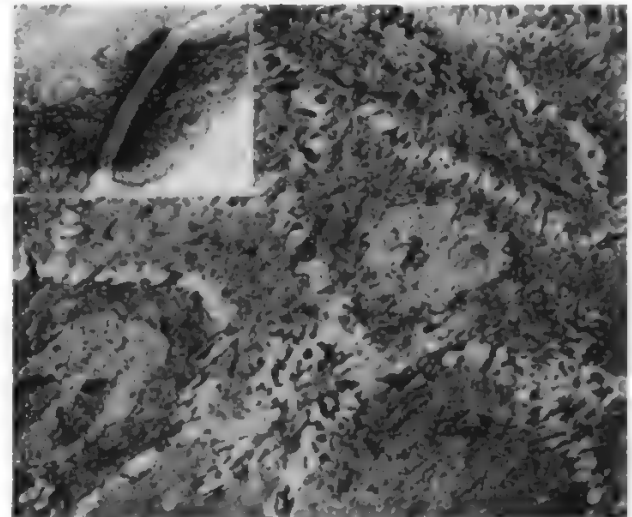



Fig. 8. Ultrastruttura dello strato spinoso (3200×). Nell'inserto è visibile un desmosoma particolarmente ingrandito (45.000×); si notano in particolare le «placche di adesione» e tra di esse la cosiddetta sostanza intercellulare.

Fig. 9. Aspetto ultrastrutturale dei cheratinociti dello strato granuloso. (*Per cortesia del Prof. R. Caputo*).

Digitized by Google

cellule dello strato granuloso: si tratta dell'*involucrina*, una proteina insolubile ricca in cistina, sintetizzata dalle cellule dello strato spinoso, che si concentra nelle cellule del granuloso e che si struttura in uno strato denso immediatamente al di sotto della membrana plasmatica dei corneociti. Le cellule dello strato granuloso, oltre a contenere una rilevante dotazione di organuli citoplasmatici che denotano un attivo metabolismo, posseggono anche numerosi cheratinosomi che tendono ad aggregarsi e a fondersi con la membrana plasmatica. In seguito a questa fusione essi versano il loro contenuto negli spazi intercellulari. Qui le molecole lipoproteiche abbondantemente contenute nei cheratinosomi si organizzerebbero in un doppio strato e contribuirebbero alla formazione di una barriera impermeabile, alla quale partecipano anche le *tight junctions*.

Un'altra importante attività funzionale svolta dalla cellula dello strato granuloso è la «programmazione» della sua distruzione, che si svolge in maniera rapida attraverso la trasformazione in una cellula non più vivente: il corneocita. Le modalità di questo processo non sono note, ma una serie di attività enzimatiche documentate in questa cellula presumibilmente svolgono in proposito un ruolo significativo: si tratta delle DNA-asi, delle RNA-asi, delle proteasi, degli attivatori del plasminogeno.

Lo *strato lucido*, non presente in tutte le zone cutanee ma ben rappresentato a livello delle superfici palmari e plantari, è costituito da una o, più raramente, 2-3 filiere di cellule estremamente appiattite, senza nucleo, o con scarsi detriti nucleari, il cui citoplasma è costituito da una sostanza omogenea che non si colora con l'ematossilina, denominata *eleidina* per il suo aspetto oleoso.

Lo *strato corneo*, di spessore variabilissimo (da pochi µm a circa 1 mm), è formato da elementi cellulari di grandi dimensioni, anucleati, estremamente appiattiti ed embricati fra di loro a citoplasma eosinofilo e omogeneo. Nella parte più profonda la coesione degli elementi cellulari è molto elevata (strato corneo compatto), mentre nella parte distale la coesione è molto minore (strato corneo disgiunto).

Al microscopio elettronico le cellule dello strato corneo sono costituite da una spessa membrana cellulare e da un consistente ammasso di filamenti di citocheratine che rappresentano oltre l'80% del contenuto cellulare. La membrana plasmatica dei corneociti è apparentemente ispessita per la presenza di una banda densa e omogenea (*marginal band*) situata a ridosso del suo foglietto interno. Questo ispessimento è costituito da *involucrina*. Sono ancora evidenti i desmosomi, che appaiono tuttavia morfologicamente anomali (sostanza cementante compatta e placche di attacco poco evidenti).

Melanociti

I melanociti costituiscono, dopo i cheratinociti, la popolazione cellulare epidermica più rappresentata. Il loro nome è dovuto al fatto che queste cellule sintetizzano un pigmento denominato *melanina*. Sono localizzati in corrispondenza dello strato basale dell'epidermide con rapporto variabile, con i cheratinociti, da 1:4 a 1:10. In media esistono 1560 melanociti per cm^2. Il numero di melanociti è costante per ogni regione della cute e non esistono variazioni in individui di razze diverse. Nelle sezioni di epidermide colorate con ematossilina-eosina appaiono come cellule chiare, globose, con nucleo più piccolo di quello dei cheratinociti. Per evidenziarne i dettagli morfologici bisogna ricorrere all'impregnazione argentica, o alla DOPA-reazione di Bloch. Questa è specifica per i melanociti e si esegue mettendo a contatto le sezioni di epidermide

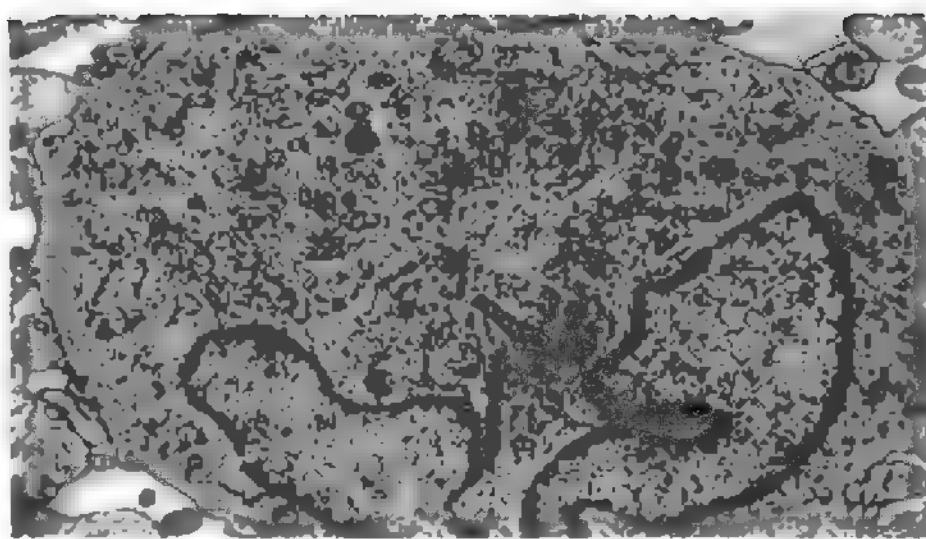



Fig. 10. Aspetto ultrastrutturale di un melanocita; da sottolineare in particolare la presenza di melanosomi e l'assenza di tonofilamenti. (*Per cortesia del Prof. R. Caputo*).

con diidrossifenilalanina (DOPA). Con tale metodo i soli melanociti tra tutte le cellule epidermiche diventano neri perché sono dotati di un enzima, la tirosinasi, capace di trasformare la DOPA in melanina.

Attraverso queste metodiche è possibile distinguere la caratteristica conformazione dendritica del melanocita. I prolungamenti citoplasmatici (denominati appunto *dendriti*) si insinuano tra cheratinocita e cheratinocita e formano un reticolo orizzontale nelle vicinanze della giunzione dermoepidermica. Il melanocita, inoltre, si differenzia dai cheratinociti che lo circondano per l'assenza di desmosomi e di tonofilamenti.

Il melanocita, per la sua notevole dotazione in organuli citoplasmatici (mitocondri, apparato del Golgi, reticolo endoplasmico rugoso), può essere considerato una vera e propria ghiandola unicellulare; si caratterizza soprattutto per la presenza di alcuni organuli rotondeggianti denominati *melanosomi*, all'interno dei quali si realizza la sintesi della melanina. I melanosomi (fig. 10) sono limitati da una membrana e presentano un'originale struttura a lamelle concentriche.

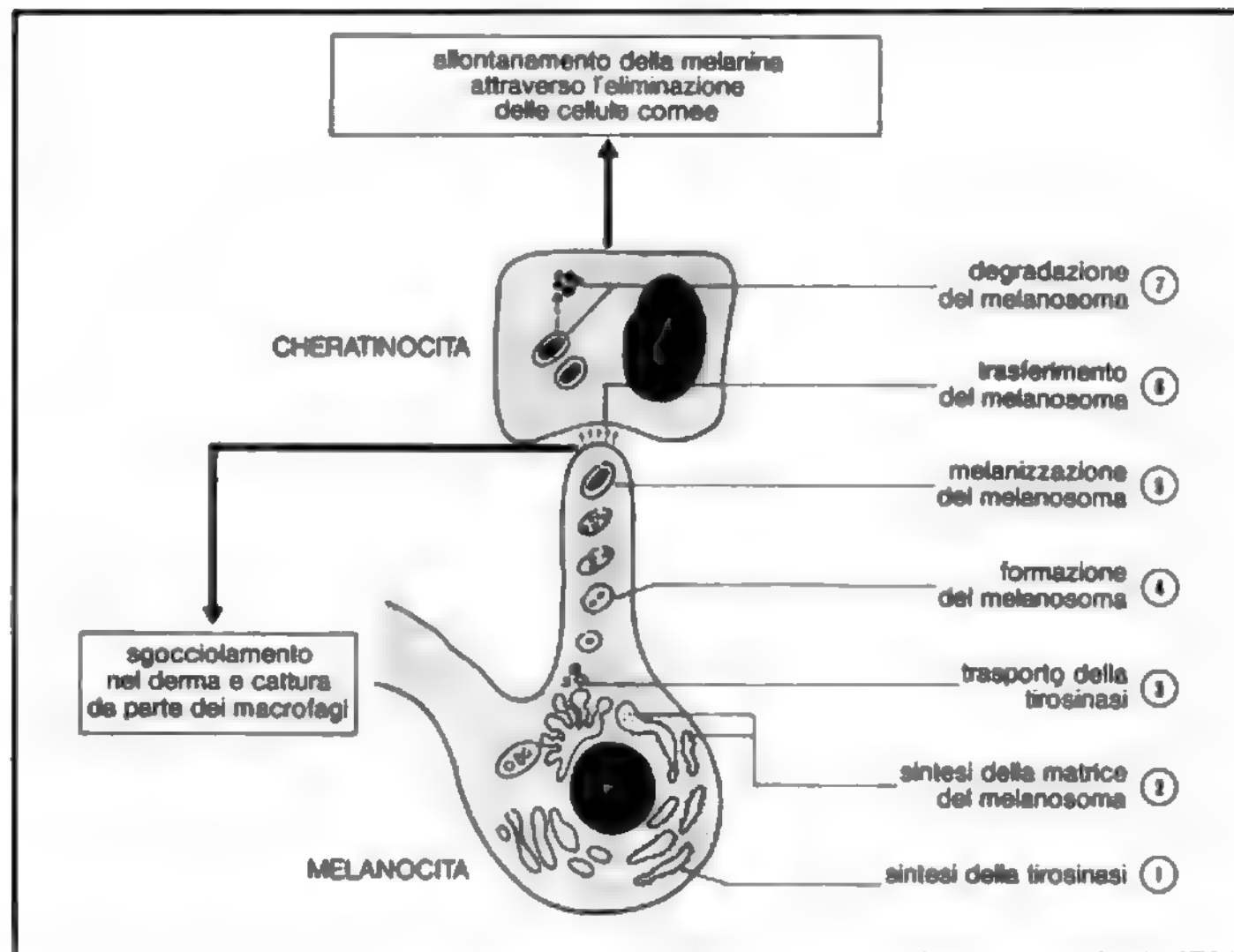
Si deve rilevare che la struttura del melanosoma varia a seconda del tipo di melanina sintetizzato. Il tipo finora descritto è quello del melanosoma che sintetizza *eumelanina*: i melanosomi che sintetizzano *feomelanina* hanno una forma meno regolare e presentano al loro interno numerose microvescicole. Dobbiamo infine rilevare che le dimensioni del melanosoma sono geneticamente determinate; nei negri, ad es., i melanosomi sono molto più grandi.

La formazione del melanosoma implica l'unione e l'organizzazione di 4 componenti elementari che derivano dalle vescicole dell'apparato del Golgi o dal reticolo endoplasmico e cioè: 1) le proteine strutturali, 2) le membrane, 3) la tirosinasi e 4) alcuni enzimi ausiliari.

È possibile distinguere, con metodiche morfologiche e biochimiche, all'interno di ogni singola cellula, melanosomi in varie fasi di maturazione: melanosomi con una ben caratterizzata struttura interna e ricchi dell'enzima tirosinasi (che svolge un ruolo essenziale nella sintesi di melanina), e altri melanosomi più maturi in cui l'attività tirosinasica è ridotta o assente e in cui una ben organizzata struttura interna non è più dimostrabile e che contengono in notevole quantità, e esclusivamente, il pigmento sintetizzato («particelle dense»).

Attraverso un meccanismo «attivo» di secrezione (fagocitosi e fusione di membrane con conseguente comunicazione citoplasmatica), la melanina contenuta nei mela-

Digitized by Google

Fig. 11. Rappresentazione schematica del processo di melanogenesi: vengono dettagliatamente esaminate le varie fasi che conducono, all'interno del melanosoma, alla sintesi della melanina e al successivo passaggio all'interno del cheratinocita.

nosomi, passa, attraverso i dendriti, nelle cellule epidermiche dello strato basale; solo in piccola parte filtra tra cellula e cellula e sgocciola nel derma dove viene catturata da particolari macrofagi denominati *melanofori* (fig. 11).

Nei cheratinociti il pigmento si trova sotto forma di *complessi melanosomici*, costituiti da una membrana limitante che contiene un insieme di melanosomi. Nei negri mancano i complessi melanosomici perché i melanosomi passano individualmente dal melanocita nel cheratinocita.

Il destino del granulo di melanina dopo il suo passaggio all'interno del cheratinocita è duplice: o viene portato progressivamente in alto dalla successiva maturazione del cheratinocita, e quindi eliminato con la cellula cornea, o viene demolito dai lisosomi delle cellule dello strato spinoso.

Cellule di Langerhans

Le cellule di Langerhans, localizzate di preferenza nello strato spinoso dell'epidermide, si caratterizzano sul piano morfologico per possedere corti e tozzi prolungamenti dendritici, un nucleo voluminoso e dentellato, un citoplasma con reticolo endoplasmatico e apparato del Golgi ben sviluppati e un attivo apparato lisosomale. Nel citoplasma di queste cellule è possibile documentare l'assenza di melanosomi e la presenza di caratteristiche formazioni allungate: i cosiddetti *granuli di Birbeck*, a forma di «bacchetta» o di «racchetta». Una ricostruzione seriata del granulo ha tuttavia dimostrato che esso ha la forma di un disco incavato a forma di tazza. Sull'origine di questi granuli sono state avanzate due ipotesi: derivazione diretta dall'apparato del Golgi, ovvero invaginazione della membrana plasmatica (fig. 12).

Recenti ricerche istochimiche e immunologiche (studio dei recettori di membrana) hanno permesso di documentare con certezza che queste cellule (DOPA-negative, ATP-asi positive, oro- e cromaffini) sono macrofagi a localizzazione intraepidermica derivati dal mesoderma. Per l'esattezza originano da precursori midollari che migrano nell'epidermide per via ematica sia durante lo sviluppo embrionario sia nelle fasi successive. Sono una popolazione stabile all'interno dell'epidermide, ma che non ha perso tuttavia la capacità di migrare in altri tessuti. Le cellule di Langerhans, infatti, non sono esclusive dell'epidermide, possono essere distribuite in altri epiteli (cavità orale, esofago, vagina) in organi linfoidi (linfonodi, milza, timo) e nello stesso derma.

Cellule di Merkel

Le cellule di Merkel, particolarmente numerose nei polpastrelli, nelle labbra, nelle mucose orali e nella guaina follicolare esterna, sono cellule localizzate nel corpo di Malpighi dell'epidermide, grossolanamente rotondeggianti o poligonali, con un citoplasma ampio e con scarse e tozze estroflessioni simildendritiche. Queste cellule sono in connessione con i cheratinociti circostanti mediante strutture giunzionali di tipo desmosomico. Il nucleo è voluminoso e caratteristicamente «pieghettato». L'elemento cellulare è caratterizzato sul piano ultrastrutturale dalla presenza di numerosi *granuli* rotondeggianti, che presentano una parte centrale più densa, del diametro di circa 100-140 nm, strettamente addossati alla membrana plasmatica.

Sono cellule osmioaffini interpretate come *unità recettoriali sensitive* sulla base della dimostrazione di intimi rapporti di tipo sinaptico con alcune terminazioni nervose intraepidermiche. Più precisamente, la cellula di Merkel è unita, mediante una particolare giunzione, a un assone sensitivo terminale non mielinizzato ricco di mitocondri.

Recenti acquisizioni sembrano inoltre documentare che i gra-

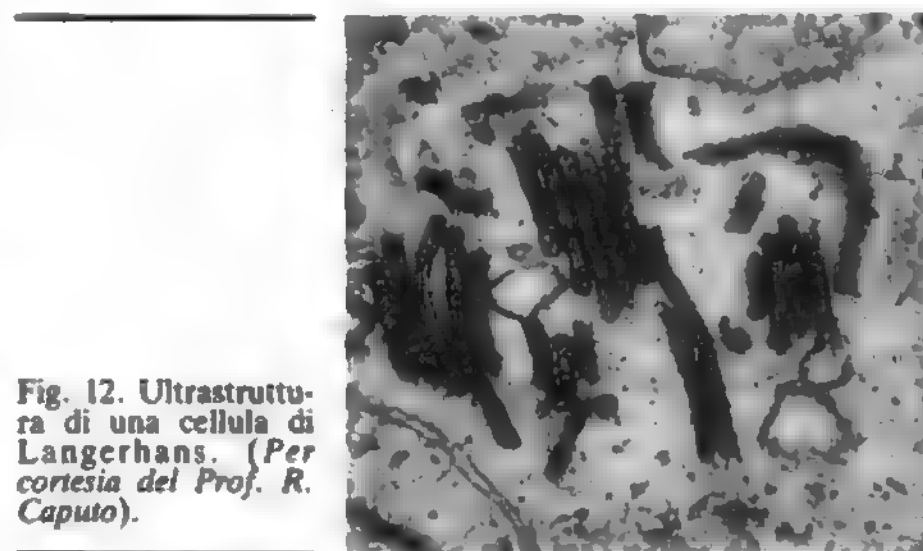



Fig. 12. Ultrastruttura di una cellula di Langerhans. (*Per cortesia del Prof. R. Caputo*).

Digitized by Google

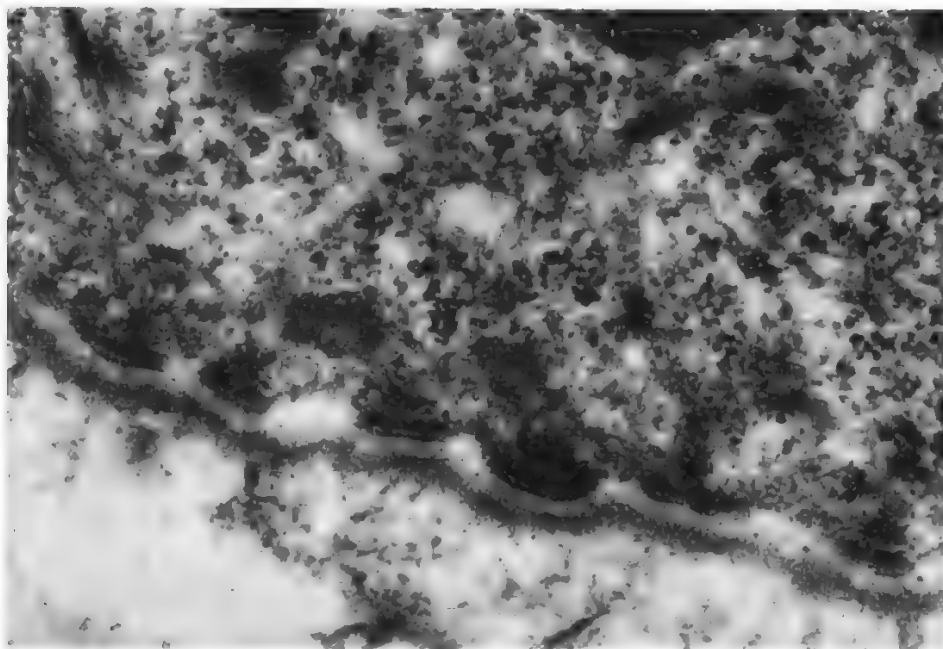



Fig. 13. Aspetto ultrastrutturale della giunzione dermoepidermica. Dall'alto: la lamina lucida immediatamente al disotto della membrana plasmatica dei cheratinociti, la lamina basale propriamente detta, il sistema microfibrillare di ancoraggio. (*Per cortesia del Prof. R. Caputo*).

nuli intracitoplasmatici contengono neuropeptidi, come la metencefalina e il VIP.

Giunzione dermoepidermica

Si dà il nome di *giunzione dermoepidermica* (o *membrana basale epidermica* o *zona basale*) all'insieme delle strutture situate tra epidermide e derma che costituiscono una unità anatomofunzionale di fondamentale importanza per la sopravvivenza dell'epidermide in quanto, attraverso di essa, si svolge la regolazione degli scambi metabolici e nutritivi con il derma.

Alla microscopia ottica, la giunzione dermoepidermica appare sostanzialmente costituita da un reticolo argirofilo e da sottili fibrille elastiche immerse in una matrice glicoproteica PAS-positiva.

L'osservazione al microscopio elettronico (fig. 13) ha permesso di distinguere una serie di strutture morfologicamente definite che possono essere individuate come segue, dall'alto verso il basso.

a) Lamina lucida o lamina rara: straterello di 30 nm di spessore, a diretto contatto con la membrana plasmatica dei cheratinociti dello strato basale o con i loro emidesmosomi.

b) Lamina basale propriamente detta, o lamina densa: formazione elettrondensa dello spessore di 35 nm irregolarmente ondulata e di aspetto finemente cotonoso.

c) Strutture fibrose sub-basali: sono rappresentate dalle fibrille di ancoraggio, dai fasci di microfibrille reticolari e dalle fibre collagene.

Le *fibrille di ancoraggio* presentano una striatura con periodicità irregolare. La loro estremità più superficiale si inserisce nella lamina basale, mentre l'estremità distale appare libera nel derma. Le *microfibrille reticolari*, dello spessore di circa 10 nm, abitualmente riunite in fasci, sono disposte perpendicolarmente od obliquamente rispetto alla lamina densa e si possono estendere profondamente nel derma.

Le *fibre collagene*, facilmente riconoscibili per la loro struttura periodica, sono di solito isolate e non si inseriscono nella lamina densa. Alcune fibre elastiche sono direttamente in connessione con la lamina densa attraverso loro appendici.

In questi ultimi anni numerose ricerche sono state rivolte allo studio della costituzione biochimica del complesso mosaico antigenico della giunzione dermoepidermica. Questi studi, che hanno utilizzato metodi sia estrattivi che immunobiologici, hanno documentato che gli antigeni della giunzione presentano una sorta di stratificazione che si sovrappone a quella dimostrabile con le indagini ultrastrutturali. Immediatamente al di sotto della membrana plasmatica dei cheratinociti dello strato basale è stata identificata una glicoproteina definita *antigene del pemfigoide bolloso* che rappresenta la specifica sede di fissazione degli autoanticorpi propri di questa rara dermatosi bollosa. Ha un p. m. compreso tra 220.000 e 240.000 ed è formata da due identiche catene polipeptidiche unite da ponti disolfurici.

Sempre in corrispondenza della lamina lucida, ma al di sotto dell'antigene del pemfigoide bolloso, è documentabile con metodiche immunologiche un secondo antigene: la *laminina*. Questa glicoproteina ha p. m. di circa 1.000.000 e una struttura costituita da 3 identiche catene polipeptidiche di p. m. 200.000, chiamate «A» e da una catena a diversa composizione aminoacidica di p. m. 400.000, chiamata «B».

È stato supposto che la laminina favorisca una stretta adesione dei cheratinociti (oltre che degli endoteliociti) al collageno di tipo IV, ma non ad altri tipi di collageno. Al pari dell'antigene del pemfigoide bolloso è sintetizzata dai cheratinociti dello strato basale.

Al confine tra lamina lucida e lamina densa è stata documentata la presenza di una stratificazione di molecole di *eparansolfatoproteoglicani*. Queste molecole, non solo delimiterebbero la lamina densa dalla lamina lucida, ma segnerebbero anche il confine tra lamina densa e derma sottostante. Gli eparansolfatoproteoglicani della giunzione dermoepidermica hanno p. m. intorno a 700.000 e sono costituiti da catene di eparansolfato (p. m. 70.000) legate a una glicoproteina; le due componenti sono rappresentate in misura pressoché uguale.

La lamina densa è formata in notevole misura da *collageno di tipo IV*. È noto che questo tipo di collageno, caratteristico delle membrane basali, è una molecola costituita da 2 subunità, conosciute come α1 (IV) e α2 (IV), la prima con p. m. di circa 185.000, la seconda con p. m. di circa 175.000. La disposizione spaziale delle molecole di collageno di tipo IV è molto particolare in quanto esse formano una struttura reticolare a tipo alveare.

Ancora nella lamina densa sono state riconosciute recentemente altre due molecole antigeniche: l'*antigene dell'epidermolisi bollosa acquisita*, costituito da 2 catene aminoacidiche, una di p. m. 290.000 e l'altra di p. m. 145.000 e l'*antigene identificato*

Digitized by Google

dall'anticorpo monoclonale KF-1 che è una proteina di p. m. 72.000. È interessante sottolineare che questo antigene non è espresso nelle forme distrofiche di epidermolisi bollosa.

Derma

È quella porzione della cute situata immediatamente al di sotto dell'epidermide, da questa nettamente separata dalla giunzione dermoepidermica e che, nella sua parte inferiore, si continua nel tessuto adiposo sottocutaneo, o ipoderma, senza netti confini (fig. 3). Oltre a rappresentare un tessuto di sostegno, il derma adempie a importanti funzioni metaboliche, in quanto garantisce, con la sua componente vasale, la nutrizione dell'intera epidermide.

È stata distinta una parte più superficiale, denominata *derma avventiziale*, che comprende le regioni papillare, subpapillare e periannessiale, principalmente deputata agli scambi nutritivi con l'epidermide, e una parte più profonda, *derma reticolare*, che ha funzioni essenzialmente meccaniche, di sostegno (fig. 14). Sinteticamente il derma può essere considerato come un'impalcatura angioconnettivale con numerosi elementi cellulari, immersa nella cosiddetta sostanza fondamentale. Nella tab. II sono elencati i vari elementi che costituiscono il derma.

Le due parti del derma si differenziano tra loro perché, mentre nel derma avventiziale: *a*) prevalgono le fibre reticolari ed elastiche; *b*) le cellule sono particolarmente numerose (specie quelle di derivazione ematica); *c*) le componenti vasali e linfatiche appaiono fondamentalmente rappresentate da una fine e diffusa «tubulatura», nel derma reticolare: *a*) prevalgono le fibre collagene, che si ammassano a formare un intreccio più compatto; *b*) gli elementi cellulari diventano sempre più rari e sono in gran parte rappresentati da fibrociti e fibroblasti; *c*) i vasi sanguigni sono rappresentati da arteriole e da venule di calibro progressivamente crescente.

Fig. 14. Tessuto connettivo denso del derma del cuoio capelluto umano. (Azan-Mallory, 70×). (*Da Motta, Atlante di Anatomia microscopica*).

TAB. II. ELEMENTI COSTITUTIVI DEL DERMA

Fibre	reticolari collagene elastiche	
Sostanza fondamentale		
Cellule	proprie del derma	fibroblasti-fibrociti mastociti
	migrate nel derma	fagociti mononucleati (istiociti) altre cellule di derivazione ematica (linfociti)
Vasi sanguigni		
Vasi linfatici		
Terminazioni nervose		

Sia le *fibre collagene* che quelle *reticolari* sono sintetizzate dai fibroblasti e risultano costituite da aggregati di fibrille riunite in fasci paralleli e incorporate in una sostanza fondamentale.

Ogni singola fibrilla presenta un diametro che va da 8 a 20 nm e una caratteristica striatura periodica con un ritmo che si ripete ogni 64 nm. Le uniche differenze tra fibre reticolari e collagene sono il loro spessore e, quindi, il numero di fibrille che le costituiscono, e il contenuto in sostanza fondamentale. A queste differenze corrispondono peculiari caratteristiche tintoriali: le fibre collagene sono acidofile e debolmente PAS-positive, le fibre reticolari non si colorano con l'ematossilina-eosina e presentano una spiccata affinità per l'impregnazione argentica. Sul piano più strettamente biochimico, ciascuna fibrilla è costituita da tante molecole di tropocollageno che hanno un p. m. intorno a 300.000, una larghezza di 15 nm e una lunghezza di 280 nm. A sua volta, la molecola di tropocollageno è costituita da 3 catene polipeptidiche, ciascuna delle quali è formata da circa 1000 residui di aminoacidi e ha un p. m. di circa 95.000. Ogni catena è attorcigliata a spirale sinistrorsa e le tre catene sono poi avvolte insieme intorno a un immaginario asse comune come una fune a tre capi (superelica). Delle tre catene, due, denominate α_1, sono tra di loro identiche, l'altra, α_2, è diversa per la presenza di particolari sequenze aminoacidiche. Sul piano biochimico, il collageno si caratterizza per l'alto contenuto in glicina (33%), prolina e idrossiprolina (22%). L'idrossiprolina è un aminoacido che non è mai presente in quantità così elevata in altre proteine, per cui il dosaggio di idrossiprolina negli idrolisati di tessuto può darci un'idea della quantità di collageno presente. Inoltre, l'escrezione urinaria di idrossiprolina può rappresentare un indice della quantità di collageno degradata.

Le *fibre elastiche*, all'indagine ultrastrutturale, appaiono costituite da un conglomerato di microfibrille che, tuttavia non presentano la caratteristica striatura periodica del collageno.

Ciascuna fibra elastica è costituita da un insieme di microfibrille, disposte in modo da formare un cilindro, e da molecole di elastina situate nella parte centrale del cilindro. Le microfibrille hanno un diametro di 11 nm, mentre l'elastina ha un p. m. di 40.000. Anche la composizione aminoacidica dell'elastina è assai diversa da quella del collageno per una minore quantità di idrossiprolina e una maggiore quantità di glicina e alanina. L'autofluorescenza spontanea delle fibre elastiche sembra, almeno in parte, correlata al contenuto di un aminoacido peculiare di queste fibre, denominato *desmosina*, che, insieme al suo isomero, l'isodesmosina, è da considerare un derivato della lisina.

La *sostanza fondamentale* è costituita da glicoproteine, precursori solubili del collageno, e da mucoproteine. Le glicoproteine sono proteine coniugate in cui la componente glicidica è legata a quella proteica con legami forti. Le mucoproteine sono anch'esse proteine coniugate e contengono mucopolisaccaridi acidi legati alla parte proteica con legami deboli; i costituenti più importanti, in quanto conferiscono alla sostanza fondamentale particolari proprietà fisicochimiche, sono i mucopolisaccaridi acidi che, come è noto, sono sintetizzati dai fibroblasti. I mucopolisaccaridi dimostrati nel derma sono l'ac. ialuronico e il dermatansolfato e, solo in misura modesta, il condroitin-6-solfato.

Nelle maglie molecolari della sostanza fondamentale è contenuto il liquido interstiziale extracellulare che contiene vari elettroliti in concentrazione simile a quella del plasma, nonché altri soluti, come ossigeno, anidride carbonica, glicoso, urea, destinati al metabolismo cellulare o alla escrezione.

Gli elementi cellulari rinvenuti a livello del derma sono numerosi: alcuni possono essere considerati propri del

Digitized by Google

derma (come i fibroblasti e i mastociti), altri come conseguenza della migrazione dal torrente circolatorio.

Fra gli elementi cellulari del derma ricordiamo in particolare, per il loro importante ruolo nella fisiopatologia della cute, i *mastociti*, elementi cellulari rotondeggianti (ma la forma può variare in rapporto alla loro attività funzionale) che si caratterizzano per un nucleo grande, con 1-2 nucleoli, e un citoplasma pieno di tipiche granulazioni metacromatiche di 0,4 μm di diametro. Colorazioni specifiche per la loro identificazione sono il blu di toluidina e l'arancio acridina. Al microscopio elettronico la membrana cellulare è ricca di protrusioni citoplasmatiche e villi distribuiti a intervalli regolari. I granuli citoplasmatici presentano una membrana limitante e un contenuto morfologicamente assai variabile. Si distinguono, infatti, strutture lamellari ricurve dello spessore di 12,5 nm e la cosiddetta «sostanza finemente granulare» che riempie gli spazi tra le lamelle (9 nm). All'interno dei mastociti sono presenti, oltre ai *granuli secretori*, precedentemente illustrati, anche i cosiddetti *granuli lisosomali*, che contengono idrolasi acide e numerose altre attività enzimatiche. Nelle granulazioni secretorie sono contenuti numerosi mediatori chimici, come l'istamina, fattori chemiotattici per gli eosinofili e i neutrofili, il fattore attivante le piastrine e la tosilargininmetilesterasi il cui ruolo nella patologia dermatologica è molto importante.

I *fibroblasti* sono cellule di derivazione mesenchimale in grado di produrre sia le fibre reticolari, collagene ed elastiche, sia la sostanza fondamentale. Inoltre, producono enzimi (collagenasi e gelatinasi) capaci di rimaneggiare la struttura del collagene. Sono cellule fusate, a citoplasma relativamente scarso con nucleo ovoidale, che si caratterizzano in microscopia elettronica per la presenza di un ben sviluppato reticolo endoplasmico rugoso con numerose cisterne dilatate e ripiene di materiale amorfo, numerosi ribosomi, un ben visibile apparato del Golgi. Alla periferia del citoplasma si osservano numerose vescicole secretorie fuse con la membrana plasmatica. In stato di quiescenza questi elementi cellulari hanno un citoplasma scarso e povero di reticolo endoplasmico rugoso e sono definiti *fibrociti*.

I *macrofagi dermici* sono cellule terminali di derivazione midollare che, come tutte le altre cellule macrofagiche, presentano i tipici marcatori immunologici di membrana (recettore per il C3 e per il frammento Fc delle IgG, antigeni di istocompatibilità di II classe) e posseggono la capacità di catturare e presentare l'antigene alle cellule linfoidi immunocompetenti. Sono cellule assai grandi, posseggono un nucleo largo e pallido di varia morfologia (reniforme, multilobato, rotondo) e un citoplasma abbondante contenente un apparato del Golgi ben sviluppato. In fase di attività funzionale presentano numerosi pseudopodi e contengono un gran numero di vescicole di pinocitosi, di lisosomi secondari e di vacuoli digestivi. Tutte queste strutture non sono evidenti, invece, nelle fasi di riposo (durante le quali le cellule vengono definite istiociti).

Molte caratteristiche strutturali e ultrastrutturali del derma sono sostanzialmente simili a quelle generali del tessuto connettivo. V. in proposito la voce CONNETTIVO TESSUTO (IV, 953).

Ipoderma

L'ipoderma (o *tessuto adiposo sottocutaneo*) è uno strato assai variabile nelle diverse regioni della pelle: quasi inesistente alle palpebre, al padiglione auricolare, allo scroto, raggiunge il suo massimo spessore a livello della regione glutea.

È costituito da un'impalcatura di fibre connettivali provenienti dal derma sovrastante che separano aree ovoidali contenenti tessuto adiposo, denominate *lobi* (le più grandi) e *lobuli* (le più piccole). Ciascun lobulo è costituito da un insieme di cellule denominate *adipociti* o *cellule adipose*. Sono cellule voluminose (10-170 μm di diametro), rotondeggianti, caratterizzate dalla presenza di un unico grosso vacuolo che occupa gran parte della cellula e respinge il nucleo appiattito alla periferia, riducendo il citoplasma a un'esile pellicola. Nel vacuolo sono contenuti colesterolo, un lipocromo (il carotene) e acidi grassi (soprattutto ac. oleico e ac. linoleico).

Nell'ipoderma umano esiste, inoltre, seppure in minima quantità, una particolare varietà di tessuto adiposo, denominato *grasso bruno*, localizzato in sede interscapolare e periviscerale. Le cellule che costituiscono questo tipo di tessuto adiposo sono caratterizzate dalla presenza nel citoplasma di numerosissimi vacuoli, che conferiscono loro un tipico aspetto multiloculato.

Una rara neoplasia umana, l'*ibernoma*, prende origine appunto dalle cellule del grasso bruno.

Vasi della cute

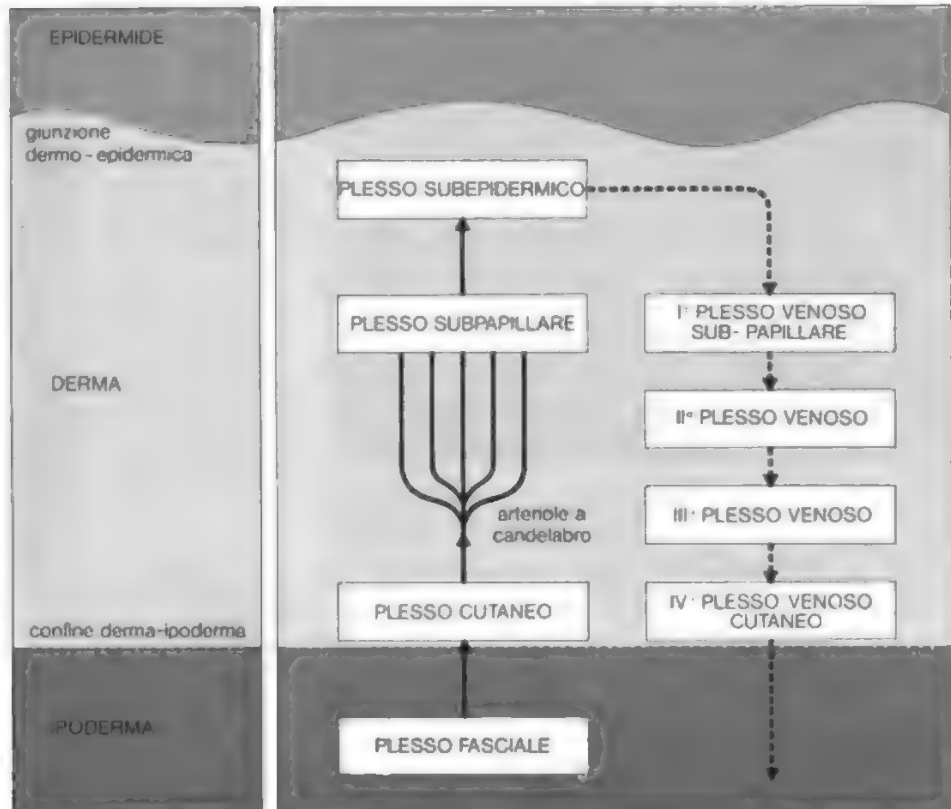
Il sistema circolatorio cutaneo è costituito da una serie di reti stratificate disposte su piani orizzontali e da una serie di reti a orientamento diverso che circondano gli annessi cutanei. Nella fig. 15 sono schematicamente raffigurati i vari plessi arteriosi e venosi e la loro localizzazione topografica.

Particolare attenzione per i suoi riflessi fisiopatologici merita l'insieme dei capillari delle papille dermiche (*anse capillari papillari*), che partono da un'arteriola terminale proveniente dal plesso subpapillare e che costituisce un vero e proprio sistema attraverso il quale viene regolato il flusso sanguigno nei vari distretti della superficie cutanea. La componente arteriolare dell'ansa capillare è caratterizzata da un endotelio «continuo» e dalla presenza di una membrana basale. All'apice della papilla l'ansa capillare presenta un evidente assottigliamento della parete endoteliale e anche la membrana basale è meno evidente e discontinua. La componente venulare del capillare papillare si caratterizza morfologicamente per la presenza di una stratificazione della membrana basale; inoltre, questa porzione del plesso papillare rappresenta la regione più frequentemente coinvolta nella patologia cutanea in quanto sede di recettori di numerosi mediatori che sono in grado di determinare delle vere e proprie discontinuità tra cellule endoteliali adiacenti, a cui segue fuoriuscita di siero e di cellule ematiche.

La circolazione della cute è di tipo terminale, in quanto le arteriole irrorano ciascuna un'area rotondeggiante di derma che comprende un ben preciso, ma limitato, numero di papille. In condizioni normali solo la metà dei capillari sono pervi ed esiste un sistema di regolazione che controlla l'alternarsi delle regioni cutanee progressivamente irrorate. In condizioni particolari vengono attivate particolari vie di comunicazione tra arteriole e venule del plesso sottopapillare che permettono di «cortocircuitare» il letto capillare: sono i cosiddetti canali preferenziali. In alcune regioni esistono strutture di comunicazione arterovenosa più complesse, i *glomi arteriolari*. Questi sono riscontrabili in particolare alle dita delle mani e dei piedi (letto ungueale, polpastrelli), al naso e ai padiglioni auricolari e sono da considerare dei brevi canali anastomotici che mettono in comunicazione un'arteriola con una venula. Il passaggio del sangue attraverso questi canali è regolato da uno sfintere costituito da cellule poligonali, voluminose, dotate di proprietà contrattili denominate *cellule epitelioidi di Masson*. Tali cellule sono sotto il controllo di fibre nervose amieliniche adrenergiche e colinergiche.

Innervazione della cute

La cute è provvista di una ricchissima innervazione, deputata in parte alla sensibilità somatica (tattile, termica,

Fig. 15. Schema della circolazione cutanea: sono indicati i plessi arteriosi e venosi e la loro localizzazione topografica.

dolorifica), in parte alla regolazione dei vasi del derma, delle ghiandole sebacee e sudoripare e dei muscoli piloerettori.

I *tronchi nervosi* costituiscono un plesso profondo al limite dermoipodermico e un plesso superficiale al confine tra derma papillare e derma medio. I due plessi sono ampiamente anastomizzati tra di loro da una notevolissima quantità di rami comunicanti che formano reti di straordinaria ricchezza, disposte a vari livelli, dalle quali partono esili terminazioni che raggiungono l'epidermide, i follicoli pilosebacei, i muscoli piloerettori, i microvasi, i corpuscoli sensoriali. Queste terminazioni possono essere visualizzate con molta difficoltà utilizzando comuni colorazioni come l'ematossilina-eosina, mentre possono essere più facilmente messe in evidenza con speciali colorazioni, come l'impregnazione argentica, il blu di metilene e alcune tecniche istoenzimatiche, come ad es. quelle basate sull'impiego della colinesterasi.

TAB. III. TERMINAZIONI NERVOSE CUTANEE

Deputate alla conduzione delle sensazioni somatiche

1) terminazioni nervose libere intraepidermiche
2) terminazioni nervose libere del derma papillare
3) terminazioni nervose libere a rete del follicolo pilifero
4) organi terminali cutaneomucosi
5) corpuscoli di Meissner
6) corpuscoli di Pacini

Deputate al controllo di annessi cutanei e di microvasi del derma

1) adrenergiche →	arteriole cutanee muscolo piloerettore ghiandole sudoripare apocrine
2) colinergiche →	ghiandole sudoripare eccrine

Le *fibre nervose della sensibilità somatica* (tab. III) rappresentano il prolungamento centripeto delle cellule a T dei gangli spinali e sono state distinte in $A\alpha$ (fibre mieliniche del diametro di 6-17 μm), $A\gamma$ (fibre mieliniche del diametro di 1-5 μm) e C (fibre amieliniche del diametro di 0,3-1,5 μm); le fibre A sono a conduzione veloce («saltatoria»), le fibre C sono a conduzione lenta.

Le *terminazioni nervose sensitive* possono essere libere o capsulate (corpuscoli) e sono concentrate soprattutto nelle zone cutanee senza peli (come il palmo delle mani e la pianta dei piedi) e nelle zone di transizione mucocutanea, in particolare nelle labbra, nel clitoride, nel glande e nel prepuzio. È interessante sottolineare, a questo proposito, che le terminazioni capsulate sono molto rare nelle zone cutanee coperte da peli, dove invece le terminazioni libere sono molto abbondanti.

Sulla base delle conoscenze attuali non è possibile correlare la stimolazione di un determinato tipo di recettore con una particolare sensazione. Tutte le varietà di sensazioni possono infatti essere compiutamente realizzate in regioni cutanee provviste soltanto di terminazioni libere, e i recettori corpuscolati non sono essenziali per la percezione di alcuna particolare sensazione. Peraltro è noto che le sensazioni di caldo, freddo e dolore sono prevalentemente prodotte dalla stimolazione di fini terminazioni libere, situate nell'epidermide, nelle papille dermiche e intorno ai follicoli piliferi.

Le fibre di conduzione della sensazione dolorosa sono di tipo $A\delta$ e C a lenta conduzione; queste ultime avrebbero un particolare significato nel controllo del dolore attraverso le loro connessioni spinali (*gate control*). La sensazione di prurito (v.) è prodotta dalla stimolazione di fini terminazioni libere situate prevalentemente alla giunzione dermoepidermica e nel derma superficiale; le fibre di conduzione sono del tipo C come quelle del dolore. Benché le sensazioni di prurito e di dolore siano trasmesse dalle stesse fibre, la frequenza degli impulsi nervosi nel prurito è notevolmente più bassa che nel dolore. Tuttavia, se l'intensità del grattamento aumenta, aumenta anche la frequenza degli impulsi nervosi e di conseguenza la sensazione da pruriginosa diventa dolorosa. Questa peculiare indefinibile (se non co-

Digitized by Google

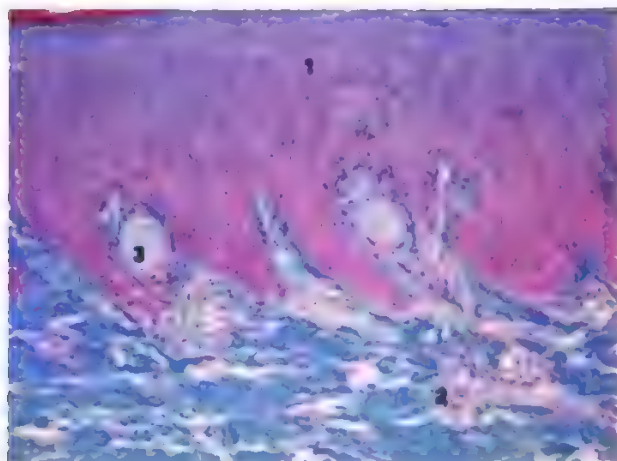
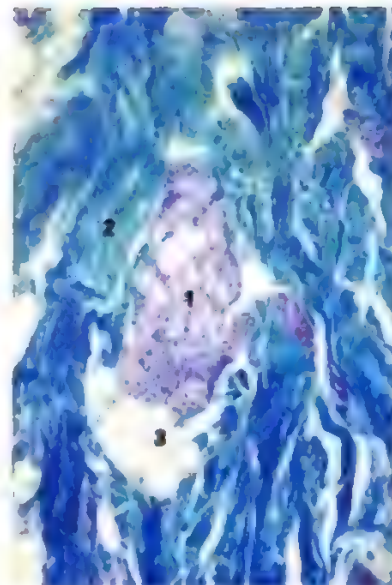



Fig. 16. Corpuscoli di Meissner nelle papille dermiche di dito umano. (Azan-Mallory). 1) Epidermide; 2) derma con numerosi corpuscoli di Meissner (3) nello strato papillare. (*Da Motta, Atlante di Anatomia microscopica*).

Fig. 17. Ghiandola sudoripara eccrina della cute del labbro di uomo. (Azan-Mallory, 200×). 1) Ghiandola sudoripara; 2) connettivo del derma; 3) cellule adipose. (*Da Motta, Atlante di Anatomia microscopica*).

me «desiderio di grattarsi») sensazione del prurito è pertanto ritenuta un «microdolore».

Le sensazioni di tatto e pressione sono prevalentemente fornite dalla stimolazione di due terminazioni capsulate: i corpuscoli di Meissner per il tatto, e i corpuscoli di Pacini per la pressione. Il *corpuscolo di Meissner* (fig. 16) ha forma ellissoidale ed è costituito, al centro, da numerose terminazioni mieliniche e amieliniche parallele tra di loro, rivestite da cellule di Schwann disposte a formare lamelle asimmetriche e, alla periferia, da una spessa capsula costituita da fibrille collagene, cellule perineurali e scarsi macrofagi. Questo corpuscolo si trova soprattutto a livello delle papille dermiche del palmo delle mani e della pianta dei piedi. Il tatto ha una notevole rappresentazione centrale ed essendo integrato spazialmente e temporalmente partecipa in modo fondamentale ai processi conoscitivi sia del mondo esterno che delle dimensioni del corpo. Il *corpuscolo di Pacini* è l'organulo sensitivo più diffuso nel nostro organismo: ha forma ovoidale, è situato profondamente nel derma ed è costituito da terminazioni mieliniche e amieliniche rivestite da cellule di Schwann, che formano, intorno alle terminazioni, una capsula costituita da lamelle concentriche; la sua funzione presunta è quella di fornire le sensazioni di pressione e di vibrazione.

Le terminazioni nervose destinate al controllo delle ghiandole sebacee e sudoripare, dei muscoli piloerettori e dei microvasi dermici (tab. III) costituiscono, nel loro insieme, la cosiddetta branca efferente del sistema nervoso cutaneo (mentre i nervi deputati alla conduzione delle sensazioni somatiche costituiscono la cosiddetta branca afferente). In questi processi di regolazione sono essenzialmente implicate fibre che derivano dal sistema nervoso autonomo, classificabili come fibre C. Tali fibre sono distinte in adrenergiche e colinergiche in rapporto al mediatore liberato a livello dei singoli recettori terminali. Sono adrenergiche le fibre in grado di attivare il muscolo piloerettore (con conseguente orripilazione: «pelle d'oca») e quelle in grado di stimolare le cellule mioepiteliali delle ghiandole sudoripare apocrine. Le fibre colinergiche formano invece un fine reticolo intorno alla porzione secretoria delle ghiandole sudoripare eccrine e intervengono nella fase iniziale della secrezione sudorale.

V. anche: TATTILE SENSIBILITÀ.

Annessi cutanei

Ghiandole sudoripare

Sono distribuite su tutta la superficie del corpo, eccetto la pseudomucosa delle labbra, il glande, il foglietto interno del prepuzio, le piccole labbra, la faccia interna del padiglione auricolare.

Sono ghiandole tubulari in cui è possibile riconoscere una parte glomerulare (fig. 17) arrotondata a gomitolo e situata nella parte più profonda del derma e un dotto escretore terminante con un orifizio circolare (fig. 18).

Si distinguono 2 tipi di ghiandole sudoripare: le ghian-

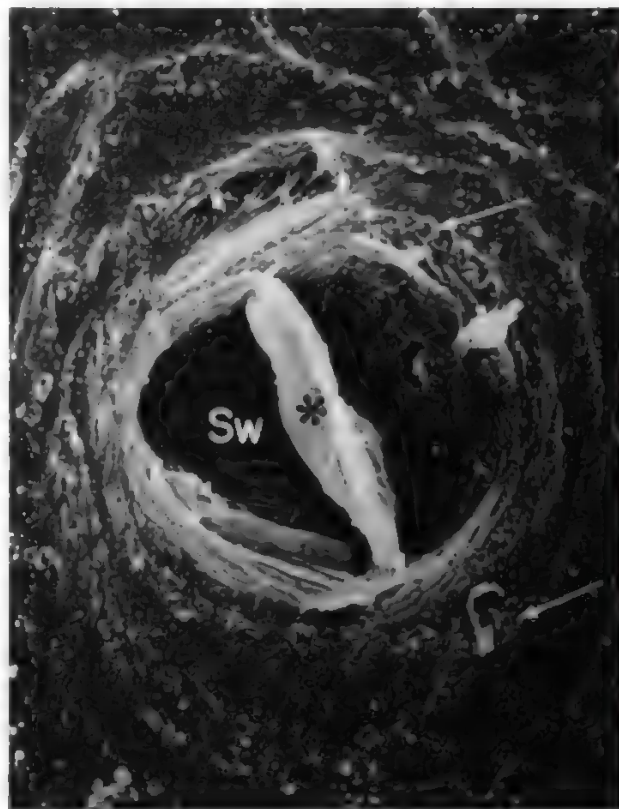



Fig. 18. Ghiandola sudoripara umana (microscopia elettronica a scansione, 2500×). Le cellule epidermiche che rivestono il dotto della ghiandola (Sw) sono disposte concentricamente e in alcuni punti unite mediante piccoli ponti citoplasmatici (*frecce*). In corrispondenza dell'orifizio ghiandolare si vede una cellula in desquamazione (*asterisco*).

Digitized by Google

dole sudoripare apocrine e le ghiandole sudoripare eccrine.

La trattazione è svolta sotto la voce SUDORIPARE GHIANDOLE.

Apparato pilosebaceo

L'apparato pilosebaceo comprende diverse strutture: il *pelo* e le sue guaine, che insieme costituiscono il *follicolo pilifero*, il *muscolo erettore* (o *arrettore*) del pelo, le *ghiandole sebacee* e, in alcune regioni, le *ghiandole sudoripare apocrine*.

Ci limiteremo in questa sede a illustrare le caratteristiche microscopiche delle ghiandole sudoripare, del pelo e dell'apparato pilosebaceo (figg. 19-22), rinviando per un ampia e specifica trattazione alle voci SUDORIPARE GHIANDOLE e PILOSEBACEO APPARATO (XI, 2104). Dedicheremo invece una trattazione autonoma alle ghiandole sebacee, anche perché non sempre sono associate ai follicoli piliferi.

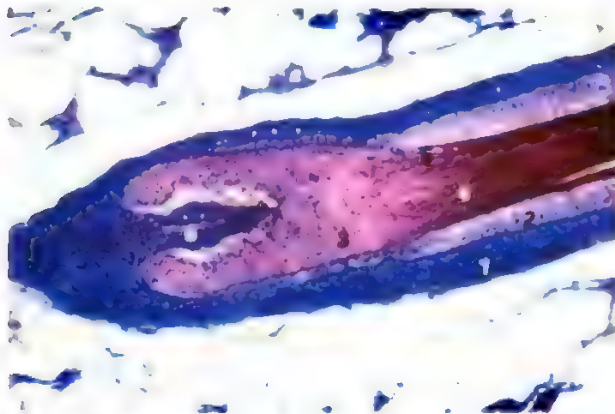



Fig. 19. Follicolo pilifero umano. Sezione longitudinale. (Azan-Mallory, 105×). 1) Guaina connettivale del follicolo; 2) guaina epiteliale della radice; 3) bulbo pilifero con cellule indifferenziate; 4) midollare; 5) corticale del pelo; 6) papilla del follicolo pilifero. (*Da Motta, Atlante di Anatomia microscopica*).

Fig. 20. Cute e pelo del cuoio capelluto umano. Sezione longitudinale. (Azan-Mallory, 18×). 1) Epidermide con strato corneo superficiale; 2) derma con papille dermiche; 3) fusto del pelo; 4) epidermide del follicolo; 5) guaina epiteliale della radice; 6) radice del pelo; 7) papilla del follicolo pilifero. (*Da Motta, Atlante di Anatomia microscopica*).

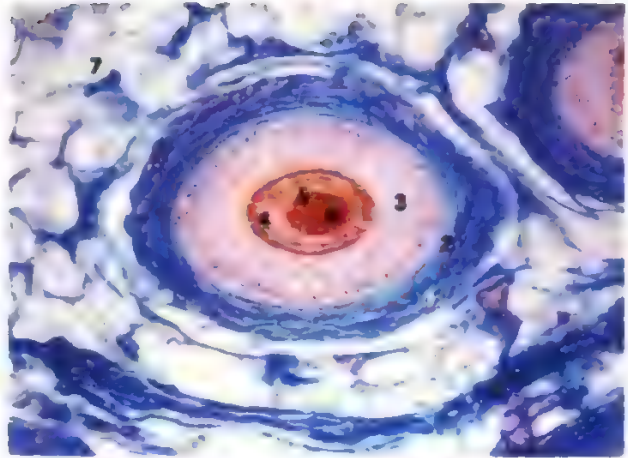



Fig. 21. Follicolo pilifero di cuoio capelluto umano. (Azan-Mallory, 120×). La sezione, trasversale, è stata condotta a livello della radice. 1) Guaina connettivale del follicolo; 2) membrana vitrea; 3) epidermide del follicolo; 4) guaina della radice (con lo strato di Henle esterno e lo strato di Huxley interno); 5) corteccia del pelo; 6) midollare del pelo; 7) cellule adipose dello strato ipodermico. (*Da Motta, Atlante di Anatomia microscopica*).

Fig. 22. Pelo della gamba di uomo (microscopia elettronica a scansione, 3800×). Il pelo, appiattito, è visto in superficie nel punto d'emergenza dal follicolo. In corrispondenza dell'orifizio le cellule dell'epidermide desquamano (*frecce*). (*Da P. M. Motta, P. M. Andrew e Porter, Microanatomy of cell and Tissue Surfaces of Scanning Electron Microscopy, 1977, Lea & Febiger, Philadelphia*).

Digitized by Google

Ghiandole sebacee

Le ghiandole sebacee sono presenti ovunque esistano follicoli piliferi, ai quali si rinvengono di regola associate, sia sul piano anatomico che su quello funzionale. Esse sono quindi presenti nella maggior parte delle regioni cutanee (con l'esclusione delle palme delle mani e delle piante dei piedi, dove mancano del tutto, nonché del dorso delle mani e dei piedi, dove sono assai rare). Eccezionalmente possono trovarsi libere e quindi indipendenti dai follicoli piliferi: ciò accade nelle zone di transizione tra cute e mucose (bordo delle labbra, glande, prepuzio [*ghiandole di Tyson*], piccole labbra, ano, margine palpebrale [*ghiandole di Meibonio*]), e inoltre in corrispondenza del capezzolo e dell'areola mammaria.

Variabili per forma e dimensioni, sono più grosse e più numerose (tra le 400 e le 900 per cm^2) in certe zone (*aree sebacee*), come la fronte, i solchi nasogenieni, la regione sternale e quella interscapolare. Esiste inoltre un rapporto inverso tra volume della ghiandola sebacea e sviluppo del follicolo pilifero a essa associato. Istologicamente, le ghiandole sebacee sono ghiandole acinose, talora semplici, ma in genere ramificate, a secrezione olocrina. Ciascun acino riversa il prodotto di secrezione in un dotto escretore che, a sua volta, comunica con un dotto escretore principale rivestito da un epitelio stratificato che si continua con lo strato germinativo dell'infundibolo follicolare (fig. 23). Tale epitelio poggia su una membrana basale, anch'essa in continuità con la omologa struttura (membrana vitrea) del follicolo pilifero. Ogni acino ghiandolare è costituito da uno strato più esterno di cellule cubiche basofile in elevata attività mitotica e da più strati di grosse cellule poligonali che dalla periferia verso il centro divengono acidofile e si trasformano, disfacendosi, nel prodotto di secrezione denominato sebo (v.).

Le *cellule periferiche*, all'osservazione in microscopia elettronica, appaiono di forma cubica o appiattita e contenenti ribosomi, reticolo endoplasmico e glicogeno, ma non lipidi. Poggiano su una membrana basale e sono unite da desmosomi. Le *cellule intermedie*, parzialmente differenziate, sono più grandi delle precedenti, hanno un citoplasma vacuolizzato, posseggono numerosi mitocondri e mostrano, nelle cisterne del reticolo endoplasmico liscio, materiale lipidico che si aggrega a livello dell'apparato del Golgi. Nelle *cellule sebacee mature*, centroacinose, si assiste, per l'attività di enzimi lisosomali, a fenomeni di disfacimento che culminano nella trasformazione in sebo dell'intero elemento epiteliale.

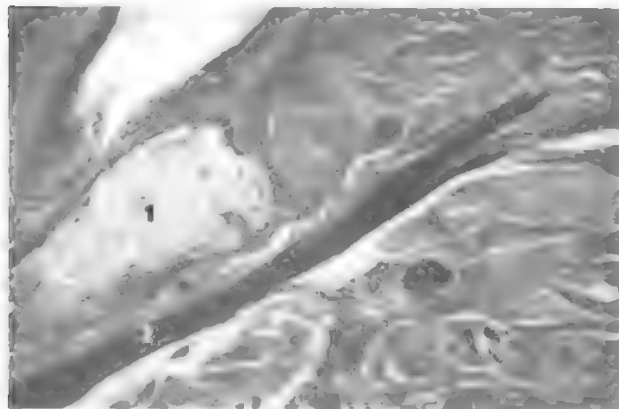



Fig. 23. Ghiandola sebacea del cuoio capelluto di uomo. (Azan-Mallory, 220×). 1) Ghiandola sebacea; 2) muscolo erettore del pelo; 3) sezione tangenziale del dotto ghiandolare non visibile completamente nella sezione. Le ghiandole sebacee sono generalmente strettamente associate ai peli. (*Da Motta, Atlante di Anatomia microscopica*).

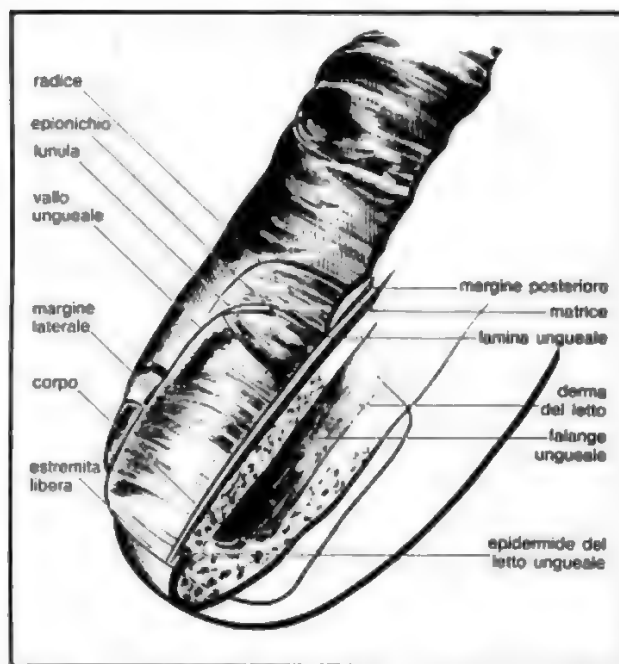



Fig. 24. Rappresentazione schematica dell'apparato ungueale. Attraverso la sezione longitudinale si nota la lamina ungueale che poggia sul letto ungueale e che si insinua nel solco ungueale.

Apparato ungueale

L'apparato ungueale è costituito da una lamina cornea, l'*unghia*, che poggia sulla faccia dorsale dell'ultima falange delle dita (sul cosiddetto *letto ungueale*) e che si insinua in una particolare ripiegatura della pelle denominata *solco ungueale* (fig. 24).

La *lamina ungueale* è una formazione epidermica costituita da cellule corneificate piatte che presentano ancora residui nucleari. Si distinguono in essa: un corpo, un margine libero, due margini laterali, una radice, una faccia palmare e una faccia dorsale, che presentano prossimalmente una zona semilunare biancastra, detta lunula. Al microscopio elettronico le cellule della lamina ungueale appaiono appiattite a contorni irregolari, strettamente unite tra loro. Contengono fasci di fibre di cheratina immersi in una sostanza omogenea amorfa. Numerosi legami simildesmosomali uniscono le varie cellule. La membrana plasmatica è ispessita per la presenza della cosiddetta banda marginale citoplasmatica. Il letto ungueale è costituito da uno strato compatto di fibre connettivali che poggia sul periostio falangeo e da uno strato epidermico formato da cellule malpighiane che corneificano in senso paracheratosico.

Come *organo produttore dell'unghia* si designa la parte di derma in contatto con la lamina ungueale. Esso comprende il *derma sopraungueale*, il *solco ungueale* e il *derma sottoungueale*; la parte prossimale di quest'ultimo è la *matrice dell'unghia*, per attività della quale avviene l'accrescimento ungueale.

Per una più approfondita trattazione dell'argomento si rimanda alla voce UNGHIE.

Digitized by Google

Variazioni regionali del sistema tegumentario

La struttura del s. t., quale descritta nelle pagine precedenti, presenta una serie anche notevole di variazioni in rapporto alle diverse regioni topografiche.

Tali variazioni regionali interessano: 1) lo spessore dei vari componenti: epidermide (strato corneo soprattutto), derma e ipoderma; 2) la concentrazione delle varie componenti cellulari epidermiche e, in primo luogo, dei melanociti (tab. IV); 3) le caratteristiche della giunzione dermoepidermica (tale confine, abitualmente ondulato per l'alternarsi di papille dermiche e zaffi epidermici interpapillari, è pressoché rettilineo nella regione frontale, appena ondulato agli avambracci, intensamente ondulato in sede palmoplantare; 4) la presenza e la distribuzione dei vari annessi: ghiandole sudoripare apocrine ed eccrine, follicoli pilosebacei (tab. V), ghiandole sebacee; 5) la distribuzione e le caratteristiche morfologiche della rete vascolare e nervosa.

ELEMENTI DI FISIOLOGIA

Introduzione

Come esposto nelle pagine precedenti, la pelle è organizzata in numerosi sistemi funzionali: il loro studio, nonché la valutazione delle loro reciproche interazioni, costituisce l'oggetto della fisiologia della pelle.

In generale si può affermare che la cute contribuisce in maniera determinante alla fondamentale funzione della *omeostasi dell'organismo* partecipando alla termoregolazione del corpo (v. TERMOREGOLAZIONE; SUDORAZIONE), al mantenimento dell'osmolarità interna, all'equilibrio idrico, alla regolazione della glicemia e, in parte, all'emodinamica e al metabolismo di alcuni ormoni, soprattutto steroidei, e di alcune vitamine (in particolare l'attivazione del 7-deidrocolesterolo a provitamina D_3, in seguito all'azione dei raggi U.V. e, quindi, la trasformazione dello stesso in Vit. D_3).

La pelle è inoltre particolarmente importante per quelle funzioni dell'individuo che riguardano la *capacità operativa, conoscitiva e di comunicazione* con gli altri e con il mondo circostante (v. TATTILE SENSIBILITÀ; RECETTORI). La fisiologia del sesso ricava un notevole contributo dalla sensibilità della cute, che svolge un ruolo importante come organo di seduzione.

Altre attività peculiari dell'organo cutaneo in grado di condizionare la sua fondamentale *funzione di protezione* nei confronti di agenti chimici e meccanici e delle radiazioni elettromagnetiche sono la sintesi di proteine particolarmente complesse come la cheratina e la melanina, nonché la costituzione di un film idrolipidico di superficie che riveste come una membrana l'intero mantello cutaneo.

Infine, la cute è in grado di svolgere due altre importanti funzioni: quella di *eliminazione* di numerose sostanze estranee o tossiche e quella *immunitaria*.

Cinetica epidermica e processo di cheratinizzazione

Come sopra descritto, l'epidermide si riproduce continuamente grazie all'attività mitotica delle cellule dello strato germinativo.

Questa attività si realizza attraverso una serie di eventi biochimici e strutturali che costituiscono il cosiddetto «ciclo cellulare mitotico», che si divide in 4 fasi: la fase S (in cui avviene la sintesi del DNA nucleare); la fase G_2 (di crescita premitotica); la fase M (mitotica); la fase G_1 (di crescita postmitotica).

Con le tecniche autoradiografiche è stato calcolato che il *turnover* dei cheratinociti è di 26-28 giorni. Più precisamente, è stato osservato che è necessario un periodo di 12-14 giorni perché la cellula basale si porti all'altezza dello strato granuloso, mentre il tempo di transito dallo strato granuloso allo strato corneo è di circa 13-14 giorni.

TAB. IV. DISTRIBUZIONE TOPOGRAFICA DEI MELANOCITI EPIDERMICI

	numero/mm²
pene	2380 ± 280
viso	2120 ± 90
gamba	1510 ± 170
collo	1400 ± 220
pianta del piede	1400 ± 420
cuoio capelluto	1220 ± 80
braccio	1210 ± 120
avambraccio	1101 ± 80
coscia	1000 ± 70
dorso	930 ± 140
torace	890 ± 95
addome	800 ± 40

TAB. V. DISTRIBUZIONE TOPOGRAFICA DEI FOLLICOLI PILOSEBACEI

	numero/cm²
guancia	880 ± 60
fronte	770 ± 60
avambraccio	100 ± 50
coscia	55 ± 5
gamba	50 ± 20
braccio	40 ± 10
addome	40 ± 30

Secondo recenti indagini morfometriche l'attività mitotica dell'epidermide sarebbe caratterizzata da una successione irregolare di «onde mitotiche» a partire da gruppi isocroni di cheratinociti.

Ciò renderebbe ragione dell'esistenza di papille dermiche e di zaffi epidermici interpapillari in perpetuo movimento e in continua autoristrutturazione.

Il tessuto epidermico sarebbe perciò costituito da un mosaico di unità istofunzionali formate da gruppi di cellule, originate da ondate di mitosi sincrone, in continua differenziazione ed eliminazione. È stato inoltre dimostrato che circa il 50% delle cellule epidermiche dello strato basale si trovano in una condizione di «riposo mitotico» e rappresentano una riserva cellulare disponibile per la proliferazione in condizioni di particolare necessità.

Questa peculiare cinetica epidermica presuppone anche che le strutture di ancoraggio tra le cellule, i desmosomi, siano formazioni dinamiche continuamente in grado di ancorarsi alle cellule adiacenti e di staccarsi da esse.

La stratificazione cellulare epidermica riflette le fasi successive di trasformazione del cheratinocita dello strato germinativo in un cheratinocita corneificato. In questa trasformazione la cellula basale cilindrica con l'asse maggiore orientato in senso «verticale» si modifica progressivamente fino a diventare una cellula orientata «orizzontalmente», in modo tale che ciascuna cellula dello strato corneo copre approssimativamente un'area occupata da 25 cellule dello strato basale.

I processi di differenziazione della cellula epidermica e di sintesi della cheratina sono molto complessi e sono

igitized by Google

regolati da una serie di «informazioni» che vengono fornite al cheratinocita sia dall'esterno che da complessi sistemi enzimatici intracellulari che funzionano da secondi messaggeri.

Tra gli «informatori» *esterni* vanno ricordati i mediatori α- e β-adrenergici che stimolano l'attività dell'adenilciclasi, enzima che trasforma l'ATP in cAMP, e i mediatori colinergici che stimolano l'attività guanilciclasica con formazione di cGMP: i due nucleotidi ciclici, agendo sui rispettivi recettori di membrana, funzionano da secondi messaggeri e regolano molte delle attività biochimiche interne della cellula. Sappiamo oggi, ad es., che il cAMP regola la glicogenolisi, l'attività «motoria» (progressione verso l'alto) della cellula, la normale sintesi di enzimi e, soprattutto, la riproduzione cellulare, consentendo così il processo di differenziazione. Altri fattori che regolano la differenziazione cheratinocitaria sono il fattore di crescita dell'epidermide (*Epidermal Growth Factor* o EGF), gli estrogeni e il progesterone, la Vit. A e i suoi derivati sintetici (retinoidi). Alcuni esperimenti di ricombinazione tra derma ed epidermide hanno inoltre sottolineato l'importanza di non precisati fattori di origine dermica nella maturazione e differenziazione dei cheratinociti. Anche altri mediatori, come le prostaglandine, intervengono in questi delicati processi, ma il loro ruolo è meglio conosciuto nella patologia che nella fisiologia.

Tra i fattori di regolazione *intrinseci*, accanto ai già citati nucleotidi ciclici dobbiamo ricordare i *caloni*, sostanze tessutospecifiche ad attività similormonale. I caloni epidermici sarebbero prodotti dai cheratinociti in fasi avanzate di proliferazione e avrebbero la funzione di inibire le mitosi cellulari delle cellule dello strato basale.

La cellula epidermica, nel suo processo di differenziazione, va incontro a un progressivo rimaneggiamento morfologico e ultrastrutturale e contemporaneamente realizza la sintesi di proteine complesse «altamente solforate», le cheratine, che costituiranno l'impalcatura della cellula cheratinizzata matura dello strato corneo.

Molto sinteticamente, la cheratina è costituita da una componente filamentosa immersa in una matrice amorfa ricca di solfo. I vari tipi di cheratina riscontrabili nell'uomo e in altri animali si differenziano per la maniera con cui sono giustapposte le fibrille della componente filamentosa o per la quantità e la costituzione biochimica della matrice. Ricordiamo a questo proposito che attraverso metodologie assai sofisticate (diffrazione a raggi X), sono stati identificati diversi tipi di cheratina: le cheratine amorfe (localizzabili a livello della cuticola del pelo), le α-cheratine (strato corneo dell'epidermide, unghia e corteccia del pelo) e le β-cheratine (midollo del pelo).

La *componente filamentosa* è costituita da lunghe catene polipeptidiche contenenti aminoacidi solforati in grande quantità, strettamente unite le une alle altre da legami intercatenari. I più importanti di questi legami sono i ponti disulfurici covalenti (S-S), che conferiscono una particolare stabilità alla proteina. Altri legami intercatenari sono rappresentati da ponti cosiddetti «a idrogeno» e ponti «salini». Esistono ancora perplessità a correlare in maniera precisa le varie tappe in cui si realizza il processo di sintesi della cheratina con le varie fasi di differenziazione del cheratinocita epidermico. Tuttavia sembra completamente attendibile l'interpretazione che i tonofilamenti e le tonofibrille riscontrabili già nel cheratinocita dello strato basale siano la espressione morfologica di una delle due componenti strutturali della cheratina, e cioè la componente filamentosa. Questi filamenti intermedi (citocheratine) rappresentano inoltre, come abbiamo osservato in precedenza, il citoscheletro dei cheratinociti. Nei cheratinociti dello strato basale le citocheratine presenti appartengono al gruppo delle cheratine a basso p. m. (46.000-58.000). Negli strati più superficiali (strato spinoso) si può documentare l'associazione di citocheratine a più alto p. m. (55.000-65.000). Infine, nello strato granuloso e nello strato corneo sono presenti solo citocheratine ad alto p. m. (63.000-67.000).

La *matrice amorfa* prende invece origine a livello dello strato granuloso. I granuli citoplasmatici caratteristici delle cellule di questo strato contengono infatti una molecola proteica di p. m. intorno a 300.000, ricca di istidina, denominata *profilaggrina*, la quale trasformandosi per via enzimatica in *filaggrina*, nella transizione delle cellule del granuloso in corneociti, costituirebbe la matrice proteica capace di «incollare» strettamente la componente fibrillare, oltre che di promuoverne l'aggregazione.

Le particolari caratteristiche di resistenza dello strato corneo agli agenti chimici e ai traumi meccanici sono legate, oltre che alla presenza di cheratine, anche alla presenza di un'altra proteina strutturale, l'*involucrina*, che deve il suo nome alla posizione topografica marginale, a stretto contatto con la membrana plasmatica delle cellule dello strato granuloso e, soprattutto, dello strato corneo. Si tratta di una proteina insolubile, particolarmente ricca in cistina, sintetizzata a livello delle cellule dello strato spinoso, che si concentra poi a livello delle cellule dello strato granuloso e che si organizza a formare uno strato compatto al di sotto della membrana plasmatica delle cellule dello strato corneo.

Nella parte profonda dello strato corneo è inoltre particolarmente evidente una specie di colla glicolipidica, organizzata in «fogli paralleli», prodotta dai corpi di Odland. La sua funzione più probabile sembra quella di governare il movimento delle sostanze idrofile nello strato corneo evitando la perdita di fluidi verso l'esterno.

In conclusione, se anche le cheratine non rappresentano le uniche sostanze coinvolte nella funzione protettiva svolta dallo strato corneo, possiamo tuttavia affermare che queste complesse proteine assolvono importanti attività funzionali: 1) resistenza agli agenti chimici, ai traumi meccanici, al passaggio della corrente elettrica; 2) ostacolo all'invasione dei microrganismi; 3) protezione nei confronti delle radiazioni elettromagnetiche.

Melanogenesi

Sono state già descritte le principali caratteristiche dei melanociti e le modalità con cui si realizza al loro interno la sintesi delle melanine, polimeri complessi che contengono numerosi gruppi chinonici, di elevatissimo peso molecolare. La sede elettiva di questo processo di sintesi è il melanosoma, organulo sferico o ellittico delimitato da una membrana che presenta una struttura interna ben organizzata.

Le *melanine* elaborate dai melanociti dei mammiferi possono essere classificate in 3 gruppi: eumelanine, feomelanine, tricocromi (tab. VI). Le *eumelanine* sono miscele di macromolecole costituite prevalentemente da unità 5-6-diossindoliche che si originano dalla ciclizzazione ossidativa della tirosina. Queste unità si uniscono a formare un polimero reticolare a struttura irregolare nel quale sono presenti anche altri costituenti elementari: DOPA-cromi, pirrol-carbossili, DOPA.

TAB. VI. CLASSIFICAZIONE DELLE MELANINE

Eumelanine:
pigmenti azotati neri o bruni, insolubili, che si originano per polimerizzazione ossidativa di unità 5-6-diossindoliche.

Feomelanine:
pigmenti rosso-bruni, a p. m. > 2000, contenenti azoto e solfo, solubili in alcali diluiti e costituiti prevalentemente da unità benzotiaziniche e benzotiazoliche.

Tricocromi:
varietà di pigmenti feomelanici a basso p. m., caratterizzati da un cromoforo a struttura dibenzotiazinica.

Le *feomelanine* sono strutturalmente diverse dalle eumelanine in quanto formate da unità benzotiaziniche e benzotiazoliche legate insieme a formare un polimero complesso e irregolare.

I *tricocromi* sono una varietà di pigmenti feomelaninici a basso peso molecolare, solubili in acidi e alcali diluiti, che contengono un cromoforo a struttura 1-4-benzotiazinica.

Questi tre differenti tipi di pigmenti derivano da un precursore comune, la tirosina, che, a opera di un enzima, la tirosinasi, va incontro a un processo di ossidazione che la trasforma prima in diidrossifenilalanina (DOPA) e poi in DOPA-chinone. Le successive tappe che conducono alla sintesi dei vari tipi di melanina avvengono spontaneamente senza bisogno di una catalisi enzimatica specifica. Pertanto il destino del DOPA-chinone dipende essenzialmente dalla sua reattività chimica nell'ambiente biologico del melanosoma.

Una serie di reazioni di ciclizzazione e polimerizzazione ossidativa trasforma il DOPA-chinone in una serie di prodotti intermedi, fino a 5-6-indolchinone. Questo, in seguito a ripetute ossidazioni, dà luogo a un polimero alla cui costituzione partecipano in parte anche i chinoni e i catecoli intermedi.

Ricerche recenti hanno documentato che per la sintesi di feomelanina è necessaria la presenza, all'interno del melanosoma, di residui di cistina che si combinano in una reazione non enzimatica col DOPA-chinone a costituire vari isomeri di cisteinil-DOPA. Tra di essi il 5-S-cisteinil-DOPA è di gran lunga il prodotto più abbondante (74%) della reazione tra DOPA-chinone e cisteina.

Reazioni successive di ciclizzazione e di condensazione danno luogo a due derivati 1-4-benzotiazinici che per ulteriore ossidazione danno luogo ai pigmenti feomelanici.

Riassumendo, nel processo di formazione delle eumelanine e delle feomelanine esiste un tratto iniziale metabolico in comune rappresentato dalla conversione enzimatica della tirosina in DOPA-chinone. A questo punto, a seconda dell'ambiente biochimico all'interno del melanocita, il DOPA-chinone può prendere due strade. Nei melanociti di tipo eumelanico il DOPA-chinone dà luogo a intermedi indolici che daranno origine a un eteropolimero di colore bruno o nero. Nei melanociti di tipo feomelanico, invece, il DOPA-chinone reagisce con la cisteina, forma la cisteinil-DOPA che, per successiva ossidazione, si converte in composti intermedi a struttura 1-4-benzotiazinica, che daranno luogo a polimeri di colore variabile dal giallo al rosso.

In questo processo di sintesi, un ruolo essenziale è svolto da un enzima contenente rame, la tirosinasi, sintetizzata nei ribosomi citoplasmatici e che poi, attraverso il reticolo endoplasmico rugoso, è trasferita nell'apparato del Golgi. Qui avviene l'assemblaggio della tirosinasi con altri costituenti subcellulari che si conclude nel «montaggio» di quel particolare organulo che è il melanosoma.

Abbiamo già rilevato che esistono 2 tipi di melanosomi con caratteristiche morfologiche differenziali a seconda del tipo di melanina prodotta. Tuttavia non di rado si riscontrano melanosomi con caratteristiche morfologiche intermedie a causa di un processo di «mescolamento» tra le vie metaboliche che portano alla formazione dei due tipi di pigmento.

Il melanosoma, via via che si forma melanina nel suo interno, si trasforma da organulo enzimaticamente attivo in un granulo «inerte» costituito da melanina (melaninizzazione del melanosoma). A mano a mano che questo processo si compie, il melanosoma (o il granulo di melanina) si trasferisce dall'iniziale posizione perinucleare all'estremità dei processi dendritici del melanocita. Non è ancora completamente noto in che modo si realizzi questo trasferimento. È stato ipotizzato che il sistema microtubulare fornisca una specie di binario che consentirebbe la migrazione «orientata» dei granuli. In una fase successiva i melanosomi passano dai melanociti a quei cheratinociti circostanti che con essi costituiscono un'unità biologicofunzionale detta «unità melanica epidermica». A questo proposito sono stati ipotizzati tre possibili meccanismi di trasferimento (dai melanosomi ai cheratinociti) che non si escludono a vicenda: la «citofagocitosi», l'immissione diretta (iniezione) e la «liberazione» del melanosoma nello spazio extracellulare, seguita dall'incorporazione nei cheratinociti.

Nel contesto del cheratinocita i melanosomi (o i granuli di melanina) si possono ritrovare sia in forma isolata (nei soggetti di razza negra), sia in forma di particelle aggregate in una vescicola delimitata da una membrana (soggetti di razza bianca). È nel cheratinocita che avviene, come è noto, la degradazione del melanosoma a opera degli enzimi lisosomali.

La funzione fondamentale della melanina è quella di proteggere la pelle dalle radiazioni U.V. (lunghezza d'onda compresa tra 100 e 400 nm) assorbendo la loro energia radiante. La sintesi di questa proteina è controllata da fattori genetici, ambientali, ormonali. Il più evidente esempio del controllo genetico ci viene fornito dalle differenze di colore in individui di razza diversa. Tali differenze dipendono non dal numero dei melanociti, ma dalla loro maggiore o minore attività funzionale. Esempi di influenze ambientali sono offerti dall'aumentata pigmentazione conseguente all'esposizione ai raggi solari e, viceversa, dalla diminuita pigmentazione conseguente all'uso di certe sostanze chimiche, come gli idrochinoni. Il controllo ormonale della melanogenesi è acquisizione di antica data: anche se questo problema non risulta ancora del tutto chiarito, possiamo in sintesi ricordare che mentre l'ormone ipofisario melanocitastimolante (α- e β-MSH), l'ACTH, gli estrogeni e forse il progesterone sono in grado di stimolare il melanocita, la melatonina, l'adrenalina e l'idrocortisone antagonizzano queste attività.

Film idrolipidico di superficie

La superficie della pelle, come si è accennato, è coperta da una pellicola idrolipidica, costituita da una fase grassa nella quale è dispersa una fase acquosa in modo da costituire una fine emulsione. La stabilità di questa emulsione è mantenuta dalla presenza di agenti emulsionanti, come il colesterolo e gli acidi grassi liberi.

La fase lipidica deriva in gran parte dal sebo, prodotto di secrezione delle ghiandole sebacee e, in minor misura, dai lipidi prodotti dai cheratinociti epidermici. Nella tab. VII sono riportate le singole componenti dei lipidi sebacei ed epidermici.

Come si può rilevare, le componenti caratteristiche del sebo sono le cere e lo squalene; gli steroli e i loro esteri, invece, sono prevalentemente di origine epidermica; pure di origine epidermica sono i glico- e i fosfolipidi; i trigliceridi e gli acidi grassi liberi sono sia di origine sebacea

TAB. VII. COMPOSIZIONE PERCENTUALE DEI LIPIDI SEBACEI ED EPIDERMICI

	Lipidi sebacei	Lipidi epidermici
Squalene	11,8	1
Idrocarburi saturi	—	8
Esteri degli steroli	1,3	8
Cere	24,0	—
Trigliceridi	42,0	8
Acidi grassi liberi	17,2	9
Steroli (colesterolo)	2,0	18
Mono- e digliceridi	1,6	13
Glico- e fosfolipidi	—	34
Altri	0,1	1

che epidermica. Va tuttavia ricordato che esistono differenze qualitative e quantitative notevoli a seconda della età, del sesso, della razza e della sede cutanea esaminata. La fase acquosa del film idrolipidico deriva dal sudore e dall'acqua di origine transcutanea della *perspiratio insensibilis*.

Questo film presenta una reazione acida: il pH varia, per la precisione, da 4,2 a 5,6, anch'esso in rapporto a età, sesso, razza, regione cutanea (è più elevato nelle pieghe ascellari e inguinali e negli spazi interdigitali).

Il film idrolipidico di superficie ha funzione di *isolamento elettrico* e tende a mantenere a un livello costante lo stato di *idratazione del corneo* che, come è noto, è in grado di condizionare in maniera notevole il trofismo e la protezione degli strati sottostanti. Altre funzioni, che sono state attribuite specialmente alla fase lipidica di questo film, sono l'attività *antimicrobica* e la *regolazione dell'assorbimento* cutaneo.

Funzione di eliminazione

L'epidermide è dotata di un'intensa attività anabolica che ha lo scopo di rigenerare continuamente gli elementi cellulari che la costituiscono e che vengono via via perduti.

Ne consegue la necessità di eliminare continuamente cataboliti non utilizzati nelle sintesi cellulari (funzione emuntoria). Si possono così documentare sulla cute vari prodotti finali del metabolismo organico (ac. urico, urea, ac. lattico, creatinina, derivati fenolici, etc.). Attraverso i follicoli pilosebacei possono inoltre essere eliminati alogeni (cloro, bromo, iodio) introdotti per via orale o parenterale.

Funzione immunitaria

Una notevole mole di acquisizioni sperimentali maturate negli ultimi anni permette di considerare oggi sotto una nuova prospettiva i rapporti tra cute (soprattutto epidermide) e sistema immunitario.

Un tempo ritenuto semplice organo bersaglio di possibili reazioni immunitarie, il s. t. è oggi considerato come una struttura antigenica complessa in grado non solo di evocare risposte immunologiche, ma anche di condizionarne le modalità espressive.

Questo nuovo ruolo dell'epidermide, che diventa organo centrale della risposta immunitaria, è venuto gradualmente precisandosi con: *a*) la dimostrazione che la cellula di Langerhans è un elemento del sistema monocitario-macrofagico (fornita di recettori per il frammento Fc delle Ig e di recettore per il frammento C3b del complemento) in grado di esprimere sulla sua superficie molecole di II classe e di cooperare con i linfociti in tutte le reazioni cellulomediate, in particolare «presentando» a essi le sostanze antigeniche; *b*) la dimostrazione che i cheratinociti epidermici e le stesse cellule di Langerhans sono, in condizioni normali, capaci di produrre fattori solubili, come il cosiddetto ETAF (*Epidermal Cell Tymocyte Activating Factor*), con caratteristiche funzionali e biochimiche analoghe all'interleuchina 1; *c*) la precisazione dell'epidermide come sede privilegiata del «traffico» dei linfociti T; *d*) la dimostrazione che l'epidermide è in grado di influenzare il processo di differenziazione maturativa dei linfociti T; *e*) la dimostrazione che i cheratinociti epidermici sono in grado di legare anticorpi rivolti specificamente contro l'FTS (fattore timico sierico) e la timopoietina (reperto che suggerisce la possibilità che l'epidermide contribuisca al processo di maturazione post-timica dei linfociti T).

Streilein, in una recente revisione critica dell'argomento, pone l'accento sulla necessità di considerare autonomo il sistema integrato di cellule linfoidi destinato alla sorveglianza immunologica della cute, da lui denominato SALT (*Skin-Associated Lymphoid Tissues*). Questo sistema comprenderebbe:

1) un tipo specializzato di cellule in grado di presentare l'antigene (le cellule di Langerhans);

2) una specifica popolazione di linfociti T in ricircolazione continua nell'organismo, con un tropismo elettivo per la cute e più precisamente per l'epidermide;

3) il complesso dei cheratinociti, che non si limitano soltanto a costituire un ambiente anatomicamente idoneo per le cellule di Langerhans residenti e per i linfociti T in arrivo, ma che sono anche in grado di sintetizzare e rilasciare molecole (come l'interleuchina 1) capaci di influenzare la differenziazione di queste cellule;

4) l'insieme dei linfonodi drenanti periferici delle stazioni sottocutanee che, con i linfatici afferenti ed efferenti e gli endoteliociti vasali, sono in grado di catturare e ridistribuire i linfociti in transito.

SEMEIOTICA E DIAGNOSTICA GENERALE

Diagnosi morfologica. Le lesioni dermatologiche elementari

Il metodo con il quale deve essere osservata una malattia cutanea si differenzia notevolmente da quello dell'esplorazione clinica classica, proprio della medicina interna. Infatti, le dermatosi sono direttamente accessibili all'osservazione e pertanto non è necessario, per conoscerne le caratteristiche e la natura, metterne in evidenza i segni indiretti.

È stato giustamente osservato che la metodica semeiologica impiegata dal dermatologo è molto vicina a quella impiegata dagli anatomopatologi. Infatti, l'esame dermatologico si avvale principalmente di rilievi di ordine morfologico. Da ciò l'importanza che assumono in dermatologia la conoscenza e la ricerca delle *lesioni dermatologiche elementari*, cioè delle manifestazioni più semplici alle quali possono essere ricondotte le alterazioni cutanee.

Gli specifici caratteri delle diverse lesioni elementari della cute, nonché le principali dermatosi nelle quali ciascuna di esse più spesso compare, sono trattati sotto le singole voci, alle quali si rimanda (v. ABRASIONE [I, 95]; ATROFIA CUTANEA DEGENERATIVA SENILE E PRESENILE [II, 1548]; BOLLA [III, 58]; CROSTA [IV, 1604]; ERITEMA [VI, 46]; MACCHIA [IX, 1]; NODULO [X, 1221]; PAPULA [XI, 927]; PONFO [XII, 738]; PUSTOLA [XII, 2091]; RAGADE [XIII, 113]; SCLEROSI CUTANEA [XIII, 2276]; SQUAMA; ULCERA CUTANEA; VESCICOLA).

Di ogni lesione dermatologica devono essere attentamente rilevati la *grandezza*, la *forma*, il *colorito*, i *margini*, la *consistenza*. Per alcune lesioni sarà opportuno, per valutarne più attentamente i caratteri, avvalersi della *diascopia* (o vitropressione), o del *grattamento metodico di Brocq*, che consiste nell'allontanare lentamente e metodicamente le formazioni squamose presenti sulla cute, con lievi colpi di *curette*. Una volta rilevata la presenza di determinate lesioni elementari, si dovrà prendere in esame la loro *evoluzione*, il loro modo di *raggruppamento* e di *distribuzione*.

Le dermatosi sono classificabili in *monomorfe* e *polimorfe*, a seconda che siano costituite da una o più lesioni morfologiche elementari. Il polimorfismo può essere *vero*, o *eruttivo*, se si osservano più lesioni elementari insorgere simultaneamente, *evolutivo* se le lesioni elementari primitive si trasformano con il tempo in lesioni elementari secondarie, che sono pertanto da considerare l'evoluzione di lesioni primarie.

Le lesioni elementari possono inoltre essere singole, discrete o molto numerose, possono essere disseminate, confluenti, disposte a grappolo o raggruppate in configurazioni lineari, anulari, a corimbo, a coccarda, a carta geografica. La singola lesione può avere la grandezza di una punta di spillo (*puntata*) di una goccia (*guttata*), di una moneta (*nummulare*).

Interesse notevole presentano poi l'*andamento evolutivo* e il modo di risoluzione spontaneo dei singoli elementi.

Anche la *sede topografica* di una dermatosi può fornire elementi di grande valore per la diagnosi; la dermatosi può infatti essere circoscritta a una sola area cutanea, diffusa (o generalizzata) se rimangono indenni piccoli tratti di cute, universale quando viene compromessa tutta la superficie cutanea. Grande interesse ha inoltre la *disposizione*, simmetrica o unilaterale, delle lesioni e, in quest'ultimo caso, l'eventuale interessamento di un particolare dermatomero.

L'esame obiettivo dermatologico, oltre a precisare le caratteristiche delle lesioni elementari della cute (e delle mucose), deve essere completato da un attento esame dei peli e dei capelli, in particolare volto a ricercare l'eventuale presenza di una condizione di alopecia (v. [I, 1336]) o, viceversa, di ipertricosi (v. [VIII, 270]). Anche le unghie possono andare incontro a numerose alterazioni (v. UNGHIE)

Diagnosi clinica

Precisate le caratteristiche morfologiche della dermatosi, la possibilità di formulare una corretta diagnosi clinica è collegata a tutta una serie di elementi, tra i quali, in primo luogo, un'accurata anamnesi. Un'ampia e mirata raccolta dei dati anamnestici è abitualmente facilitata dalla precedente esecuzione dell'esame obiettivo dermatologico. Nell'anamnesi dermatologica assume un rilievo del tutto particolare la ricerca attenta dell'esistenza di *familiarità*, sia per le dermatosi contagiose che per quelle geneticamente determinate, della permanenza in alcune aree geografiche, della professione e degli hobby, della condizione sociale, dell'attività sessuale, delle abitudini alimentari, dell'uso di bevande alcoliche, del fumo, dell'uso di farmaci o di droghe. Naturalmente, anche la anamnesi patologica prossima e remota può fornire importanti precisazioni, anche se non è così costante come si crede il rapporto tra malattie cutanee e malattie internistiche.

Tra queste ultime, tuttavia, si debbono tenere in particolare considerazione, ai fini diagnostici, il diabete e le altre malattie dismetaboliche, le leucemie, i tumori, le malattie reumatiche, le arterio- e flebopatie, le nevrosi e le psicopatie.

Dovranno, infine, essere raccolte e sollecitate con grande cura informazioni relative all'esposizione al sole o ad altre sorgenti di radiazioni, al contatto con sostanze chimiche professionali ed extraprofessionali (cosmetici, saponi), ai fattori psicologici (rapporto temporale con stress emotivi, situazioni conflittuali, etc.).

Alcune volte, per precisare le diagnosi sono necessarie alcune speciali indagini di laboratorio.

Il laboratorio specialistico dermatologico

Biopsia cutanea

Consiste nel prelievo di un'intera lesione o di una sua parte al fine di poterne studiare le alterazioni istopatologiche.

All'esame istologico è spesso utile associare altri metodi di indagine: istochimica, immunofluorescenza, elettromicroscopia. Nell'esame bioptico di tumori cutanei rispetto ai quali sia necessario valutare attentamente i livelli di invasione e la completezza delle escissioni chirurgiche, è necessaria l'osservazione di sezioni seriate. Di particolare importanza è la scelta della lesione, della sua fase evolutiva, della sede in cui effettuare il prelievo.

Nelle manifestazioni eruttive sono da preferire le lesioni iniziali, nelle affezioni croniche quelle meno recenti. Devono essere inoltre prelevate lesioni non sottoposte a trattamento né complicate da infezioni o da alterazioni da grattamento.

Per eseguire una biopsia cutanea si pratica con il bisturi un'incisione ellittica in anestesia locale e, dopo aver rimosso il pezzo reciso, si suturano i lembi. In molti casi occorre che il prelievo interessi il derma profondo o il sottocutaneo. Il prelievo può essere effettuato anche con l'uso di un punzone tagliente di diametro variabile tra i 3 e i 6 mm. Per le lesioni molto piccole si ricorre all'asportazione *in toto*. Il campione prelevato deve essere posto in un fissativo (formalina al 10%, alcol).

Per l'esecuzione dell'esame istologico, dopo la fissazione il pezzo viene disidratato, incluso in paraffina, sezionato in fettine dello spessore di 5 μm e quindi colorato; la colorazione di routine è l'ematossilina-eosina.

Per le indagini particolari (immunofluorescenza, immunocitochimica, studi di specifiche attività enzimatiche cellulari) il frammento tessutale non deve essere fissato, ma sezionato al criostato. Per l'elettromicroscopia devono essere utilizzati invece particolari fissativi (tetrossido di osmio, glutaraldeide, formalina tamponata).

Immunofluorescenza

Nella routine diagnostica dermatologica (pemfigo, pemfigoidi, lupus eritematoso, etc.) sono in uso ormai da alcuni anni le tecniche di immunofluorescenza *diretta* e *indiretta*.

In pratica, la tecnica di immunofluorescenza indiretta serve a evidenziare in un siero in esame la presenza di immunoglobuline ad attività anticorpale specificamente rivolte contro diversi sistemi antigenici presenti nei vari organi e tessuti. Per la ricerca di anticorpi rivolti contro antigeni cutanei vengono abitualmente utilizzati, come substrati, organi provvisti di un epitelio pavimentoso pluristratificato, come, ad es., l'esofago di scimmia. Il siero da esaminare, opportunamente diluito, viene cimentato con sezioni del substrato antigenico: quindi, dopo ripetuti lavaggi, il preparato viene trattato con un antisiero coniugato con isotiocianato di fluorescina, che funge da rivelatore dell'avvenuta reazione.

Il sistema ottico per l'osservazione dei preparati è costituito da un microscopio a fluorescenza.

La tecnica dell'immunofluorescenza diretta serve, invece, a evidenziare la presenza e la sede di un deposito di materiale immunologico (immunoglobuline, complemento) su sezioni di cute opportunamente prelevata. In genere, il prelievo deve essere eseguito in sede perilesionale, in modo da interessare anche la cute sana circostante la lesione. Il frammento cutaneo, rapidamente congelato, è quindi immediatamente sezionato al criostato in fettine di 4-6 μm di spessore. Le singole sezioni vengono incubate con gli antisieri «coniugati» e, dopo opportuni lavaggi, vengono esaminate al microscopio a fluorescenza.

Per ambedue le metodiche, particolare attenzione deve essere posta nella scelta degli antisieri che possono essere polivalenti (e cioè rivolti contro tutte le Ig) o monovalenti (cioè rivolti solo contro una classe immunoglobulinica) e nella valutazione delle loro caratteristiche (sensibilità ottica e immunologica).

Esame citodiagnostico di Tzanck

Questa indagine, di rapida e facile esecuzione, non sostituisce l'esame istologico ma si integra con esso.

Si pratica di solito su elementi bollosi (o vescicolosi) preferibilmente integri. Si apre la lesione con una lama di bisturi o con un colpo di forbice per asportarne il tetto, in modo che il fondo divenga ben visibile. Quindi,

con un bisturi a lama stondata, si struscia leggermente il fondo della bolla, cercando di non provocare sanguinamento. Il materiale così prelevato viene strisciato su un vetrino portaoggetti (solitamente si fanno 5 o 6 strisci) e viene lasciato essiccare all'aria. Il preparato viene colorato con May-Grünwald-Giemsa (eosina-blu di metilene).

L'esame citodiagnostico di Tzanck ha un importante valore nel pemfigo (v.), nel quale si mettono in evidenza le caratteristiche cellule acantolitiche. Nell'*herpes simplex* e nello *zoster* si osservano cellule epiteliali in preda a degenerazione «balloniforme» (scarsamente colorate e come rigonfie), con nucleo voluminoso e talvolta plurinucleate. Raro, ma decisivo, il reperto di corpi inclusi nucleari eosinofili.

L'esame citodiagnostico può essere eseguito anche in altre malattie (tumori, etc.) quale complemento dell'esame istologico.

Esame micologico

La diagnosi clinica di micosi cutanea deve abitualmente essere confermata dall'*esame microscopico diretto*, dall'*esame colturale*, che permette anche l'isolamento e l'identificazione dell'agente etiologico, e dall'*esame alla luce di Wood*.

1. *Esame microscopico diretto*. – Consiste nell'osservazione al microscopio, meglio se a contrasto di fase o in campo oscuro, di materiali (squame, peli, frammenti di unghia, essudati) prelevati grattando con un bisturi o con una *curette* o adoperando le pinze o le forbici.

Al materiale prelevato, poggiato su un vetrino portaoggetti, viene aggiunta una goccia di soluzione acquosa (al 10-30%) di idrato di potassio, riscaldando leggermente, in modo da ottenere una macerazione del materiale scleroproteico, senza alterare la struttura del fungo. Talvolta, soprattutto per strutture cornee spesse, come unghie e peli, si preferisce la cosiddetta «chiarificazione» (rammollimento e rigonfiamento delle cellule cornee che si allontanano tra di loro con maggiore evidenziazione di eventuali ife e/o spore) con cloralattofenolo (idrato di cloralio 20%, ac. fenico 10%, ac. lattico 10%). Il materiale, macerato o «chiarificato», può essere osservato a fresco o previa colorazione con *blu cotton*, *blu parker*, eosina, etc.

Le ife micetiche (dermatofiti), al microscopio, appaiono come filamenti a decorso rettilineo, con pareti rifrangenti, settati e ramificati, che sembrano farsi strada fra le cellule. Le pseudoife (dei lieviti e dei funghi lievitosimili) appaiono, invece, come elementi allungati, senza divisioni. Nelle squame della pitiriasi versicolore si notano numerose ife di *Pityrosporum orbiculare*, corte, lineari o angolate, e cellule sferiche, larghe e con pareti spesse, agglomerate «a grappolo d'uva».

Un breve cenno sull'aspetto microscopico dei capelli parassitati: nelle forme tricofitiche si ha più spesso il tipo *endothrix*, con artrospore e ife all'interno del capello; nelle forme microsporiche si ha più spesso il tipo *ectothrix* (artrospore all'esterno e ife all'interno del capello); nella tigna favosa si notano infine, all'interno del pelo, filamenti contornati da più o meno numerose bolle d'aria (v. anche: TIGNA).

2. *Esame colturale*. – L'esame colturale permette l'isolamento e l'identificazione delle varie specie fungine.

I dermatofiti, come tutti i funghi, si sviluppano su di un supporto solido, ad es. l'agar (contenente materiale azotato e zucchero), a una temperatura media di 25 °C. Il terreno più usato, particolarmente selettivo per i dermatofiti, è quello di Sabouraud, composto di agar, peptone e glicoso, con eventuale aggiunta di antibiotici (cloramfenicolo, gentamicina) per eliminare i batteri e di cicloesamide per eliminare i funghi saprofiti.

Il prelievo viene seminato, in condizioni di massima sterilità, con un'ansa da batteriologia sulla superficie del terreno di coltura (contenuto in piastre o tubi): si lascia a temperatura ambiente e si osserva ogni 4-5 giorni per un totale di 2 settimane circa. L'aspetto macroscopico della colonia (cotonosa, polverosa, granulosa, cerebriforme, etc.), il colore della superficie (giallo, verde, bianco, etc.) e del fondo, visto attraverso il vetro rovesciando la piastra o il tubo, sono elementi di identificazione della specie. L'esame si completa osservando al microscopio (con eventuale colorazione) un frammento della colonia.

I caratteri delle spore permettono la divisione dei dermatofiti nei 3 generi: 1) *Microsporum*, caratterizzato da macroconidi a fusi (spore grandi pluricellulari di forma caratteristica, con estremità appuntite e superficie verrucosa) e da microconidi o aleurospore (spore piccole unicellulari) disposti intorno alle ife; 2) *Trichophyton*, caratterizzato da rari macroconidi relativamente piccoli, paucicellulari e da numerosi microconidi disposti caratteristicamente intorno alle ife (a grappolo, a croce di Lorena); 3) *Epidermophyton*, caratterizzato da fusi settati, arrotondati a clava, spesso raggruppati a casco di banane. Le colonie dei lieviti e dei funghi lievitosimili (il terreno di Sabouraud rimane terreno di elezione) presentano superficie liscia, biancastra, eventuale aspetto «mucoso» e consistenza cremosa. Il *Pityrosporum orbicolare* (fungo lievitosimile) cresce a 37 °C su terreno di Sabouraud coperto di olio di oliva e presenta colonie con aspetto di cera e di colorito giallo-camoscio.

3. *Esame con luce di Wood*. – L'osservazione della cute con una lampada a vapori di mercurio (che emette una luce della lunghezza d'onda di 340-450 nm, detta luce di Wood) può essere di aiuto nella diagnosi delle micosi. Infatti, mentre la cute normale appare bianco-blu, la chiazza microsporica dà un colorito verde-blu e quella della pitiriasi versicolore giallo-rosa salmone.

In caso di infezioni batteriche possiamo rilevare un caratteristico colorito giallo-verde nelle infezioni da *Pseudomonas*, e un colorito rosso-corallo in caso di eritrasma (v.).

Fototest

Servono per studiare la sensibilità della cute alla luce e consistono nel sottoporre una piccola superficie cutanea del paziente a esposizioni crescenti di radiazioni luminose fino a ottenere un eritema.

Alla luce naturale possono utilmente essere sostituite lampade a U.V. o monocromatori.

La determinazione della dose minima eritema (MED) viene abitualmente eseguita mediante il *test di Seidman*. Quattro fotostimolazioni, rispettivamente di 30, 60, 90 e 120 sec, vengono eseguite su di un'area di 2,5 cm^2 in corrispondenza della cute del dorso. Dopo 24 h si esegue il controllo; in caso di assenza di reazione si possono eseguire altre stimolazioni a tempi crescenti. Con i monocromatori è possibile studiare la risposta cutanea selettiva a uno o più componenti dello spettro: U.V. di tipo B (290-320 nm), U.V. di tipo A (320-400 nm), luce visibile (400-700 nm).

V. anche: LUCITI (VIII, 2389).

Tricogramma

Il tricogramma è un esame volto a conoscere il rapporto percentuale delle varie fasi del capello (anagen, catagen, telogen) e alcune sue caratteristiche fisiopatologiche (diametro del fusto, morfologia della cuticola).

In questo esame i capelli vengono asportati in numero di 50-100 con una pinza le cui estremità sono ricoperte da cerotto; la parte prossimale del capello è posta su un vetrino portaoggetti, con balsamo del Canada, e quindi osservata al microscopio ottico a 60 ingrandimenti.

In individui con capillizio normale, il rapporto percentuale su 100 capelli risulta: 85% di capelli in fase anagen, 1-2% di capelli in fase catagen e il rimanente in fase telogen. Sono in pratica ben distinguibili gli anagen (bulbo «a campana» e guaine evidenti) dai telogen (bulbo «a clava» e guaine assenti).

V. anche: PILOSEBACEO APPARATO (XI, 2104).

Bibliografia

EMBRIOLOGIA DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI

Breathnach A. S. *J. Invest. Dermatol.*, 1978, **71**, 2.
Holbrook K. A., *J. Invest. Dermatol.*, 1975, **65**, 16.
Holbrook K. A., *Int. J. Dermatol.*, 1979, **18**, 329.
Holbrook K. A., *Invest. Dermatol.*, 1980, **74**, 161.
Zaias N., *Arch. Dermatol.*, 1963, **87**, 37.

ISTOLOGIA DELL'EPIDERMIDE

Cheratinociti

Arnn J., Staehelin L. A., *Int. J. Dermatol.*, 1981, **20**, 330.
Bauxman M. M., *Int. J. Dermatol.*, 1981, **20**, 95.
Breathnach A. S., *J. Invest. Dermatol.*, 1975, **65**, 2.
Brody I., *Int. J. Dermatol.*, 1977, **16**, 245.
Holbrook K. A., Wolff K., *Structure and Development of Skin*, in Fitzpatrick T. B. *et al.* eds., *Dermatology in General Medicine*, 1986, McGraw-Hill, New York, p. 93.
Jakubovic H. R., Ackerman A. B., *Structure and Function of Skin*, in Moschelle *et al.* eds., *Dermatology*, 1985, Saunders, Philadelphia, p. 1.
Maltosy A. G., *J. Invest. Dermatol.*, 1976, **67**, 20.
Panconesi E., *Manuale di dermatologia*, 1982, USES, Firenze.
Sobotta-Hammersen, *Istologia*, 1984, USES, Firenze.
Steinert P. M., Cantieri J. S., *Epidermal Keratins*, in Goldsmith L. E. ed., *Biochemistry and Physiology of the Skin*, 1983, Oxford Univ. Press, New York, p. 135.
Wolff K., Wolff-Schreiner E. C., *J. Invest. Dermatol.*, 1976, **67**, 39.

Melanociti

Garcia R. E., *Ultrastructure of Melanocyte-Keratinocyte Interaction*, in Klaus S. N. ed., *Pigment Cell.*, vol. 4, 1979, Karger, Basel, p. 299.
Jimbow K., Oikawa O., Sugiyama S., *J. Invest. Dermatol.*, 1979, **73**, 278.
Jimbow K., Quevedo W. C., Fitzpatrick T. B., *J. Invest. Dermatol.*, 1976, **67**, 72.
Okazaki K. *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 1976, **67**, 451.
Panconesi E., *Manuale di dermatologia*, 1982, USES, Firenze.
Prota G., *J. Invest. Dermatol.*, 1980, **75**, 122.
Quevedo W. C., Fleischmann R. D., *J. Invest. Dermatol.*, 1980, **76**, 116.

Cellule di Langerhans

Baer R. L., *J. Invest. Dermatol.*, 1980, **74**, 307.
Bergstresser P. R., Toews G. B., Gilliam J. N., *J. Invest. Dermatol.*, 1980, **74**, 312.
Frelinger J. A., Frelinger J. G., *J. Invest. Dermatol.*, 1980, **75**, 68.
Gschnait F., Brenner W., *J. Invest. Dermatol.*, 1979, **73**, 566.
Panconesi E., *Manuale di dermatologia*, 1982, USES, Firenze.
Sagebiel R. W., Reed T. H., *J. Cell. Biol.*, 1968, **36**, 595.
Sander D. N., *Clin. Res.*, 1984, **32**, 258.
Shelley W. B., Juhlin L., *Acta Dermatol. Venereol.*, 1978, **58** (Suppl.), 7.
Stingl G., *Int. J. Dermatol.*, 1980, **19**, 189.
Tamaki K., Stingl G., Katz S. I., *J. Invest. Dermatol.*, 1980, **74**, 309.
Wolff K., Stingl G., *J. Invest. Dermatol.*, 1983, **80** (Suppl.), 17.

Cellule di Merkel

English K. B., *J. Invest. Dermatol.*, 1977, **69**, 58.
Gottschaldt K. M., Vale-Hinz C., *Science*, 1981, **214**, 183.
Hartschuh W., *Cell Tissue Res.*, 1979, **201**, 343.
Hartschuh W., *J. Invest. Dermatol.*, 1983, **81**, 361.
Mahrle G., Orfanos C., *Arch. Dermatol. Forsch.*, 1974, **251**, 19.
Saurat J. H., *J. Invest. Dermatol.*, 1983, **80**, 317.
Winkelmann R. K., Breathnach A. S., *J. Invest. Dermatol.*, 1973, **60**, 2.

GIUNZIONE DERMOEPIDERMICA

Briggman R. A., *J. Invest. Dermatol.*, 1982, **78**, 1.
Caputo R., Perlucchetti D., *J. Ultrastruct. Res.*, 1977, **61**, 44.
Kefalides N. A., *J. Invest. Dermatol.*, 1975, **65**, 85.

DERMA

Bentley J. P., *J. Invest. Dermatol.*, 1976, **67**, 119.
Burgeson R. E., *J. Invest. Dermatol.*, 1980, **79**, (Suppl.), 128.
Cotta-Pereira G., *J. Invest. Dermatol.*, 1976, **66**, 143.
Epstein E. H., Munderloh N. H., *J. Biol. Chem.*, 1978, **253**, 1336.
Hashimoto K., *Int. J. Dermatol.*, 1978, **17**, 459.
Loewi G., *Biochem. Biophys. Acta*, 1961, **52**, 435.
Mosher D. F., Furcht L. T., *J. Invest. Dermatol.*, 1981, **77**, 175.
Motta P., *Atlante di anatomia microscopica*, 1972, Vallardi, Milano.
Panconesi E., *Manuale di dermatologia*, 1982, USES, Firenze.
Rodhes R. K., Miller E. J., *Biochemistry*, 1978, **17**, 3442.
Sandberg L. B., *J. Invest. Dermatol.*, 1982, **79** (Suppl.), 138.
Uitto J., *J. Invest. Dermatol.*, 1979, **72**, 1.
Uynas B., *J. Invest. Dermatol.*, 1978, **71**, 76.
Van Furth R., *Bull. WHO*, 1972, **46**, 845.

IPODERMA

Bloom W., Fawcett D. W., *A Textbook of Histology*, 1975, 10 ed., Saunders, Philadelphia, cap. 7.

CIRCOLAZIONE CUTANEA

Braverman I. M., Keh-Yen A., *J. Invest. Dermatol.*, 1981, **77**, 297.
Braverman I. M., Yen A., *J. Invest. Dermatol.*, 1977, **68**, 44.
Higgins J. C., Eady R. A. J., *Br. J. Dermatol.*, 1981, **104**, 117.
Panconesi E., *Manuale di dermatologia*, 1982, USES, Firenze.
Ryan T. J., *Structure, Pattern and Shape of the Blood Vessels of the Skin*, in Jarrett A. ed., *The Physiology and Pathophysiology of the Skin*, vol. 2, 1973, Academic Press, New York, p. 577.

INNERVAZIONE CUTANEA

Breathnach A. S., *J. Invest. Dermatol.*, 1977, **69**, 8.
Cauna N., *J. Anat.*, 1973, **115**, 277.
Cauna N., *Anat. Rec.*, 1980, **198**, 643.
Haleta Z., *The Mechanoreceptor of the Mammalian Skin*, in Brodal A. ed., *Advances in Anatomy, Embriology and Cell Biology*, vol. 50, 1975, Springer, New York, p. 1.
Hashimoto K., *J. Invest. Dermatol.*, 1973, **60**, 20.
MacDonald D. M., Schmitt D., *J. Invest. Dermatol.*, 1979, **72**, 181.
Montagna W., *J. Invest. Dermatol.*, 1970, **64**, 4.
Orfanos C. E., Mahrle G., *J. Invest. Dermatol.*, 1973, **61**, 108.

GHIANDOLE SUDORIPARE

Bell M., *J. Invest. Dermatol.*, 1974, **63**, 147.
Motta P., *Atlante di anatomia microscopica*, 1972, Vallardi, Milano.
Robertshaw D., *J. Invest. Dermatol.*, 1974, **63**, 160.
Robertshaw D., *J. Invest. Dermatol.*, 1977, **69**, 121.
Sato K., *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1977, **79**, 52.

APPARATO PILOSEBACEO

Ebling F. J., *J. Invest. Dermatol.*, 1976, **67**, 98.
Kobori J., Montagna W., Toda K., *Biology and Disease of the Hair*, 1976, Univ. Park Press, Baltimore.
Motta P., *Atlante di anatomia microscopica*, 1973, Vallardi, Milano.
Orfanos C. E., Montagna W., Stuttgen G., *Hair Research. Status and Future Aspects*, 1981, Springer, New York.
Pochi P. E., Strauss J. S., Downing D. T., *J. Invest. Dermatol.*, 1979, **73**, 108.
Rook A., Dawber R., *Malattie dei capelli e del cuoio capelluto*, 1982, Capozzi, Roma.
Strauss J. S., Pochi P. E., Downing D. T., *J. Invest. Dermatol.*, 1976, **67**, 90.

UNGHIE

Baden H., *J. Invest. Dermatol.*, 1970, **55**, 115.
Forslind B., *Acta Dermatol. Venereol.*, 1970, **50**, 161.
Hashimoto K., *J. Ultrastruct. Res.*, 1971, **36**, 392.
Samman P. D., *The Nails in Disease*, 1978, Year Book, Chicago, p. 1.
Zaias N., *The Nail in Health and Disease*, 1980, MTP Press, Lancaster.

Digitized by Google

FISIOLOGIA

Anderton B., *Nature*, 1983, **301**, 221.
Baker H., *The Skin as Barrier*, in Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G. eds., *Textbook of Dermatology*, 1972, 2 ed., Blackwell, Oxford, p. 249.
Bergstresser P. R., Taylor J. R., *Br. J. Dermatol.*, 1977, **96**, 1.
Buxman M. M., *Int. J. Dermatol.*, 1981, **20**, 95.
Diaz L. A., *Int. J. Dermatol.*, 1979, **18**, 434.
Fitzpatrick T. B., Soter N. A., *Correlation and Cross-reference of Pathophysiology of Skin*, in Fitzpatrick T. B., Eisen A. Z. *et al.* eds., *Dermatology in General Medicine*, 1979, 2 ed., McGraw-Hill, New York, p. 225.
Fukuyama K., Inove N., Suzuki H., *Int. J. Dermatol.*, 1976, **15**, 473.
Goldsmith L. A., *Biochemistry and Physiology of the Skin*, 1983, Oxford Univ. Press, New York.
Jimbow K., *J. Invest. Dermatol.*, 1976, **67**, 72.
Konrad K., Wolff K., *Arch. Dermatol.*, 1973, **107**, 853.
Montagna W., Parakkal P., *The Structure and Function of the Skin*, 1974, 3 ed., Academic Press, New York.
Nazzaro Porro M., Passi S., Balus L., *Br. J. Dermatol.*, 1977, **97** (Suppl.), 16.
Prota G., *J. Invest. Dermatol.*, 1980, **75**, 122.
Streilein J. W., *J. Invest. Dermatol.*, 1983, **80** (Suppl.), 12.

SEMEIOTICA DERMATOLOGICA

Angelini G., Vena G. A., *Manuale di dermatologia*, 1979, SEU, Roma.
Boncinelli U., *Clinica dermatologica e delle infezioni sessuali*, 1975, La Goliardica, Modena.
Darier J., Civatte A., Tzanck A., *Précis de dermatologie*, 1947, 5 ed., Masson, Paris.
Degos R., *Dermatologie*, 1986, Flammarion, Paris.
Fitzpatrick B. T., Eisen A. Z. *et al.* eds., *Dermatology in General Medicine*, 1979, 2 ed., McGraw-Hill, New York.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Montagnani A., Pisani M., *Manuale di dermatologia e venereologia*, 1976, Monduzzi, Bologna.
Moschella S. L., Pillsbury D. M., Hurley H. T., *Dermatology*, 1978, Saunders, Philadelphia.
Panconesi E., *Manuale di dermatologia*, 1980, USES, Firenze.
Panconesi E., Fabbri P., *Immunopatologia cutanea*, 1986, USES, Firenze.
Rebell G., Toplin D., *Dermatophytes. Their Recognition and Identification*, 1974, Univ. Miami Press, Coral Gables.
Ribuffo A., *Manuale di dermatologia e venereologia*, 1975, Lombardo, Roma.
Serri F., *Trattato di dermatologia*, 1986, Piccin, Padova.
Sertoli A., Fabbri P., *I test epicutanei*, 1974, Teorema, Firenze.
Zina C., *Elementi di dermatologia e venereologia*, 1976, 2 ed., Minerva Medica, Torino.

PAOLO FABBRI

CENNI SULLA CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI CUTANEI

L'inquadramento nosografico delle numerose ed eterogenee condizioni morbose definibili come tumori cutanei

TAB. VIII. TUMORI CUTANEI DI ORIGINE EPITELIALE

Lesioni precancerose (v. DERMATOSI PRECANCEROSE [IV, 2248])
- *precorritrici del carcinoma basocellulare*
  - tumore fibroepiteliale premaligno
- *precorritrici del carcinoma spinocellulare*
  - cheratosi solare (o attinica o senile) (v. CHERATOSI SENILE [III, 2002])
  - porocheratosi attinica superficiale diffusa (v. POROCHERATOSI [XII, 767])
  - malattia di Bowen (v. BOWEN, MALATTIA DI [III, 108])
  - cheratosi da radiazioni (v. RADIODERMITI [XII, 2312])
  - cheratosi da catrame (v. DERMATOSI PRECANCEROSE [IV, 2252])
  - eritroplasia di Queyrat (v. ERITROPLASIA [VI, 98])
  - *xeroderma pigmentosum* (v. XERODERMA PIGMENTOSUM)

Carcinomi ed epiteliomi
- carcinoma o epitelioma basocellulare (v. EPITELIOMI CUTANEI [V, 2453])
- carcinoma o epitelioma spinocellulare (o squamocellulare o malpighiano) (v. EPITELIOMI CUTANEI [V, 2450])
- morbo di Paget (v. PAGET, MALATTIA DELLA MAMMELLA DI [XI, 583])
- nevo basocellulare (o sindrome di Gorlin) (v. NEVO-BASOCELLULARE SINDROME [X, 1084])

Tumori benigni dell'epitelio di rivestimento
- nevo verrucoso (v. NEVI [X, 1076])
- nevo comedonico (v. ACNE VOLGARE [I, 274])
- cheratosi seborroica (o verruca senile) (v. VERRUCA)
- verruca piana (o giovanile) (v. VERRUCA)
- verruca volgare (o papillomatosa) (v. VERRUCA)
- mollusco contagioso (v. MOLLUSCO CONTAGIOSO [IX, 1858])
- verruca acuminata (v. CONDILOMI ACUMINATI [IV, 845])
- melanoacantoma
- fibrocheratoma
- sindrome di Haber
- acantoma a cellule chiare (di Degos)
- cheratoacantoma (o mollusco sebaceo) (v. CHERATOACANTOMA [III, 1970])
- iperplasia pseudoepiteliomatosa

Tumori epiteliali cistici di incerta derivazione
- cisti dermoide (o disrafica) (v. CISTI CUTANEE [IV, 9])
- cisti mucoide (o mixoide) (v. CISTI CUTANEE [IV, 9])
- *milium* (v. MILIUM [IX, 1524])

Tumori del follicolo pilifero (v. anche: PILOSEBACEO APPARATO [XI, 2115])
- cisti pilare (v. CISTI CUTANEE [IV, 9])
- tricofollicoloma
- cheratosi follicolare invertita
- tricolemmoma
- tricoepitelioma
- *milium* eruttivo multiplo
- epitelioma benigno calcifico di Malherbe (o tricomatrixoma o pilomatrixoma) (v. EPITELIOMA CALCIFICO DI MALHERBE [V, 2448])
- tumore annessiale tricogenico
- tricodiscoma

Tumori delle ghiandole sebacee (v. anche: PILOSEBACEO APPARATO [XI, 2115])
- nevo sebaceo
- cisti sebacea (o cisti epidermoide o cisti cheratigena (v. CISTI CUTANEE [IV, 9])
- steatocistoma multiplo (v. CISTI CUTANEE [IV, 9])
- adenoma sebaceo (v. ADENOMI SEBACEI [I, 620])
  - vero
  - senile
- carcinoma sebaceo

Tumori delle ghiandole sudoripare (v. anche: SUDORIPARE GHIANDOLE)
- siringoma o idroadenoma (v. IDROADENOMA [VII, 1190])
- idrocistoma eccrino (v. IDROCISTOMA [VII, 1218])
- idrocistoma apocrino (v. IDROCISTOMA [VII, 1218])
- acrospiroma eccrino
  - poroma eccrino di Pinkus
  - idroacantoma *simplex*
  - tumore del dotto dermico
- idroadenoma eccrino (o mioepitelioma a cellule chiare)
- idroadenoma papillifero
- siringocistoadenoma papillifero
- idroadenoma nodulare apocrino
  - cilindroma dermico (o tumore a turbante)
  - spiroadenoma eccrino
  - siringoma condroide
- idroadenocarcinoma

Digitized by Google

TAB. IX. TUMORI CUTANEI DI ORIGINE MELANOCITARIA

Efelidi (v. EFELIDI [V, 830])
Lentiggini (v. LENTIGGINI [VIII, 1416])
Melanosi precancerose (v. MELANOMI [IX, 743])
Melanoma maligno (v. MELANOMI [IX, 743])
Nevi melanocitici (v. NEVI [X, 1076])
  forme comuni
  forme speciali
  melanocitosi dermiche:
    nevo di Ota
    chiazze mongoliche
    nevi blu
  melanosi neurocutanea
  melanoma giovanile (v. MELANOMA GIOVANILE BENIGNO [IX, 740])

rie metastatiche. Nelle tabelle che seguono sono elencate le forme principali di ciascun gruppo, eventualmente accompagnate (fra parentesi) dall'indicazione delle voci dove ciascun argomento è trattato in modo approfondito.

Bibliografia

Abel E. H., Farber E. M., *Benign Cutaneous Tumors*, 1985, in Rubenstein E., Federman D. D. eds., *Medicine*, Scientific American, New York.
Abel E. H., Farber E. M., *Malignant Cutaneous Tumors*, 1987, in Rubenstein E., Federman D. D. eds., *Medicine*, Scientific American, New York.
Haber H., Symmers W. St. C., *The Skin*, in Symmers W. St. C., *Systemic Pathology*, VI, 1980, 2 ed., Livingstone, Edinburgh.
McDonald C., Calabresi P., *Dermatologic Neoplasms*, in Calabresi P., Schein P. S., Rosenberg S. A. eds., *Medical Oncology*, 1985, Macmillan, New York.
Sanderson K. V., Mackie R., *Tumours of the Skin*, in Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, II, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford, p. 2129.

RED.

TAB. X. TUMORI CUTANEI DI ORIGINE MESODERMICA

Tumori del tessuto connettivo cutaneo
  dermatofibroma (o istiocitoma) (v. FIBROMA CUTANEO [VI, 1589])
  cheloide (v. CHELOIDE [III, 1945])
  elastofibroma
  fibromatosi giovanile
  fascite nodulare
  amartoma fibroso dell'infanzia
  lipoma cutaneo (v. LIPOMA [VIII, 2128])
  tumore desmoide (v. DESMOIDE [IV, 2267])
  fibrosarcoma (v. FIBROSARCOMA CUTANEO [VI, 1595]; SARCOMI CUTANEI [XIII, 2058])
  dermatofibrosarcoma protuberans (v. SARCOMI CUTANEI [XIII, 2058])
  fibroxantoma atipico (v. SARCOMI CUTANEI [XIII, 2058])
  istiocitoma fibroso maligno (v. SARCOMI CUTANEI [XIII, 2058])
  sarcoma epitelioide (v. SARCOMI CUTANEI [XIII, 2058])

Tumori vascolari cutanei
  angiocheratomi (v. ANGIOMI [I, 2297])
  angioma piano (v. ANGIOMI [I, 2295])
  angioma tuberoso (v. ANGIOMI [I, 2296])
  emangiomi (v. ANGIOBLASTICI TUMORI [I, 2264]; ANGIOMI [I, 2294])
  emangiopericitoma (v. ANGIOBLASTICI TUMORI [I, 2264])
  emangiosarcoma (v. ANGIOBLASTICI TUMORI [I, 2264])
  glomangioma (v. GLOMANGIOMA [VII, 443])
  granuloma teleangettasico (v. GRANULOMA PIOGENICO [VII, 662])

Tumori vascolari cutanei
  linfangiomi (v. ANGIOBLASTICI TUMORI [I, 2264]; ANGIOMI [I, 2294])
  linfoangiosarcoma (v. ANGIOBLASTICI TUMORI [I, 2264])
  sarcoma di Kaposi (v. KAPOSI, MALATTIA DI [VIII, 883]; SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA)

Tumori cutanei originati da guaine nervose*
  neurofibroma (v. NEUROFIBROMA [X, 764])
  neurofibromatosi (v. NEUROFIBROMATOSI [X, 767])
  neurofibrosarcoma
  neurolemmoma (o schwannoma) (v. NEURINOMA [X, 745])

Tumori cutanei originati da tessuto muscolare
  leiomioma (v. LEIOMIOMA [VIII, 1369])
  leiomiosarcoma (v. LEIOMIOSARCOMA [VIII, 1372])
  mioblastoma a cellule granulose (v. MIOBLASTOMA [IX, 1598])

Tumori cutanei originati da tessuto osseo
  osteoma cutaneo (coristia) (v. NEVI [X, 1083])

Tumori cutanei originati da tessuto emolinfopoietico
  leucemidi (v. LEUCEMIDI [VIII, 1359]; LEUCEMIE [VIII, 1468])
  linfomi (v. LINFOMI [VIII, 1901])
  micosi fungoide (v. LINFOMI [VIII, 1901]; MICOSI FUNGOIDE [IX, 1168])
  sindrome di Sézary (v. LINFOMI [VIII, 1901]; SÉZARY, SINDROME DI)

* La collocazione nelle neoplasie mesodermiche non è accettata da tutti gli AA.

costituisce un capitolo della dermatologia molto complesso e tutt'ora piuttosto controverso. Si ritiene pertanto opportuno fornire in questa sede alcuni sintetici cenni sull'argomento, tali da offrire al lettore un riferimento di massima e da consentirgli una rapida individuazione delle numerose voci dell'opera che trattano in dettaglio delle varie affezioni tumorali della pelle.

A tal fine, senza addentrarsi in una disciplina critica della collocazione nosologica delle varie forme tumorali della cute, si riporta, qui di seguito, uno degli schemi di classificazione istogenetica più semplici e più largamente accettati. Secondo tale schema, le neoformazioni cutanee *primitive* possono essere essenzialmente suddivise in tre gruppi: *epiteliali* (tab. VIII), *melanocitarie* (tab. IX), di origine neuroectodermica, e *mesodermiche* (tab. X); mentre a parte sono da considerare le *neoplasie seconda-*

TEICOPLANINA

F. *teichoplanine*. - I. *teichoplanin*. - T. *Teichoplanin*. - S. *teicoplanina*.

La teicoplanina è un antibiotico glicopeptidico, simile strutturalmente alla vancomicina, prodotto per fermentazione da colture di *Streptomyces teichomyceticus*. La sua formula di struttura è in realtà un complesso di 5 molecole molto simili che differiscono tra loro per la natura dell'acido grasso in posizione R. Questi componenti, insieme, vengono denominati teicoplanina-A_2 (TA_2-1, TA_2-2, TA_2-3, TA_2-4, TA_2-5).

La t., analogamente alla vancomicina, è in grado di inibire la sintesi della parete cellulare batterica peptidoglicanica interagendo con il residuo D-alanil-D-alanina terminale del muramilpentapeptide. È in grado così di

Digitized by Google

inibire la crescita dei batteri di replicazione e di consentirne l'uccisione.

Lo spettro d'azione della t. è simile a quello della vancomicina.

Esso è ristretto, cioè, ai soli batteri grampositivi, quali stafilococchi (inclusi quelli meticillinoresistenti), streptococchi β-emolitici del gruppo A, pneumococchi, enterococchi, corinebatteri e clostridi. Ove combinata *in vitro* con altri antibiotici, quali β-lattamici, aminoglicosidi o rifampicina, si ha generalmente un effetto additivo nei confronti dello stafilococco; con gli aminoglicosidi si può avere più spesso un effetto sopradditivo contro l'enterococco.

Le caratteristiche fisicochimiche della t. (contiene vari gruppi ionizzabili ed è altamente lipofila) giustificano almeno 2 caratteristiche importanti del farmaco: la sua solubilità a pH fisiologico, il che consente una facile somministrazione parenterale (i. m. e e. v.), e la sua alta diffusibilità: infatti essa è in grado di penetrare facilmente nei diversi organi e tessuti ed entro le cellule e di qui diffonde nuovamente nel sangue esibendo così prolungati livelli plasmatici.

Non assorbito per via orale, il farmaco, somministrato per via i. m., dà un picco plasmatico, dopo 2-4 h, di circa 7 μg/ml. Allo stato stazionario i livelli palsmatici sono attorno a 12 μg/ml.

L'emivita del farmaco è molto lunga (40-60 h). L'eliminazione è prevalentemente renale. L'esperienza clinica è ancora limitata, ma la t. si è dimostrata efficace nella terapia di numerose infezioni causate da germi grampositivi, in particolare stafilococchi ed enterococchi, a diversa localizzazione (polmone, ossa, sottocutaneo, apparato urinario, meningi). Mancano studi adeguati comparativi con altri farmaci a spettro comparabile, in particolare con la vancomicina.

Gli effetti indesiderati attribuibili alla t. sono ancora poco conosciuti, ma sembrano relativamente rari. Non sono stati segnalati casi di *red man syndrome*, presente in modo caratteristico con l'infusione della vancomicina.

Il farmaco viene somministrato in dose unica giornaliera, per via i. m. o in bolo e. v. (3 min), alla dose di 2-5 mg/kg. È opportuno iniziare la terapia con una dose di carico doppia di quella di mantenimento.

In conclusione, la t. ha alcune caratteristiche potenzialmente vantaggiose rispetto alla vancomicina, e precisamente: può essere somministrata per via i. m. e in bolo e. v.; può essere somministrata in dose unica giornaliera e sembra presentare meno effetti indesiderati. Ove ulteriori studi clinici comparativi confermassero questi primi dati è probabile che la t. possa diventare un'utile alternativa alla vancomicina.

Bibliografia

Bauernfeind A., Petermuller C., *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1982, **1**, 278.
Glupczynski Y., Logast H. *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1986, **29**, 52.
Parenti F., *J. Hosp. Infect.*, 1986, **7** (Suppl. A), 79.
Williams A. H., Grunemberg R. N., *J. Antimicrob. Chemother.*, 1984, **14**, 441.

ALBANO DEL FAVERO

TELEANGECTASIE

F. *télangiectasies*. - I. *telangiectases*. - T. *Teleangiektasien*. - S. *telangiectasias*.

Le teleangectasie sono dilatazioni permanenti dei piccoli vasi del derma.

Il termine *t.* è stato proposto da Von Grafe nel 1807 per indicare un gruppo di affezioni caratterizzate da ectasie dei vasi del derma superficiale e delle mucose visibili. Sul piano clinico le t. appaiono come fini arborescenze cutanee di colorito variabile dal rosso-vivo al rosso-bluastro, a disposizione lineare o reticolare. In alcuni casi è presente una piccola ectasia centrale, in rilievo, da cui si dipartono delle sottili arborizzazioni periferiche (*angioma stellare* o *t. aracneiforme*).

Numerose sono le cause che possono determinare la comparsa delle t. Tra queste si annoverano tutte le condizioni morbose che provocano un'atrofia delle strutture dermiche, specie se associata a una prolungata stasi vascolare. Nella maggior parte dei casi sembrano avere un ruolo patogenetico predominante le alterazioni della parete vascolare.

Sul piano istopatologico, nella maggior parte delle t. non si osserva una neoformazione di vasi, ma semplicemente l'ectasia dei vasi preesistenti, in particolare delle venule postcapillari.

Si è soliti dividere le t. in forme primarie (per lo più ereditarie o congenite), in cui la causa è sconosciuta o non è comunque riconducibile a un'altra preesistente condizione morbosa, e forme secondarie o acquisite, che si manifestano in corso di altre dermatosi e malattie sistemiche (tab. I).

Tra le principali forme ereditarie ricordiamo la *malattia di Rendu-Osler* (v. EMORRAGICHE MALATTIE [V, 1516]), la *atassia teleangectasia* o *sindrome di Louis-Bar* (v. CERVELLETTO [III, 1639]; EREDOATASSIE [VI, 22]) e la *poichilodermia congenita* o *sindrome di Rothmund-Thomson* (v. ROTHMUND-THOMSON, SINDROME DI).

Fra le forme acquisite, meritano un particolare rilievo le t. secondarie alla rosacea nelle sue varie espressioni cliniche, le t. che compaiono in corso di connettiviti (lupus eritematoso sistemico, dermatomiosite, sclerodermia) o di stati poichilodermici, le forme secondarie ad agenti fisici (radiazioni attiniche, raggi X) e le forme iatrogene (da steroidi, da derivati del catrame). Numerosi casi, inoltre, sono stati segnalati in corso di gravidanza e di cirrosi epatica, verosimilmente in rapporto a fattori ormonali. Ricordiamo, infine, la forma teleangectasica della mastocitosi dell'adulto.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE TELEANGECTASIE

Teleangectasie ereditarie
- Atassia teleangectasia o sindrome di Louis-Bar
- Teleangectasia emorragica ereditaria o malattia di Rendu-Osler
- Poichilodermia congenita o sindrome di Rothmund-Thomson

Teleangectasie acquisite

Primarie:
- Teleangectasia essenziale generalizzata
- Teleangectasia nevoide unilaterale

Secondarie:
- in corso di:
  - rosacea
  - lupus eritematoso
  - dermatomiosite
  - sclerodermia
  - stati poichilodermici
  - dermatosi da radiazioni attiniche
  - dermatosi da raggi X
  - pubertà e gravidanza
  - cirrosi epatica
  - mastocitosi dell'adulto
- forme iatrogene

Digitiz og

Fig. 1. T. essenziali.

Tra le forme acquisite di ancora incerta classificazione, ma verosimilmente primarie, è opportuno segnalare la t. essenziale generalizzata, spesso misconosciuta, più frequente nel sesso femminile, a insorgenza tardiva (fig. 1). Di raro riscontro sono poi le forme teleangectasiche nevoidi unilaterali, che si possono associare con la pubertà, la gravidanza e la cirrosi epatica. Di recente, alcuni AA. hanno segnalato in queste forme, nelle sedi colpite dalla dermatosi, un aumento dei recettori periferici cutanei per gli estrogeni e per il progesterone.

Le varie terapie utilizzate nelle diverse forme di t. sono risultate non del tutto soddisfacenti. In alcune forme limitate sono stati ottenuti buoni risultati estetici con l'elettrocoagulazione puntiforme e con la crioterapia con protossido d'azoto, anche se restano possibili frequenti recidive. Di recente è stata proposta l'utilizzazione del laser ad argon, con risultati incoraggianti.

Bibliografia

Bravermann J. M. *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 1983, **81**, 489.
Champion R. H., *Disorders Affecting Small Blood Vessels: Erythema and Telangiectasia*, in Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, Blackwell, Oxford.
Degos R., *Dermatologie*, 1981, Flammarion, Paris, p. 87 e, f, g.
From L., *Vascular Neoplasm, Pseudoneoplasms and Hyperplasias*, in Fitzpatrik T. B., Eisen A. Z. *et al.*, *Dermatology in General Medicine*, 1979, McGraw-Hill, New York.
Jucas J. J., Rietschel R. L., Lewis C. W., *Arch. Dermatol.*, 1979, **115**, 359.
Lever W. F., Schaumburg-Lever G., *Histopathology of Skin*, 1983, Lippincott, Philadelphia.
Person J. R. *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 1979, **115**, 1034.
Saurat J. H., *Telangiectasies. Angiokeratomes. Livedo*, in Saurat J. H., Grosshans E. *et al.*, *Précis de dermatologie et vénéréologie*, 1986, Masson, Paris.
Uhlin S. R., Mc Carthy K. S., *Arch. Dermatol.*, 1983, **119**, 226.
Wilkin J. K., *Arch. Dermatol.*, 1977, **113**, 486.
Williams H. E., *Generalized Telangiectasia*, in Demis D. J., Dobson L. R., McGuire J., *Clinical Dermatology*, 1975, Harper & Row, New York.
Wolf J. E., Harrison R. G., *J. Invest. Dermatol.*, 1973, **61**, 130.

MARCELLO FAZIO E ALDO MORRONE

TELEMEDICINA

F. *télémédecine*. - I. *telemedicine*. - T. *Telemedizin*. - S. *telemedicina*.

SOMMARIO

Generalità

Con il termine *telemedicina* si intende una particolare branca della telematica che utilizza le risorse delle telecomunicazioni e dell'informatica per trasmettere a distanza dati e segnali di interesse sanitario.

La t., che può utilizzare diverse vie di trasmissione (cavi telefonici, ponti radio, fibre ottiche, satelliti), usualmente si serve della rete già esistente per la comune telefonia per inviare informazioni sotto forma di dati, immagini e segnali biomedici. Ciò è possibile separando, mediante opportuni transduttori, le bande di frequenza acustica comunemente utilizzate, in modo da devolvere la parte della banda a bassa frequenza alla trasmissione dei segnali vocali e la restante alla trasmissione dei segnali visivi. Tutto ciò avviene in modo che le due trasmissioni possano integrarsi in contemporanea e offrire un sistema teleaudiovisivo, spesso anche bidirezionale. Il segnale biomedico, acquisito in via digitale, viene modulato attraverso un *modem* (apparato atto a codificare e decodificare il dato da immettere lungo la linea telefonica) che lo trasforma in segnale acustico atto alla trasmissione via cavo telefonico; viene poi demodulato in uscita dove si ripresenta nel modo in cui è entrato all'altro capo della linea telefonica, e cioè quale documento clinico, segnale biomedico o immagine. In tutte queste operazioni il segnale visivo deve essere protetto da eventuali disturbi acustici, perché la sua ricezione sia ottimale e possa garantire una corretta interpretazione.

In questo modo la t. può essere diffusa a livello capillare, in quanto ogni telefono può essere «adattato» all'apparecchiatura telematica. Se consideriamo che in Italia vi è una densità di 41,5 telefoni ogni 100 abitanti e che per il 1995 si prevede che 95 famiglie su 100 avranno un apparecchio telefonico, possiamo renderci conto di quanto il sistema sia accessibile a tutti e con spese molto contenute in quanto si utilizza un collegamento, la rete telefonica, già esistente.

L'organizzazione di un sistema telematico si fonda su due strutture cardine: l'unità periferica, trasmittente, e l'unità centrale, ricevente. I collegamenti telematici si realizzano tra apparecchiature elettromedicali (trasmittenti, riceventi, ricetrasmittenti), interfacciate con la rete telefonica e poste nell'utenza periferica (priva di supporto medico e/o situata in località remota) e nella centrale di ascolto (presidio sanitario di qualificata competenza e in grado di collegarsi con altre strutture ove il caso lo richieda).

I collegamenti di un sistema di t. possono realizzarsi tra:

1) singoli pazienti al loro domicilio e centrale di ascolto;

2) comunità varie e centrale di ascolto;

3) strutture sanitarie di diversa competenza e centrale di ascolto;

4) sezioni diverse di una singola e complessa struttura sanitaria.

Da queste brevi note si evince come il campo applicativo della t. sia molto vasto; infatti i sistemi telematici possono essere utilizzati da diverse branche di specializzazione medica (quelle per le quali sono state realizzate apparecchiature telematiche: cardiologia, nefrologia, ostetricia, neurologia, radiologia, etc.); da vari settori della medicina (il Pronto Soccorso, ad es., ove confluiscono competenze diverse; o la didattica universitaria, mediante lezioni a distanza) e da parecchie strutture sanitarie (ambulatori, uffici USL, ospedali, università) che, organizzate con i sistemi telematici, possono risolvere problemi infor-

Digitized by Google

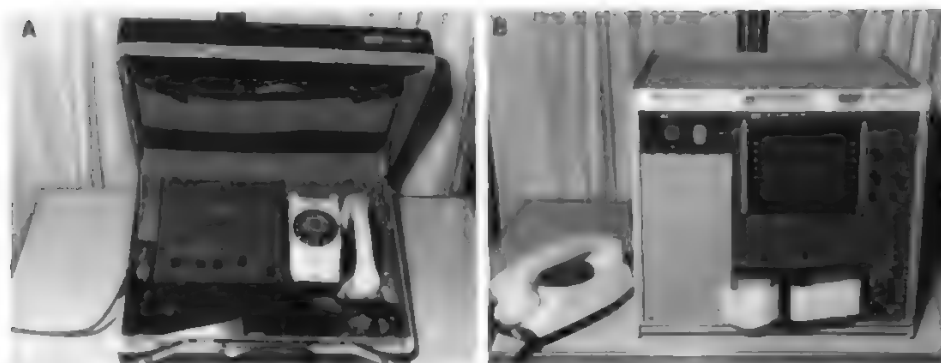



Fig. 1. Cardiotelefono: *A*) apparato trasmittente; *B*) apparato ricevente.

mativi in modo rapido, operando un decentramento dei servizi.

Storia della telemedicina

La t. è nata quale settore della telematica e ha avuto poi uno sviluppo tecnologico e applicativo tale da giustificare la necessità di designarlo con un termine specifico.

La telematica applicata alla medicina è sorta negli U.S.A. e il termine che, per primo, l'identificò fu *Telehealth*, a indicare un tipo di assistenza atta a collegare zone lontane, sistema molto vantaggioso in un paese dalle grandi distanze. In realtà, le primissime realizzazioni di t. si devono alle imprese spaziali, e precisamente ai lanci delle capsule Mercury; alcuni parametri biologici venivano controllati da terra mediante rilevazioni di sensori applicati sulla cute dell'astronauta e connessi all'apparato trasmittente della capsula.

Sempre per problemi geografici (tante piccole isole vicine), il sistema si diffuse poi in Giappone, ove, dato il particolare sviluppo della messaggistica telematica tra strutture sanitarie, si coniò il termine di *Medical Information System*.

In Italia il termine *t.* fu adottato dall'apposito Comitato formato presso l'Università di Roma «La Sapienza» nel 1976, che la definì «sistema globale di riorganizzazione delle strutture sanitarie, nel quale i moderni mezzi di telecomunicazione costituiscono la struttura portante». Fiorirono in quegli anni ricerche e sperimentazioni promosse da vari Enti (tra cui, soprattutto, CSELT e SIP) e si è giunti a realizzare prodotti di grande interesse che solo in questi ultimi anni hanno avuto un sviluppo applicativo pratico, tuttora settoriale.

Apparecchiature telematiche

La scelta delle apparecchiature elettromedicali che possono essere adattate alla trasmissione telematica è legata ai due seguenti tipi di valutazioni.

1) L'invio telematico di quel segnale presenta dei vantaggi dal punto di vista dell'analisi costi/benefici? L'utilizzazione di quell'apparecchiatura richiede una competenza strettamente medica?

2) È possibile interfacciare l'apparato elettromedicale con la rete telefonica, che trasmette solo segnali acustici?

Una volta identificato in teoria il segnale da trasmettere (punto 1) e realizzato il prototipo (punto 2), è la sperimentazione sul campo che ne esalta le possibilità o ne intravede i limiti.

Gli apparati telematici già realizzati o in via di realizzazione sono attualmente una decina; ne descriveremo alcuni in particolare.

Cardiotelefono

La prima applicazione pratica della t. italiana riguarda la telerilevazione del segnale elettrocardiografico. Le ricerche al riguardo iniziarono nella seconda metà degli anni '70, promosse dalla Fondazione Marconi di Bologna e dal CNR di Pisa. L'apparecchiatura ora comunemente utilizzata è quella diffusa dalla SIP. L'apparato trasmittente (fig. 1, *A*) consta di una valigetta portatile, del peso di circa 3 kg, contenente un elettrocardiografo e un comune apparecchio telefonico tra loro collegati. Il primo è fornito di un selettore delle derivazioni standard; il secondo è dotato di una comune presa telefonica. Dalla postazione trasmittente, periferica, colui che assiste il paziente predispone gli elettrodi agli arti e sul torace e, previa formulazione del numero telefonico della centrale ricevente (fig. 1, *B*), si pone in contatto con il medico che potrà visualizzare sul monitor e registrare su carta il tracciato inviato dall'altro capo della linea telefonica (fig. 2). Un altro apparato atto a trasmettere il segnale elettrocardiografico è il «cardiobip», minuscola apparecchiatura di dimensioni tascabili che fornisce il tracciato di una derivazione ed è in grado di registrare 3 banchi di memoria di oltre 25 sec l'uno.

Il cardiobip può essere posizionato sul torace dal paziente stesso, il quale, dopo la registrazione, chiama la centrale di ascolto da un qualsiasi telefono e, previa apposizione del cardiobip al microfono, trasmette l'ECG in tempo quasi reale.

I vantaggi di un sistema organizzativo cardiotelefonico risultano particolarmente apprezzabili in diverse situazioni: in caso di emergenza (ove è necessario ridurre i tempi di latenza tra l'inizio dei sintomi e l'attuazione di una terapia); in caso di sorveglianza di cardiopatici a rischio accertato (che, pur dimessi dall'ospedale, possono continuare a godere di un'assistenza cardiologica attraverso i presidi telematici); in caso di controlli cardiologici a pazienti abitanti in aree lontane e male accessibili (isole o montagne).

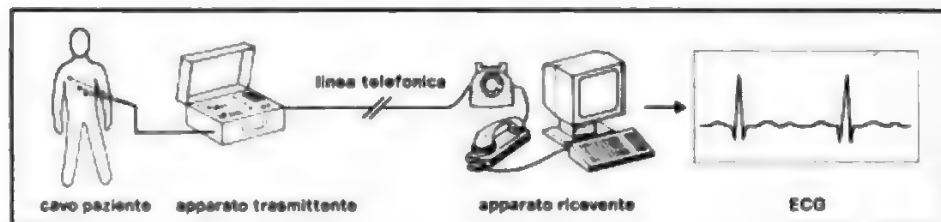



Fig. 2. Cardiotelefono.

Digitized by Google

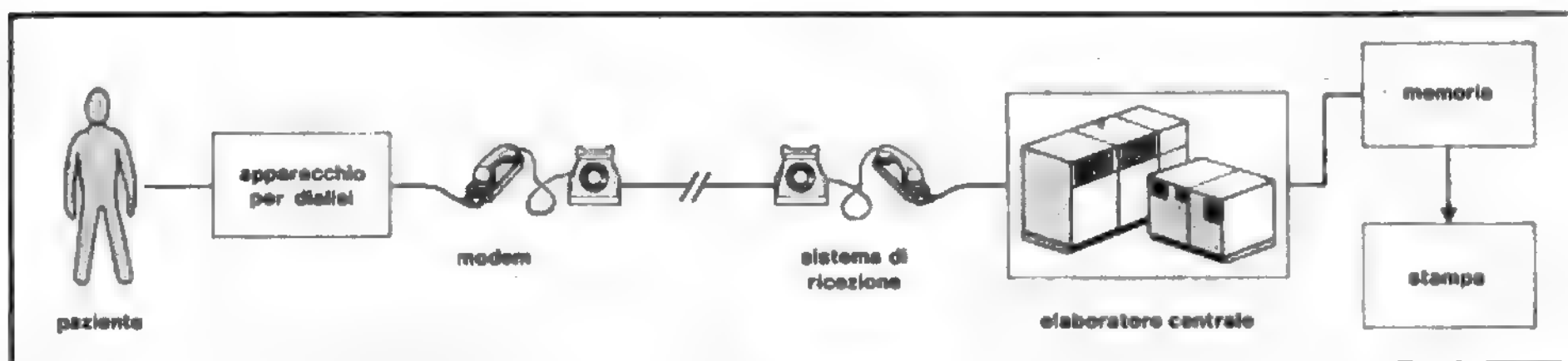



Fig. 3. Schema del sistema della teledialisi.

Teledialisi

La teledialisi, realizzata dallo CSELT, è un sistema di telecontrollo della dialisi effettuata da pazienti direttamente al proprio domicilio. Essa consente una segnalazione immediata al medico e al tecnico di eventuali situazioni di emergenza riguardanti sia il paziente che la macchina da dialisi; inoltre permette il monitoraggio di alcuni parametri indicativi dello stato di salute del paziente, della corretta procedura delle operazioni di dialisi e del corretto funzionamento della macchina.

L'esigenza della teledialisi domiciliare nasce dalla necessità di offrire una migliore qualità di assistenza all'infermo, che può godere del conforto del proprio domicilio pur avendo la sicurezza di una sorveglianza medica e tecnica. Queste apparecchiature telematiche, quindi, offrono un supporto alla diffusione della dialisi domiciliare che in Europa sta prendendo sempre più piede (ogni 100 dialisi, 22,5 avvengono a domicilio), mentre in Italia è ancora scarsamente utilizzata (solo 8 dialisi su 100 avvengono a domicilio).

Il sistema della teledialisi è mostrato nella fig. 3. Presso il domicilio del paziente è posta l'apparecchiatura dialitica connessa al telefono per mezzo di un'interfaccia intelligente, deputata a prelevare, attraverso sensori posti all'interno della macchina, i segnali relativi ad alcuni dati circa il corretto funzionamento della stessa durante la seduta. Questi segnali vengono elaborati attraverso un *modem* e inviati lungo la linea telefonica alla centrale di ascolto. Qui sono in funzione due sistemi: uno di ricezione dei dati trasmessi dalle varie postazioni periferiche; e l'altro di elaborazione, in grado di memorizzare i dati di tutti i pazienti e delle loro sedute emodialitiche e di presentarli in forma grafica o su video.

Questo sistema consente due operazioni fondamentali: 1) telesorveglianza della seduta per ogni emergenza; 2) aggiornamento dei dati per il monitoraggio del paziente e il controllo della macchina.

Per quanto riguarda la telesorveglianza delle emergenze, è previsto un dispositivo di allarme qualora alcune variabili fuoriescano da un *range* di normalità o qualora non si verifichino nella giusta successione operazioni in sequenza. Ricordiamo, ad es., che può scattare un allarme per perdite di sangue dal circuito, per presenza di aria nel sangue, per il mancato funzionamento della pompa di eparina, per variazioni patologiche della pressione venosa, etc. Si blocca allora il funzionamento della macchina di dialisi, scatta l'allarme al centro di gestione che interviene, dapprima telefonicamente, poi, se il caso lo richiede, inviando il medico o il tecnico. Al termine di ogni seduta presso il centro vengono stampati automaticamente i grafici relativi all'andamento di alcuni parametri della dialisi, con annotazioni riguardanti gli eventuali allarmi e i sintomi clinici avvertiti dal paziente e digitati dallo stesso all'elaboratore centrale.

Con questo sistema il paziente può affrontare i disagi della sua dipendenza dalla macchina di dialisi con maggiore conforto e serenità; il medico può utilizzare tecnologie che gli consentono un migliore e più facile controllo del paziente.

Teleconsulto

Si tratta di un sistema telematico composto da più apparati che consentono la trasmissione contemporanea e bidirezionale di bioimmagini, documenti clinici e segnali biomedici, oltre che della fonia. Il sistema, illustrato nella fig. 4, è costituito dalle seguenti apparecchiature: videolento, videotel, facsimile, terminale e telefono viva-voce.

Il *videolento* è un apparato che trasmette in successione una serie di immagini fisse della durata, ciascuna, di 1,5-2 sec. Le immagini sono riprese da una telecamera, inviate lungo la linea telefonica e visualizzate su un monitor; possono essere riprese immagini del paziente e dei suoi esami (radiografie, ecografie, TC, etc.). La possibilità di inviare immagini via telefono costituisce un enorme vantaggio; limiti tecnici impediscono, però, la rapida successione dei fotogrammi per immagini in movimento.

Il *videotel* è un servizio di informazione accessibile per via telefonica. È costituito da un monitor collegato a una centrale elettronica su cui appaiono informazioni su ar-

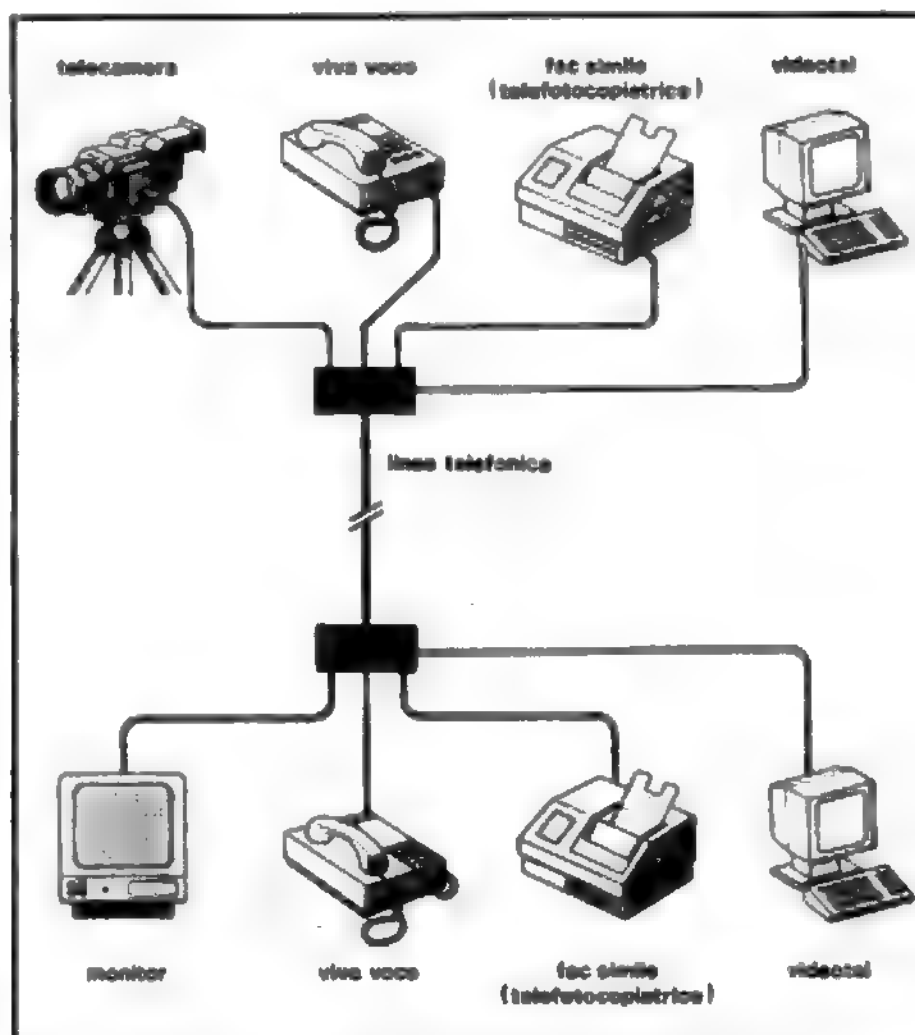



Fig. 4. Schema delle apparecchiature per teleconsulto.

Digitized by Google

gomenti diversi, selezionati dall'utente in base al «menù» d'accesso. È un apparato utilizzabile per servizi informativi molto diversi tra loro e, nel caso del teleconsulto, è utile per accedere alle banche dati.

Il *facsimile* è una telefotocopiatrice ricetrasmittente che permette la riproduzione a distanza di materiale cartaceo (documenti, cartelle cliniche, grafici, etc.). Il testo da riprodurre viene analizzato da una fotocellula; questa genera un segnale elettrico che, elaborato e trasmesso lungo la rete telefonica, viene decodificato in uscita sull'apparecchiatura analoga che riproduce il testo iniziale. In questo modo una fotocopia viene trasmessa in pochi minuti anche a centinaia di chilometri.

Il teleconsulto permette un collegamento tra centri lontani per la discussione di casi clinici. Esso porta il parere diagnostico e terapeutico del centro specialistico direttamente nel luogo ove risiede il paziente evitando sia il sovraffollamento dei centri specialistici con prenotazioni a lungo termine per visite e ricoveri, sia i disagi e gli oneri dei pazienti che si devono sottoporre a spostamenti.

Gli stessi apparati del teleconsulto possono essere utilizzati anche a fini didattici, portando una lezione da un'università all'altra e realizzando una «teledidattica».

Teleanalisi

La teleanalisi è un'apparecchiatura telematica che trasmette a distanza i risultati di analisi del sangue. L'apparato trasmittente è ubicato in località remote e prive di specialisti, mentre il laboratorio centralizzato (che può servire insieme più laboratori periferici), gestito da specialisti, effettua, tramite un elaboratore, un controllo di qualità sugli esami che arrivano e invia i referti stampati e firmati. Inoltre è in fase di sperimentazione la trasmissione via telefono, tramite video a colori, di vetrini con reperti istologici e/o con strisci di sangue.

Altri apparati telematici

Un'apparecchiatura particolare consente il *telemonitoraggio domiciliare della gestante a termine* a rischio, permettendo la trasmissione via telefono di alcuni parametri, tra cui il battito cardiaco fetale. L'utilità di tale sistema nasce dalla necessità di ridurre quella sofferenza del feto in grado di determinare handicap fisici e mentali o, addirittura, la morte intrauterina.

Un'altra applicazione telematica è la *telesorveglianza del diabetico* in trattamento con la pompa da insulina a infusione continua, la cui velocità di infusione deve essere regolata in funzione dei valori di glicemia.

È possibile inviare attraverso la via telefonica anche il tracciato elettroencefalografico, attraverso il sistema del *telelettroencefalografo*, composto da un apparato trasmittente e da uno ricevente.

Infine, utilizzando una minuscola apparecchiatura telematica in grado di emettere un segnale, è stato organizzato il *telesoccorso*, una sorta di telesorveglianza per persone anziane e malate che, in caso di malore, premendo un pulsante, segnalano la loro situazione d'allarme alla centrale. Qui viene identificato il paziente, viene esaminata la sua scheda clinica e inviato il soccorso medico.

Aree di applicazione della telemedicina

1. *Medicina d'urgenza.* – Il problema fondamentale dell'emergenza è quello di assicurare la tempestività dei soccorsi. Tale problema in Italia è ancora irrisolto a causa di molti ostacoli legati a situazioni diverse: il territorio ove si verifica l'emergenza, l'ubicazione del presidio sanitario più vicino, il trasporto dell'infermo dal territorio al presidio. Queste problematiche sono reali sia in territori urbani (ove esistono problemi di viabilità, ove i servizi sanitari sono centralizzati e la periferia ne è spesso sprovvista) che in territori periferici (per le grandi distanze, per le difficoltà di accesso) e riguardano non solo le monoemergenze, ma anche le maxiemergenze, per le quali i soccorsi dovrebbero essere anche numerosi.

La t. offre un supporto fondamentale alla medicina d'urgenza in quanto velocizza i collegamenti, spostando la possibilità di intervento direttamente sul territorio. L'organizzazione razionale di un modello telematico prevede il telegoverno delle ambulanze, la ricerca dei posti-letto disponibili nel presidio di branca specialistica, la teleassistenza dell'infermo durante la fase di preospedalizzazione (fig. 5).

2. *Telemonitoraggio e teleconsulto.* – I diversi tipi di monitoraggio che abbiamo descritto per i vari apparati telematici comportano sostanziali vantaggi: alcune categorie di infermi, il cui benessere è dipendente da una macchina, hanno la possibilità di controllare frequentemente certi parametri biologici e il corretto funzionamento della macchina direttamente dal proprio domicilio; altri pazienti, residenti in zone decentrate, possono effettuare controlli sul luogo, senza sopportare gli oneri economici e i disagi psicofisici derivanti da uno spostamento. Ciò, oltre a migliorare la qualità dell'assistenza, riduce anche le spese di gestione.

3. *Teledidattica.* – Gli apparati descritti nel teleconsulto (fig. 4) possono essere utilizzati per lezioni a gruppi di studenti o per la formazione di medici; ciò è particolarmente valido per università piccole, specie se sprovviste di specifiche competenze in alcune branche.

Nell'ambito della teledidattica dobbiamo segnalare anche la teleinformazione, fornita dai videotel, sistema accessibile presso ogni abitazione e atto a divulgare in modo capillare un'educazione sanitaria di base (notizie su alcune malattie comuni: diabete, ipertensione, neoplasie, etc.; informazioni sui rischi inerenti alcune abitudini di vita, etc.).

4. *Sistemi informativi sanitari.* – In appendice, vogliamo ricordare che la telematica offre un servizio nel velocizzare e ottimizzare tutte quelle procedure burocratiche che, attualmente, rallentano l'esecuzione delle prestazioni sanitarie e peggiorano la qualità dei servizi: le prenotazioni di qualsiasi atto medico potranno viaggiare attraverso la rete telematica, accorciando i tempi di latenza e sollevando il cittadino da oneri a volte gravosi. Il sistema telematico serve anche alla gestione delle strutture sanitarie (servizi di contabilità, richieste di scorte medicinali, compilazioni statistiche, scambio di consegne) e permette, attraverso

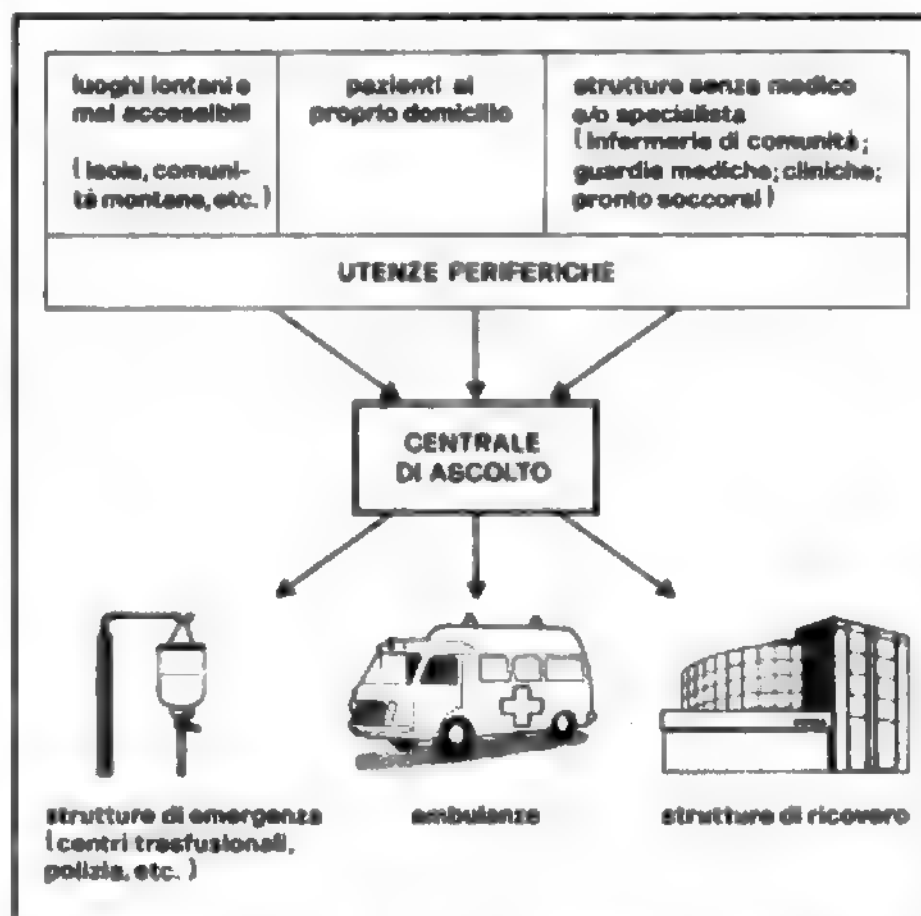



Fig. 5. Schema organizzativo di un servizio di medicina d'urgenza mediante sistemi telematici.

Digitized by Google

un flusso continuo di notizie, elaborazioni statistiche più precise e più rapide da parte delle strutture di osservazione epidemiologica.

Prospettive

La t. è attualmente alle soglie di una «crescita esplosiva» (L. Sartori) che la porterà anche in Italia, come già in Giappone e in U.S.A., a svolgere un ruolo fondamentale in tutti i settori della medicina. Dopo una prima fase di studi prototipali e di tentativi sperimentali, si è passati a una seconda fase di attuazione pratica, che è servita a farne conoscere i vantaggi agli utenti.

I caratteri innovativi insiti nel modello telematico sanitario e la collaborazione tra i tecnici (bioingegneri, informatici, telecomunicazionisti) e gli operatori (medici) forniscono l'incentivo necessario al costante crescente progresso tecnologico e alla formazione di nuove figure professionali.

Bibliografia

Corazza G. C., Pabor M., *Telemedicina e paesi in via di sviluppo*, in *Relaz. Conv. Int. «Telecomunicazioni ed informatica nel futuro dell'assistenza sanitaria», 4/5 Nov. 1985*, Roma.
Migliau G., Bertazzoni G., De Castro S., *Medicina-Riv. EMI*, 1986, **6**, 351.
Paderni S., *La programmazione sanitaria e la telemedicina*, in *Relaz. Conv. Int. «Telecomunicazioni ed informatica nel futuro dell'assistenza sanitaria», 4/5 Nov. 1985*, Roma.
Programma Nazionale di Ricerca per la Telemedicina, a cura del Ministero per il coordinamento delle iniziative di ricerca scientifica e tecnologica, Nov. 1983.
Ricciuti M., *Il cardiotelefono, principi di tecnica*, in *Atti Conv. «La telemedicina. Proposte di intervento», 19 Apr. 1985, Viterbo*, 1985, edito a cura della R. Lazio-SIP..
Sartori L., *Realizzazioni, ricerche, prospettive di telemedicina*, in *Relaz. 39° Conv. Int. delle comunicazioni, 6/9 Ott. 1981*, Genova.
Sawasaki H., Miyake M., *The Medical Information System in Japan*, in *Relaz. Conv. Int. «Telecomunicazioni ed informatica nel futuro dell'assistenza sanitaria», 4/5 Nov. 1985*, Roma.

GIULIANO BERTAZZONI

TELEMETRIA

F. *télémétrie*. - I. *telemetry*. - T. *Telemetrie*. - S. *telemetría*.

Definizione e principi generali

La telemetria consiste in un sistema per mezzo del quale un fenomeno può essere misurato a distanza dal luogo dove esso avviene.

In altre parole, informazioni che riguardano un fenomeno sono rese disponibili a un osservatore generalmente distante dal luogo dove il fenomeno avviene, il che richiede la trasmissione delle informazioni.

Tutti i sistemi telemetrici possono considerarsi costituiti da 6 blocchi (fig. 1), di seguito descritti.

1. *Sorgente dell'informazione*. – Nella biotelemetria è in generale il paziente con le informazioni biologiche a esso associate (temperatura, segnali bioelettrici, flussi, pressioni, etc.) e le apparecchiature che servono alla rilevazione e al prelievo di tali informazioni (elettrodi, trasduttori, sensori, amplificatori, etc.).

Il segnale in uscita da queste apparecchiature è il *messaggio da trasmettere*.

2. *Trasmettitore*. – Opera sul messaggio in modo che esso possa essere trasmesso attraverso il canale di comunicazione.

Questo processo è talvolta chiamato *codifica* del messaggio; il risultato è un *segnale da trasmettere*.

3. *Sorgente di rumore*. – È tutto ciò che può «sporcare» il segnale in modo da alterarne il contenuto di informazione.

4. *Canale telemetrico*. – È il mezzo usato per trasmettere il segnale: può essere un cavo telefonico, un'onda radio modulata in frequenza o in ampiezza, un'onda luminosa o acustica, un comune filo elettrico o altro.

5. *Ricevitore*. – Converte il *segnale ricevuto* nel *messaggio* di partenza. Talvolta tale operazione è detta *decodifica*.

6. *Destinatario*. – Nella biotelemetria è la persona o la macchina che sta osservando il paziente.

Applicazioni in campo biomedico

La t. ha trovato numerose applicazioni nel campo biomedico a causa dei suoi indiscussi vantaggi. I settori maggiormente interessati sono di seguito indicati.

Monitoraggio dei pazienti: sia all'interno dell'ospedale (pazienti gravi durante il trasporto, in rianimazione, monitoraggio fetale, etc.), sia all'esterno dell'ospedale (medicina dello sport, medicina occupazionale, controllo di pazienti a domicilio).

Diagnosi: mediante la trasmissione a distanza di segnali e immagini (telemedicina). Si attua con l'impiego di «radiopillole» per la misura dei parametri da parti inaccessibili del corpo umano (ad es., pH e pressioni del tratto gastrointestinale); con l'impiego di radiosonde (ad es., la misura della pressione endocranica).

Terapia: con l'impiego di stimolatori impiantati (per la terapia del dolore, per il controllo della vescica e sfinteri, etc.); con il controllo delle infusioni di medicinali da dosatori impiantati (terapia insulinica); con l'impiego di *pacemakers* cardiaci programmabili e aventi funzioni di monitoraggio di particolari parametri.

I sistemi telemetrici che presentano una maggiore prospettiva di sviluppo riguardano soprattutto la telemedicina e le endoradiosonde.

Telemedicina: consiste nell'impiego della rete telefonica come canale telemetrico per la trasmissione a distanza di segnali elettrici che rappresentano valori e andamenti nel tempo di parametri biologici, di bioimmagini, quali radiografie, e di informazioni mediche di qualsiasi genere.

Fig. 1. Diagramma a blocchi di un sistema telemetrico.

Digitized by Google

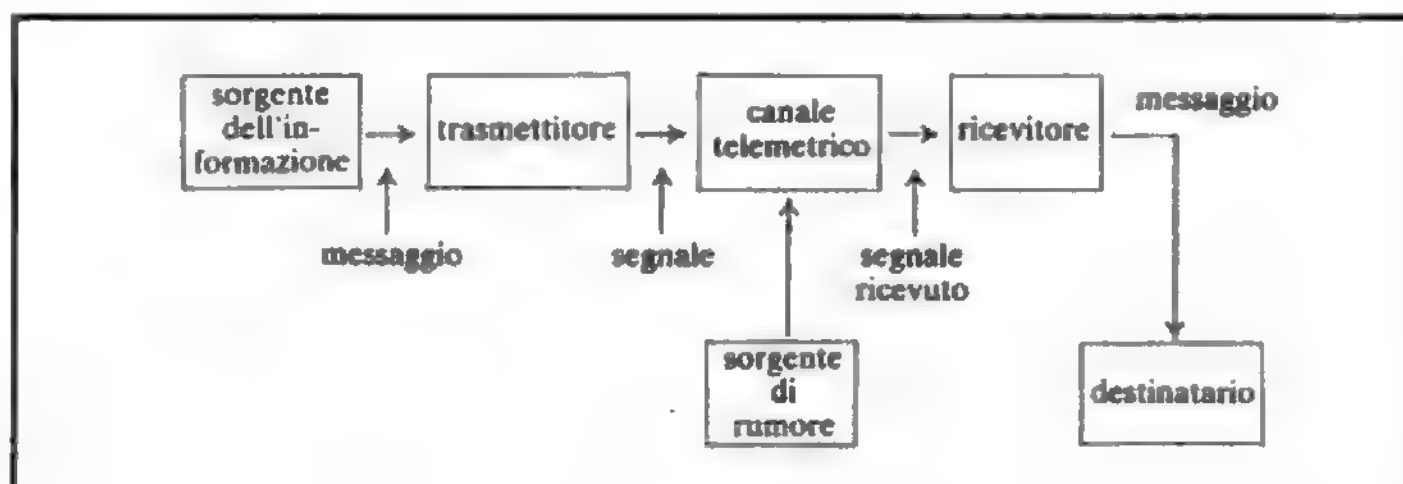



Fig. 2. *A sinistra*: radiosonda per la misura della motilità del tratto gastrointestinale. La radiosonda è ingeribile e può trasmettere dati per 72 ore. *A destra*: un esempio di tracciato ottenuto con la radiosonda illustrata. La calibrazione è in cmH_2O. (*Osservazione Barbaro*).

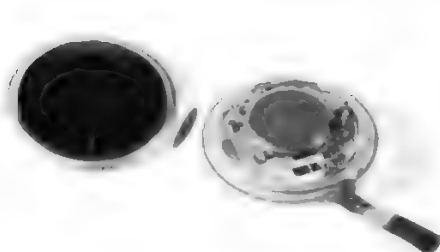



Fig. 3. *A sinistra*: radiosonda per il monitoraggio della pressione intracranica (PI). La radiosonda, che ha lo scopo di misurare la PI per lunghi periodi, è del tipo passivo, viene cioè alimentata dall'esterno, e quindi non è limitata dall'uso di batterie. *A destra*: un esempio di tracciato ottenuto con la radiosonda illustrata. La calibrazione è in cmH_2O. (*Osservazione Barbaro*).

Tale sistema trova impiego per il collegamento tra tutti i reparti di uno stesso ospedale e istituti specialistici, per il collegamento fra gli ospedali e il mondo esterno (ad es., con pazienti dimessi, guardie mediche, ospedali privi di reparti specialistici, case di cura, gerontocomi, posti di pronto soccorso, stabilimenti termali, scuole, centri sportivi, caserme, porti, ambulanze, navi, centri mobili per medicina dei disastri, etc.) e per il collegamento tra i singoli specialisti e i propri pazienti.

I vantaggi legati all'uso della telemedicina sono: tempestività di intervento, soprattutto quando la distanza e la gravità del caso possono costituire un problema; possibilità di consultare centri specializzati per avere diagnosi rapide senza spostamenti o lunghe attese; infine, possibilità di seguire la salute di molti pazienti senza necessità di ricovero, ottimizzando cosí il funzionamento di molte strutture ospedaliere (v. TELEMEDICINA).

Endoradiosonde: sono piccole radiotrasmittenti ideate per raccogliere informazioni da cavità interne, in particolare da quelle inesplorabili o male esplorabili con i comuni mezzi di indagine.

Le radiosonde sono costituite da 3 parti fondamentali: 1) un trasduttore, cioè un elemento sensibile alle variazioni del parametro in studio; 2) un oscillatore a radiofrequenza miniaturizzato destinato a convertire in segnali radio le informazioni meccaniche, termiche, chimiche, etc., raccolte dal trasduttore; 3) un sistema di alimentazione elettrica, generalmente una pila elettrica.

I segnali radiotrasmessi dalle radiosonde sono captati, per mezzo di un'antenna, da un ricevitore. Il ricevitore è connesso con un registratore, mediante il quale i dati raccolti sono tradotti in grafici. I vantaggi fondamentali offerti dal metodo radiotelemetrico consistono, essenzialmente, nella possibilità di misure nelle condizioni più vicine possibili a quelle fisiologiche e nella possibilità di studiare nell'uomo distretti male accessibili o non accessibili affatto con altri metodi di esame (ad es., il fondo cecale e, in gran parte, anche il colon) (fig. 2).

Sono inoltre da segnalare la semplicità dell'indagine, la possibilità di ottenere tracciati anche per lunghi periodi di tempo e la non necessità di collaborazione da parte del paziente (ad es., possibilità di misure eseguite durante il sonno) (fig. 3).

Bibliografia

Barbaro V., Sargentini D. *et al.*, *Rendic. R. Gastroenterol.*, 1971, **3**, 34.
Barbaro V., Macellari V., *Med. Biol. Eng. Comput.*, 1979, **17**, 081.
Caceres C. A., *Biomedical Telemetry*, 1965, Academic Press, New York.
Mackay R. Stuart, *Biomedical Telemetry*, 1970, Wiley, New York.

VINCENZO BARBARO

TELENCEFALO

F. *télencéphale*. - I. *endbrain*; *telencephalon*. - T. *Endhirn*; *Telencephalon*. - S. *telencéfalo*.

Nel telencefalo (o *encefalo terminale*) distinguiamo due porzioni: gli emisferi cerebrali e le formazioni interemisferiche. Lo schema che di seguito riportiamo (tab. I) indica tutte le parti che costituiscono il t. Per le relative dettagliate descrizioni rimandiamo alle singole voci (v. CERVELLO; ENCEFALO; RINENCEFALO).

Strutturalmente, il t. è costituito da una porzione basale e da una dorsale. La parte basale si presenta di spessore consistente (*colliculus basalis*), quella dorsale tende a svilupparsi in superficie, circondando come un mantello (*pallium*) il tronco dell'encefalo.

Il *pallium*, negli animali che occupano i gradini inferiori della scala zoologica, contiene solo centri olfattivi secondari e presenta efferenze all'apparato dell'*habenula* (*palaeopallium*). Nei vertebrati, invece, il *pallium* riceve afferenze da altre porzioni del S.N.C., si sviluppa come una delle più importanti zone di coordinazione e integrazione e si differenzia anche strutturalmente. Nella zona centrale del *pallium* si inizia la differenziazione dell'*archipallium* (vie del diencefalo che lo rendono zona di coordinazione primitiva).

Digitized by Google

TAB. I. LE DIFFERENTI PORZIONI DEL TELENCEFALO

- Telencefalo
  - 1) Emisferi cerebrali
    - 1) Mantello o pallio
      - 1) Lobo frontale
      - 2) Lobo parietale
      - 3) Lobo occipitale
      - 4) Lobo temporale
      - 5) Lobo limbico
      - 6) Lobo dell'*insula*
    - 2) Rinencefalo
      - 1) Lobo olfattorio
        - 1) Bulbo olfattorio
        - 2) Peduncolo olfattorio
        - 3) Trigono olfattorio
        - 4) Giri olfattori
      - 2) Regione paraolfattoria
        - 1) Area perforata anteriore
        - 2) Peduncolo del setto pellucido
    - 3) Nuclei della base
      - 1) Corpo striato
        - 1) Nucleo caudato
        - 2) *Putamen*
      - 2) Corpo epistriato
        - 1) Nucleo amigdaloideo
        - 2) Antimuro
  - 2) Formazioni inter-emisferiche
    - 1) Corpo calloso
    - 2) Fornice
    - 3) Setto pellucido
    - 4) Commessura anteriore
    - 5) Lamina terminale

Tra il *palaeopallium* e l'*archipallium* si sviluppa il *neopallium* che raggiunge nell'uomo il suo massimo sviluppo e prende il sopravvento sulle porzioni filogeneticamente più antiche.

Le 3 sezioni del *pallium* presentano un rivestimento di sostanza grigia, che prende il nome di *palaeocortex* e *archicortex* (nell'uomo riunite sotto il nome di *allocortex*) in contrapposizione alla *neocortex* o *isocortex*.

Nell'uomo, il *palaeopallium* corrisponde: 1) all'area olfattoria e al *gyrus olfactorius lateralis*, che si continua indietro nel *limen insulae* e oltrepassa il *gyrus ambiens*; 2) al nucleo epibasale (epistriato) e alle formazioni grigie del *claustrum* e del *nucleus amygdalae*.

L'*archipallium* nella scala zoologica viene spinto sempre più, dallo sviluppo del *neopallium*, verso il lume dei ventricoli laterali fino a formare la fessura dell'ippocampo e l'ippocampo. Con lo sviluppo del corpo calloso esso viene suddiviso in una porzione anteriore (giro subcalloso), una media (*induseum griseum*), e una posteriore (ippocampo e giro dentato).

Il *neopallium* assume nell'uomo grande sviluppo, dato che da esso derivano circa i 2/3 della superficie cerebrale nascosta dai solchi. I due emisferi cerebrali sono separati dalla fessura longitudinale dell'encefalo, profonda fessura sagittale mediana che incide profondamente il t. sia anteriormente che in alto e posteriormente e raggiunge la faccia superiore delle formazioni interemisferiche.

La fessura sagittale mediana divide il t. in 2 parti simmetriche: gli emisferi cerebrali; bisogna ricordare che tale simmetria non è perfetta.

Il tratto intermedio della faccia mediale degli emisferi cerebrali nel quale si approfondano le formazioni interemisferiche e i peduncoli cerebrali prende il nome di *ilo degli emisferi cerebrali*.

Gli emisferi cerebrali contengono nel loro interno i ventricoli laterali, che sono cavità in comunicazione con il III ventricolo.

La volta degli emisferi cerebrali costituisce la corteccia cerebrale, o pallio, che già abbiamo descritto, mentre la base degli emisferi cerebrali costituisce la *pars basalis telencephali*, nella quale distinguiamo 2 porzioni: quella mediale riceve vie olfattive e vie viscerali di altra natura; quella laterale riceve vie dal tronco dell'encefalo. La porzione mediale (*area praecommissuralis*) dà, nell'uomo, il setto pellucido, il *gyrus subcallosus* e il *gyrus diagonalis* (di Broca).

La porzione laterale costituisce, nell'uomo, la sostanza grigia del corpo striato.

Anche la *pars basalis*, a somiglianza del *pallium*, dà origine a una sostanza grigia (*cortex basalis*), poco sviluppata nell'uomo, i cui residui possono rintracciarsi nelle strie olfattorie mediali e laterali, mentre l'area olfattoria (o sostanza perforata anteriore) appartiene, nell'uomo, allo striato.

Bibliografia

Beccari N., *Neurologia comparata anatomo-funzionale dei Vertebrati compreso l'Uomo*, 1943, Sansoni, Firenze.
Cavallotti C., Amenta F., *Vie e centri nervosi*, 1982, USES, Firenze.
Cavallotti C., D'Andrea V., *Anatomia analitica del sistema nervoso centrale*, 1983, SEU, Roma.
Chiarugi G., Bucciante L., *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, IV, 1968, Vallardi, Milano.
Clara M., *Das Nervensystem des Menschen*, 1953, Barth, Leipzig.
Crosby E., Humphrey T., Lauer E., *Correlative Anatomy of the Nervous System*, 1962, Macmillan, New York.
Fumagalli Z., Cavallotti C., *Anatomia umana normale*, 1982, Piccin, Padova.
Kappers C. U. A., Huber G. C., Crosby C., *The Evolution of the Nervous System in Invertebrates, Vertebrates and Man*, 1936, Macmillan, New York.
Lazorthes G., *Le système nerveux central*, 1968, Masson, Paris.
Mountcastle V. B., *Trattato di fisiologia medica*, 1973, Piccin, Padova.
Nauta W. J. H., Ebbeson S. O. E., *Contemporary Research Methods in Neuroanatomy*, 1970, Springer, Berlin.

CARLO CAVALLOTTI

Digitized by Google

TELEVISIONE

F. *télévision*. - I. *television*. - T. *Fernsehen*. - S. *televisión*.

SOMMARIO

Principi generali

La televisione è la trasmissione e la ricezione a distanza, per via elettrica, dell'immagine in movimento di una scena. Il funzionamento della t. può essere compreso facilmente riferendosi alla fig. 1 sulla quale è rappresentato lo schema a blocchi di un sistema televisivo.

La scena da trasmettere viene focalizzata, con un sistema ottico simile a quello di una cinepresa, sullo schermo fotosensibile di uno speciale tubo a raggi catodici da ripresa. Sulla superficie fotosensibile si forma un'immagine elettrica della scena, nel senso che in ogni punto di essa si crea una situazione elettrica (conducibilità o fotoemissione) proporzionale alla luminanza della scena stessa.

L'immagine elettrica viene letta quindi elettronicamente punto per punto, riga per riga, analogamente a come si legge un libro, una pagina del quale corrisponde a un'immagine della scena (quadro).

Questo sistema di lettura crea una corrente elettrica la cui intensità è, istante per istante, proporzionale alla luminanza del punto esplorato.

La corrente elettrica così generata, dopo opportune operazioni (segnale video), viene trasmessa come modulante in ampiezza di una portante a radiofrequenza.

La ricezione dell'immagine si ottiene nel televisore, nel quale, tramite un processo inverso a quello descritto, si riottiene una corrente elettrica la cui intensità istantanea è proporzionale alla luminanza del determinato punto della scena esplorato.

Fig. 1. Schema a blocchi semplificato di un sistema televisivo. *In alto*: trasmettitore; *in basso*: ricevitore.

Tale corrente va a modulare in intensità il fascetto elettronico di un tubo a raggi catodici, detto cinescopio. Esplorando lo schermo fosforescente del cinescopio con la stessa tecnica con cui si è effettuata la lettura dell'immagine e in sincronismo con essa, il fascetto elettronico produce una luce proporzionale alla sua intensità di corrente ricostruendo così i particolari della scena originale nell'esatta posizione e con gli esatti rapporti di luminanza.

Come per la cinematografia, viene trasmessa una serie di immagini successive, in modo che, per effetto della persistenza delle immagini sulla retina, si ha una impressione visiva continua.

In Europa vengono trasmessi 25 quadri al secondo, frequenza sufficiente a evitare fenomeni di sfarfallamento dell'immagine stessa. Negli U.S.A. e in altri paesi, nei quali la frequenza della corrente industriale è di 60 Hz, vengono trasmessi 30 quadri al secondo.

Televisione a colori

L'immagine a colori viene formata per mescolazione additiva dei 3 colori fondamentali: il rosso (R), il verde (G) e il blu (B). Di un qualsiasi punto di una scena vengono trasmesse un'informazione relativa alla sua luminanza (Y), che è poi il segnale che viene sfruttato dai televisori in bianco e nero rendendo così compatibili le trasmissioni a colori con i televisori monocromatici, e una informazione relativa alle due componenti di crominanza (C_1 e C_2): la saturazione di colore e la tinta.

L'immagine viene ripresa da una telecamera per ripresa a colori che contiene 3 tubi e un sistema ottico tale da inviare sulla superficie dei tre tubi l'immagine scomposta nei tre colori fondamentali. Si ottengono così 3 segnali distinti, che riproducono, rispettivamente, l'immagine rossa, quella verde e quella blu. Nella telecamera stessa si ha, dopo opportune elaborazioni, la formazione dei tre segnali Y, C_1 e C_2 utilizzati per la trasmissione.

Il segnale Y viene trasmesso come per la t. in bianco e nero, mentre i segnali C_1 e C_2 vengono trasmessi come modulazione di ampiezza di una sottoportante di frequenza poco superiore ai 4 MHz. I metodi di trasmissione video a colori (il francese SECAM, l'americano NTSC e il tedesco PAL) differiscono per le diverse modalità di modulazione di questa sottoportante. In Italia viene utilizzato il sistema PAL (*phase alternated lines*), che sfrutta un particolare metodo di modulazione detto *modulazione di ampiezza in quadratura*, che impiega due sottoportanti aventi lo stesso valore di frequenza, ma sfasate l'una rispetto all'altra di 90°.

Il televisore, in recezione, ricostruisce i tre segnali R, G, B, relativi ai tre colori fondamentali.

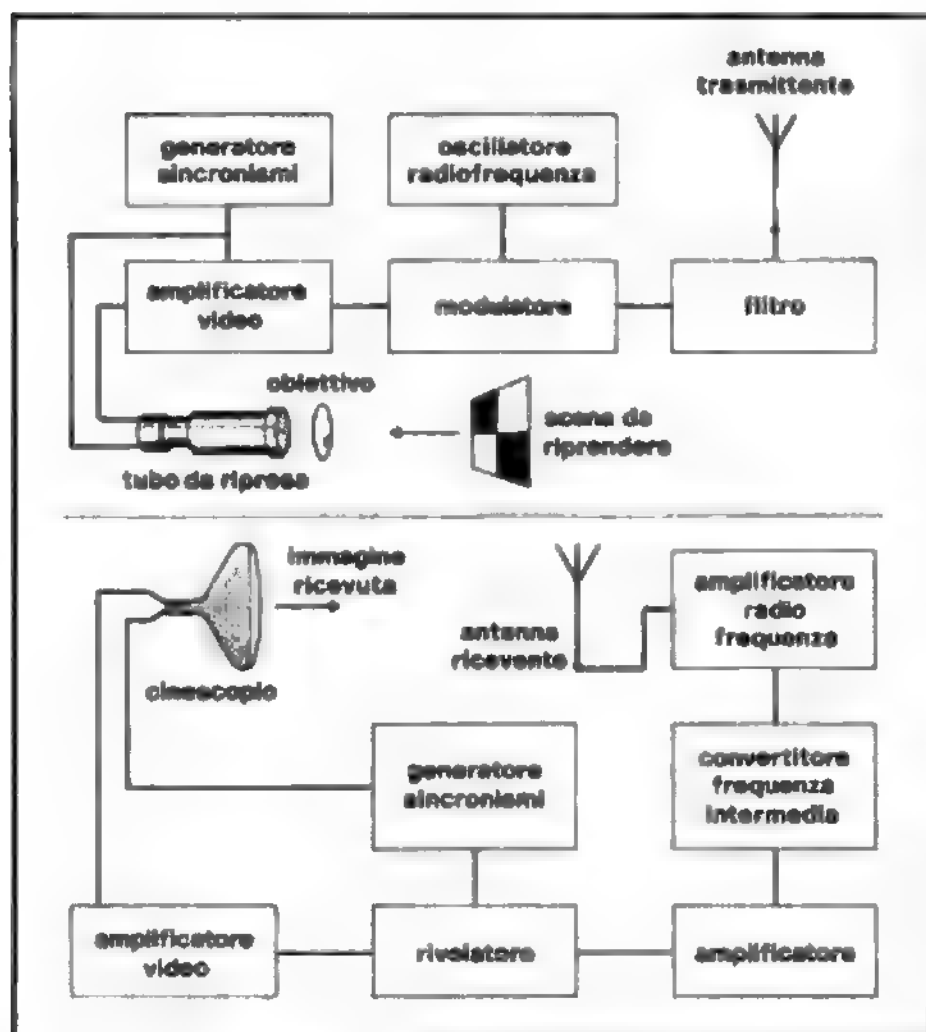
Tali segnali vanno a modulare in intensità 3 diversi cannoni elettronici del cinescopio per ricezione a colori, posti ai vertici di un triangolo equilatero.

Lo schermo fosforescente è realizzato da un insieme di areole elementari di fosforo ciascuna delle quali è composta da 3 punti, ognuno dei quali è in grado di emettere luce in un colore fondamentale.

Dinanzi alla superficie sullo schermo è posta una maschera metallica, avente almeno 200.000 forellini e tale che ciascun foro si trovi nel punto di intersezione dei tre fasci elettronici. Gli elettroni emessi da ciascun cannone vanno così a colpire o solo il fosforo rosso, o solo il verde o solo il blu.

La riproduzione del quadro è ottenuta controllando l'intensità della corrente elettronica di ogni cannone.

A una certa distanza dallo schermo, l'occhio percepirà il colore risultante dalla mescolazione additiva della luce emessa dalle singole areole di terne di fosfori.

Alcuni attuali cinescopi per recezione a colori non utilizzano più il metodo dei tre cannoncini elettronici, ma un solo fascio di elettroni che, mentre esplora lo schermo, è guidato da un segnale di reazione proveniente dallo schermo stesso e che ne permette il perfetto posizionamento sulle zone di diverso colore.

by Google

Applicazioni in campo medico

Il metodo televisivo ha permesso lo sviluppo di tecniche che hanno trovato vastissimo impiego in campo medico.

I tubi da ripresa, ad es., vengono usati come *intensificatori di brillanza* in radiologia. Infatti, un tubo da ripresa la cui superficie sensibile sia trattata in maniera tale da essere stimolata dai raggi X può sostituire o le pellicole sensibili o lo schermo fluorescente trasmettendo l'immagine in circuito chiuso a un osservatore lontano. Con tale metodo si ottiene un notevole incremento della luminosità dell'immagine, si evita la necessità dell'adattamento dell'occhio dell'osservatore all'oscurità e si riduce in modo notevole il tempo di esposizione ai raggi X del paziente e del medico.

Ma, soprattutto, il metodo televisivo ha permesso lo sviluppo delle *bioimmagini* (v. TELEMETRIA).

Il successo e le prospettive future delle bioimmagini sono essenzialmente dovuti al fatto che, mediante opportune apparecchiature e con l'ausilio di apposite metodologie di elaborazione di segnali provenienti dal paziente, è possibile «vedere» all'interno del corpo. Tali metodiche sono inoltre incruente o, comunque, comportano rischi del tutto trascurabili rispetto all'importanza diagnostica delle informazioni che forniscono.

Le bioimmagini sono oggi adottate pressoché in ogni settore della medicina permettendo di acquisire conoscenze insostituibili sia per le ricerche di base, sia nelle applicazioni cliniche.

Basta ricordare i sistemi computerizzati a ricostruzione d'immagini quali la *tomografia assiale computerizzata ad assorbimento* (v. TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA), la *tomografia a emissione di positroni* (v.), i *sistemi* di *risonanza magnetica nucleare* (v. RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE; TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE), e, inoltre, la *termografia* (v.) e i *sistemi a ultrasuoni* (v. ULTRASUONI).

Emissione di radiazioni dai televisori e loro effetti

Molti dispositivi elettronici, inclusi quindi i televisori, emettono radiazioni elettromagnetiche. Il tipo e i livelli delle radiazioni emesse dipendono, ovviamente, dal dispositivo elettronico considerato.

TAB. I. INTENSITÀ DELLE RADIAZIONI EMESSE DAI TELEVISORI E LIMITI DI SICUREZZA

	Valori misurati	Limiti di sicurezza
Raggi X	10-50 μR/h (a 5 cm)	0,5-2,5 mR/h
Radiazione U.V. (200-320 nm)	0,1 nW/cm^2 (a 50 cm)	0,1 $\mu W/cm^2$ per 8 ore
Radiazione U.V. (320-400 nm)	< 12,4 $\mu W/cm^2$	1 mW/cm^2
Luce blu	1,4-80 $\mu W/cm^2$ sr	2 mW/cm^2 sr
Luce visibile	2-40 f_tL	2920 f_tL
Infrarosso	< 0,4 mW/cm^2	10 mW/cm^2
Radiofrequenza < 300 kHz	300 V/m	—
Radiofrequenza > 300 kHz	< 5,2 mV/m	61-610 V/m (in relazione alla frequenza fino a 100 GHz)

sr = steradiante (unità di misura dell'angolo solido); f_tL = *foot Lambert* (unità di misura della luminanza).

I televisori sono progettati per emettere una radiazione visibile (luce) e, come tutti i dispositivi elettronici che si riscaldano emettono anche una radiazione infrarossa (termica) (v. INFRAROSSI RAGGI).

Poiché, in un televisore, vengono impiegati campi elettrici ad alta tensione, si può avere la produzione di radiazioni X (v. RAGGI ROENTGEN) internamente al cinescopio, ma tali radiazioni difficilmente fuoriescono in quanto lo schermo televisivo è progettato in modo tale da filtrare tale tipo di radiazioni. Inoltre, si hanno delle emissioni di radiofrequenza (v. RADIAZIONI NON IONIZZANTI) dovute agli oscillatori che generano i sincronismi e i segnali di scansione sia verticale che orizzontale.

Negli ultimi anni, a causa dell'incrementato numero di addetti a lavori ai videoterminali, si sono avuti numerosi studi sulle emissioni di tali radiazioni dai televisori e sulla loro potenziale pericolosità. In tab. I sono riportati i risultati ottenuti da diversi ricercatori in questi ultimi anni e i limiti di sicurezza riconosciuti da diverse organizzazioni e agenzie mondiali.

Come si può desumere dai valori riportati in tab. I le conclusioni di tutti questi lavori sono state che le intensità delle radiazioni emesse dai televisori sono molto inferiori anche ai limiti più restrittivi permessi dai vari governi e agenzie.

Attualmente, alcuni ricercatori hanno cercato di correlare l'insorgenza di eruzioni cutanee lamentate da alcuni operatori ai videoterminali in Norvegia, Svezia e Inghilterra con il potenziale elettrostatico generato dai tubi a raggi catodici. Tale potenziale potrebbe, in particolari condizioni di secchezza dell'ambiente, ionizzare le particelle contaminanti presenti nell'aria e farle depositare sulla pelle dell'operatore: comunque, il videoterminale sarebbe sempre una concausa e non la causa determinante, che è la presenza di particelle irritanti nell'ambiente.

Altro argomento molto dibattuto è l'effetto del campo magnetico disperso generato dai trasformatori ad alta tensione e dalle bobine di deflessione dei cinescopi. Molti ricercatori hanno dimostrato che i campi magnetici variabili sono biologicamente attivi, e anzi sono impiegati con qualche successo in diverse terapie (v. ELETTROTERAPIA). Ma, attualmente, un ricercatore spagnolo ha riportato che i campi magnetici pulsati aventi una derivata temporale di 25 mTesla/s hanno un effetto teratogeno sugli embrioni di pulcino. Poiché sembra che la derivata temporale dei campi magnetici, generati dal televisore a una distanza fissa da esso, possa andare da qualche Tesla a qualche centinaio, è facile calcolare la portata di tale asserzione se venisse confermata.

Bibliografia

Glasford G. M., *Fundamentals of Television Engineering*, 1965, McGraw-Hill, New York.

Tagliasco V. ed., *Eidologia Medica. Computer Graphics in Medicina*, 1984, Gruppo Ed. Jackson, Milano.

Terman F. E., *Electronic and Radio Engineering*, 1955, McGraw-Hill, New York.

Video Displays, Work and Vision, Panel Impact of Video Viewin gon Vision of Workers, 1983, National Academy Press, Washington.

Zworjkin V. K., Morton G. A., *Television*, 1954, Wiley, New York.

VINCENZO BARBARO

TELLURIO

F. *tellure*. - I. *tellurium*. - T. *Tellur*. - S. *telurio*.

Il tellurio, simbolo Te, n. a. 92, p. a. 127,60, appartiene al VI Gruppo del Sistema periodico degli elementi chimici (v.). Il suo nome deriva dal lat. *tellus* 'terra'.

Digitized by Google

La sua abbondanza nella litosfera è di circa $2 \cdot 10^{-7}\%$. È noto un minerale (selenio-tellurio) che contiene sia Te che selenio, ma i minerali più comuni sono i tellururi (di Ag, Au, Bi) e l'ossido (TeO_2). La maggior parte della produzione del Te proviene come sottoprodotto della produzione del Pb, del Cu, del Ni, dell'Ag, dell'Au. Il Te trova impiego nell'industria come additivo nella produzione degli acciai e della ghisa; come costituente di numerose leghe di rame; come agente vulcanizzante (secondario) per la gomma; come colorante di vetri e nella produzione di vetro con buone proprietà ottiche nell'infrarosso.

Tossicologia. – Il Te è un elemento non essenziale, tossico. I meccanismi della sua azione tossica sono simili a quelli dell'As e del Se. È in grado di sostituirsi al S, inducendo modificazioni nelle strutture cheratiniche. Somministrato a dosi sufficientemente alte, il Te riduce i gruppi —SH inibendo l'attività degli enzimi che contengono tali gruppi liberi (deidrogenasi, esterasi, ossidasi). Gli organi maggiormente e più di frequente affetti da dosi subacute e croniche (sperimentali) sono: il sistema nervoso, il fegato, il tratto gastrointestinale, le vie respiratorie, il cuore.

Il sistema nervoso e il tratto gastrointestinale sono considerati gli organi critici nel caso di esposizione cronica a Te. I sintomi più frequenti di intossicazione in soggetti professionalmente esposti sono: odore agliaceo dell'alito, del sudore e delle urine; pelle secca con prurito; sonnolenza, mal di testa, depressione, amnesia, debolezza generale; anoressia, nausea, vomito, perdita di peso; anomalie del tracciato elettroencefalografico. Questi sintomi sono stati osservati in lavoratori esposti a 0,01-0,05 mg di Te per m^3 di aria per 2 anni e che presentavano concentrazioni di Te nelle urine fino a 60 μg/l (viene proposto di considerare come critica la concentrazione di 1 μg/l).

Di regola l'esposizione professionale a Te avviene conseguentemente ad esposizione a Pb, Zn, As, Se, Cd, etc. che contengono Te nei loro minerali. Il Te può essere assorbito attraverso le vie respiratorie, il tratto gastrointestinale, il contatto cutaneo. Il Te assorbito si distribuisce principalmente nel rene, nel fegato, nel polmone, nel cuore, nell'osso. Viene escreto nelle feci e nelle urine.

Bibliografia

Friberg L., Nordberg G. F., Vouk V. B., *Handbook of the Toxicology of Metals*, 1979, Elsevier, Amsterdam.

Tsalev D. L., Zaprianov Z. K., *Atomic Absorption in Occupational and Environmental Health Practice*, vol. 1, *Analytical Aspects and Health Significance*, vol. 2, *Determination of Individual Elements*, 1983, CRC Press, Boca Raton.

RED.

TEMPERAMENTO

F. *témperament.* - I. *temperament.* - T. *Temperament.* - S. *temperamento.*

Il termine indica, secondo la tradizione che risale a Ippocrate, la «mescolanza» o la «misura» dei supposti 4 umori dell'organismo, da cui si faceva dipendere il tipico conformarsi dell'indole, e in specie della vita pulsionale e affettiva. Su questa base si strutturava la prima tipologia caratterologica sistematica.

Nel pensiero psicologico moderno il termine è usato per designare le caratteristiche dinamiche e affettive di un individuo, ossia quegli aspetti della personalità che appaiono più legati al substrato biologico.

V. PERSONALITÀ (XI, 1801).

RED.

TEMPERATURA CORPOREA

F. *température corporelle.* - I. *body temperature.* - T. *körpertemperatur.* - S. *temperatura corpórea.*

SOMMARIO

Generalità

I meccanismi omeostatici preposti alla regolazione della temperatura [t.] corporea negli organismi omeotermi tendono a stabilizzare la t. entro limiti molto stretti. Tuttavia essi non possono impedire delle piccole fluttuazioni della t. dovute a variazioni termiche interne ed esterne all'organismo. Ne consegue che il concetto di t. corporea «normale» non può prescindere dalle condizioni specifiche in cui questa t. viene misurata e dalla sede corporea in cui la misura è stata effettuata in quanto esistono significative variazioni nelle t. rilevate in parti del corpo diverse.

Differenze locali della temperatura corporea

Mappe termiche

In condizioni di equilibrio termico (v. TERMOREGOLAZIONE) il calore ceduto all'ambiente attraverso la superficie corporea e la ventilazione polmonare corrisponde a quello prodotto dall'organismo. Perché ciò avvenga occorre un gradiente termico tra sede di produzione e sede di dispersione. Ne deriva necessariamente che gli organi interni sono più caldi del sangue che li perfonde e questo è più caldo dei tessuti che formano l'involucro superficiale. Nell'uomo, accanto a una caduta «radiale» della t., va considerata, a causa della geometria irregolare della sua architettura, una caduta «longitudinale» di t. lungo le estremità. È possibile tracciare delle superfici a uguale t. (isoterme) che racchiudono le varie parti del corpo (fig. 1, *A* e *B*) e delimitano una porzione più interna, il nucleo corporeo, in cui si ha la t. più alta e più costante, e una porzione più esterna, il guscio o involucro, con t. progressivamente più basse e variabili. La geometria e l'estensione delle due porzioni sono assai variabili. In ambiente caldo (fig. 1, *A*), quando la vasodilatazione è massima, il nucleo si espande fino a comprendere praticamente l'intera massa corporea e l'involucro isolante è ridotto al solo strato epidermico. Viceversa (fig. 1, *B*), in ambiente estremamente freddo, la vasocostrizione riduce il flusso ematico alla periferia, il nucleo si retrae, lo spessore dell'involucro isolante aumenta e la dispersione di calore all'ambiente viene notevolmente ridotta.

La temperatura normale

Sedi di misurazione nell'uomo

Clinicamente viene indicata come «normale» la t. rilevata in un soggetto sano che non sia stato sottoposto da un certo tempo ad alcuno stress termico. I valori misurati a livello rettale e orale sono rispettivamente: 37,0 °C ± 0,5 °C e 36,7 °C ± 0,5 °C. Variazioni di 0,5 °C sono quindi da considerarsi normali anche in condizioni basali. Se poi si esce da queste, come nel caso dell'esercizio fisico, o dopo un pasto o dopo l'assunzione di alcol o di fumo di tabacco, possono verificarsi variazioni di t. maggiori di 0,5 °C senza che si esca necessariamente dalla normalità.

Digitized by Google

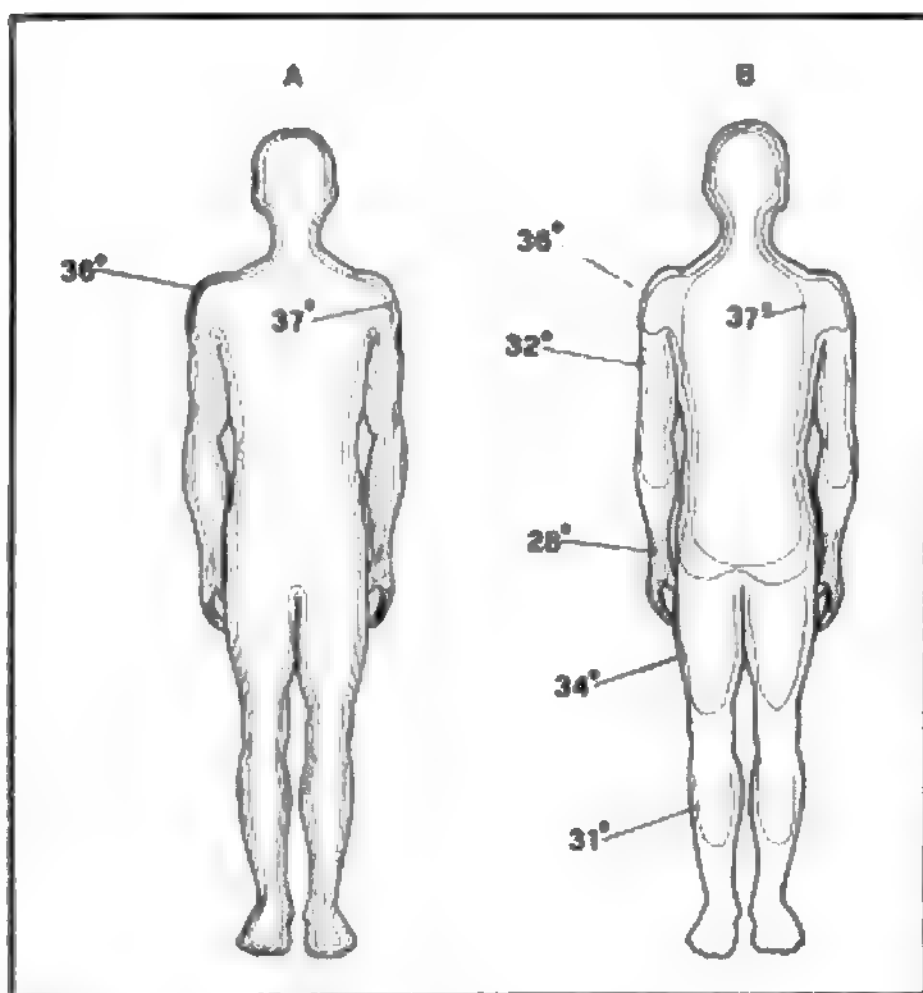



Fig. 1. Le isoterme del corpo umano. *A)* In ambiente caldo; *B)* in ambiente freddo. Si noti come la t. del nucleo venga mantenuta a 37 °C in ambiente freddo a spese della t. delle estremità. Quando la t. ambiente cala, il nucleo corporeo si «contrae» per mantenere costante la t. del S.N.C. e di altri organi vitali.

Misurazioni accurate hanno dimostrato che anche la t. del nucleo subisce variazioni, nel tempo e nello spazio, comprese tra 0,2 °C e 1,2 °C (Hardy, 1961). Ad es., nel cervello esiste una caduta radiale della t. di circa 1 °C verso la corteccia. Inoltre, nel retto e non nel fegato, come si è ritenuto da tempo, si rilevano le t. più alte del nucleo (Hensel *et al.*, 1973). Nella pratica clinica viene misurata la t. rettale come la più vicina a quella media del nucleo corporeo. Anche in questo caso si possono avere, nello stesso individuo, variazioni fino a 1 °C, a seconda della profondità a cui viene inserito il termometro, per cui è opportuno mantenere una profondità standard di misurazione.

Un'altra sede comunemente usata per la misurazione della t. corporea è quella orale. Di norma la t. del cavo orale (sottolinguale) è di 0,2 °C-0,5 °C più bassa di quella rettale ed è più soggetta a variazioni ambientali che si ripercuotono sul cavo orale, quali la temperatura dell'aria inspirata o quella dei cibi e delle bevande assunte in precedenza.

La t. cutanea, per le ragioni esposte sopra, è la più variabile e questa sede non dovrebbe essere scelta per misurazioni di valore clinico. Solo nel cavo ascellare la t. si avvicina molto alla t. del nucleo perché in questa zona «chiusa» il campo termico viene praticamente a coincidere con quello del nucleo. Una misurazione di t. effettuata in questa sede deve tuttavia essere più prolungata che in altre sedi per consentire il completo livellamento termico tra la superficie interna del braccio e la superficie del torace.

Un interesse quasi esclusivamente sperimentale hanno le misure di t. effettuate mediante termocoppie inserite nell'esofago, al di sopra del cardias, e nel meato uditivo interno a contatto con la membrana del timpano. In quest'ultima sede la t. rilevata è assai prossima a quella di riferimento dell'ipotalamo (Cooper *et al.*, 1964). (V. anche: TERMOMETRIA; TERMOGRAFIA).

Variazioni periodiche della temperatura corporea

Nell'uomo e in altri animali non ibernanti sono presenti variazioni giornaliere della t. corporea dell'ordine di 1 °C. I valori minimi di t. sono rilevabili nelle prime ore del mattino mentre i massimi sono presenti nel tardo pomeriggio. In animali notturni la t. massima si ha durante la notte. Circa le cause di questo ritmo endogeno, non sembra esserci una relazione tra valori massimi di t. e massimo di attività lavorativa. Una correlazione è stata invece trovata con il periodo di rotazione della terra (Aschoff, 1970). Rapidi spostamenti di un individuo in un luogo con fuso orario molto diverso comportano un lento adattamento delle variazioni di t. giornaliere al nuovo ciclo giorno-notte che può richiedere alcune settimane (Hensel, 1973).

Esistono inoltre variazioni della t. correlate con ritmi biologici più lunghi. Quelle più note sono le variazioni di t. legate ai periodi del ciclo mestruale (V. MESTRUAZIONE), e quelle legate al ciclo biologico stagionale negli animali ibernanti.

Bibliografia

Aschoff J., *Circadian Rhythm of Activity and of Body Temperature*, in Hardy J. D., Gagge A. P., Stolwijk J. A. J. eds., *Physiological and Behavioral Temperature Regulation*, 1970, Thomas, Springfield.

Cooper K. E., Cranston W. I., Snell E. S., *J. Appl. Physiol.*, 1964, **19**, 1032.

Hardy J. D., *Physiol. Rev.*, 1961, **41**, 521.

Hensel H., Bruck K., Rathis P., *Omeothermic Organisms*, in Precht H., Christophersen J. *et al.* eds., *Temperature and Life*, 1973, Springer, Berlin.

BRUNELLO GHELARDUCCI

TEMPORALE OSSO: V. CRANIO (IV, 1301).

TEMPOROMANDIBOLARE ARTICOLAZIONE: V. FACCIA (VI, 550).

TENDINI E GUAINE TENDINEE

F. *tendons et gaines tendineuses.* - I. *tendons and sheats of tendons.* - T. *Sehne und Sehnenscheiden.* - S. *tendones y vainas tendinosas.*

SOMMARIO

ANATOMIA

Tendini

Con il termine *tendine* si indica l'estremità connettivale fibrosa che collega un muscolo al suo punto di inserzione, abitualmente a livello dello scheletro.

La forma dei t. è variabile e schematicamente possiamo distinguere: 1) t. lunghi (cilindrici); 2) t. brevi appiattiti (nastriformi); 3) t. larghi (laminari) o aponeurosi d'inserzione.

Digitized by Google

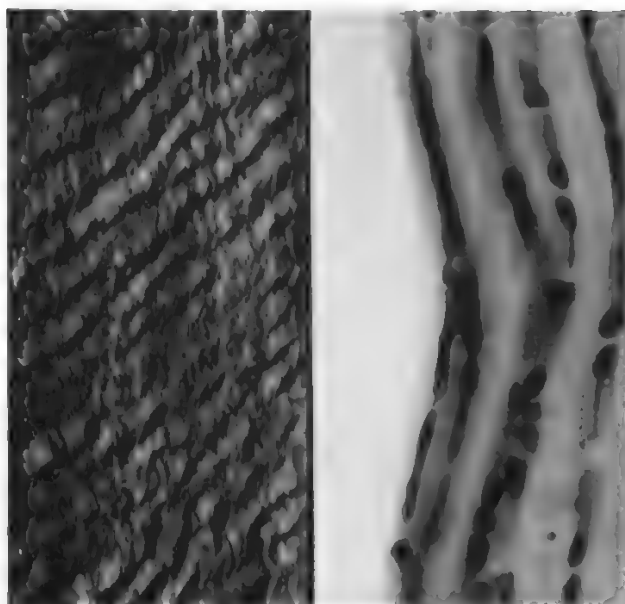



Fig. 1. *A sinistra*: sezione longitudinale di t. di uomo giovane: bene evidenti i fasci collageni primari, finemente ondulati, e le cellule tendinee interposte. *A destra*: t. della coda di topo in sezione longitudinale, a forte ingrandimento. Numerose le cellule disposte in serie lineare tra i fasci primari: esse sono provviste di espansioni citoplasmatiche membraniformi (prolungamenti alari), che in alcuni punti del preparato risaltano, perché sezionate trasversalmente, come sottili strie più scure sulla superficie delle cellule. (*Osservazione Vigliani*).

I reciproci rapporti fra fasci muscolari e t. possono ridursi a 2 tipi principali.

1) I fasci muscolari e tendinei si continuano direttamente secondo la stessa direzione (inserzione immediata o terminoterminale).

2) I fasci muscolari si impiantano lateralmente sul rispettivo t. con angolo variabile (inserzione terminolaterale: muscoli pennati o semipennati).

I t. hanno una colorazione biancastra, particolare lucentezza e notevole resistenza meccanica. Sono costituiti da tessuto connettivo denso a fasci paralleli disposto in fasci longitudinali accollati gli uni agli altri (fasci tendinei primitivi) (fig. 1, *a sinistra*). Questi prendono l'aspetto di piccole colonne prismatiche disposte longitudinalmente secondo la lunghezza del t. In sezione trasversale appaiono sotto forma di piccoli campi poligonali irregolari. Ciascun fascio comprende 2 elementi: *a*) fibre tendinee, *b*) cellule tendinee.

Le prime sono fibre connettivali esili, parallele le une alle altre e all'asse del fascio. Sono povere di acqua e prevalentemente di tipo collagene, anche se è presente un importante contingente di tipo elastico.

Le cellule tendinee (*tenociti* o *cellule alari*) sono fibrociti disposti alla superficie dei fasci primitivi, mai nel loro spessore. Sono appiattite, quadrilatere, con il loro asse maggiore orientato secondo il decorso delle fibre connettivali e presentano dei prolungamenti citoplasmatici alari che s'irradiano tra i fasci tendinei primitivi per anastomizzarsi gli uni con gli altri. Le cellule sono sistematicamente situate le une sulle altre in modo da formare delle catene cellulari negli interstizi dei fasci tendinei (fig. 1, *a destra*).

I t., come tutte le formazioni fibrose, sono relativamente poveri di vasi sanguigni. Questi si ramificano nel manicotto connettivale che avvolge il t. (peritenonio esterno). I vasi, seguendo i setti interfascicolari che provengono dal peritenonio esterno, si approfondano nello spessore del t.

I nervi sono numerosi e terminano nei corpuscoli muscolotendinei del Golgi, recettori dello stato di tensione dei t. situati nel punto di congiunzione dei fasci muscolari con i loro t.

Microscopicamente, la giunzione del muscolo col t. avviene secondo le seguenti 2 modalità.

a) Il perimisio interno (v. MUSCOLO) (serie di sepimenti connettivali che circoscrivono i fasci muscolari) passa direttamente nel t. continuandosi con i suoi fasci connettivali.

b) L'estremità conoide delle fibre muscolari si adatta, attraverso il sarcolemma, alla cupola tendinea; ma non esiste contatto tra fibrille muscolari e connettivali del t.

L'inserzione dei t. avviene per lo più sullo scheletro, osseo o cartilagineo, ma può anche avvenire sulla faccia profonda del derma cutaneo (muscoli pellicciai del viso) o su formazioni fibrose (aponeurosi d'inserzione).

La giunzione tendine-osso avviene secondo 2 modalità: *a*) unione mediata: i fasci tendinei si fondono con il periostio; *b*) unione diretta: i fasci tendinei incontrano la superficie ossea con un angolo ottuso o retto e vi si addentrano.

Annessi dei tendini

I t. sono organi mobili che scivolano su organi fissi per distanze a volte molto lunghe; ciò determina la formazione d'annessi tendinei variabili a seconda della larghezza dello spazio nel quale scivolano e della natura degli organi che limitano questo spazio.

a) *Paratenonio.* – Tessuto connettivo lamellare lasso, nel quale decorrono vasi e nervi, più o meno abbondante, che circonda i t. in spazi relativamente larghi. La linfa interstiziale costituisce un mezzo di nutrizione per il t.

b) *Guaine fibrose.* – Si sviluppano come arcate al di sopra di scanalature o solchi ossei formando così dei canali osteofibrosi di lunghezza variabile, ma chiusi da ogni parte ove decorrono i t.

c) *Guaine mucose o sinoviali.* – Sono membrane sottili difficilmente isolabili simili alle sinoviali articolari. Favoriscono lo scorrimento dei t. nei canali osteofibrosi che essi attraversano. Sono costituite da 2 foglietti: uno viscerale, disposto direttamente a contatto del t., uno parietale che tappezza le pareti del canale osteofibroso.

I due foglietti si continuano direttamente l'uno con l'altro a livello del mesotenonio e fra essi si trova una cavità chiusa, virtuale, come quella delle sierose, che contiene una piccola quantità di liquido lubrificante analogo alla sinovia delle articolazioni (v.).

SALVATORE PAPPALARDO

PATOLOGIA

Patologia traumatica

Discontinuazioni parziali e totali con soluzione di continuo tegumentaria

Sono le lesioni più frequenti dei t.: i più colpiti sono quelli con decorso superficiale come, ad es., i t. flessori ed estensori delle dita e del polso. In taluni casi la ferita è poco estesa, tanto che la lesione tendinea può passare inosservata; in altri, invece, è devastante (sega circolare, ascia, rasoio), con ampio interessamento delle parti molli. Anche in questi casi la retrazione dei monconi tendinei può far passare inosservata la lesione e la diagnosi si pone tardivamente.

Digitized by Google

Le interruzioni tendinee possono essere complete e incomplete. Nelle prime, i due monconi tendono ad allontanarsi in modo variabile a seconda della sede della ferita e dello stato di maggiore o minore contrazione del muscolo al momento dell'incidente. I muscoli flessori delle dita si retraggono in maniera considerevole mentre gli estensori molto meno. Il paratenonio o la guaina sinoviale, a seconda delle localizzazioni, sono sempre interessati e, a volte, esistono lesioni associate, più o meno gravi (pelle, vasi, nervi, osso, articolazioni), che complicano il problema terapeutico.

1. *Cicatrizzazioni delle lesioni*. – Esistono 2 tipi di modalità di riparazione: l'evoluzione spontanea della lesione e la cicatrizzazione dopo sutura tendinea.

a) Evoluzione spontanea: un t. non cicatrizza mai spontaneamente in una guaina sinoviale: le estremità si retraggono e subiscono modificazioni anatomopatologiche importanti fino alla formazione, nel moncone prossimale, di una tumefazione a superficie arrotondata (tendinoma). Il t. aderisce alla guaina ma da ciò non deriva mai una ripresa funzionale. Un t. sezionato in una porzione priva di guaina sinoviale si trova in migliori condizioni di cicatrizzazione spontanea. La riparazione, spesso imperfetta, è però evenienza possibile. Il coagulo di fibrina si trasforma, nel giro di 15-20 giorni, in un vero e proprio callo fibroso che può restituire al t. una funzione corretta, ma a volte disturbata da un'eccessiva lunghezza o da numerose aderenze.

b) Cicatrizzazione dopo sutura tendinea: è un processo complesso che presenta 3 aspetti fondamentali: 1) un t. non cicatrizza mai per prima intenzione; 2) la partecipazione del tessuto connettivo adiacente è necessaria; 3) i fenomeni istologici di ricostruzione tendinea sono simili a quelli che si osservano nel corso della rigenerazione spontanea.

Le conseguenze pratiche di quanto sopra precisato riguardano la necessità di ottenere un affrontamento perfetto dei monconi come in una sutura nervosa. La solidità della sutura diviene reale dopo la 4ª settimana, quando può essere iniziata la mobilizzazione.

2. *Sintomatologia*. – Le condizioni d'esame sono quindi diverse nelle lesioni recenti rispetto a quelle inveterate, ma la prognosi clinica è la stessa.

Nelle lesioni recenti l'attenzione è ovviamente richiamata dalla ferita stessa, in quelle inveterate sarà l'impotenza funzionale a portare il paziente dal medico.

L'anamnesi e l'esame obiettivo, condotti con la collaborazione del paziente, consentiranno una precisa diagnosi di sede e di gravità della lesione attraverso la ricerca dei movimenti attivi e della sensibilità esterocettiva. Molta attenzione va posta alla ricerca di eventuali lesioni associate (cutanee, nervose, osteoarticolari). La motilità attiva, normalmente assicurata da un t., può essere sostituita, almeno in parte, dall'azione di t. vicini o sinergici (per es., nelle sezioni complete del t. d'Achille la flessione plantare del piede è resa possibile grazie al tibiale posteriore, ma non è sufficiente a permettere al soggetto di sollevarsi sulla punta del piede). A livello della mano il bilancio di una lesione tendinea è ancora più difficile e sottoposto a regole d'esame complesse che debbono essere ben conosciute dall'esaminatore. Ancor più difficile è la diagnosi di una lesione parziale con funzione conservata. Quindi tutte le ferite, il cui decorso può interessare la sede anatomica di un t., devono essere attentamente esplorate.

3. *Trattamento*. – L'intervento d'urgenza con sutura (*tenorrafia*) immediata permette i migliori risultati funzionali. Può essere realizzato nelle seguenti condizioni ideali: ferite fresche, lineari, senza frastagliamento dei margini né necrosi cutanea. L'urgenza, secondo Iselin, può anche essere differita di uno o più giorni, a condizione che il paziente sia sottoposto a trattamento antibiotico generale e che la ferita sia sottoposta a un accurato trattamento antisettico.

Sutura secondaria: se le condizioni locali non lo consentono, l'intervento può essere rimandato a un tempo successivo e il trattamento iniziale si limiterà alla sutura della ferita, seguita o meno da una plastica cutanea. Queste suture secondarie presentano difficoltà tecniche dovute alla retrazione dei monconi tendinei; l'atrofia muscolare e le rigidità articolari rendono tali riparazioni ancora più difficili.

Note di tecnica della sutura tendinea (fig. 2). – L'intervento deve essere praticato in condizioni tecniche soddisfacenti: in rigorosa asepsi, in anestesia generale, dopo esecuzione di un'emostasi accurata, e con idoneo materiale di sutura. La via d'accesso deve solitamente essere allargata per esplorare i monconi retratti, soprattutto quello prossimale talora difficile da repertare. Accordiamo preferenza tecnica alla sutura diretta quando le estremità tendinee possono essere messe a contatto e il muscolo ha conservato una funzione soddisfacente. Eseguiamo un innesto quando le estremità tendinee non possono essere poste a contatto e il muscolo è ancora funzionale. Pratichiamo un trapianto muscolo-tendineo quando il muscolo del t. sezionato ha perso la sua capacità contrattile.

Procediamo a un intervento palliativo di tenodesi o artrodesi quando nessuno dei precedenti interventi è in grado di assicurare una ripresa funzionale corretta.

Le incisioni cutanee che si praticano per una buona esposizione dei monconi non debbono essere retraenti.

Al fine di ripristinare il più correttamente possibile l'anatomia del t. è opportuno regolarizzare le estremità tendinee e accostarle perfettamente utilizzando un materiale di sutura ben tollerato (nylon, monofilamenti sintetici, etc.). L'utilizzazione di aghi atraumatici evita danni iatrogeni alle estremità tendinee. Molta attenzione va posta ai delicati tessuti che circondano i t. (peritenonio, sinoviale), che, conservando il normale apporto ematico, garantiscono la cicatrizzazione e il ripristino della funzione tendinea. A tal fine si tende a ridurre al massimo il materiale di sutura impiegato.

La scelta di un t. per un eventuale innesto dipende principalmente dal calibro e dalla lunghezza del t. da sostituire. Quelli più spesso usati sono il piccolo palmare, il plantare gracile e gli estensori delle dita del piede.

Per riparare t. più voluminosi si può usare la fascia lata o la stessa pelle prelevata da uno dei lembi della ferita, opportunamente preparata.

Notevole importanza riveste il trattamento postoperatorio, che prevede sempre un'immobilizzazione in posizione di rilasciamento muscolare per un periodo variabile da 2 a 4 settimane. Una rieducazione passiva e attiva è quindi necessaria per un completo recupero funzionale.

Rotture tendinee con integrità tegumentaria

Sono quelle che si verificano in certe condizioni etiopatogenetiche, in assenza di una soluzione della continuità cutanea e in particolari sedi (rotture sottocutanee).

Le rotture sottocutanee dei t. sono il più vistoso fenomeno di un complesso gruppo di affezioni conosciute col nome di *tendinopatie*. I moventi etiopatogenetici responsabili di queste affezioni sono esemplificati nel seguente schema:

a) Fattori meccanici	traumi diretti	microtraumi esogeni
	traumi indiretti	microtraumi endogeni ripetuti

b) Sovraccarico funzionale (sport).

c) Fattori costituzionali e degenerativi.

Si possono verificare 2 situazioni: la rottura del ventre tendineo vero e proprio (come succede nel t. d'Achille) e la rottura disinserzione (per es., l'adduttore lungo della coscia).

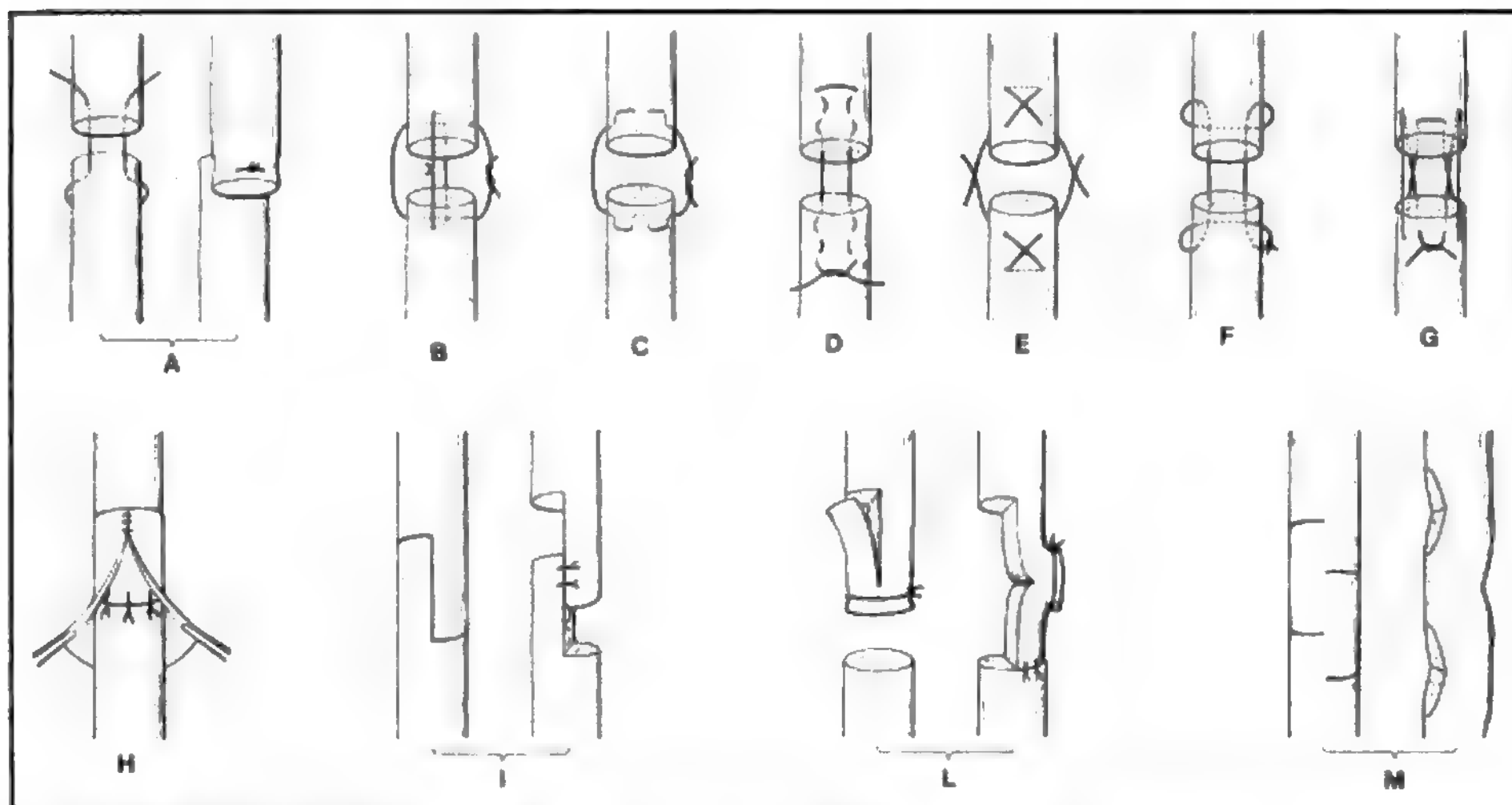



Fig. 2. *A*) Sutura per sovrapposizione in t. piatti. *B*) Sutura secondo Friedrich per t. non sottoposti a forze traenti. *C*) Sutura secondo Wölfler. *D*) Sutura secondo Lang. *E*) Sutura a croce secondo Dreyer. *F*) Sutura secondo L. Kirchmayr. *G*) Sutura secondo E. Just utile per t. voluminosi. *H*) Rivestimento del t. suturato con un lembo di fascia secondo Kirschner. *I*) Allungamento del t. con sezione a «Z». *L*) e *M*) Altri esempi di allungamenti di t.

In ogni caso la diminuzione della resistenza meccanica del t. o della giunzione osteotendinea per fenomeni degenerativi fa sì che un trauma che, in condizioni normali, sarebbe perfettamente tollerato, divenga l'elemento scatenante, ma non determinante, nella genesi della lesione.

Le tendinopatie inserzionali si verificano a livello della giunzione osteotendinea (epicondilite; periartrite scapolo-omerale), mentre, a livello del ventre tendineo vero e proprio, si verificano tendiniti con rotture parziali o microrotture e peritendiniti, pure o associate a fenomeni tendinosici (degenerazione tendinea).

Le forme più comuni si localizzano alla spalla, al gomito, al bacino, al ginocchio e alla gamba.

Il sintomo principale è costituito dal dolore che è sempre esacerbato dallo sforzo, ma che può persistere anche a riposo e diventare spontaneo e continuo.

Il dolore può essere provocato da manovre contro resistenza o da iperdistensione passiva del t.

Le rotture dei t. si localizzano più spesso nelle seguenti sedi.

Spalla: *a*) rotture del t. del sovraspinoso o di tutta la cuffia dei rotatori (sottospinoso e piccolo rotondo) con impotenza funzionale dei movimenti di abduzione ed extrarotazione del braccio. *b*) Rottura del t. del capo lungo del bicipite brachiale. Si evidenzia per un rigonfiamento nella faccia anteriore del braccio dovuto alla discesa del ventre muscolare, con vivo dolore alla spalla e diminuzione della forza di flessione del gomito con avambraccio in supinazione.

Mano: rotture dei t. estensori delle dita (più colpiti il medio e l'anulare). La rottura può avvenire a livello dell'articolazione interfalangea distale o prossimale. Il dito colpito, nel primo caso presenterà un atteggiamento di flessione all'interfalangea distale e di iperestensione in quella prossimale, mentre il contrario si verifica nelle rotture a livello dell'interfalangea prossimale (lesione *à boutonnière*).

Ginocchio: *a*) rottura del t. del quadricipite con impossibilità di estendere la gamba sulla coscia nelle lesioni complete e impossibilità alla deambulazione. Si nota un'evidente depressione in sede soprarotulea, mentre la rotula è spostata distalmente. *b*) Rottura del t. rotuleo: in sede sottorotulea si nota un'evidente depressione. La rotula è spostata in alto. L'estensione è impossibile.

Piede: rottura del t. d'Achille. Dolore vivo in regione achillea con successiva impotenza funzionale: essa è parziale perché la flessione plantare del piede è mantenuta dal tibiale posteriore e dai flessori delle dita; il paziente, però, non è capace di sollevarsi sulla punta del piede.

Per il trattamento delle rotture sottocutanee dei t. valgono i seguenti principi generali.

L'individuo che non pratica attività sportiva può tollerare un modico deficit funzionale senza quindi necessariamente doversi sottoporre a un intervento chirurgico. Nelle rotture parziali e incomplete può essere sufficiente un trattamento conservativo con immobilizzazione gessata. Nelle lesioni complete l'intervento deve essere attuato il più precocemente possibile allo scopo di evitare la successiva retrazione dei monconi. Spesso alla sutura del t. si deve associare una plastica di rinforzo per mezzo di un lembo tendineo peduncolato o di un trapianto libero autologo. Ciò consente una più precoce mobilizzazione dell'arto ed evita gravi ipotrofie muscolari associate a lunghi periodi di immobilizzazione.

Per la trattazione della patologia da sovraccarico dei t. nello sport, v. SPORT, MEDICINA DELLO (col. 966).

Patologia infiammatoria

Tenosinoviti

Possiamo distinguere 2 gruppi di tenosinoviti:

a) con versamento { purulento; essudativo o sieroso; a granuli rizoidei;

Digitized by Google

b) stenosanti: dovuti all'ispessimento del foglietto parietale della guaina, fino alla forma adesiva, con soppressione funzionale sia della guaina che del t.

1. *Tenosinoviti con versamento.*

a) Tenosinoviti di origine infettiva da germi piogeni. Sono frequenti a livello della mano e del piede. L'infezione si può realizzare secondo 4 differenti modalità:
1) inoculazione diretta (attraverso una ferita penetrante);
2) propagazione da un focolaio settico vicino;
3) in corso di una setticemia;
4) postchirurgica.

Il quadro clinico locale (eritema, tumefazione, dolore, calore, impotenza funzionale) e generale e la scoperta del germe patogeno, prevalentemente lo stafilococco aureo, sono determinanti per la diagnosi. Il trattamento è medico (antibioticoterapia specifica), ortopedico (immobilizzazione) e chirurgico.

b) Tenosinoviti tubercolari. Frequenti alla mano e al piede, colpiscono alcune categorie di lavoratori che si trovano a contatto con animali infetti.

La sintomatologia è insidiosa e progressiva e il reperto biochimico più frequente è un aumento della VES mentre poco attendibile risulta il test alla tubercolina. Lo studio batteriologico è fondamentale e si basa sulla ricerca diretta del bacillo di Kock nel materiale aspirato, oltre alle prove colturali specifiche.

La chemioterapia (isoniazide, etambutolo, rifampicina), come per tutte le infezioni tubercolari, deve essere protratta nel tempo.

Il trattamento chirurgico, consistente in una sinoviectomia totale, può essere eseguito senza differimenti per assicurare la diagnosi batteriologica ed istologica, oppure può essere differito per rimuovere un focolaio settico non completamente guarito con l'antibioticoterapia.

2. *Tenosinoviti stenosanti.* – Come già detto, queste forme determinano una stenosi progressiva della guaina sinoviale peritendinea. Nella faccia dorsale della mano è tipica la localizzazione a livello della stiloide del radio (De Quervain); a livello palmare la sede più frequentemente interessata è la guaina del t. flessore profondo del pollice («pollice a scatto»).

a) Tenosinovite cronica stenosante di S. De Quervain. I t. del lungo abduttore del pollice e del corto estensore percorrono insieme lo stesso canale osteofibroso a livello della stiloide radiale. Sono sempre presenti 3 segni clinici: 1) tumefazione a livello della stiloide; 2) dolore alla pressione sulla stiloide irradiato sulla faccia dorsale dell'avambraccio ed esacerbato dal movimento di prensione; 3) il test di estensione dei t. dorsali del pollice è positivo: con il pollice flesso e in opposizione l'esaminatore porta la mano in adduzione provocando una viva dolorabilità.

Questa forma, più frequente nelle donne, se non trattata può protrarsi per mesi, ma, in genere, l'evoluzione è verso una guarigione spontanea.

b) Tenosinoviti stenosanti della regione palmare. Sono tipiche a livello delle guaine digitali 2ª-3ª e 4ª. La sede tipica è il t. flessore profondo di un dito a livello dell'articolazione metacarpofalangea. La sindrome si può aggravare sino all'arresto dell'estensione del dito interessato che si può sbloccare con uno scatto che suscita vivo dolore.

Una sede tipica è quella del flessore profondo del pollice («pollice a scatto»).

La terapia chirurgica di queste forme consiste nella apertura del cul di sacco superiore della guaina tendinea ed è risolutiva.

Cisti tendinee

Le cisti, o gangli, dei t. e delle guaine tendinee sono tumefazioni dotate di parete capsulare sotto tensione in cui è contenuto un liquido colloide limpido chiaro. Le dimensioni sono variabili da un piccolo nodulo fino a formazioni sacciformi o tubulari di oltre 10 cm.

Dal punto di vista anatomopatologico si tratta di una degenerazione mucosa con neoformazione di sostanza alcalina simile alla pseudomucina.

Tra le varie teorie sull'origine di queste cisti (neoplastica - traumatica - degenerativa) una fa riferimento alla presenza di germogli tessutali artrogeni che, inattivi al momento della formazione delle guaine sinoviali, riprenderebbero il loro sviluppo in epoche successive.

La sede prediletta è la regione dorsale del polso; gangli intratendinei sono stati osservati nei t. flessori delle dita delle mani ove possono essere causa del «dito a scatto».

La terapia consiste nell'asportazione chirurgica radicale. Trattamenti conservativi, come schiacciamento o infiltrazione con preparati cortisonici, possono essere tentati in prima istanza, ma in ogni caso si deve eliminare l'ostacolo allo scorrimento del t.

Tumori tendinei

Per quanto riguarda i tumori bisogna distinguere quelli propri dei t. e quelli che si localizzano nelle guaine sinoviali. I tumori maligni dei t. sono piuttosto rari. Si tratta di fibrosarcomi che si formano per lo più nel t. rotuleo e nel t. di Achille.

Più frequenti i tumori benigni (fibromi), che si manifestano nel contesto di un t. sotto forma di un nodulo rotondeggiante ben delimitato e facilmente clivabile.

In tutti i casi la terapia è chirurgica e consiste nella escissione completa del tumore.

Fra i tumori benigni è altresì possibile osservare lipomi, angiomi, mixomi, sia dei t. che delle guaine.

La forma istologicamente più frequente tra i tumori benigni è il tumore a cellule giganti o tumore a mieloplassi. Esso predilige individui di sesso femminile e di età compresa tra i 30 e i 60 anni. Più frequente la localizzazione alle dita della mano, sia in sede volare che in sede dorsale. Tale neoplasia può originarsi sia dal t. che dalla guaina sinoviale. L'accrescimento è lento e in genere non impedisce lo scorrimento del t. Dal punto di vista istologico, è costituito da cellule stromali rotondeggianti o fusiformi, da cellule schiumose e da cellule giganti polinucleate.

Il trattamento consiste nell'escissione chirurgica con rispetto della capsula fibrosa periferica e ampia exeresi della porzione di guaina tendinea da cui il tumore ha preso origine.

Bibliografia

Ippolito E., Tudisco C., Massobrio M., *I.B.I.S.*, 1985, 67/1, 30.
Perugia L., Postacchini F., Ippolito E., *I tendini*, 1981, Masson, Milano.
Weeth R. *et al.*, *Ugeskr. Laeger*, 1985, 147/50.

SALVATORE PAPPALARDO

TENESMO

F. *ténesme*. - I. *tenesmus*. - T. *Tenesmus*. - S. *tenesmo*.

Il termine *tenesmo* indica la contrazione involontaria, per lo più dolorosa, dello sfintere anale o vescicale associata al continuo bisogno di evacuazione (fecale o urinaria). Mentre una condizione morbosa, che può essere di natura molto diversa, scatena l'impellente necessità all'eliminazione di materiale, l'emissione stessa di feci o di urine è ostacolata dallo spasmo della muscolatura sfinterica.

Digitized by Google

Il sintomo, oltremodo penoso, si compendia nella sensazione soggettiva di un'imperiosa necessità e viene abitualmente descritto dai pazienti come un vero e proprio «premito» involontario. Esso può essere di entità trascurabile, ma talvolta è così intenso che si verifica l'impossibilità di trattenere le feci o le urine nel momento in cui viene avvertita la necessità di evacuare. A volte, sotto la spinta del bisogno, il paziente evacua solo quantità minime di materiale, riuscendo poi a trattenersi, talaltra la eliminazione involontaria si compie quasi completamente; comunque il paziente avverte sempre, a differenza dell'incontinenza vera e propria, lo stimolo alla evacuazione.

Molte malattie della sfera urogenitale e rettale possono essere caratterizzate dal sintomo t. almeno in una fase del loro decorso.

Nell'ambito della patologia urologica si riscontrano con particolare frequenza le malattie che provocano irritazione del collo vescicale, e così le cistiti nelle forme più disparate, le prostatiti acute e croniche, la calcolosi vescicale, gli episodi di congestione prostatica nei portatori di ipertrofia della ghiandola, l'arresto di calcoli in corrispondenza del segmento intramurale dell'uretra, etc. Ma il t. vescicale è di frequente osservazione anche nel decorso di manifestazioni flogistiche uteroannessiali (salpingiti, piosalpingi, ematoceli retrouterini), di raccolte purulente endoperitoneali paravescicali (ascessi del Douglas, appendiciti flemmonose a dislocazione pelvica) e di manifestazioni di sensibilità o tossicità in rapporto ad alcuni farmaci (ad es. la ciclofosfamide).

Il t. rettale è invece di osservazione frequente nelle proctiti acute e croniche, in quelle secondarie a trattamenti radioterapici pelvici, negli ascessi pararettali e perianali, in alcune neoplasie ulcerate della porzione ampollare bassa del retto, nelle ragadi anali, ma soprattutto nelle coliti ulcerose di media e grave entità nelle quali le localizzazioni ulcerative prevalgono nel segmento rettosigmoideo. Il t., sia rettale che vescicale, può manifestarsi anche nei portatori di nevralgie pudendoperineali (ad es., postzoosteriane) soprattutto nei soggetti neurodistonici e iperemotivi. Il t. contemporaneo, rettale e vescicale, può osservarsi in seguito a contusioni perineali di discreta entità.

La terapia del t. può essere sintomatica (antispastici e antidolorifici) quando è rivolta al disturbo in sé, ma fondamentalmente è causale rivolta, cioè, all'affezione responsabile della comparsa del sintomo.

RED.

TENIASI

F. *taeniasis*. - I *taeniasis*. - T. *Bandwurmkvankheit*. - S. *teniasis*.

SOMMARIO

Definizione

La teniasi è un'elmintiasi intestinale, provocata nell'uomo dalle forme adulte di *Taenia solium* e *Taenia saginata*, cestodi (v.) ciclofillidei di cospicue dimensioni, appartenenti al *phylum Platyhelminthes*. L'accezione più ampia, utilizzata in passato, quale malattia determinata nell'uomo da cestodi allo stadio adulto, comprendenti, oltre alle suddette tenie, anche specie di altri generi, quali, in particolare, *Hymenolepis* (v. HYMENOLEPIS GENERE), e *Dipylidium* (v. DIPYLIDIUM GENERE) non è più considerata valida malgrado la similarità dei quadri clinici.

Etiologia

I due agenti etiologici, *T. solium* e *T. saginata*, sono parassiti dixeni obbligati, che, oltre a vivere come vermi adulti nell'intestino dell'uomo, rispettivamente quali principale e unico ospite definitivo, completano il loro ciclo biologico prevalentemente nei maiali (*T. solium*) e nei bovini (*T. saginata*), nelle cui carni danno origine alla forma larvale detta *cisticerco* (v. CISTICERCOSI).

Taenia solium: morfologia, biologia e ciclo di vita

Il verme adulto, detto anche «tenia del maiale», è lungo generalmente 2-4 m, ma, in relazione sia al numero delle proglottidi, variabile tra 800 e 1000, sia allo stato di contrazione o di rilassamento dello strobilo, può raggiungere anche i 7-8 m. Lo scolice (fig. 1), di circa 1 mm di dimensioni, ha una forma globosa-quadrangolare per la presenza di 4 ventose circolari (di 0,5 mm) leggermente prominenti; è armato all'estremità di un rostello corto e pigmentato, costituito da 22-32 uncini di due diverse dimensioni (grandi: 160-180 µm; piccoli 110-140 µm), alterni tra loro e formanti due anelli concentrici. Al di sotto dello scolice, dalla regione dell'esile collo (di circa 0,5 mm) lungo tutto lo strobilo, si susseguono, sempre aumentando di dimensione, le proglottidi sessualmente immature, quelle mature e quelle gravide: le prime sono più larghe che lunghe, le seconde, a circa 1 m dallo scolice, pressoché quadrate, mentre le più distali sono più lunghe che larghe, con dimensioni variabili da 9 a 12 mm per 6-7 mm. Le proglottidi mature posseggono 150-200 testicoli diffusi, un ovario trilobato ed evidenziano il poro genitale disposto in modo irregolarmente alterno sui margini laterali; quelle gravide, invece, sono stracolme di uova (ogni segmento può contenerne 30.000-50.000), strettamente stipate nel caratteristico utero a fondo cieco, costituito da un asse mediano con 7-13 ramificazioni laterali (in genere 9), ulteriormente biforcate una o due volte (fig. 2). Le proglottidi gravide si distaccano continuamente a gruppi di 3-5 segmenti (in genere 8-10 al giorno) dalla porzione terminale dello strobilo e, trasportate passivamente con il materiale fecale, raggiungono l'ambiente esterno, ove, se ingerite da un ospite intermedio idoneo, evolvono verso il completamento del ciclo biologico del parassita (fig. 3). Le uova (fig. 4), indistinguibili da quelle di *T. saginata*, sono sferoidali, brune e misurano mediamente 35 × 25 µm (30-45 × 20-30 µm); all'interno contengono l'*embrione esacanto*, avvolto in uno spesso embrioforo, formato da numerosi prismi tronchi disposti

Fig. 1. *A sinistra*: scolice di *Taenia solium* (25× circa). Sono ben evidenti alla sommità gli uncini disposti in duplice fila e le ventose disposte più in basso, di cui due si vedono in trasparenza. *A destra*: *Taenia saginata*: particolare dello scolice (20× circa). Si notino l'assenza degli uncini e la posizione delle 4 ventose.

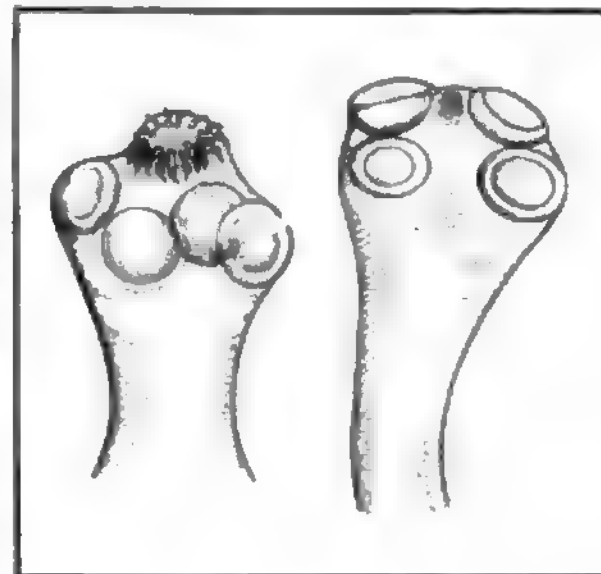
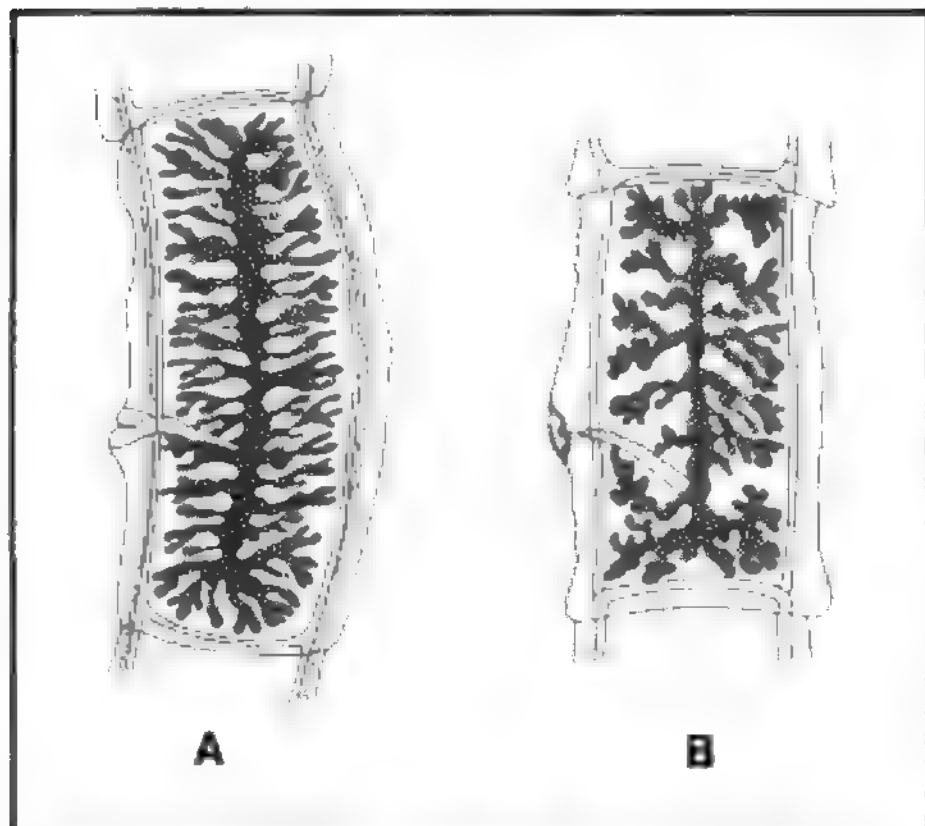



Fig. 2. Rappresentazione schematica di proglottidi mature di *Taenia saginata* (*A*) e di *Taenia solium* (*B*). In questa fase l'utero gravido stipato di uova occupa l'intera proglottide.

radialmente a palizzata. Sono sensibili solo all'essiccamento e a temperature superiori ai 56 °C e, in condizioni ottimali, possono rimanere vitali anche per diversi mesi (talora 2-3 anni). Il verme adulto manifesta un discreto grado di specificità parassitaria: si sviluppa infatti prevalentemente nell'uomo, in poche specie di scimmie e, sperimentalmente, in alcune specie di hamster. Più numerose sono invece le specie di mammiferi che possono funge-

Fig. 4. Uovo di *Taenia solium*, ingrandito 1300 volte.

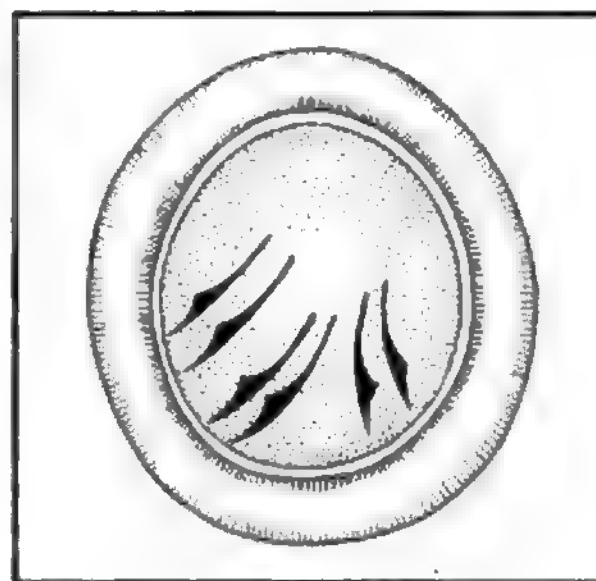
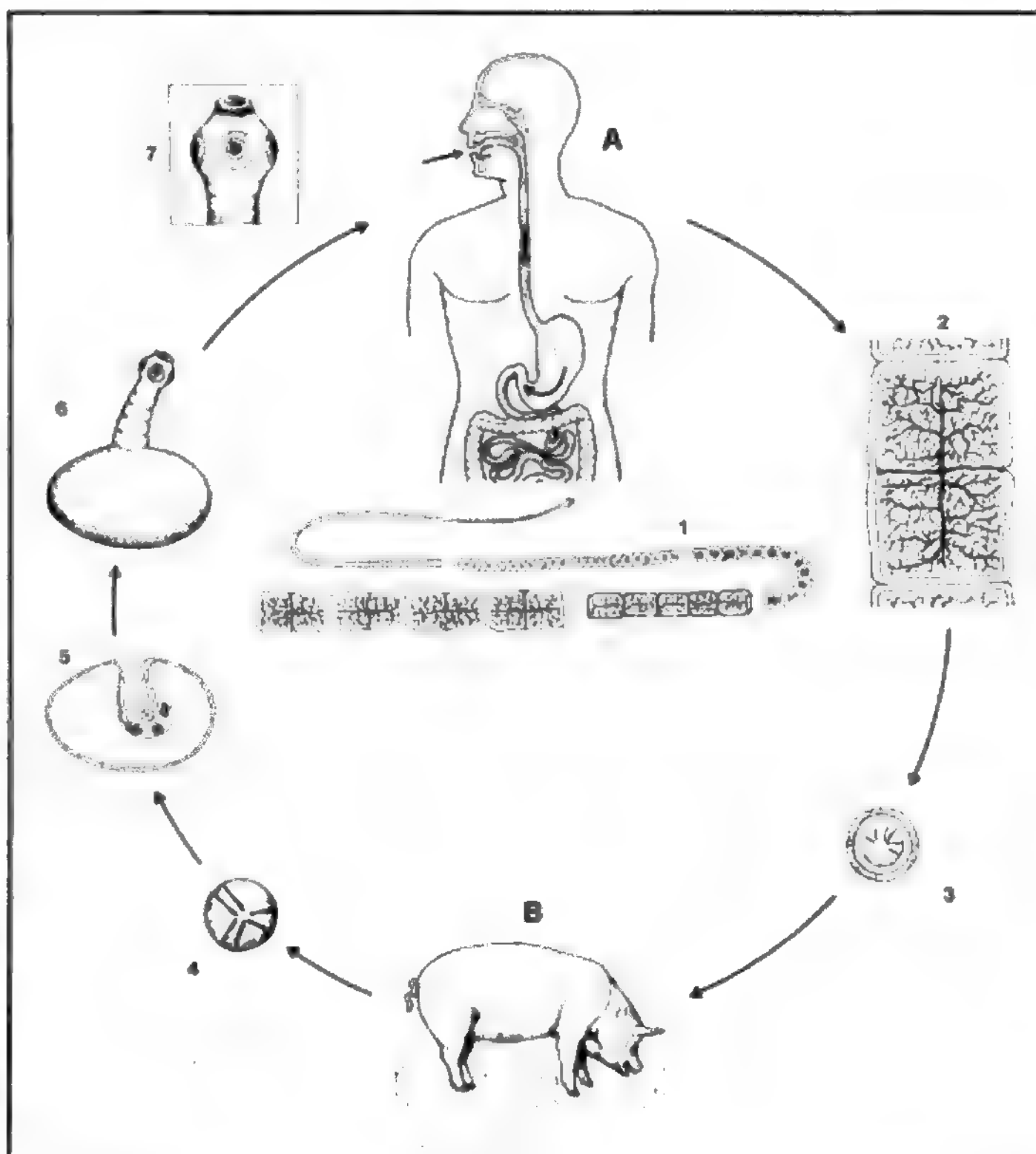



Fig. 3. Ciclo biologico di *Taenia solium*. *A*) Ospite definitivo. 1) Verme adulto nell'intestino dell'uomo; 2) proglottide gravida; 3) uovo infestante contenente l'embrione esacanto. *B*) Ospite intermedio. 4) Embrione esacanto liberatosi dal guscio nell'intestino dell'ospite intermedio; 5) *Cysticercus cellulosae*, forma larvale di *T. solium*, caratterizzata da uno scolice introflesso dotato di 4 ventose e di una doppia corona di uncini; 6) cisticerco con scolice estroflesso, come si presenta nell'intestino dell'uomo dopo l'ingestione della larva che darà origine al verme adulto; 7) scolice del verme adulto, mediante il quale il parassita aderisce alla mucosa intestinale.

Digitized by Google

re da ospiti intermedi: oltre al maiale, infatti, di gran lunga il più importante per il completamento del ciclo, vanno ricordati i cinghiali, numerose specie di scimmie, i cammelli, i cani, i gatti, diversi altri carnivori, ma soprattutto lo stesso uomo, nel quale lo sviluppo delle larve (v. CISTICERCOSI), in relazione al numero o alla localizzazione dei parassiti, può provocare l'instaurarsi di quadri clinici assai gravi.

Le uova del parassita disseminate nell'ambiente, una volta ingerite da un ospite intermedio idoneo e aggredite e attivate dai succhi gastrici ed enterici, si schiudono nel duodeno liberando l'embrione esacanto; questo, superata la parete intestinale, attraverso la via sanguigna o quella linfatica e seguendo particolari tassie, perviene prevalentemente nei muscoli striati. Potenzialmente tutti i muscoli possono essere raggiunti, ma, in relazione all'entità dell'irrorazione sanguigna, in genere più colpiti risultano essere quelli degli arti, della masticazione, del cuore, della lingua e del collo. Va sottolineato, comunque, che non infrequenti sono anche le localizzazioni extramuscolari, molto importanti clinicamente nell'uomo, come quelle cerebrali, oculari, renali, etc. Raggiunta, in ogni caso, la sede definitiva, l'embrione esacanto inizia lentamente a vacuolizzarsi evolvendo poi lentamente (in 2-3 mesi) verso la formazione del cisticerco infestante (*Cysticercus cellulosae*). Questi appare come una vescicola ovale (8-15 × 5-8 mm) di colore bianco opalescente, ripiena di un liquido limpido sieroso; è delimitata da una parete sottile e trasparente, in un punto della quale prende origine, differenziandosi verso l'interno, uno scolice introflesso. La larva matura, ingerita dall'uomo insieme alle carni di maiale crude o malcotte, raggiunto l'intestino in buono stato di conservazione, evolve verso la formazione del verme adulto estroflettendo lo scolice, aderendo strettamente alla parete della parte più prossimale del digiuno (per lo più a 50-60 cm dal duodeno) e perdendo infine, per distacco, la vescicola residua in cui lo scolice era contenuto. La formazione dello strobilo si completa nei 2 mesi successivi (più in generale in 5-12 settimane), durante i quali dalla regione del collo vengono continuamente prodotte nuove proglottidi. Anche se sono possibili infestazioni con più vermi o addirittura miste con *T. saginata*, più frequentemente nell'intestino è presente un solo adulto, che peraltro evidenzia un'elevata longevità (può vivere per oltre 25 anni) essendo la *self-cure* dell'ospite assai rara.

Taenia saginata: morfologia, biologia e ciclo di vita

Questa specie, detta «tenia del bue», ha di norma dimensioni assai più ragguardevoli della precedente: misura infatti da 4 a 10 m di lunghezza (per lo più 6) e può raggiungere e superare anche i 12 m. Lo scolice quadrangolare e piriforme è inerme; ha un diametro di 1,5-2 mm ed è munito di 4 robuste ventose emisferiche, spesso pigmentate, di 0,7-0,8 mm (fig. 1). Lo strobilo è formato da 1200-2000 proglottidi che evidenziano alcune differenze morfologiche rispetto a quelle di *T. solium*: i segmenti maturi (di circa 12 × 6 mm) presentano infatti il doppio dei testicoli (300-400) e hanno un ovario bilobato, mentre le proglottidi gravide (fig. 2), oltre a essere sempre più grandi (18-22 × 4-7 mm), hanno l'utero maggiormente ramificato (con 18-32 ramificazioni per lato) e contengono sino a 100.000 uova; i pori genitali, invece, come nella *T. solium*, sono sempre irregolarmente alterni. Le proglottidi sono dotate di una robusta muscolatura e si distaccano singolarmente dallo strobilo (in genere 6-9 al giorno); contraendosi ripetutamente, procedono autonomamente nell'ultimo tratto dell'intestino, che abbandonano, più che con le feci, forzando attivamente lo sfintere anale: ciò può avvenire sia di giorno che di notte. Durante il passaggio le uova possono fuoriuscire da piccole lesioni delle proglottidi e rimanere adese alla cute della regione perianale.

Il verme adulto parassita solo l'uomo, mentre il cisticerco (*Cysticercus bovis*), oltre che nei buoi, ospiti intermedi più importanti, può svilupparsi anche in diversi altri erbivori (bufali, cammelli, antilopi, lama, renne, etc.) e talora nello stesso uomo, sebbene molto rare siano le segnalazioni dei casi di cisticercosi umana da *T. saginata*. Fatte le debite eccezioni per i diversi ospiti intermedi, il ciclo biologico ricalca fedelmente quello di *T. solium*. Il cisticerco completa il suo sviluppo in 2-4 mesi raggiungendo le dimensioni di 6-10 mm di lunghezza per 4-6 di larghezza; può rimanere vitale per 1-2 anni, dopo i quali, normalmente, va incontro ad un processo di calcificazione. Il verme adulto, invece, si forma completamente in 8-15 settimane e sembra avere una longevità limitata soltanto da quella dell'ospite. Si hanno in genere infestazioni con un solo verme, sebbene non del tutto rare siano quelle multiple, anche con decine di esemplari. In questi casi l'*effetto crowding* è particolarmente spiccato e i parassiti raramente superano il metro di lunghezza.

Epidemiologia

In entrambe le forme di t. l'uomo contrae la parassitosi mangiando le carni crude o malcotte degli ospiti intermedi contenenti i rispettivi cisticerchi, mentre la diffusione della cisticercosi nel bestiame rimane strettamente legata alla contaminazione dell'ambiente con le feci di soggetti parassitati, soprattutto quando queste sono usate come fertilizzanti (è in questi casi che l'elevata resistenza delle uova svolge un ruolo epidemiologico assai importante). Nella t. da *T. solium* l'unica fonte d'infestazione per l'uomo è il maiale che, anche in relazione alle sue abitudini coprofaghe, nelle aree endemiche può risultare parassitato nel 25% dei casi. La parassitosi, nel mondo, colpisce attualmente circa 3,5 milioni di persone, in prevalenza adulti con età compresa tra i 20 e i 30 anni. Sebbene cosmopolita, è maggiormente diffusa in aree rurali dell'America centromeridionale, dell'Africa centrale e meridionale, del Sud-Est asiatico e dell'Europa meridionale e orientale; zone altamente endemiche risultano il Messico, il Sud-Africa, lo Zaire, l'India e l'Indonesia, ove si pone in forma particolarmente grave il problema della cisticercosi umana. La prevalenza, peraltro, risulta notevolmente diminuita in tutti i paesi con efficiente polizia veterinaria, come pure da sempre si attesta intorno allo zero presso tutte quelle popolazioni che per motivi diversi (ad es. religiosi tra i musulmani) non si cibano di carne di maiale.

Nella t. da *T. saginata*, l'unica fonte di infestazione per l'uomo è rappresentata invece dai bovini che, nelle aree endemiche, possono risultare parassitati anche nell'80% dei casi (1-5% in Europa). La prevalenza della parassitosi nell'uomo è molto più elevata rispetto alla t. da *T. solium* e attualmente, nel mondo, risultano colpiti più di 50 milioni di individui. Ciò è da mettere in relazione sia con il maggior consumo di carni bovine, più frequentemente di quelle del maiale ingerite crude o malcotte, sia con la maggiore difficoltà di identificare gli animali infestati per la possibilità dei cisticerchi di meglio «mimetizzarsi» nell'ospite (dispersione delle larve nei vari organi e loro peculiari localizzazioni: ad es., nel tessuto adiposo). Sebbene la diffusione del parassita, anche in questo caso, sia cosmopolita, si possono distinguere zone altamente endemiche (con prevalenza maggiore del 10%) in Africa centrale e orientale e nella Russia meridionale, da altre moderatamente endemiche (prevalenza intorno al 5%) in Europa, Sud-America e Sud-Est asiatico, da altre ancora scarsamente endemiche (prevalenza minore dello 0,1%) negli U.S.A., nel Canada e in Australia.

Patogenesi, patologia e sintomatologia

Non considerando la possibile complicazione della cisticercosi, i quadri patologici che si possono manifestare nel

caso delle t. sono strettamente legati alle azioni spogliatrice, meccanica e tossica esercitate dai vermi adulti nell'intestino. La prima avviene a carico del chilo ed è abitualmente di scarsa o nulla entità in soggetti normali e ben nutriti, mentre assume una certa importanza in soggetti debilitati e sottoalimentati. La seconda è essenzialmente legata ai vivaci movimenti dei vermi ed è più spesso causa di variazione della motilità e della secrezione del tratto gastrointestinale che di modificazioni patologiche della mucosa; in relazione a ciò sono peraltro possibili fenomeni d'irritazione, mentre solo eccezionalmente sono stati osservati casi di appendicite acuta (per la presenza di proglottidi nell'appendice) o perforazione della parete intestinale da parte dello scolice o ancora quadri di occlusione intestinale (ma solo da *T. saginata*). L'azione tossica è infine legata all'assorbimento di cataboliti liberati dai parassiti, in grado di provocare anche disturbi vari di natura allergica e nervosa.

Il più delle volte le forme di t. decorrono senza alcuna sintomatologia specifica e passano quindi del tutto inosservate. Talora, soprattutto nei bambini e nei soggetti debilitati o nervosi, si può manifestare una serie alquanto varia, e quindi aspecifica, di disturbi a carico sia dell'apparato digerente che del sistema nervoso. In questi casi, oltre a nausea e vomito, si possono manifestare spasmi e dolori addominali e, più tipicamente, sensazione di gonfiore nella regione epigastrica e prurito anale; si può inoltre avere anoressia totale o solo verso alcuni cibi, oppure bulimia persistente anche dopo il pasto, come pure quadri di coliche di intensità variabile, diarrea, talora alternata a stati di costipazione. Tra i disturbi nervosi dominano in genere uno stato di malessere generale, di irritazione o irritabilità e spesso l'insonnia. Molto più sporadicamente invece possono osservarsi crisi isteriformi ed epilettiformi, corea, cefalalgie oppure, oltre a sintomi di meningite acuta (meningismo verminoso), stati di paralisi, palpitazioni, aritmia cardiaca, afonia, dispnea, nonché disturbi alla vista e all'udito e fenomeni ipocondriaci. Tra le manifestazioni di tipo allergico sono infine più frequenti il prurito, l'orticaria e l'asma bronchiale.

Diagnosi e prognosi

Per la mancanza di una sintomatologia specifica, la diagnosi di certezza per la t. si basa esclusivamente sul reperimento delle proglottidi e delle uova del parassita nel materiale fecale. In particolare, per la t. da *T. saginata*, le prime, in relazione alla loro migrazione attiva attraverso lo sfintere anale, si possono ritrovare frequentemente anche sul corpo del paziente, nella sua biancheria intima e tra le lenzuola, mentre le seconde, spesso presenti in grande quantità nelle pliche anali, possono essere facilmente repertate dopo l'applicazione per qualche istante nella zona di un frammento di nastro di cellophan adesivo (lo stesso metodo di Graham utilizzato per la ricerca degli ossiuri [v. OSSIURIASI]). Il reperto macroscopico è comunque il più frequente: non sono molte, infatti, le uova che si disperdono nel materiale fecale in seguito al distacco dei segmenti gravidi dallo strobilo, come pure è un evento non troppo ricorrente la rottura delle proglottidi all'interno dell'intestino. Sarà bene, quindi, che nei casi sospetti la diagnosi microscopica venga ripetuta più volte (almeno 3), a distanza di tempo, utilizzando, tra l'altro, tecniche di arricchimento dei preparati (v. FECI) e tenendo presente che un eventuale esito negativo delle ricerche potrebbe essere legato a una precedente rottura dello strobilo.

In relazione alla possibile complicazione di cisticercosi, legata all'infestazione da *T. solium* e conseguentemente al tipo di accorgimenti da prendere durante la terapia, si dovrà sempre cercare di effettuare una diagnosi differenziale tra le due forme di t., generalmente possibile sulla base del riconoscimento delle proglottidi gravide: sarà sufficiente chiarificare e schiacciare tra due vetrini portapreparato i frammenti ritrovati, differenziandoli in base al numero delle ramificazioni laterali dell'utero, diverso nelle due specie, tenendo in ogni caso presente che ogni manipolazione dovrà sempre essere effettuata con le dovute precauzioni in relazione all'alta pericolosità delle uova di *T. solium*. Queste ultime, sebbene indistinguibili morfologicamente da quelle di *T. saginata*, si possono ugualmente riconoscere essendo il loro embrioforo reattivo al colorante di Ziehl-Nielsen.

Assai meno importante da un punto di vista pratico risulta la differenziazione delle due tenie dopo l'eliminazione dello scolice, resa peraltro assai difficile per l'azione distruttiva esercitata dai farmaci attualmente in uso in corrispondenza della parte prossimale del verme.

Considerando che la *self-cure* dell'ospite è solo un evento eccezionale, la prognosi è sempre buona dopo la eliminazione dei parassiti con la terapia specifica, come pure in tutti quei casi da *T. solium* in cui non si sia avuta cisticercosi, complicazione, questa, generalmente conseguente a casi di t. non diagnosticati o non trattati e che, talora, può risultare letale.

Terapia

In entrambi le forme di t. la terapia è essenzialmente di tipo farmacologico e, in particolare nelle forme da *T. solium*, dovrà sempre essere effettuata con tutti gli accorgimenti necessari a evitare il possibile sviluppo dei cisticerchi nell'uomo.

La più recente sperimentazione ha permesso di individuare due nuovi tipi di molecole a spiccata azione vermicida, che, per la loro maggiore efficacia e migliore tollerabilità, hanno portato al graduale abbandono di sostanze come la mepacrina, la paramomicina, il bitinolo, l'oleoresina di *Aspidium*, etc., usate con vari gradi di successo nel passato più recente.

Attualmente il farmaco d'elezione nel trattamento delle t., come pure in generale in tutte le infestazioni da cestodi intestinali, risulta essere la *niclosamide* (Yomesan®); viene prodotto in tavolette da 0,5 g da ingerire in un'unica dose (2 g per gli adulti, 1,5 g per i ragazzi con peso maggiore dei 35 kg; 1 g per bambini di peso variabile tra gli 11 e i 35 kg), al mattino e a stomaco pieno, dopo completa masticazione, con l'eventuale aiuto di poca acqua. Il trattamento risulta efficace in circa il 95% dei casi e porta all'eliminazione del verme in poche ore; in genere è ben tollerato, non presenta particolari controindicazioni e può anche essere usato in gravidanza dal III mese di gestazione in poi.

Anche il *praziquantel* (Biltricide®), antielmintico ad ampio spettro (v. SCHISTOSOMIASI), per la sua elevata efficacia (circa 95%), può essere considerato farmaco d'elezione; va somministrato in un'unica dose di 5-10 mg/kg di peso, preferibilmente al mattino e a stomaco pieno; raramente si possono manifestare blandi e fugaci effetti collaterali: vaghi dolori addominali, nausea, mal di capo, senso di vertigine sono i sintomi che possono perdurare per qualche minuto o al massimo ripetersi durante alcune ore.

Di norma entrambi questi farmaci esercitano un'azione distruttiva nei confronti dello scolice lasciando in genere inalterata la struttura dei segmenti più distali, per cui l'efficacia del farmaco potrà essere accertata solo a di-

stanza di 2-4 mesi dal trattamento, dopo ripetuti esami coprologici che evidenzino la completa assenza di uova e di proglottidi.

Altri farmaci, come la mepacrina, la paramomicina, il diclorofene, a causa del loro minor grado di efficacia e di un più frequente manifestarsi di effetti collaterali, sono al momento da ritenersi utilizzabili solo in alternativa ai primi. In ogni caso il trattamento con mepacrina prevede per l'adulto la somministrazione mediante sonda intraduodenale di 1 g di sostanza disciolta in 100 ml di acqua calda, dopo 48 h di digiuno; quello con paramomicina, 4 somministrazioni di 1 g di sostanza ogni 15 min nel caso dell'adulto e di 11 mg/kg per 4 volte, ogni 4 h, nel caso dei ragazzi; infine, per il diclorofene, 1 dose giornaliera per 2 giorni consecutivi di 6 g, 1-4 g e 0,25-1 g di sostanza, rispettivamente per l'adulto, per i ragazzi di 6-12 anni e i bambini di 1-5 anni.

Nella t. da *T. solium* sono sempre controindicati il sondaggio duodenale e l'uso di farmaci come la mepacrina e la paramomicina, in grado di provocare il vomito e quindi movimenti antiperistaltici dell'intestino; ciò potrebbe infatti causare la risalita di uova nello stomaco e nei primi tratti dell'intestino tenue con conseguente pericolo di cisticercosi. Per questo motivo, anche nel trattamento con niclosamide è sempre opportuno somministrare un antiemetico prima dell'antielmintico e successivamente, a distanza di due ore, un energico purgante in grado di favorire la rapida eliminazione del parassita. Nei casi di cisticercosi concomitante, l'uso della niclosamide è senz'altro da preferire a quello del praziquantel, essendo quest'ultimo efficace anche nei confronti delle larve, che, andando in disfacimento, possono provocare nell'ospite reazioni di tipo anafilattico.

V. anche: ANTIELMINTICI.

Profilassi

La profilassi individuale consiste essenzialmente nell'evitare l'ingestione di carni suine e bovine crude o malcotte, o insufficientemente salate, rammentando che la distruzione degli eventuali cisticerchi presenti è possibile solo se la temperatura intorno alle larve raggiunge i 55 °C o dopo il congelamento per 5 giorni a − 18 °C (a − 5 °C invece il cisticerco muore solo dopo 1 settimana). La profilassi di carattere sanitario generale si articola, invece, sull'ottemperanza di accorgimenti diversi: saranno sempre necessari una diagnosi e un trattamento precoce dei malati, atto a interrompere la disseminazione delle uova, il controllo e un'adeguata eliminazione o distruzione delle feci dei soggetti infestati, la non utilizzazione del materiale fecale umano come concime o il suo abbandono in aree inaccessibili agli ospiti intermedi e infine, oltre al controllo delle macellazioni clandestine, un'accurata ispezione veterinaria delle carni, con l'eventuale distruzione o congelamento dei capi parassitati, in relazione al grado di infestazione degli stessi.

Bibliografia

Beaver P. C., Jung R. C., Cupp E. W., *Clinical Parasitology*, 1984, 9 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Hoeprich P. D., *Infectious Diseases*, 1983, 3 ed., Harper & Row, Philadelphia, p. 696.
Manson-Bahr P. E. H., Apted F. I. C., *Manson's Tropical Diseases*, 1982, 18 ed., Baillière Tindall, London.
Pawlowsky Z., Schultz M. G., *Adv. Parasit.*, 1972, **10**, 269.
Warren K. S., Mahmoud A. A. F., *Tropical and Geographical Medicine*, 1984, Sez. Cn Cap. 55, McGraw-Hill, New York, p. 471.

GIANFRANCO BORTOLETTI

TENONE, CAPSULA DI: v. ORBITA (X, 1740).

TENONITE: v. ORBITA (X, 1755).

TENOSINOVITI: v. TENDINI E GUAINE TENDINEE.

TENSIOATTIVI

F. *agents de surface.* - I. *surfactants.* - T. *oberflächenaktive Stoffe.* - S. *(sustancias) tensioactivas.*

SOMMARIO

Definizione e caratteristiche

Col termine *tensioattivi* viene indicata una vasta gamma di sostanze, sia naturali che sintetiche, caratterizzate dalla loro capacità di ridurre la tensione superficiale.

Tale caratteristica è dovuta alla loro struttura chimica, nella quale è possibile distinguere una porzione idrofila (polare) e una porzione lipofila (apolare) (fig. 1, *in alto*). Si tratta di molecole *amfifiliche* o *amfipatiche*, che manifestano, cioè, affinità sia per le fasi polari (acquose) che per quelle apolari (oleose) tra loro immiscibili; la loro solubilità risulta in generale limitata in una fase e nell'altra: pertanto, tali molecole tendono a disporsi sulle superfici di separazione tra due fasi adiacenti, con la parte polare e quella apolare orientate verso le fasi per le quali hanno affinità.

A questa loro concentrazione alle interfasi è da attribuire l'effetto sulla tensione superficiale e sui numerosissimi fenomeni da essa dipendenti.

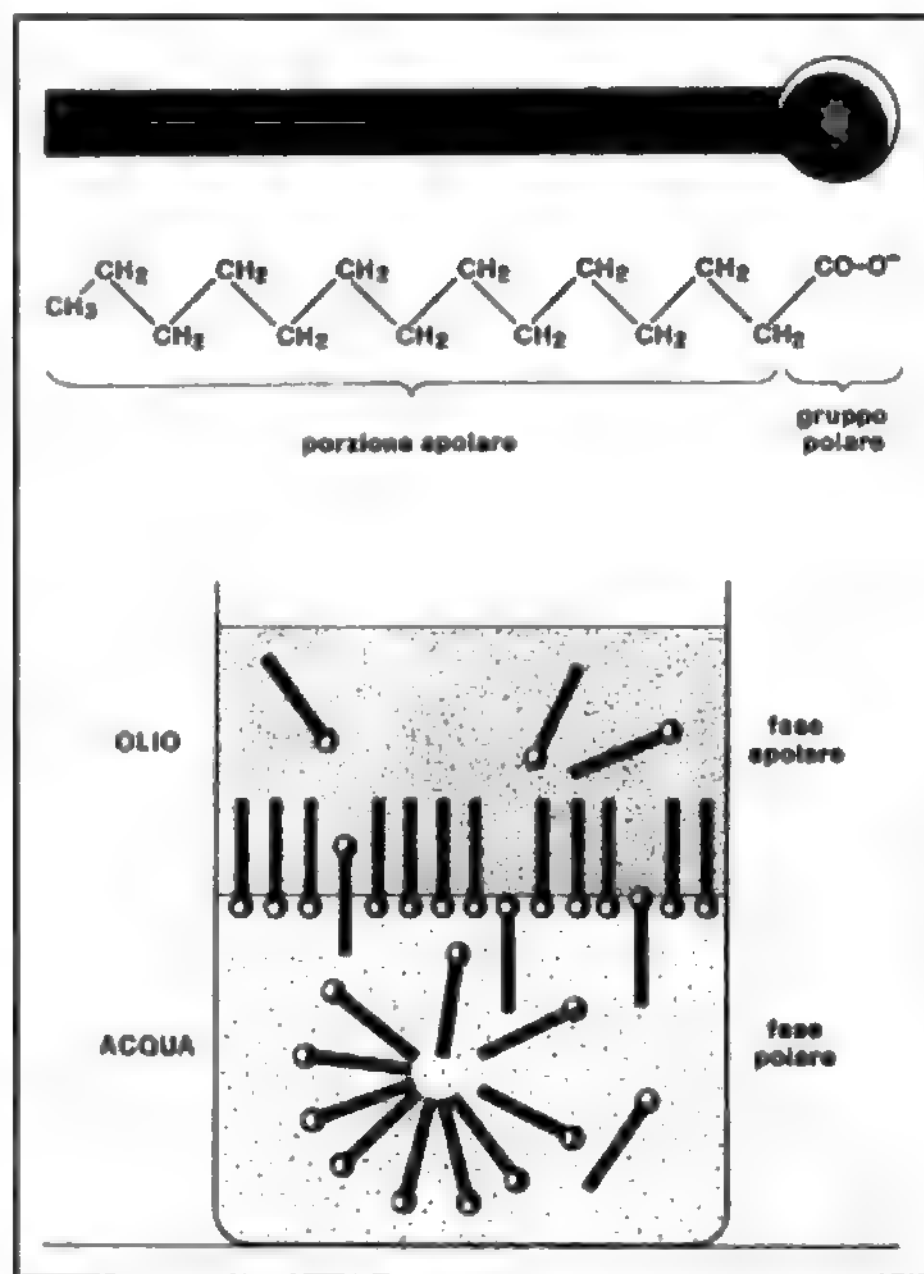



Fig. 1. Assorbimento all'interfase e aggregazione (micelle) di un t.

Digitized by Google

Proprietà e principali impieghi

Per le loro caratteristiche amfifiliche, le molecole dei t., specie in mezzo acquoso, superato un certo valore di concentrazione, definito *concentrazione critica micellare*, si aggregano spontaneamente (fig. 1, *in basso*), minimizzando le interazioni tra la porzione di molecola non affine al mezzo disperdente (porzione idrofobica) e il mezzo stesso (solvente polare). Le molecole associate sono comunemente indicate col nome di *micelle* e hanno dimensioni colloidali (v. COLLOIDALE STATO).

Alla formazione di micelle è da ascrivere l'azione solubilizzante delle soluzioni di t.; molecole altrimenti insolubili in mezzo acquoso, aumentano notevolmente la loro solubilità in presenza di aggregati micellari, inserendosi tra le molecole costituenti o all'interno di esse. L'esatta posizione, nella o sulla micella, della sostanza solubilizzata dipende dalla sua struttura e riflette il tipo di interazione con le molecole del t.

Questa proprietà dei t. rende possibile la dissoluzione in acqua di sostanze normalmente insolubili senza ricorrere all'uso di cosolventi o di solventi organici, e trova applicazione nella preparazione di soluzioni per uso terapeutico, ad es., di farmaci di natura steroidica e di alcune vitamine liposolubili, le quali ultime, in tal modo, possono essere formulate in veicolo acquoso anche insieme a vitamine idrosolubili.

Tra le sostanze amfifiliche, i fosfatidilderivati (fosfolipidi) in particolare, per la tendenza ad associarsi in soluzione acquosa formano spontaneamente strutture polimolecolari a 2 o più strati, dette *liposomi*. Questi sono vescicole di fosfolipidi bilamellari o multilamellari, che si formano operando in particolari condizioni, e richiamano la struttura delle membrane cellulari. Malgrado alcuni problemi non ancora risolti, i liposomi si propongono in campo medico come *carriers* per impieghi particolari nei settori dell'enzimoterapia, della terapia antitumorale, dell'immunologia, etc.

Per la loro azione sulle interfasi, i t. trovano i loro principali impieghi nelle seguenti funzioni.

a) *Emulsionanti*. – Favoriscono la stabilità delle emulsioni: termodinamicamente, riducendo l'energia libera alle interfasi e, meccanicamente, formando ivi una barriera elastica che si oppone alla coalescenza della fase liquida dispersa.

b) *Bagnanti*. – Migliorano la bagnabilità di un solido da parte di un liquido (abbassano l'angolo di contatto), favorendo la sostituzione dell'interfase solido-aria con una solido-liquido.

c) *Schiumogeni*. – Stabilizzano la dispersione di una fase gassosa (aria) in una fase liquida, che assume, affiorando, la forma di bolle in lamine sottili.

d) *Solubilizzanti*. – Hanno la capacità di aggregarsi in micelle, le quali, interagendo reversibilmente con sostanze poco solubili, ne provocano la dissoluzione spontanea, determinando soluzioni isotropiche, termodinamicamente stabili.

e) *Detergenti*. – Per le azioni sopra citate nel loro complesso, che hanno come risultato lo spostamento e l'allontanamento dello «sporco» dalle superfici.

Classificazione, composizione e proprietà specifiche

La molecola di un t. risulta dalla combinazione, mediante legami chimici covalenti, di un gruppo polare (dotato o meno di carica) con una catena paraffinica lunga, che può essere parzialmente sostituita da gruppi olefinici, aliciclici o aromatici. Dalle diverse possibilità di combinazione tra i numerosi gruppi polari, ionici e non ionici, con le strutture apolari egualmente numerose, scaturisce la vasta gamma di sostanze, talora molto diverse tra loro, tutte però con proprietà tensioattive, con le funzioni e gli usi più disparati, che fanno di esse i prodotti chimici tra i più diffusi e utilizzati nelle attività civili e industriali dell'uomo.

I t., in funzione della loro costituzione chimica, possono essere classificati in anionici, cationici, anfoliti e non ionici.

Tensioattivi anionici

Sono quelli che si dissociano in soluzione acquosa e danno un anione a catena lunga responsabile dell'attività superficiale e un catione inattivo. Tra i t. anionici segnaliamo i seguenti.

a) I sali di acidi grassi a catena lunga, con metalli alcalini (sodio, potassio, etc.), alcalinoterrosi (calcio, magnesio, etc.) e basi organiche (trietanolamina, etc.), noti come saponi (v.).

b) I sali di esteri alchilsolforici di formula generale

$$CH_3—(CH_2)_n—O—SO_3^{\ominus} + Me^{\oplus}$$

che sono meno sensibili alla durezza delle acque; tra questi certamente il più noto è il sodio laurilsolfato (n = 11 e Me = Na).

c) I sali di alchil- e alchilarilsolfonati, di formula generale

$$R—SO_3^{\ominus} + Me^{+} \text{ o } R—Ar—SO_3^{\ominus} + Me^{+}$$

Tra questi da segnalare il diottilsolfosuccinato di sodio o meglio sale sodico del diestere ottilico dell'ac. succinico solfonato, uno dei più noti agenti bagnanti, utilizzato anche per la sua azione lassativa, dovuta ai suoi effetti blandamente irritanti e stimolanti la secrezione sulle membrane mucose dell'intestino.

d) I derivati acilati di aminoacidi: tra questi gli acidi biliari e la N-acilsarcosina, nonché gli alchilfosfati e alchilfosfonati sia mono- che dialchilati.

Tensioattivi cationici

Sono quelli che possiedono un gruppo funzionale che si ionizza in soluzione acquosa, dando luogo a ioni organici con carica positiva, nei quali risiede l'attività superficiale. Essi manifestano, in genere, proprietà antibatteriche tali da determinare il loro uso come antisettici, germicidi e fungicidi nelle preparazioni farmaceutiche e cosmetiche. Tale loro attività può essere attribuita al fatto che sono fortemente adsorbiti sulle sostanze proteiche e su altri substrati carichi negativamente, modificandone profondamente le proprietà superficiali. I t. cationici sono incompatibili con gli anionici e pertanto non possono essere utilizzati insieme a essi. Quasi tutti contengono 1 atomo di azoto carico positivamente legato a una catena idrofobica, in genere alifatica; in alcuni casi l'azoto quaternario fa parte di un nucleo eterociclico.

La formula generale è

$$\left[R—\overset{|}{\underset{|}{N}}— \right]^{\oplus} X^{\ominus}$$

Alcuni degli elementi più noti di questa classe di t. sono il cloruro di cetilpiridinio, il cloruro di benzalconio (cloruro di alchil-, benzil-, dimetilammonio) e il cloruro di benzetonio, riportati in diverse farmacopee per il loro uso come conservativi antimicrobici, oltreché come disinfettanti germicidi.

$$\left[C_5H_5N^{\oplus}—(CH_2)_{15}—CH_3 \right]^{\oplus} Cl^{\ominus}$$

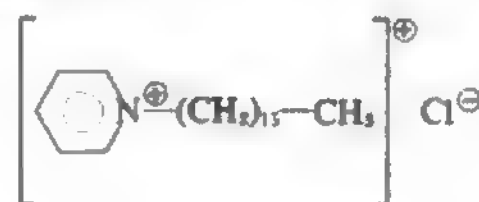
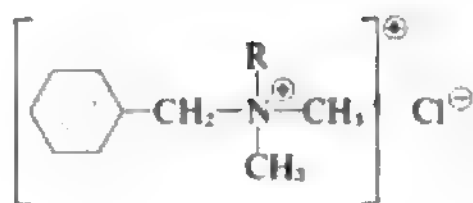
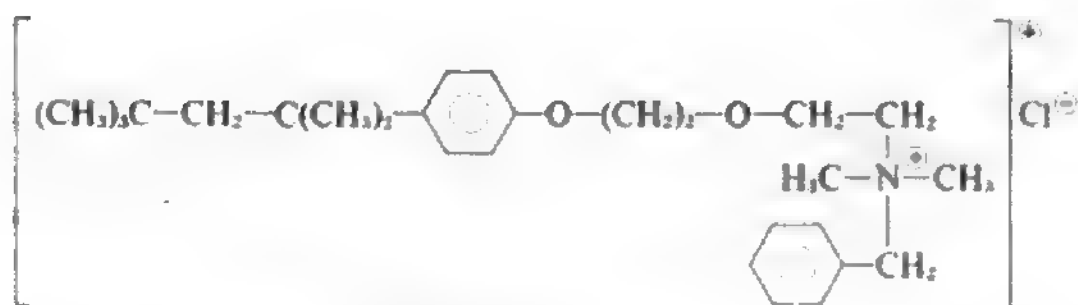
cloruro di cetilpiridinio

Digitized by Google

$$\left[C_6H_5-CH_2-\overset{R}{\underset{CH_3}{\overset{|}{N^{\oplus}}}}-CH_3 \right]^{\oplus} Cl^{\ominus}$$

cloruro di benzalconio

$R = C_8 - C_{18}$

$$\left[(CH_3)_3C-CH_2-C(CH_3)_2-C_6H_4-O-(CH_2)_2-O-CH_2-CH_2-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2-CH_2-C_6H_5 \right]^{\oplus} Cl^{\ominus}$$

cloruro di benzetonio

Tensioattivi anfolitici o anfoteri

Sono caratterizzati dalla presenza contemporanea, nella stessa molecola, di due o più gruppi funzionali che possono ionizzare in soluzione acquosa generando contemporaneamente un anione e un catione, con prevalenza della carica negativa o positiva, secondo le condizioni di pH, con minimo di solubilità in corrispondenza del punto isoelettrico. Trovano largo impiego nelle preparazioni cosmetiche alcuni derivati betainici e imidazolinici; appartengono a questo tipo alcuni fosfatidilderivati (lecitine e lisolecitine).

Tensioattivi non ionici

Non generano ioni in soluzione acquosa e la molecola nel suo intero è responsabile dell'attività superficiale. L'affinità per l'acqua è determinata dalla presenza di un gruppo organico, in genere più voluminoso delle funzioni ionizzabili già viste, la cui polarità deriva dalla presenza di più funzioni ossidriliche e/o eteree.

Anche in questa categoria si possono grossolanamente distinguere diversi gruppi chimici.

a) Esteri di acidi grassi con glicol, glicerina e altri polioli, come, ad es., il glicerilmonostearato, utilizzato, tra l'altro, nella panificazione per la sua azione antiraffermo sulle amilopectine delle quali ritarda la cristallizzazione limitando anche l'eliminazione dell'umidità residua. Rientrano in questo gruppo gli esteri del sorbitano (v. SORBITOLO) e quelli di alcuni zuccheri.

b) Esteri di acidi grassi con sorbitano, quest'ultimo legato ancora con una o più catene di poliossietilenglicol (polisorbati).

c) Esteri di poliossietilenglicol con acidi grassi.

d) Esteri di alcol a catena lunga e di alchilfenoli con poliossietilenglicol. Tra questi ultimi il nonilfenilpoliossietilenglicol (nonoxinolo) manifesta azione spermicida ed è stato utilizzato con successo limitato in alcune preparazioni anticoncezionali.

e) Copolimeri a blocchi di etilenglicol e propilenglicol che manifestano azione superficiale pur essendo privi della lunga catena idrofobica paraffinica.

Numerose altre sostanze, sia naturali che sintetiche, possiedono attività superficiale più o meno marcata, per il loro carattere anfifilico e non trovano facile collocazione nel comune schema di classificazione esposto.

Equilibrio idrofilo-lipofilo

Un sistema pratico di classificare i t. è quello elaborato da Griffin nel 1949, e indicato come valore di HLB (*Hydrophile-Lipophile Balance*).

Il sistema HLB è un sistema arbitrario che esprime per ogni t. il rapporto tra l'entità della porzione idrofila e quella della parte lipofila della molecola. Originalmente ideato per i composti non ionici, la sua applicazione è stata poi estesa a tutti i t. Il valore di HLB esprimeva originariamente la percentuale in peso di porzione idrofila divisa per 5, per limitare la scala dei valori, che pertanto variava da 0 a 20 per composti essenzialmente idrofili.

Il valore di HLB può essere messo sperimentalmente in relazione con le proprietà del t., quali: solubilità, punto di intorbidamento, azione superficiale, costante dielettrica, etc., e permette di progettare per ogni t. l'utilizzazione più opportuna, in modo da ottenere un effetto ottimale. Nella fig. 2 sono riportate una scala di valori di HLB e la destinazione ottimale dei t. classificati secondo questo sistema.

Tossicità

La tossicità dei t. non è di particolare rilievo rispetto ad altri composti chimici; può comunque essere messa in relazione o con le caratteristiche azioni generali di queste sostanze o con la loro particolare struttura chimica.

Dal punto di vista generale, i t. possono interagire con le membrane biologiche e con i singoli componenti di tali membrane, provocandone la rottura o la fusione. Possono inoltre interagire con sistemi enzimatici o solubilizzare sostanze tossiche e/o favorirne l'assorbimento. Inoltre sono riportati effetti legati a particolari t. o a particolari sistemi substrato t.

I t. anionici, specie i saponi alcalini, hanno azione irritante sulle mucose e sulla pelle e in particolari individui possono provocare reazioni allergiche anche severe; in generale manifestano scarsa tossicità. Per quanto riguarda certi prodotti per uso domestico, la DL_{50} (tossicità acuta) in animali va da 1 a 5 g/kg di peso corporeo e la quantità che un bambino può ingerire senza pericoli rile-

idrofilia
lipofilia
18
15
12
9
6
3
0
solubilizzante
detergente
emulsionante O/A
bagnante
emulsionante A/O
antischiuma

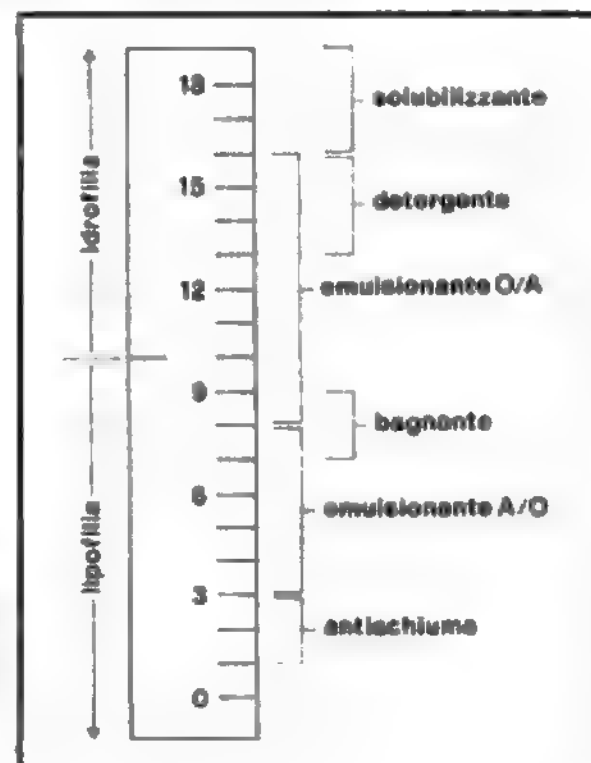



Fig. 2. Scala in valori HLB, e classificazione delle funzioni di un t. O) Olio; A) acqua.

Digitized by Google

vanti è stata stimata da 0,1 a 1 g/kg di peso corporeo. L'ingestione di t. anionici può produrre comunque disturbi gastrointestinali e il contatto locale determinare irritazione. Nel caso di ingestione accidentale, il trattamento prevede la diluizione per assunzione di acqua o latte e largo impiego di demulcenti; se non si ha vomito spontaneo, può essere necessario il ricorso a un emetico o a una lavanda gastrica.

L'irritazione locale della pelle o degli occhi può essere trattata con lavaggi acquosi.

I t. cationici, composti ammonici quaternari o sali di piridinio, se ingeriti, provocano nausea e vomito: la dose letale è stata stimata da 1 a 3 g. Essi possono manifestare proprietà depolarizzanti miorilassanti, con sintomi tossici, quali dispnea e cianosi per la paralisi dei muscoli respiratori, che possono condurre all'asfissia. Sulla pelle, generalmente, non provocano irritazione, ma alcuni soggetti, esposti ripetutamente, sviluppano ipersensibilità che si manifesta con eccessiva secchezza della pelle.

I t. non ionici sono i meno tossici di tutti: la loro DL_{50} acuta negli animali va da 2 a 10 g e più per chilogrammo di peso corporeo; la loro ingestione provoca gli stessi sintomi già visti per gli anionici, sintomi che vanno trattati nello stesso modo. Essi possono aumentare l'assorbimento di sostanze liposolubili e di oli minerali; i polisorbati sono anche utilizzati in medicina per migliorare l'assorbimento dei grassi della dieta in condizioni di steatorrea, nel caso, ad es., del morbo celiaco e della sprue.

Bibliografia

A.F.E.P.G., *Galenica*, V/1, 1983, Technique et Documentation Lavoisier, Paris.
Atwood D., Florence A. T., *Surfactant Systems*, 1983, Chapman & Hall, London.
Griffith W. C., *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1949, 1, 311.
Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 1977, 27 ed., The Pharmaceutical Press, London.
Schick M. J., Fowkes F. M. eds., *Surfactant Science Series*, voll. 1, 3, 4, 1967, Arnold & Dekker, New York.

FULVIO RICCIERI

TENSIONE SUPERFICIALE

F. *tension superficielle.* - I. *surface tension.* - T. *Oberflächenspannung.* - S. *tensión superficial.*

La tensione superficiale è la proprietà più caratteristica che si riscontra all'interfaccia liquido-gas; essa fa sì che i liquidi si comportino come se fossero racchiusi da una membrana elastica che, agendo globalmente sulla superficie, ne varia forma e curvatura in modo da renderne minima l'area a parità di volume. Ciò è spiegabile in termini di forze di attrazione intermolecolari.

Ogni molecola di un liquido è sottoposta a forze di attrazione, dette *forze di coesione*, da parte di tutte le molecole che si trovano all'interno di una sfera ideale di raggio uguale al raggio di azione R, dell'ordine di 10^{-6} cm. È proprio l'esistenza di questa sfera di azione a conferire proprietà particolari alla superficie libera di un liquido. Infatti, se una molecola è contenuta con tutta la sua sfera d'azione all'interno del liquido, come mostrato in fig. 1a, la risultante delle forze di coesione sarà in media nulla, poiché si avrà una distribuzione uniforme di molecole all'interno della sfera e, quindi, la molecola sarà libera di muoversi in seno al liquido. Una situazione analoga si ha anche quando la molecola ha abbandonato la superficie del liquido, ossia quando la sua distanza r dal pelo libero è uguale o maggiore di R, come mostrato in fig. 1e. Esaminiamo, invece, la situazione in cui la molecola si trova a una distanza r minore di R; per fissare le idee, come mostrato in fig. 1, consideriamo due superfici ideali XY e X'Y', la prima all'interno del liquido, la seconda all'esterno, ma entrambe a distanza R dalla superficie libera AB. Nel caso in cui la molecola si trovi all'interno del liquido, a una distanza r minore di R, come in fig. 1b, la risultante F delle forze di coesione è diversa da zero, diretta verso l'interno e perpendicolare alla superficie del liquido. Tale risultante cresce man mano che la molecola si avvicina alla superficie del liquido e presenta un massimo quando il centro della molecola giace sulla superficie libera, come mostrato in fig. 1c. Infine, quando la molecola inizia ad allontanarsi dalla superficie verso l'esterno, la forza F incomincia a diminuire per diventare nulla, come già detto, quando la distanza dalla superficie AB uguaglia o supera il raggio d'azione R. In tali condizioni la molecola può infatti muoversi liberamente all'esterno del liquido.

In conclusione, quindi, su tutte le molecole che si trovano all'interno di uno strato di spessore 2R simmetricamente collocato rispetto alla superficie libera del liquido si esplica una forza di attrazione rivolta verso l'interno. L'esistenza di questa forza di superficie, diretta manifestazione delle interazioni molecolari, può essere macroscopicamente definita mediante una grandezza misurabile che prende, appunto, il nome di t. s.

Per giungere alla definizione di questa grandezza si osservi che è abbastanza semplice preparare delle lamine liquide molto sottili, contrattili come lamine elastiche. Per es., con una sagoma a U del tipo presentato in fig. 2 si può ottenere una lamina liquida tra la U stessa e la sbarretta mobile di lunghezza l. Le proprietà elastiche della lamina tendono a spostare la sbarretta verso la base della U; per mantenere la sbarretta in equilibrio è necessario applicare una forza F misurabile mediante una bilancia. Tenendo conto del fatto che la lamina ha due facce, si definisce t. s. del liquido in esame la quantità:

$$\tau = F/2l \qquad [1]$$

che fisicamente rappresenta una forza per unità di lun-

Fig. 1. Effetto delle forze di coesione su una molecola che si trova in prossimità della superficie libera di un liquido.

Digitized by Google

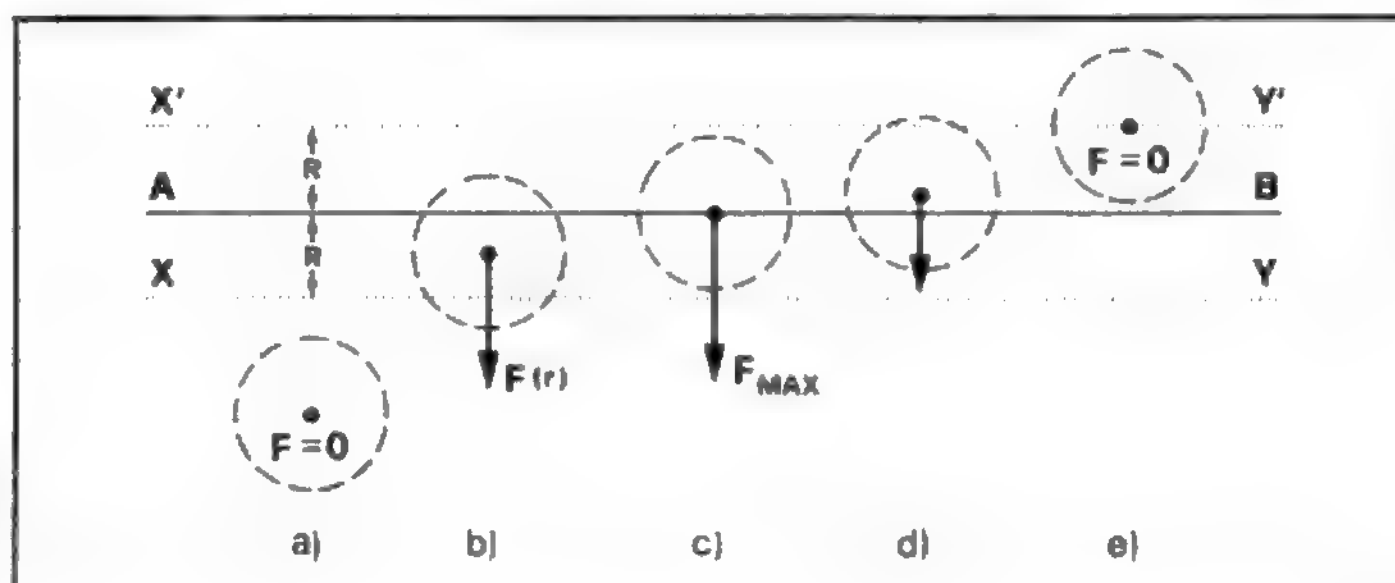
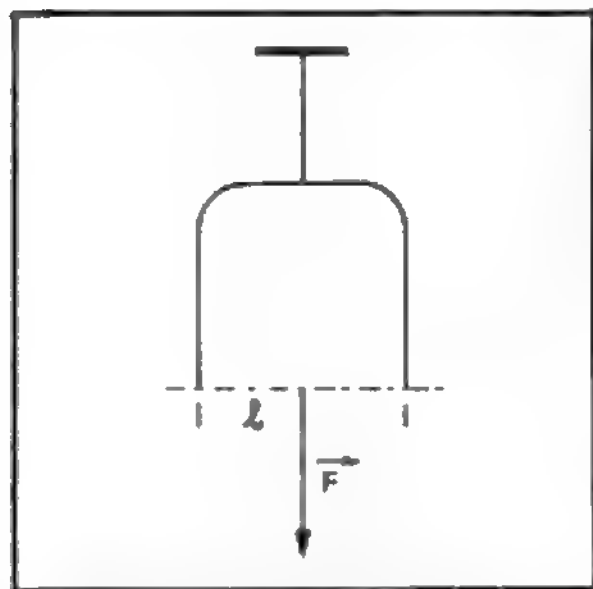



Fig. 2. Una lamina liquida delimitata da due sbarrette metalliche tende a contrarsi per effetto della t. s.

ghezza. La t. s., quindi, è un comodo parametro che fornisce informazioni sull'entità delle forze di coesione.

Si può definire la t. s. anche analizzandola da un differente punto di vista. L'esperienza indicata in fig. 2 mostra che la lamina è in grado di compiere lavoro spostando la sbarretta di lunghezza l e facendo, in corrispondenza, diminuire l'estensione della superficie. Viceversa, per estendere la superficie della lamina è necessario compiere un lavoro contro la t. s. τ. Il lavoro fatto dalla forza F per uno spostamento h è dato dalla relazione:

$$L = Fh = 2l\tau h = 2\tau\Delta A \qquad [2]$$

dove ΔA indica la variazione subita dall'area della lamina. Dall'equazione 2 segue che:

$$\tau = L/2\Delta A \qquad [3]$$

Poiché 2ΔA rappresenta proprio l'aumento di area delle due facce della lamina, si giunge alla conclusione che la t. s. τ rappresenta il lavoro necessario per estendere di una quantità unitaria l'area della superficie libera del liquido.

L'unità di misura della t. s. è, nel Sistema Internazionale (SI), il newton/metro (N/m) o il joule al metro quadrato (J/m^2).

L'acqua è caratterizzata, a 20 °C, da una t. s. di 72,75 mJ/m^2; i liquidi organici, come il benzene o gli alcoli, presentano t. s. inferiori, al contrario del mercurio, che, invece, ha valori più elevati di quello dell'acqua. Un aumento di temperatura provoca la diminuzione della forza di attrazione intermolecolare risultante e, di conseguenza, anche quella della t. s. La t. s. dipende anche dalla natura del gas sovrastante, dalla presenza di tracce d'impurità sulla superficie del liquido e, nel caso di soluzioni, dalla natura del soluto. Vi sono sostanze, dette capillaroinattive, che non modificano la t. s. del solvente, o l'aumentano solo leggermente, e altre (sostanze tensioattive) che la influenzano molto, abbassandola fortemente (v. TENSIOATTIVI). Vi sono anche relazioni che cercano di correlare la t. s. ad alcune proprietà fisiche del liquido, come il suo peso molecolare, la massa volumica o il volume specifico. Tra queste relazioni ricordiamo quella empirica dedotta da Sudgen, la quale afferma che

$$\frac{M}{\varrho}\sqrt[4]{\tau}$$

è una costante, essendo M il peso molecolare e ϱ la massa volumica. Questa costante, detta *paracoro*, può considerarsi un volume molare corretto per le forze di attrazione intermolecolari.

Le molecole di un liquido che si trovano, in superficie, nelle vicinanze delle pareti del recipiente che le contiene sono sottoposte, non solo all'azione delle forze di coesione, ma anche a quella delle forze di adesione esercitate dalle molecole della parete del recipiente stesso. L'esistenza della forza di adesione tende a far variare il livello raggiunto da un liquido contenuto nei tubi capillari. Questo fenomeno, direttamente osservabile introducendo un capillare in un recipiente contenente un liquido, genera un dislivello tra la superficie del liquido nel capillare e quella nel recipiente, in apparente netto contrasto con il comportamento dei liquidi contenuti in vasi comunicanti. Il valore del dislivello può essere valutato mediante la legge di Jurin, che fornisce risultati in ottimo accordo con l'esperienza. La legge di Jurin asserisce che l'innalzamento h in un capillare è direttamente proporzionale alla t. s. del liquido ed è inversamente proporzionale al prodotto rϱ, dove r è il raggio del capillare e ϱ la massa volumica del liquido.

Bibliografia

Ageno M., *Elementi di fisica*, 1977, Boringhieri, Torino.
Defay R., Prigogine I., *Surface Tension and Absorption*, 1966, Longmans, Bristol.
Halliday D., Resnik R., *Fondamenti di fisica*, 1984, C.E.A., Milano.
Ladu M., *Lezioni di fisica ad indirizzo medico e biologico*, 1984, Monduzzi, Bologna.
Perucca E., *Fisica generale e sperimentale*, 1973, UTET, Torino.
Rosen M. J., Goldsmith H. A., *Systematic Analysis of Surface-Active Agents*, 1972, Wiley-Interscience, New York.

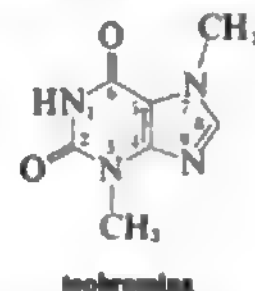
MARTINO GRANDOLFO

TEOBROMINA

F. *théobromine.* - I. *theobromine.* - T. *Theobromin.* - S. *teobromina.*

Struttura e principali proprietà fisiche e chimiche

La teobromina, 3,7-diidro-3,7-dimetil-1H-purina-2-6-dione o 3,7 dimetilxantina ($C_7H_8N_4O_2$) ha p. m. di 180,17, p. f. 357 °C, sublima (senza prima fondere) a 290-295 °C.

teobromina

Rappresenta il principale alcaloide del *Theobroma cacao*, in cui si ritrova nella concentrazione di 1,5-3% (in assai minor quantità è nella noce di cola e nel tè, e comunque nelle droghe che contengono caffeina). Si estrae dall'involucro dei semi di cacao in cui è nella concentrazione di 0,7-1,2%. Si presenta come cristalli bianchi microscopici, inodori, amari, pochissimo solubili in acqua fredda (0,05%), di più nell'acqua bollente (~ 0,6%), scarsamente nell'alcol. È facilmente solubile negli alcali e negli acidi diluiti, quasi insolubile in benzolo, etere, cloroformio (1:6000), tetracloruro di carbonio.

Ha proprietà anfifile, debolmente acide, combinandosi con le basi per formare sali moderatamente stabili a seguito di sostituzione di un atomo di H, e più debolmente basiche, formando, con acidi, sali che si decompongono in soluzione acquosa. Sali doppi (di: calcio t. e calcio salicilato [t. calcio salicilato], t. sodica e sodio salicilato [t. sodio salicilato, o *diuretina*, ~ 46% di t.], t. sodica e sodio acetato [t. sodio acetato, o *agurina*, ~ 60% t., pKa acido 8,6, basico < 1]) hanno avuto in passato applicazione terapeutica (la *diuretina* fu introdotta in terapia nel 1890).

Digitized by Google

I sali hanno un gran numero di incompatibilità e vanno tenuti in recipienti ben chiusi.

Azione farmacologica

La t. svolge azioni qualitativamente simili a quelle della teofillina (v.), rilascianti sulla *muscolatura liscia* (bronchiale, vascolare, enterica e dell'uretere) e stimolanti sulla *muscolatura cardiaca*, sul *S.N.C.*, sulla *diuresi* e su secrezioni (gastriche, di catecolamine, etc.). Per quanto riguarda i vasi, fu reclamizzata un'attività coronarodilatatrice che, se pure evidente *in vitro*, non è in pratica sfruttabile, tenuto conto che la t. aumenta (sia pure lievemente) la forza di contrazione cardiaca e il consumo di O_2 del miocardio.

In tutte le sue attività, la t. è, per intensità, nettamente inferiore alla teofillina; l'azione diuretica, ancorché sempre nettamente inferiore a quella della teofillina, è ritenuta più prolungata; gli effetti stimolanti sul S.N.C. sono assai blandi.

La t. è eliminata demetilata come 3- o 7-metilxantina.

Indicazioni

Sono state, in terapia umana e veterinaria, quelle della teofillina (v.) (asma bronchiale, potenziamento di altri diuretici in condizioni di buona funzionalità renale), e in esse veniva utilizzata *per os* come tale (alla dose di 300-600 mg, 1-3 volte al giorno) o sotto forma dei sali sopra ricordati alle dosi giornaliere indicate: t. calcio salicilato 0,5-1 g; t. sodio salicilato 0,6-1,2 g; t. sodio acetato 0,25-1 fino a 3 g.

Per i bambini la dose utilizzata era di 0,10 g per anno.

Usi

Praticamente nessuno, essendo stata completamente sostituita dalla ben più attiva teofillina (v.). Può interferire con alcuni metodi di rilevazione delle concentrazioni ematiche di questa.

Tossicità

La tossicità è simile a quella della teofillina, ma meno marcata. Essa riguarda soprattutto l'apparato gastroenterico (nausea, dolore epigastrico, vomito, pirosi, diarrea) e solo remotamente quello cardiovascolare (palpitazioni, aritmie, vertigini).

Eccezionali, nei bambini, fenomeni di tossicità a carico del S.N.C. È assolutamente controindicata nei gastropazienti.

Bibliografia

Di Palma I. R., *Trattato di farmacologia medica di Drill*, 1977, Piccin, Padova, p. 526.
Drouillard D. D. *et al.*, *Clin. Pharmacol.*, 1978, **23**, 296.
Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 1982, 28 ed., The Pharmaceutical Press, London, p. 348.
Resman B. H. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1977, **91**, 477.

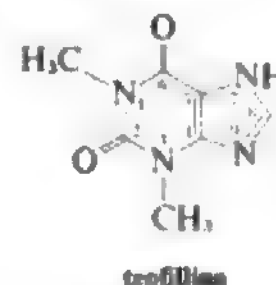
PAOLO PREZIOSI

TEOFILLINA

F. *théophylline*. - I. *theophylline*. - T. *Theophyllin*. - S. *teofilina*.

SOMMARIO

Struttura e principali proprietà fisiche e chimiche

La teofillina è 3,7-diidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-dione o 1,3-dimetilxantina ($C_7H_8N_4O_2$).

teofillina

La teofillina ha p. m. di 180,17, p. f. 270-274 °C. È disponibile anche come monoidrato ($C_7H_8O_2N_4 \cdot H_2O$) con p. m. di 198,2 utilizzato nei teofillinici ritardo (v. sotto). Trattasi di un isomero della teobromina (1,7-dimetilxantina). È presente in piccole quantità nelle foglie di tè (una tazza di questo ne contiene circa 1 mg rispetto a 50 mg di caffeina). Si presenta sotto forma di cristalli aghiformi e incolori amari; 1 g si scioglie in 120 ml di H_2O, 80 di alcol a 95°, 110 di cloroformio. È solubile maggiormente in H_2O calda, largamente solubile in soluzioni alcaline o acide diluite. È poco solubile in etere.

Una soluzione satura in acqua è debolmente acida. Ha proprietà anfifile, formando sali con acidi e derivati idrosolubili con metalli alcalini e amine.

Sali doppi [di teofillina sodica e sodio acetato (teofillina-sodio acetato), teofillina-calcio e calcio salicilato (teofillina-calcio salicilato)], largamente idrosolubili, sono inclusi in varie Farmacopee.

La bassa idrosolubilità della teofillina può essere altresì aumentata per formazione di complessi con composti quali l'etilendiamina, il più noto (aminofillina: 78-84% di teofillina anidra; 13-14% di etilendiamina, quantità variabili di H_2O), la monoetanolamina (teofillina-olamina o teofillin-7α-monoetanolamina), la glicina (glicinato di teofillina sodica, teofillina sodioglicinato o aminoacetato), la colina (teofillinato di colina od oxtrifillina).

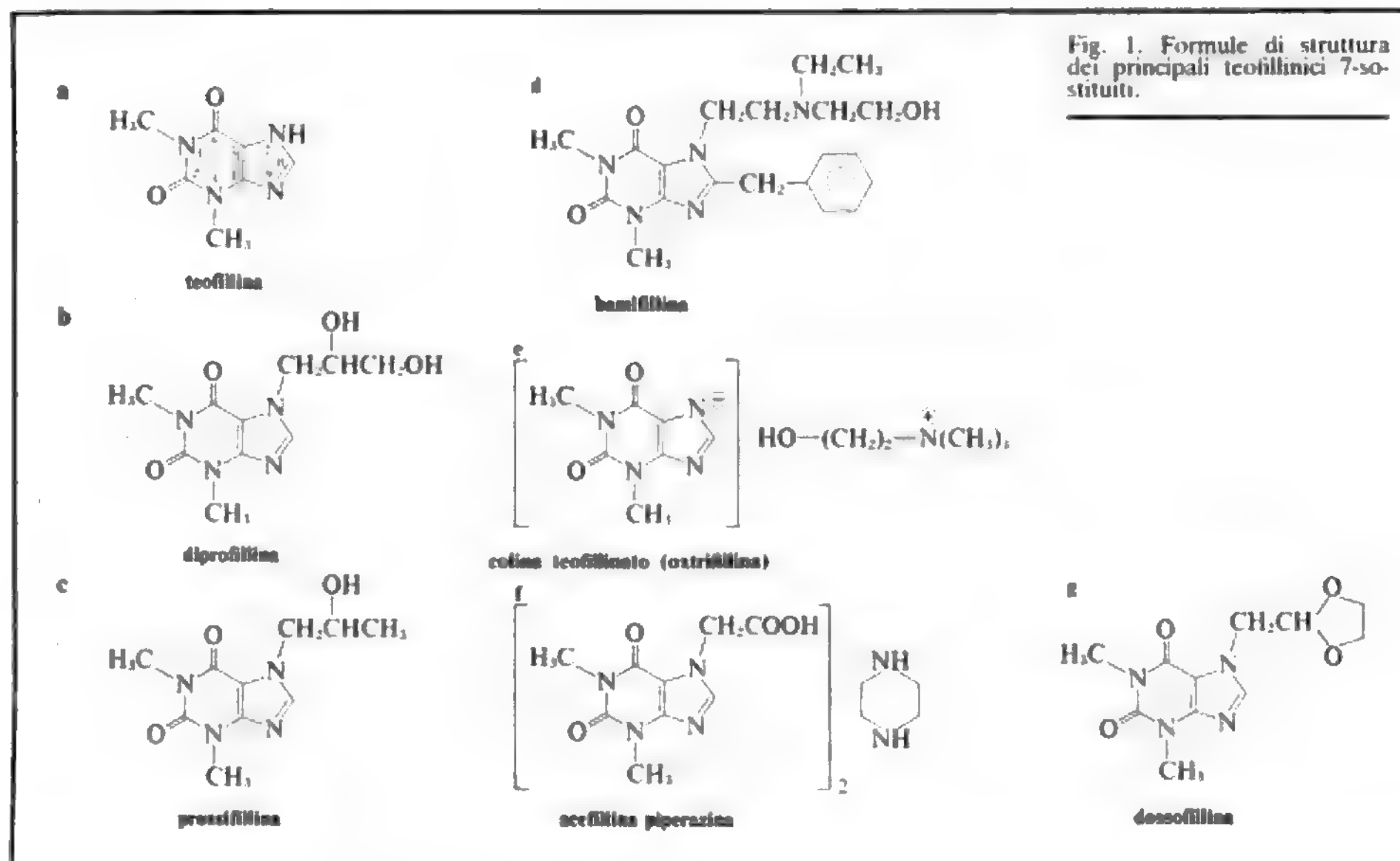
Questi complessi si dissociano dando teofillina e non vanno confusi con derivati caratterizzati da manipolazioni molecolari, ad es. in posizione 7, quali: l'ac. 7-teofillinacetico, in cui l'atomo di H legato all'azoto in 7 è sostituito con un radicale acetico; i complessi di questo con la colina (colina teofillinacetato) o la piperazina (acefillina piperazina, acepifillina); la 7-(2-idrossietil)-teofillina (etofillina); la 7-(2-idrossipropil)-teofillina (prossifillina); la 7-(2,3-diidrossipropil)-teofillina (diprofillina o difillina); il 2-(7-teofillinmetil)-1,3-diossolano (dossofillina); la 7-[2-*N*-etil-*N*-2-idrossietilamino)etil]-teofillina (bamossifillina, bamifillina) (fig. 1). Nella etofillina l'H in 7 è sostituito con CH_2CH_2OH. Nella pentossifillina il metile in 1 è sostituito con $CH_3CO(CH_2)_4$— e in 7 l'H con —CH_3.

I sali e i complessi di teofillina hanno attività farmacologiche qualitativamente e quantitativamente riconducibili al loro contenuto in teofillina. I derivati che recano sostituenti in posizione 7 non liberano teofillina nell'organismo, ma agiscono tal quali, anche se con un profilo teofillinico. Sono di regola meno irritanti, ma meno attivi della teofillina o dei suoi sali e complessi. Lo stesso può dirsi per derivati che portino un sostituente in posizione 1 come la 1-(5-ossietil)3,7-dimetilxantina (pentossifillina od oxpentifillina) o presentino modifiche in posizione 9.

Le sostituzioni possono aver effetto sulle principali azioni e sui meccanismi d'azione della teofillina.

Digitized by Google

a teofillina; b diprofillina; c proxifillina; d bamifillina; e colina teofillinato (oxtrifillina); f acefillina piperazina; g dossofillina

Fig. 1. Formule di struttura dei principali teofillinici 7-sostituiti.

Azioni farmacologiche

La teofillina esprime i suoi effetti farmacologici a carico della muscolatura liscia bronchiale, vasale, enterica, delle vie urinarie (rilasciamento meno intenso, nell'ordine); della muscolatura cardiaca (stimolazione); del S.N.C. (stimolazione); dei reni (incremento della diuresi); dei processi esocrini ed endocrini (stimolazione); dei mastociti (inibizione del rilascio di mediatori della flogosi allergica).

L'azione sull'apparato cardiovascolare è complessa, verificandosi una modesta riduzione della resistenza vascolare periferica (fatta eccezione per i vasi cerebromeningei in cui vi è un aumento di tali resistenze), cardiostimolazione, aumento della gittata, riduzione del precarico, aumento della perfusione viscerale. La pressione arteriosa polmonare è aumentata. Questi effetti si hanno, specie nel cardioinsufficiente, per emoconcentrazioni di teofillina nell'ambito di quelle considerate terapeutiche (10-20 μg/ml). La cardiostimolazione, modesta per le concentrazioni dette, si accentua per concentrazioni superiori, e viene ad associarsi ad aritmie, rappresentate principalmente da contrazioni ventricolari premature. Inoltre vi è un aumento del consumo di O_2 miocardico, che non è compensato dall'incremento del flusso coronarico causato dalla teofillina stessa e forse mediato da un antagonismo a livello di recettori adenosinici. Pertanto, malgrado la riduzione del precarico e l'aumento della diuresi, la teofillina non è ritenuta un farmaco utile nell'insufficienza coronarica e nell'insufficienza cardiaca congestizia, ma potrebbe esserlo nell'insufficienza cardiaca di tipo sinistro, in cui, peraltro esistono remore al suo impiego per la ridotta capacità di eliminazione che si ha in questa condizione (v. sotto: *farmacocinetica*).

A carico del S.N.C. si notano segni di stimolazione simili a quelli indotti dalla caffeina, ma più deboli. Essi consistono in ansietà, nervosismo, insonnia, tremori, iperestesie e, per dosi più elevate (cioè in grado di causare emoconcentrazioni di circa 40 μg/ml, ma talora solo del 50% superiori a quelle della «finestra terapeutica»), convulsioni focali e generalizzate. Si riscontra una stimolazione dei centri respiratori bulbari simile a quella indotta dalla caffeina, ma, a differenza di questa, rilevabile per dosi che risultano meno stimolanti per il resto del S.N.C. Nausea e vomito per somministrazione e. v., ma anche orale, di teofillina sono correlati alla stimolazione del centro bulbare del vomito.

Se, ponderalmente, l'attività broncodilatatrice della teofillina è nettamente meno spiccata di quella dei β_2-agonisti (ad es., per prove *in vitro* 400 mg di teofillina equivalgono a 5 mg di terbutalina), purtuttavia la teofillina è uno dei broncodilatatori più attivi. Ai fini dell'attività antiasmatica, è discussa l'importanza dell'aumento che, a differenza dei β_2-stimolanti, la teofillina induce sulle prestazioni meccaniche del diaframma.

La teofillina riduce il riassorbimento dei soluti e in particolare di Na^+ e di Cl^- nel nefrone prossimale e nel segmento diluente anche per dosi che non modificano sostanzialmente il flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare. Questi aumentano per azione della teofillina solo in condizioni di insufficienza cardiaca. Per dosi di 250-500 mg, la teofillina risulta esplicare effetti additivi con altri più potenti diuretici sulla eliminazione di Na^+, Cl^-, mentre l'escrezione di K^+ non è gran che influenzata.

La teofillina stimola la contrattilità della muscolatura scheletrica in maniera nettamente più modesta della caffeina. Essa, inoltre, aumenta i processi secretori di ghiandole e cellule ad attività sia esocrina che endocrina: stimola, come la caffeina, la secrezione gastrica acida, aumenta il rilascio di catecolamine, dopamina-β-ossidrilasi, renina, gastrina, paratormone e, per concentrazioni elevate, di insulina. L'aumento, che essa induce, del

Digitized by Google

metabolismo degli acidi grassi liberi e del metabolismo basale, potrebbe esser legato ad effetti eccitosecretori endocrini.

Meccanismo d'azione

Le azioni della teofillina sono state negli anni passati collegate a inibizione della fosfodiesterasi con aumento di AMP ciclico (cAMP), più di recente ad antagonismo degli effetti dell'adenosina per diretta interferenza recettoriale. In realtà, stimolanti delle fosfodiesterasi, quali lo imidazolo, antagonizzano i caratteristici effetti della teofillina sia sull'enzima, sia su quelli che sono ritenuti i correlati funzionali dell'inibizione dell'enzima (ad es. cardiostimolazione, broncodilatazione, etc.). Tuttavia l'azione cardiostimolante della teofillina si differenzia da quella di altri agenti il cui effetto inotropo positivo è mediato da un aumento del contenuto cellulare di cAMP, per la velocità relativamente bassa con cui viene raggiunta la tensione massima della fibra miocardica, e per la trasformazione dell'effetto in inotropo negativo in eccesso di Ca^{2+} extracellulare.

Le concentrazioni ematiche massime terapeutiche raggiungibili di teofillina (50 μM) sembrano più nell'ambito di quelle capaci di effetti antagonistici a livello di recettori adenosinici che di quelle efficaci nell'inibire la fosfodiesterasi. Tuttavia, anche l'antagonismo a livello dei recettori adenosinici non sembra spiegare tutti gli effetti della teofillina e analoghi.

Vi sono, ad es., derivati xantinici (ad es., emprofillina: 3-propilxantina) senza o con scarsi effetti sui recettori adenosinici, che si comportano come broncodilatatori, pur essendo privi di effetti diuretici e stimolanti del S.N.C. (a questo livello la teofillina è 5 volte più efficace sui recettori adenosinici). È stata anche supposta una azione stimolante diretta della teofillina sui recettori β_2. A favore di una pluralità di meccanismi di azione è il fatto che la teofillina può prevenire le reazioni immunologiche di ipersensibilità a dosi di gran lunga inferiori a quelle necessarie per ottenere un effetto broncodilatatore.

Metodi di dosaggio nei liquidi biologici

Un metodo di dosaggio spettrofotofluorometrico all'U.V. elaborato nel 1949 si dimostrò poco specifico. Dopo molti anni, la cromatografia gas-liquido permise (1975) un metodo di dosaggio con procedimento lungo e complesso. La cromatografia liquida (HPLC) risultò invece molto utile (1975-1977), ma nell'uso corrente è stata largamente sostituita da successivi metodi basati sull'inibizione anticorpale, un metodo radioimmunologico e una tecnica immunoenzimatica (EMIT). Il dosaggio in via immunoenzimatica si è assai diffuso per praticità e accuratezza, presentando coefficienti di variazione nell'ambito del 10-15%, corrispondenti a quelli del metodo mediante HPLC, e un coefficiente di correlazione circa i risultati con questo di 0,95-0,98. Determinazioni in duplicato sono essenziali. L'uso della saliva come sostituto del plasma ai fini di valutare i livelli ematici di teofillina non può essere accettato.

Farmacocinetica

La teofillina è assorbita per via orale, rettale e parenterale. Per via orale, la biodisponibilità è di oltre il 90%. Per via rettale l'assorbimento è più lento ed erratico (le emoconcentrazioni sono circa la metà di quelle ottenute per via orale). Le massime concentrazioni dopo somministrazione per via orale si hanno dopo circa 1 h, ma la presenza di cibo nello stomaco può ritardarle. L'aminofillina si assorbe meglio per via orale e rettale: per quest'ultima via, meglio per clisteri da ritenere che per suppositori. La teofillina assorbita si lega per il 56 ± 4% alle proteine plasmatiche, in rapporto inverso con le concentrazioni plasmatiche, e si distribuisce uniformemente in tutti i compartimenti. Supera il filtro placentare; inoltre, passa nel latte. Il volume di distribuzione (Vd) è di 0,50 ± 0,16 l/kg: diminuisce negli obesi, aumenta nei prematuri e nei cirrotici.

L'emivita è di 9,2 ± 2,1 h (2-11,6) negli adulti e di circa 3,5 h nei bambini (1,5-9,5). Essa è prolungata in varie condizioni in rapporto a una riduzione dell'escrezione renale, che nell'adulto è di 0,65 ± 20 ml min^{-1} kg^{-1}, ad es. nei neonati in specie se prematuri. Prolungamento dell'emivita è riscontrabile, inoltre, nei soggetti anziani, obesi, con epatite acuta, cirrosi, infezioni virali delle vie aeree, polmoniti, insufficienza cardiaca, cuore polmonare e per assunzioni di antibiotici macrolidici (eritromicina), cimetidina, vaccino antinfluenzale. L'eliminazione risulta accelerata dal fumo di sigarette e da agenti capaci di dare una forte induzione a livello del sistema microsomale epatico (v. sotto: *interazioni farmacologiche*).

I principali metaboliti della teofillina, ritrovabili nelle urine, sono l'ac. 1,3-dimetilurico e l'ac. 1-metilurico, la metilxantina e la 3-metilxantina (quest'ultima può contribuire per il 50% agli effetti del farmaco). La teofillina per il 10% si elimina immodificata e, specie nei prematuri, può trasformarsi per il 20-35% in caffeina che, a sua volta, può ostacolare il metabolismo della teofillina per competizione in vari processi metabolici. Nelle vie metaboliche della teofillina sono inclusi diversi sistemi facenti capo al citocromo P450; anche la xantinossidasi vi partecipa (l'inibitore dell'enzima allopurinolo porta a un qualche accumulo del metabolita l-metilxantina e incrementa le concentrazioni ematiche di teofillina).

Le concentrazioni efficaci di teofillina sono comprese tra 10 e 20 μg/ml; per concentrazioni superiori ai 15 μg/ml alcuni soggetti possono presentare disturbi, quali: anoressia, nausea, vomito, disturbi addominali, cefalea, ansietà.

La cinetica dei derivati della teofillina è simile, ma non identica, a quella della teofillina, ed essi, come detto, non liberano teofillina nell'organismo.

Teofillinici ritardo

Sono preparazioni di teofillina anidra in forma microcristallina o idrata, o teofillina-etilendiamina in compresse, o in *minipellet* contenute in capsule, che consentono il raggiungimento di concentrazioni sieriche di teofillina apprezzabili per 4-8, e talora 12 o anche 24, h. Queste preparazioni sono meno inclini a causare irritazione gastrica, cefalea, psicostimolazione. Hanno pertanto largamente sostituito le supposte a base di aminofillina (ad assorbimento imprevedibile e talora, per uso ripetuto, responsabili di proctiti). Esiste, tuttavia, una notevole variabilità interindividuale per i tassi ematici raggiunti; ai fini di mantenerli nell'ambito di quelli considerati terapeutici, possono essere necessarie variazioni posologiche interindividuali, anche di 4 volte (v. sotto: *modalità di somministrazione e dosi*). L'impiego di dette preparazioni è particolarmente da considerare in casi selezionati di asma cronico con riacutizzazione nelle ore notturne.

Indicazioni

Essendo la teofillina un efficace broncodilatatore, trova principale indicazione nell'asma bronchiale (v.) e in tutte le condizioni caratterizzate da broncospasmo potenzialmente reversibile, nonché nelle sindromi di ipoventila-

zione alveolare secondaria e nelle riacutizzazioni della cosiddetta malattia polmonare cronica ostruttiva. In tali condizioni, la teofillina può essere di utilità nel ridurre l'ipossiemia, che è in apparenza la causa primaria di ipertensione polmonare. Altre frequenti applicazioni sono rappresentate dall'apnea transitoria dei prematuri, dall'insufficienza ventricolare sinistra e dalla *claudicatio* intermittente da ostruzione cronica arteriosa.

Nelle sindromi broncoasmatiche la teofillina può essere usata sia negli episodi acuti (nei quali può essere preferibile l'aminofillina somministrata per via e. v.) sia nella terapia cronica di mantenimento (ad es., nell'asma notturno sono particolarmente idonei i cosiddetti teofillinici ritardo). La teofillina viene anche impiegata in caso di mancata risposta a β_2-stimolanti e anticolinergici per aerosol, in alternativa ai β_2-stimolanti in pazienti nei quali questi farmaci provocano effetti indesiderati intollerabili, in associazione con modeste dosi di glicocorticoidi e di β_2-stimolanti erogati con aerosol pressurizzato. L'effetto broncodilatatore della teofillina è stato trovato grossolanamente proporzionale al logaritmo delle concentrazioni sieriche tra 5-20 μg/ml. Nell'adulto, il miglioramento della funzione polmonare è subottimale tra 5-10 μg/ml, ottimale tra 10-20 μg/ml. Si tenga, però, presente che già per 15 μg/ml possono aversi, in pazienti particolarmente sensibili, effetti collaterali, quali anoressia, nausea, vomito, disturbi addominali, cefalea, ansietà. Il controllo delle emoconcentrazioni è indispensabile anche dopo infusione e. v., specie in pazienti precedentemente trattati con un teofillinico *per os*. Nei casi in cui la teofillina viene associata ai β_2-stimolanti, la potenziale pericolosità dell'associazione, soprattutto per gli effetti tachiaritmogeni, non è da escludere anche adoperando i due costituenti a dosaggio ridotto.

Nell'apnea prolungata (>15 sec) dei prematuri, la teofillina può essere data per via e. v. come aminofillina (teofillina-etilendiamina) alla dose di 2,5-5 mg/kg, seguita eventualmente da 2 mg/kg/*die*.

Nell'insufficienza ventricolare sinistra l'aminofillina è particolarmente indicata nei casi in cui vi è asma e bronchite, in quanto l'effetto broncodilatatore si associa utilmente all'aumento della forza di contrazione cardiaca indotto dal farmaco. Si tenga presente che, in tali condizioni, gli oppioidi sono controindicati per la depressione respiratoria che inducono.

La *claudicatio* intermittente da ostruzione cronica arteriosa è considerata un'indicazione per un più recente derivato teofillinico, quale la pentossifillina (v. sopra: *struttura e principali proprietà fisiche e chimiche*), a prevalenti effetti vasodilatatori periferici.

Di rado l'aminofillina può esser considerata in aggiunta a terapie diuretiche inefficaci o scarsamente efficaci, ad es. nell'insufficienza cardiaca, che, peraltro, non rappresenta, malgrado alcune caratteristiche favorevoli del farmaco, un'indicazione degna di rilievo dell'aminofillina medesima. L'aminofillina può essere utilizzata nell'intossicazione da benzodiazepine, in particolare diazepam, e come stimolante del respiro in altre depressioni tossiche del respiro e nel respiro di Cheyne-Stokes.

Effetti collaterali e tossicità

Gli effetti collaterali della teofillina e derivati possono riguardare: l'*apparato gastroenterico* (anoressia, nausea, senso di pirosi, vomito non infrequente, dolori addominali, diarrea, ematemesi, melena), il *S.N.C.*, particolarmente sensibile nei bambini (ansietà, irritabilità, agitazione, insonnia, tremori, ronzii, vertigini, convulsioni), l'*apparato cardiovascolare* (palpitazioni, precordialgie, tachicardia, aritmie, vasodilatazione arteriosa con ipotensione fino al collasso, cefalea). Eccezionali sono accidenti allergici a tipo eruzione cutanea, prurito generalizzato, edema angioneurotico, nonché riduzione transitoria della PO_2 (negli asmatici con ipossia alveolare può, talora, aversi «furto» di sangue dagli alveoli più ventilati a quelli meno ventilati, con aggravamento dell'ipossia, fino, talora, all'esito letale), ematuria, ritenzione urinaria in anziani, alcalosi ipokaliemica.

La soglia della comparsa di effetti collaterali, sostanzialmente connessi alle emoconcentrazioni, si situa intorno ai 15 μg/ml di teofillina nel plasma. Aritmie di rilievo e convulsioni, di regola riscontrate per somministrazione e. v. di aminofillina, hanno soglie intorno ai 30 e ai 40 μg/ml rispettivamente.

Teofillina e derivati sono irritanti per i tessuti e potenzialmente istiolesivi. Per tale motivo, le iniezioni i. m., sono desuete e le soluzioni per uso e. v. devono essere opportunamente diluite. La velocità di iniezione e. v. è un fattore assai importante ai fini degli effetti collaterali sistemici, certo più frequenti per tale via: se è vero che iniezioni rapide di teofillina in quantità pari a 500 mg hanno causato morte per aritmie cardiache, è pure vero che l'iniezione effettuata in 20-40 min risulta sostanzialmente ben tollerata, e anche palpitazioni, vertigini, cefalea sono ridotte o assenti.

Nel caso di assunzione di dosi tossiche si hanno iperreflessia, iperventilazione, vomito, convulsioni, ipokaliemia, tachiaritmie; nei bambini prevalgono i fatti convulsivi, negli adulti, più spesso, i fenomeni tachiaritmici, con convulsioni più tardive. Le preparazioni ritardo per via orale risultano tossiche da circa 3,5 g, la dose letale per l'uomo è sugli 11 g con concentrazioni plasmatiche superiori a 40 μg/ml.

La tossicità grave della teofillina può essere combattuta con diazepam (5-10 mg e. v. nel caso di stimolazione del S.N.C. fino a convulsioni), con β-bloccanti (con prudenza, nel caso di effetti tachiaritmici) ed emoperfusione su resine o su carbone attivato. Questa è da effettuarsi in presenza di convulsioni e non per sole concentrazioni ematiche elevate del farmaco. Lavanda gastrica e carbone *per os* sono da applicare se la teofillina è stata assunta *per os*; clisteri saponosi se l'assunzione si sia verificata per via rettale.

Effetti in gravidanza e durante l'allattamento

In animali di laboratorio (topo, ratto) sono stati rilevati effetti teratogeni solo per dosi elevate di teofillina (ad es., malformazioni digitali per aminofillina nel ratto). In campo umano, non risultano effetti dannosi al feto, alla gravida e alla gravidanza per teofillina, sali o complessi alle dosi correntemente adoperate in terapia.

La teofillina raggiunge nel latte, per una dose materna di 4,5 mg/kg, livelli massimi (entro 2 h) di 4 μg/l. Ai livelli detti, il rapporto latte/plasma è di 0,7. L'emivita è di 4 h. Dopo una dose singola data alla donna dell'entità detta, circa 8 mg sono escreti nel latte in 24 h, il 4% circa della dose materna. L'impiego della teofillina, sali o complessi, in donne allattanti non è pertanto controindicato. Si può comunque consigliare, come è prassi, di praticare la poppata prima della successiva assunzione del farmaco.

Precauzioni e controindicazioni

L'insufficienza epatica, le epatiti acute, l'epilessia o una anamnesi con episodi convulsivi, stati d'ansia, ipertiroidismo, storia di ulcera peptica e ipercloridria, glaucoma,

affezioni cardiache, allattamento, età avanzata, febbre, sono condizioni in cui è opportuno eliminare l'uso della teofillina, sali, complessi e derivati che la contengono anche in presenza di indicazioni altamente specifiche. Nell'insufficienza epatica, così come nelle epatiti acute, occorre un adeguato regime posologico, in quanto la velocità di eliminazione del farmaco può essere notevolmente ridotta. Si valuterà con attenzione l'impiego della teofillina in cardiopazienti a rischio per aritmie, e ciò anche nel caso di insufficienza ventricolare acuta sinistra. Ipermotilità intestinale, nervosismo e insonnia verificantisi nei primi giorni di terapia possono attenuarsi con il proseguire del trattamento che, in presenza di teofillinemia entro i limiti, può venir continuato. In corso di terapia di mantenimento, la comparsa di disturbi gastrointestinali, in particolare nausea, vomito, nonché cefalea, tachicardia, deve portare a una riduzione della posologia e al controllo dei livelli ematici.

Controindicazioni assolute sono l'esistenza di aritmie cardiache, stati convulsivi, crisi tireotossica, ulcera peptica in fase attiva, ematemesi, melena, o comunque perdite di sangue dall'apparato digerente.

Modalità di somministrazione e dosi

La teofillina può essere somministrata per via orale o rettale (come tale o come sale), per via parenterale come complessi (ad es., con l'etilendiamina). Sono disponibili come segue: *teofillina* per via orale (compresse [N. R.: Aminomal, Theodur, Theolair, Theonova da 250 e 600 mg] e capsule a lento rilascio [N. R.: Euphyllina, Somofillina ritardo, Slo-phyllin, Teonova] da 50 a 300 mg, elisir (0,67%) [N. R.: Aminomal, Tefamin]); *teofillina-etilendiamina* o *aminofillina* (85% di teofillina) per uso e. v. (N. R.: Aminomal, Aminophilline, Tefamin fiale da 240 mg), intramuscolare (N. R.: Aminophilline, Tefamin fiale da 480 mg, Aminomal fiale da 350 mg), orale (compresse da 200 mg [N. R.: Aminophilline], confetti da 200 mg [N. R.: Aminomal, Tefamin], compresse ritardo da 250 [N. R.: Euphylline] o 600 mg [N. R.: Aminomal]) o rettale (supposte da 350 mg: N. R.: Aminomal, Tefamin); *colina teofillinato* od oxtrifillina (65% di teofillina anidra) *per os* e per via rettale (N. R.: Teofilcolina, compresse da 200 mg e supposte da 400 mg); *teofillina sodio glicinato* (50% di teofillina) *per os* e per via rettale (N. R.: Teoglicina: compresse e supposte da 300 mg). Derivati della teofillina ritrovabili in Italia sono: *colina-teofillina acetato* (N. R.: Theophylcholine: gocce da 500 mg, supposte da 500 mg e fiale per uso i. m. da 180 mg); *acefillinapiperazina* (N. R.: Etafillina: confetti da 250 mg, sciroppo al 2%, fiale per uso i. m. od e. v. da 500 mg, supposte da 500 mg); *dossofillina* (N. R.: Ansimar: compresse da 400 mg, bustine da 200 mg, capsule ritardo da 300 mg, fiale per uso e. v. da 100 e 300 mg); *diprofillina* o *difillina* (70% di teofillina) (N. R.: Katasma, Neutrafillina: compresse da 150 mg, supposte da 400 mg, fiale da 200 mg per uso i. m. e/o e. v., fiale da 300 mg per uso e. v.); *pentossifillina* (N. R.: Trental) in confetti da 400 mg e fiale per uso e. v. da 100 mg. Non sono disponibili in Italia *bamofillina* e *prossifillina*.

Premesso che il trattamento con teofillina, suoi complessi e sali andrebbe sempre controllato e ottimalizzato con la determinazione delle concentrazioni ematiche, la teofillina può esser somministrata per via orale in preparazioni non ritardo alla dose di 3-4 mg/kg ogni 6 h allo scopo di mantenere al massimo emoconcentrazioni nell'ambito di quelle terapeutiche senza oscillazioni ampie. Per ovvi motivi, si adotta piuttosto una somministrazione delle suddette dosi ogni 8 h, per cui la dose giornaliera è, in media, di 10 (12-16) mg/kg come teofillina anidra nell'adulto.

La posologia deve essere più elevata (~15 mg/kg/*die* sempre come teofillina anidra) nei bambini più piccoli, fino a ridurla a quella dell'adulto tra i 10 e i 16 anni. Nei bambini è opportuno intervallare le somministrazioni di teofillina di almeno 8 h. L'aminofillina viene data e. v. ad adulti e bambini a dosi di 4-6 mg/kg. Questa dose va dimezzata se il paziente aveva precedentemente assunto teofillina per via orale in dosi adeguate. La dose di mantenimento, sempre con la detta riserva, è di 0,6-0,7 mg/kg/h, di 0,5 mg/kg in presenza di insufficienza epatica, di 0,3 mg/kg nel caso di insufficienza cardiaca più affezioni epatiche (~20%< in soggetti di sesso femminile), e comunque tale da mantenere emoconcentrazioni nell'ambito di quelle terapeutiche. Per via rettale, l'aminofillina è data alla dose di 300 mg 1-2 volte al dì, nei bambini 12,5-25 mg fino a 1 anno, 50-100 tra 1 e 5, 100-200 tra 5 e 16.

Le preparazioni ritardo per via orale di teofillina e di teofillina-etilendiamina sono consigliate a dosi di 175-500 mg ogni 12 h, se necessario aumentabili gradualmente fino a 600-700 mg negli adulti. Nei bambini, la posologia è di 4-5 mg/kg fino a 2 anni, di 60-90 mg tra i 2-6 anni, di 62,5-125 mg tra 7 e 12 anni. Sali, complessi e derivati di teofillina disponibili vengono assunti al dosaggio in milligrammi (fra parentesi le frequenze di somministrazione quotidiana) indicato in tab. I.

La somministrazione per via orale di qualsivoglia preparazione di teofillina, ritardo compresе, va effettuata dopo i pasti.

La somministrazione e. v. va eseguita a velocità non superiore a 200 mg di teofillina ogni 10 min, e preferibilmente sotto forma di mini-infusione (soluzione clorosodica allo 0,9%, glicosata al 5%) in 20-40 min (si raccomanda di non miscelare qualsivoglia altro farmaco!). Vie i. m. e rettale sono obsolete per l'assorbimento incostante e, specie per trattamento ripetuto, per fenomeni irritativi locali (ad es., proctiti).

TAB. I. SALI, COMPLESSI E DERIVATI TEOFILLINICI

Dosi in mg	*Os*	*Os ritardo*	Supposte	Intramuscolo	Endovena
Aminofillina	200-300 (× 4)	175-500 (× 1-4)	300 (× 1-2)		240-420 (× 1-2)
Colina-teofillinato	200-400 (× 4)		400 (× 1-4)		400 (× 1-4)
Teofillina-sodio glicinato	300 (× 1-4)		300 (× 1-2)		
Colina-teofillina acetato	100-200 (× 1-4)		500 (× 1-2)	180 (× 1-3)	
Acefillina	250 (× 2-6)		500 (× 1-3)	500	500
Diprofillina	150 (× 3-6)		400 (× 1-2)	200-500 (× 1-3)	500 (× 1-3)
Dossofillina	200-400 (× 3)	300-600 (× 2)			
Pentossifillina	400 (× 2-3)				

Digitized by Google

In rapporto evidentemente alle indicazioni, il trattamento con teofillina, complessi, sali e derivati, può durare indefinitamente; gli effetti, in realtà, si manifestano talora in maniera più evidente dopo le prime 2-3 settimane di uso giornaliero. L'uso di teofillina va comunque abbandonato in mancanza di effetti dopo 4 settimane.

Interazioni farmacologiche

La teofillina ha caratteristiche che la rendono incline a interazioni farmacologiche, in quanto è suscettibile a inibizione e stimolazione del metabolismo epatico a opera di farmaci. Il suo metabolismo è inibito (e le emoconcentrazioni eventualmente innalzate) da antibiotici macrolidici (ad es., eritromicina, troleandomicina) e cimetidina, stimolato da attivanti del sistema microsomale epatico, quali: fumo di sigarette, aminoglutetimide, barbiturici, carbamazepina, fenitoina, rifampicina, sulfinpirazone (si può avere riduzione delle emoconcentrazioni di teofillina e pertanto — caso di forti fumatori, spesso con patologia respiratoria richiedente l'uso del farmaco — l'impiego di dosi più elevate del composto). L'allopurinolo porta ad accumulo di un metabolita della teofillina (v. sopra: *farmacocinetica*) e ad aumento delle concentrazioni di teofillina nel plasma.

Le associazioni di teofillina e derivati con farmaci adrenergici, compresi β_2-stimolanti o efedrina, vanno sempre attentamente sorvegliate per il pericolo di aritmie e tremori. Teofillina e betabloccanti sono antagonisti reciproci: pertanto un'eventuale somministrazione associata va strettamente controllata. La teofillina può aumentare l'escrezione renale di litio, e soggetti trattati con ambedue i farmaci possono richiedere aggiustamenti del dosaggio di litio carbonato.

Bibliografia

Barnes P. J., *Br. Med. J.*, 1984, **288**, 1397.
Barnes P. J., Neville L. *et al.*, *Lancet*, 1982, **1**, 229.
Bennet L. W., in Katzung B. G. ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, 1984, 2 ed., Lange, Los Altos, p. 35.
British National Formulary n. 11, 1986, British Medical Association/The Pharmaceutical Society of Great Britain.
Cochrane G. M., *Br. Med. J.*, 1984, **289**, 1643.
D'Archy P. F., *Clin. Pharm.*, 1984, **18**, 303.
Di Palma J. R., *Trattato di farmacologia medica di Drill*, 1977, 2 ed., Piccin, Padova, p. 526.
Evans W. V., *Br. Med. J.*, 1984, **289**, 1649.
Fabre I., *Thérapeutique médicale*, 1978, Flammarion, Paris.
Falliers C. J., *Ann. Allergy*, 1984, **53**, 113.
Godrey S., *Pediatrics*, 1975, **56**, 930.
Goodman Gilman A., Goodman L. S., Rall T. W., Murrad F. eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7 ed., 1985, Macmillan, New York.
Hardel P. J., Dumas M. *et al.*, *Med. Armes*, 1980, **8**, 433.
Hetzel M. R., *Postgrad. Med. J.*, 1984, **60**, 201.
Iaffe S. J., *Pediatric Pharmacology*, 1980, Grune & Stratton, New York, pp. 142; 253.
Karlsson J. A., Persson C. G. A., *Br. J. Pharmacol.*, 1981, **74**, 783P.
Mackey A. D., Baldwin C. J., Tattersfield A. E., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, **127**, 604.
Martindale-The Extra Pharmacopoeia, 1982, 28 ed., The Pharmaceutical Press, London, p. 340.
Onnis A., Grella P., *I farmaci in gravidanza*, 1977, Piccin, Padova, p. 292.
Persson C. G. A., *Med. Hypotheses*, 1982, **8**, 515.
Shan Chu S., *Drugs Today*, 1984, **20**, 509.
Svedmyr N., *Scand. J. Respir. Dis.*, 1977, Suppl. **101**, 125.
Syndbon A., Fredholm B. B., *Acta Physiol. Scand.*, 1982, **114**, 243.
Warren J. B., Turner C. *et al.*, *Thorax*, 1983, **38**, 239.
Woodcock A. A., Johnson M. A., Geddes D. M., *Lancet*, 1983, **2**, 610.

PAOLO PREZIOSI

TERAPIA FISICA: v. FISIOTERAPIA e relativo quadro sistematico (VI, 1672).

TERATOLOGIA

F. *tératologie*. - I. *teratology*. - T. *Teratologie*. - S. *teratología*.

SOMMARIO

Generalità

La teratologia è lo studio delle anomalie dello sviluppo intrauterino che possono sfociare nell'aborto o nella nascita di un bambino malformato.

Un interesse eccezionale sulle cause e sulla prevenzione delle malformazioni congenite fu suscitato, più di 25 anni fa, dall'elevata e drammatica incidenza di malformazioni nei figli di donne che nel corso della gravidanza avevano assunto la talidomide (sedativo). Attualmente, i difetti congeniti rivestono un'importanza anche maggiore poiché la mortalità a essi attribuita è diminuita molto meno rispetto a quella dovuta ad altre cause di morte.

Le anomalie congenite interessano circa il 3% di tutti i neonati e nel 30% dei casi si tratta di difetti mortali.

Benché i medici per la maggior parte ricerchino con grande accuratezza nelle donne gravide i segni di malattie progressive e di tossicità da farmaci, essi non apprezzano ancora il rischio teratogeno dei farmaci prescritti in eccesso né quello di teratogeni ambientali potenziali, quali le sostanze chimiche e i virus.

Le cause e la patogenesi di molte anomalie congenite sono tuttora sconosciute; tuttavia, la diagnosi prenatale dei danni embrionali e delle malformazioni, resa possibile dalle tecniche dell'amniocentesi e dell'ecografia e seguita dall'interruzione selettiva della gravidanza, ha accresciuto le possibilità di trattamento medico delle anomalie di sviluppo intrauterino. Inoltre, del tutto recentemente sono stati tentati interventi radicali di chirurgia fetale, con risultati incoraggianti.

In quest'opera diversi aspetti dei difetti congeniti sono stati già trattati da un punto di vista clinico (v. MALFORMAZIONI, IX, 189). Si cercherà ora di mettere a fuoco i progressi recenti importanti per il medico pratico e il contributo che la ricerca sperimentale sta portando a una migliore comprensione dei fattori teratogeni e del loro meccanismo d'azione.

Come già detto, almeno il 3% di tutti i neonati presenta una grave anomalia manifesta alla nascita, ma questa percentuale diviene ancora più elevata se si tiene conto delle manifestazioni che compaiono più tardivamente, quali, ad es., i difetti cardiaci e i disturbi funzionali degli organi di senso. Pertanto, in uno studio prospettivo accuratamente controllato, basato su tecniche standardizzate di rilevazione e di registrazione dei dati e accompagnato da un esame rigoroso del bambino, l'osservazione continuativa rivelerà una prevalenza sempre più grande di difetti di sviluppo morfologici e funzionali.

Da un rapporto curato dal Birth Defects Monitoring Project dei Centers for Disease Control degli U.S.A., basato sull'osservazione di 13 milioni di bambini nati nel periodo 1970-1983, risulta che in questo periodo l'incidenza della maggior parte dei tipi di difetti congeniti o è rimasta immutata oppure è aumentata. Sono aumentati i difetti del setto interventricolare (da 4 a 15 casi su 10.000 nati), la persistenza del dotto arterioso di Botallo (da 4 a

Digitized by Google

Fig. 1. Scheletro di feto umano di circa 14 settimane, colorato con rosso alizarina. Notare lo stato avanzato di sviluppo fetale e quello dell'ossificazione. (*Per gentile concessione di S. A. Bradburg*).

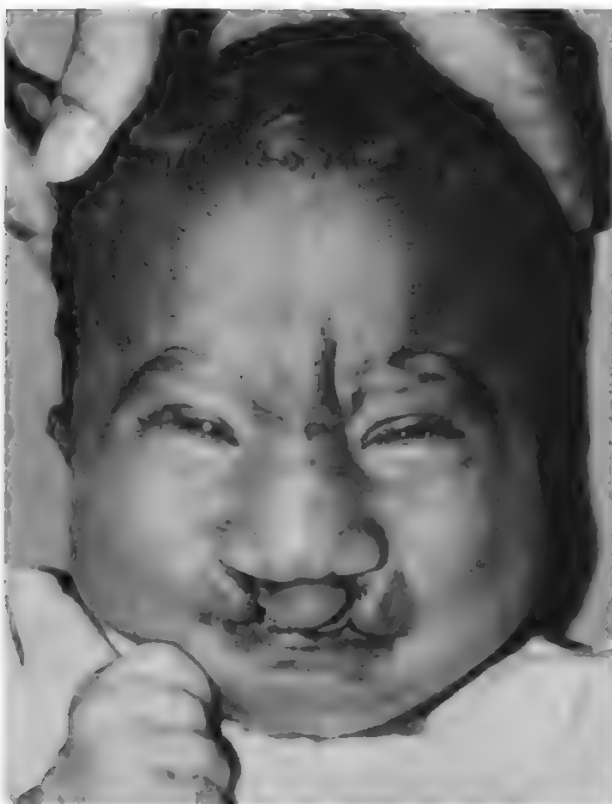



Fig. 2. Bambino con trisomia 13: labbro e palato leporino bilaterali, ipertelorismo, fessure palpebrali oblique e attaccatura anomala dei capelli sulla fronte. (*Per gentile concessione del Dr. A. E. Chudley*).

8 casi su 10.000 nati), la cataratta, la lussazione dell'anca e alcune anomalie cromosomiche diverse dalla sindrome di Down. Altre anomalie, quali la palatoschisi (gola luporina), la malattia cistica del rene, il piede equino e la sindrome di Down, sono rimaste relativamente stazionarie, mentre altre ancora, ad es. la spina bifida e la malattia emolitica del neonato da incompatibilità Rh, sono diminuite (ACOG, 1986).

Si definisce *agente teratogeno* un fattore estrinseco che sconvolge lo sviluppo dell'embrione o del feto finendo con il provocare alterazioni congenite morfologiche e/o funzionali. Alcuni stadi dello sviluppo intrauterino sono più vulnerabili di altri. Il periodo di esposizione a un agente potenzialmente teratogeno determina non solamente la gravità del danno embrionale, ma anche il tipo di difetto. Per la maggior parte, questi difetti, ovviamente, avranno origine e sviluppo nel periodo dell'organogenesi, durante il quale le cellule embrionali sono in attiva e rapida proliferazione, differenziazione e migrazione nelle rispettive sedi primordiali. Per questo motivo si considera il I trimestre della gravidanza come il periodo di massima vulnerabilità del prodotto del concepimento, dato che i su ricordati eventi evolutivi cruciali che portano alla formazione dell'embrione si completano all'incirca verso la fine delle prime 8 settimane di gravidanza (fig. 1).

Spranger *et al.* (1982) hanno proposto un sistema di classificazione pratica dei «difetti di sviluppo», che ha una base patogenetica e dovrebbe consentire di ovviare all'inadeguatezza dei protocolli esistenti, diversi da un ricercatore all'altro. I concetti principali, sempre più largamente accettati dai clinici, sono: malformazione, distruzione, deformazione e displasia.

La *malformazione* è un difetto morfologico di un organo o di una sua parte oppure di una regione più vasta dell'organismo, che rappresenta la conseguenza di un processo di sviluppo intrinsecamente anomalo (fig. 2). «Intrinseco» significa che il potenziale di sviluppo del germe embrionale è anormale dal momento della fecondazione. La maggior parte delle malformazioni è considerata un difetto di un campo morfogenetico o di sviluppo «che risponde come un'unità coordinata all'interazione embrionale e si risolve in malformazioni complesse o multiple».

La *distruzione* è un difetto morfologico di un organo o di una sua parte, oppure di una regione più vasta dell'organismo, che deriva dall'interruzione estrinseca (o dall'interferenza a carico) di un processo di sviluppo originariamente normale. Ne consegue che le modificazioni morfologiche indotte dagli agenti teratogeni devono essere considerate come distruzioni (figg. 3 e 4). Una distruzione non può essere ereditaria, ma «fattori ereditari» possono predisporre a essa e influenzarne lo sviluppo.

La *deformazione* è un'anomalia di forma, struttura o posizione di una parte dell'organismo determinata da cause meccaniche (fig. 5). Ad es., l'oligoidramnio può essere responsabile del piede equino varo, imputabile a forze esterne di compressione intrauterina.

La *displasia* è un'organizzazione anomala di cellule all'interno di tessuti, con le conseguenze morfologiche che ne derivano. In altre parole, la displasia è il processo (con le sue conseguenze) della disontogenesi. La displasia comprende, perciò, tutte le anomalie connesse con l'istogenesi, quali, ad es., l'osteogenesi imperfetta (fig. 6) e la sindrome di Marfan. Le displasie non hanno cause specifiche e spesso interessano più organi per via della natura delle perturbazioni cellulari che ne sono alla base. Nell'ambito delle anomalie multiple occorre fare ulteriori di-

Digitized by Google

Fig. 3. Caso di embriopatia alcolica (microcefalia, rime palpebrali allungate, naso appiattito e all'insù, filtro scarsamente definito e labbro superiore sottile).

Fig. 4. Bambino con dismorfogenesi orofacciale indotta da aminopterina. Notare la notevole micrognatia, l'inserzione bassa e all'indietro delle orecchie, la cavità orbitale poco profonda e lo spostamento in alto sulla fronte del cuoio capelluto. (*Per gentile concessione del Dr. F. Char*).

stinzioni che riflettono l'etiologia e la patogenesi dell'anomalia. Per es., un *difetto a sfondo politopico* si riferisce a un quadro di anomalie derivate dalla perturbazione di un singolo campo di sviluppo, una *sequenza* si riferisce a un quadro di anomalie multiple derivate da un difetto strutturale o da un fattore meccanico unico, noto o presunto, e, infine, una *sindrome* indica un quadro di anomalie multiple ritenute patogeneticamente correlate e delle quali non è noto se esse rappresentino una sola sequenza oppure un difetto a sfondo politopico. Viceversa, un'*associazione* è la presenza non casuale, in due o più individui, di anomalie multiple non note per essere un difetto a sfondo politopico, una sequenza oppure una sindrome; un'associazione, perciò, si riferisce a difetti correlati dal punto di vista statistico, ma non da quelli patogenetico ed etiologico.

Approccio metodologico

Non è stato possibile ideare un idoneo saggio di laboratorio, in grado di predire esattamente il rischio teratogeno per la specie umana. Sembra poco probabile che studi del genere, condotti

Fig. 5. Bambino con meningomielocele e deformazione secondaria dei piedi, conseguenza di disturbi funzionali intrinseci.

Fig. 6. Caso di osteogenesi imperfetta congenita. La radiografia del feto nato morto, privo del capo, rivela demineralizzazione delle ossa e fratture multiple. (*Da R. H. Heller et al., 1975*).

Digitized by Google

TAB. I. MECCANISMI E PATOGENESI DEI DIFETTI DI SVILUPPO

(da J. G. Wilson, 1973)

Meccanismi (reazione cellulare iniziale)	Patogenesi (sequenze evolutive anomale)	
1. Mutazione 2. Non-disgiunzione cromosomica 3. Interferenza mitotica 4. Alterazione delle funzioni dell'ac. nucleico 5. Mancanza di substrato, precursori, etc. 6. Mancanza di fonti di energia 7. Inibizione enzimatica 8. Modificazioni delle caratteristiche delle membrane 9. Squilibrio osmolare	→ **Patogenesi precoce** Morte cellulare Difetto di interazione cellulare (induzione) Riduzione della biosintesi Menomazione del movimento morfogenetico Distruzione meccanica, ad es. bolle liquide, etc.	→ **Meccanismo generale comune (?)** Cellule o prodotti cellulari insufficienti per compiere la morfogenesi o svolgere le funzioni vitali ↓ **difetto finale**

spesso in condizioni diverse per metodologia, laboratorio e ambiente, possano fornire prove sicure circa i possibili effetti nocivi per il prodotto del concepimento umano. Come per la maggior parte degli agenti teratogeni umani sicuri (se non per tutti), saranno l'osservazione clinica effettiva di donne gravide e della loro prole, insieme a studi prospettivi ben controllati su popolazioni relativamente vaste, a fornire tali informazioni.

Contributo della teratologia sperimentale

Ci si chiede, dunque, quanto ci si possa aspettare da studi di t. condotti su animali di laboratorio. Lo *screening* teratologico dei farmaci e di altri fattori ambientali, *in vitro* e *in vivo*, indipendentemente dalla specie animale utilizzata, può fornire solo qualche indicazione sui rischi teratogeni *potenziali*. Il Catalogo degli Agenti Teratogeni curato da T. H. Shepard (1986) elenca più di 900 agenti che possono indurre difetti congeniti in animali di laboratorio, ma solamente 30 sono noti quale causa di effetti teratogeni nella specie umana.

Secondo Schardein (1985), più di 2800 sostanze chimiche sono state provate per la teratogenicità in animali di laboratorio e il 38% di esse si è rivelato teratogeno, per cui vi è una notevole discrepanza tra i risultati dello *screening* teratogeno su animali e la teratogenicità potenziale per l'uomo. Ciononondimeno, lo *screening* teratologico dei farmaci continuerà a essere fatto su animali, per ovvie ragioni etiche e legali. Inoltre, esso permette un primo livello di accertamento, anche se il suo valore predittivo è relativamente scarso.

Un campo fertile della ricerca teratologica su animali di laboratorio è quello che riguarda il meccanismo di azione degli agenti teratogeni. È difficile riferire in questa sede tutti gli studi pubblicati, per i quali si rinvia alla letteratura sull'argomento (Persaud, 1979, 1985; Nilsen, 1984; Muir, 1985; Wee e Zimmerman, 1985; Slavkin, 1985; Nau e Scott Jr., 1986; Schoenwolf e Desmond, 1986; Takeuchi e Takeuchi, 1986; etc.).

Presumibilmente, tra l'evento teratogeno iniziale e il difetto morfologico finale interviene una serie concatenata (cascata) di eventi molecolari. La variabilità genetica, da una parte, e le ancora limitate conoscenze sulla biochimica dello sviluppo, dall'altra, non hanno consentito grandi progressi nella delucidazione del meccanismo di azione di alcun teratogeno noto, e ciò è vero anche per la talidomide, che rappresenta il primo teratogeno umano sicuro. Ciò di cui disponiamo al momento è un insieme di dati conoscitivi che mettono le deviazioni della morfogenesi in relazione con differenti lesioni biochimiche e/o alterazioni istopatologiche, a seconda degli obiettivi della ricerca. È poco probabile che un unico meccanismo patogenetico sia in grado di spiegare tutte le diverse anomalie di sviluppo e, per un dato teratogeno, il meccanismo di azione potrebbe rimanere avvolto nel proprio mistero.

Rimane valida, in generale, l'ipotesi avanzata da Wilson (1973), che considera la sequenza di alterazioni metaboliche ed evolutive teoricamente in grado di spiegare la maggior parte delle anomalie di sviluppo (tab. I): la reazione cellulare iniziale (danno genetico, insufficienza delle fonti di energia, inibizione di enzimi, etc.) può determinare morte della cellula, menomazione dell'interazione cellulare o induzione, diminuzione della biosintesi di prodotti metabolici intermedi, limitazione del movimento morfogenetico. Tutti questi fattori possono contribuire al difetto finale come conseguenza del fatto che le cellule o i prodotti cellulari disponibili sono insufficienti per la morfogenesi e le funzioni vitali.

Teratogeni umani sicuri

Nella donna gravida, i raggi X applicati alle regioni addominale e pelvica e i radionuclidi somministrati a scopo diagnostico possono attraversare la placenta e raggiungere il feto. Vi sono prove schiaccianti che le radiazioni ionizzanti possono danneggiare l'embrione in via di sviluppo (Mossman e Hill, 1982; Brown e Scialli, 1986); viceversa, il rischio teratogeno delle radiazioni non ionizzanti (microonde) sembra trascurabile o semmai bassissimo (Inouye *et al.*, 1983). La microcefalia e il ritardo mentale sono da tempo riconosciuti come effetti teratogeni della terapia con raggi X nel corso della gravidanza, mentre l'irradiazione a scopo diagnostico, con esposizioni inferiori a 10 rad, presenta un rischio teratogeno scarso o nullo.

Nel campo dell'ostetricia, gli ultrasuoni hanno vasta utilizzazione a scopo diagnostico (Chervenak *et al.*, 1986; Rutledge *et al.*, 1986) e non sembrano rappresentare un rischio reale per l'embrione quando il loro uso sia limitato a situazioni per le quali vi è una precisa indicazione medica. Un comitato di esperti del National Institute of Health degli U.S.A. ha recentemente riesaminato tutte le informazioni disponibili sull'uso dell'ecografia durante la gravidanza, giungendo alle seguenti conclusioni: «Non si dispone di dati sufficienti a consentire una stima attendibile del rischio degli ultrasuoni. È incoraggiante il fatto che in più di 20 anni di uso non siano stati riferiti effetti nocivi né per la madre né per il feto; tuttavia, molti degli studi sinora riportati sulla innocuità di questo procedimento nell'uomo sono inadeguati» (NICHD, 1984). Da ciò la necessità di studi controllati a lungo termine, ran-

Digitized by Google

domizzati. La dose di ultrasuoni, per la madre e per il feto, deve essere accertata.

Un altro campo che desta sempre più preoccupazione è quello degli effetti biologici delle radiazioni a microonde, delle quali è in aumento l'utilizzazione nell'industria, in campo medico e anche nella casa. Non si sa se tali radiazioni siano dannose per l'embrione umano; l'unica prova che deporrebbe per un effetto teratogeno proviene da animali di laboratorio (roditori; Jensh, 1984).

Gli effetti teratogeni dei microrganismi infettanti (virus della rosolia, citomegalovirus, virus dell'*herpes simplex*, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*) sono stati trattati a proposito delle malformazioni (v.); ora, bisogna aggiungere all'elenco i virus dell'epatite B e dell'immunodeficienza acquisita (AIDS), in quanto queste infezioni hanno conseguenze più gravi nelle donne gravide.

Il trattamento che oggi si raccomanda alle donne incinte che hanno avuto l'epatite o sono portatrici dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) è quello basato sulla somministrazione di immunoglobuline specifiche insieme alla prima dose del vaccino; una seconda e una terza dose di vaccino sono poi somministrate a distanza di 1 e, rispettivamente, 6 mesi dalla prima.

Secondo dati dell'OMS, attualmente in tutto il mondo 5-10 milioni di persone risultano infettate dal virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV, *Human Immunodeficiency Virus*). Marion *et al.* (1986) hanno descritto una sindrome caratteristica in 20 bambini infettati *in utero* dall'HIV. Questi bambini mostravano ritardo di crescita e anomalie multiple del viso e del cranio, tra le quali microcefalia, fronte rettangolare sporgente, dorso nasale appiattito.

Dato l'aumento della prevalenza dell'infezione da HIV, è importante riuscire a stabilire quali fattori aumentano il rischio di trasmissione di questa infezione dalla madre al bambino e se il virus viene facilmente trasmesso attraverso il latte materno. È anche importante sapere se si può migliorare la prognosi dei bambini infetti e se la vaccinazione degli stessi bambini presenta dei rischi.

In contrasto con il numero relativamente grande di farmaci e di sostanze chimiche dimostratisi teratogeni in una vasta gamma di animali di laboratorio (Persaud, 1979; Schardein, 1986; Shepard, 1986), relativamente pochi sono i teratogeni sicuri per la specie umana (tab. II). Gli studi teratologici su animali di laboratorio hanno richiamato l'attenzione su due, o meglio tre, campi specifici: 1) lo *screening* per il potere teratogeno potenziale dei farmaci e delle sostanze chimiche, nonché di altri fattori ambientali; 2) il chiarimento del meccanismo d'azione di teratogeni noti e potenziali; 3) la comprensione della patogenesi di particolari malformazioni.

TAB. II. SOSTANZE CHIMICHE E FARMACI AD ATTIVITÀ TERATOGENA SICURA*

Ac. valproico
Alcol
Anticoagulanti cumarinici (warfarin, dicumarolo)
Antitiroidei (propiltiouracile, ioduro, etc.)
Chemioterapici (ciclofosfamide, metotrexate, aminopterina)
Dietilstilbestrolo
Difenilidantoina
Isotretinoina (ac. 13-*cis*-retinoico)
Litio
Mercurio organico
Ormoni androgeni
Piombo
Streptomicina
Talidomide
Tetracicline
Trimetadione

* Per bibliografia e particolari sugli effetti teratogeni, cfr. Persaud *et al.*, 1985; ACOG, 1985; Shepard, 1986.

Problemi attuali e prospettive

Un registro dei difetti congeniti è di valore inestimabile per predire i fattori di rischio o per individuare *clusters* di difetti congeniti in una particolare comunità o area geografica. Molti paesi mancano ancora di un sistema centrale di sorveglianza delle anomalie congenite, nonostante ne sia ovvia la necessità. L'ideale sarebbe che la terminologia e i dati da segnalare fossero standardizzati a livello internazionale, così da consentire paragoni validi.

La maggior parte delle organizzazioni interessate sta sperimentando i lati negativi di una documentazione scarsamente dettagliata e incompleta. Le gravidanze associate con un difetto congenito che può determinare l'aborto o la nascita di una creatura già morta sono spesso ignorate.

Poiché è in aumento l'interesse del pubblico per il numero dei farmaci, delle sostanze chimiche e di altri fattori ambientali ai quali le donne sono esposte e per i rischi teratogeni potenziali, sta aumentando, parallelamente, l'importanza di istituire Servizi regionali di informazione e di consultazione. Diversi paesi, in particolare gli U.S.A., hanno istituito centri del genere, che possono essere consultati da medici, farmacisti, clinici, genetisti e altre persone interessate nel campo della consulenza riproduttiva. Un Servizio di informazione teratologica che possa basarsi su un registro centrale dei difetti congeniti sarà in grado di sorvegliare l'esito delle gravidanze a rischio, di aiutare a prevenire alcuni difetti congeniti e di fornire un aiuto importante ai medici e ai loro pazienti, offrendo informazioni e consulenza valide e aggiornate.

Si è già ricordata l'importanza di un saggio teratologico in animali di laboratorio e anche quella di sistemi di studio *in vitro*. Esistono già numerosi procedimenti di *screening* di teratogeni potenziali, ma sono tutti privi di valore predittivo. Senza dubbio, la ricerca di un modello sperimentale più affidabile per la valutazione del potere teratogeno proseguirà e può darsi che l'informazione derivata dalla combinazione di più test ne migliori il livello di accuratezza.

Fino a epoca recente la rivelazione prenatale di alcuni difetti fetali mediante l'amniocentesi, l'ecografia e la misura dell'α-fetoproteina ha rappresentato l'approccio principale per il trattamento delle gravidanze a rischio (Bell *et al.*, 1986; Chervenak *et al.*, 1986). L'amniocentesi si pratica nel II trimestre di gravidanza, generalmente tra la XV e la XVII settimana dopo l'ultima mestruazione. Più recentemente è stata introdotta la tecnica dell'esame dei villi coriali (CVS, *Chorionic Villus Sampling*), praticabile tra l'VIII e la XII settimana, che consente di ottenere tessuto fetale (corion) utilizzabile per studi cromosomici (fig. 7), citogenetici, metabolici e del DNA (Chervenak *et al.*, 1986; Czepulkowski *et al.*, 1986). Tuttavia, la frequenza relativamente elevata di aborto (5-6%) fa sì che molti centri procedano con cautela su questa strada, in attesa dei risultati di vasti studi policentrici.

Tentativi di trattamento *in utero* di varie anomalie fetali sono anch'essi recenti (Evans e Schulman, 1986). Ad es., in caso si preveda un parto prematuro si somministrano alla futura madre glicocorticoidi, allo scopo di favorire la maturità polmonare del feto. Le aritmie cardia-

Digitized by Google

Fig. 7. *In alto*: villi coriali ottenuti a 10 settimane di gestazione. Cariotipo normale maschile (46, XY). Metafase diffusa (*Q banding*). *In basso*: villi coriali prelevati a 10 settimane di gestazione. Metafase diffusa (*Q banding*). Cariotipo maschile (45, XY, t [13; 14] [p 11; q 11]), che mostra una traslocazione bilanciata tra i cromosomi 13 e 14 (*freccia*). (*Per cortesia del Dr. M. Ray*).

che fetali, l'ipotiroidismo e l'iperplasia congenita del surrene rappresentano altre condizioni trattabili. Alcuni rari errori del metabolismo, quali l'acidemia metilmalonica e una deficienza multipla di carbossilasi rispondono favorevolmente, rispettivamente, a forti dosi di Vit. B_{12} e di biotina. Sembra anche che in casi nei quali la gravidanza comporti un rischio elevato di difetti del tubo neurale un trattamento preconcezionale a base di vitamine dia luogo a un'incidenza minore di tali malformazioni. Si tratta, però, di osservazioni che necessitano conferma (Rhoads e Mills, 1986).

In passato, la maggior parte delle malformazioni fetali sono state trattate, quando possibile, dopo la nascita. Ora, sono stati riferiti diversi interventi riusciti di chirurgia fetale prima della nascita, ad es. in casi di idrocefalo e di blocco dell'apparato urinario. Non vi è uniformità di opinioni su un tale intervento radicale, per via della variabilità degli esiti (Manning, 1986). Anche in questo caso la prudenza consiglia di valutare i benefici per il nascituro a confronto con i rischi per la madre.

Bibliografia

ACOG, Teratology, 1985, *Am. Coll. Obstetricians & Gynecologists Techn. Bull.*, n. 84.
ACOG, in *Am. Coll. of Obstetricians & Gynecologists Newslett.*, 1986, **30**, 11.
Bell J., Hilden J. *et al.*, *Prenat. Diagn.*, 1986, **6**, 1.
Brown N. A., Scialli A. R., *Reprod. Toxicol.*, 1986, **5**, 17.
Chervenak F. A., Isaacson G., Mahoney M. J., *N. Engl. J. Med.*, 1986, **315**, 305.
Czepulkowski B. H., Heaton D. E. *et al.*, *Prenat. Diagn.*, 1986, **6**, 271.
Evans M. I., Schulman J. D., *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1986, **29**, 523.
Jensh R. P., *Radiat. Res.*, 1984, **97**, 272; 282.
Manning F. A., *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1986, **29**, 551.
Manning F. A., Harrison M. R., Rodeck C., *N. Engl. J. Med.*, 1986, **315**, 336.
Marion R., Wiznia A. *et al.*, *Pediatr. Res.*, 1986, **20**, 339A (Abstr.).
Muir L. A., *J. Anim. Sci.*, 1985, **61**, 154.
Nau H., Scott W. J. jr., *Nature (Lond.)*, 1986, **323**, 276.
NICHD, *Panel Issues Recommendations on Ultrasound Use During Pregnancy*, 1984, Natl. Inst. of Child Health and Human Development, May 1984, Bethesda.
Nilsen N. O., *Acta Universitatis Upsaliensis (Dissertation)*, 1984, p. 27.
Persaud T. V. N., *Teratogenesis-Experimental Aspects and Clinical Implications*, 1979, Fisher, Jena.
Persaud T. V. N., Chudley A. E., Skalko R. G., *Basic Concepts in Teratology*, 1985, Liss, New York.
Rhoads G. G., Mills J. L., *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1986, **29**, 569.
Rutledge J. C., Weinberg A. G. *et al.*, *Prenat. Diagn.*, 1986, **6**, 51.
Schardein J. L., *Chemically Induced Birth Defects*, 1985, Dekker, New York.
Schoenwolf G. C., Desmond M. E., *J. Comp. Neurol.*, 1986, **246**, 459.
Shepard T. H., *Catalog of Teratogenic Agents*, 1986, Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore.
Slavkin H. C., *J. Craniofac. Genet.*, 1985, **5**, 1.
Spranger J., Benirschke K. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1982, **100**, 160.
Takeuchi I. K., Takeuchi Y. K., *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 1986, **8**, 143.
Wee E. L., Zimmerman E. F., *Neurochem. Res.*, 1985, **10**, 1673.
Wilson J. G., *Environment and Birth Defects*, 1973, Academic Press, New York.

TRIVEDI V. N. PERSAUD

TERATOMA

F. *tératome*. - I. *teratoma*. - T. *Teratom*. - S. *teratoma*.

SOMMARIO

Definizione, nomenclatura, generalità di patogenesi

Per *teratoma* s'intende il prodotto di una crescita circoscritta, ma eccessiva e sproporzionata, di elementi tessutali che si presentano come originariamente estranei, cioè esotici rispetto alla sede, tanto da fare presumere che essi siano venuti a trovarsi nel luogo per aberrante dislocazione congenita. Esso si colloca pertanto fra le *disontogenie*, intese come difettose conformazioni dovute a vizio congenito.

Come esempio classico, del quale si tratterà più esplicitamente in seguito, si usa considerare la cisti dell'ovaio con parete prevalentemente cutanea, spesso contenente anche isole di epitelio di tipo orofaringeo, nasofaringeo e bronchiale, di tessuto osseo, cartilagineo, nervoso, etc.

L'ipotesi di dislocazione primitiva, avvenuta in età embrionale, si concreta con massima evidenza quando nella formazione appaiono derivati di foglietti blastodermici (ectoderma, endoderma, mesoderma) che non competono al piano di sviluppo normale dei tessuti nella sede considerata.

Digitized by Google

Il riferimento ai foglietti embrionali fu proposto molti decenni or sono e fu ribadito in epoca relativamente recente (Willis, 1967) come criterio atto a definire il carattere malformativo congenito e a richiamare la fisionomia genericamente mostruosa delle proliferazioni in questione. Il suffisso *-oma*, annesso al gr. *tèras* 'mostruosità', allude all'aspetto tumorale che risulta dalla crescita incongruente e sproporzionata.

In verità, il momento originario della mostruosità tessutale per dislocazione embrionale era già stato chiamato *coristia* (dal gr. *choristós* 'separato', 'fuori del suo luogo'). Perciò il termine *coristoma*, che pure fu proposto in stretta affinità con quello di *t.*, sarebbe forse più appropriato alla definizione; senonché esso ha riscosso scarsa fortuna nell'uso, tanto che il suo impiego pare da sconsigliarsi perché superfluo e fonte di possibili confusioni. È anche opportuno chiarire la distinzione rispetto agli altri termini affini di *amartia* e *amartoma* (v.) (der. dal gr. *hamartánein* 'deviare', 'errare per deviazione') che si usano per designare lo sviluppo scoordinato di un elemento tessutale *indigeno*, proprio di una singola sede (esempi: angiomi in qualunque sede vascolarizzata, esostosi nello scheletro, etc.).

La qualifica di *t.* gode di consensi quasi unanimi quando la neoformazione si presenta costituita da tessuti evidentemente derivati da tutti e tre i foglietti blastodermici in una sede dove almeno uno di essi appare estraneo. Andando alla ricerca del carattere pluriblastodermico di una di queste neoplasie, ci si trova spesso in cospetto di ascendenze blastodermiche estranee in ragione di uno solo dei tre foglietti, e allora gli studiosi fedeli all'ipotesi triblastodermica sono inclini a presumere che derivati non ravvisabili degli altri foglietti possano essere stati soverchiati dalla smodata proliferazione.

In effetti, oggi il conteggio dei foglietti blastodermici implicati per la classificazione dei t. in bidermici o tridermici è accettato piuttosto come espediente descrittivo delle distinte differenziazioni e non tanto come criterio fondamentale di definizione. È pure incontestabile che la presenza di aree differenziate secondo discendenze blastodermiche disparate si riscontra con tanto maggior frequenza quanto più la ricerca istologica sul singolo esemplare si pratica con insistenza esauriente, cosicché il confine tra le presunte categorie differenziali non risulta sicuramente affermabile.

Ancora, da un punto di vista generale, nel termine di *t.* l'accezione di mostruosità è implicata nei limiti dell'ordine tessutale piuttosto che nell'ordine propriamente organismico. Di fatto, per *t.* si usa intendere un prodotto anatomoistologico di tessuti promiscui che possono raggiungere in misura varia un'assai elevata differenziazione, ma che, nel complesso, presentano bassi gradi di organizzazione.

Ancora vale come esempio il più comune t. ovarico già citato, costituito da una formazione cistica di tessuto cutaneo in sede non cutanea, con annessi pilosebacei e sudorali, che può comprendere pure elementi tessutali pertinenti agli apparati digerente, respiratorio, nervoso, scheletrico, etc., in una commistione di assurda adiacenza senza che si configuri alcuna struttura di vero organo buccale o nasale o altro.

Esulano dal concetto di t. formazioni organismiche con strutture assiali od osteoarticolari complesse, quali popolano le descrizioni e le classificazioni della teratologia. In queste, mancando di solito il carattere di smodata proliferazione tumorale, si riscontra invece di regola l'edificazione di comparti più o meno incompleti di organismi individuali, il cui sviluppo si arresta in parallelo al momento in cui si arresta lo sviluppo dell'ospite, col raggiungimento dell'età adulta. Logicamente è stata considerata con favore l'ipotesi che il t. sia costituito da cellule che nel corso dello sviluppo embrionale siano precocemente sfuggite all'influenza dell'organizzatore primario e perciò siano rimaste pluripotenti o totipotenti (Willis) e che possano esplicare disordine sia nella differenziazione in tessuti svariati, sia nel compimento della maturità della crescita.

La graduazione dei t. secondo la maturità risulta molto importante. È necessario, naturalmente, non confondere il concetto di maturazione, procedente dalla fisionomia embrionale a quella adulta, con quello di differenziazione, nel senso di diversificazione secondo distinte discendenze tessutali.

Nell'accezione del t. maturo con arresto della maturazione in fase adulta può presentarsi problematico l'attributo tumorale evocato dal suffisso *-oma*. Infatti, l'aumento di volume (*tumor*) in un t. cistico di struttura cutanea matura può anche doversi solamente all'accumulo di secreto sebaceo e alla crescita di peli contenuti nella cisti, che sono fenomeni di tipo adulto, quando, invece, la formazione teratoide non possiede caratteristiche vere e proprie di neoplasia. Ma la casistica presenta esemplari che gradualmente differiscono rispetto a quelli di piena maturità, perché contengono in tutto o in parte componenti tessutali immaturi, il cui accrescimento progressivo non termina col raggiungimento dell'età adulta dell'individuo. Si viene allora a disporre di un'altra chiave interpretativa adatta a qualificare il carattere tumorale. Infatti, il criterio classificativo secondo il grado di maturità, esteso scalarmente dalla perfetta e omogenea maturità dei caratteri morfologici verso la loro immaturità, si verifica efficace anche per la graduazione della malignità, in atto o potenziale, che si esprime con l'accrescimento illimitato, aggressivo, capace di dare metastasi. Spesso si osserva pure che gli esemplari bene differenziati in svariate discendenze blastodermiche contengono in esse aree di immaturità che conferiscono carattere tumorale non solo per l'assurdità differenziativa, ma anche per il comportamento biologico.

È da ricordare il termine di *embrioma*, proposto da Pepere per distinguere fra i t. quelli semplici o parassitici o adulti o coetanei rispetto a quelli propriamente blastomatosi (che egli chiamava *embrioidi* o *teratoidi*), mentre De Vecchi indicò come *embriomi* quei t. che nella loro complessità giungono fino alla formazione di veri organi fetali.

Considerando globalmente le formazioni descritte come t. in tutte le varietà di differenziazione e di maturazione, si è venuti nella convinzione che in ogni caso il loro sviluppo risalga a una cellula o a un gruppo di cellule che in un precocissimo momento dell'embriogenesi, sia prima ancora della fecondazione sia dopo, ma non molto dopo l'annidamento, si trovino sequestrate rispetto al piano evolutivo coordinato dell'individuo, quando ancora le varie linee di differenziazione non sono definitivamente determinate. Si completa, così, la concezione di Willis, che fa riferimento a cellule primordiali da considerare totipotenti o pluripotenti. In effetti, in molte classificazioni improntate a criteri istogenetici i t. si considerano parte integrante dei *tumori di cellule germinali*. Ovviamente, all'estremo dell'immaturità dell'ascendenza si trova il disgerminoma o seminoma, che così può ritenersi incluso nella serie in senso lato.

Nel testicolo e nell'ovaio il seminoma si presenta in buona parte dei casi in forma pura e sostitutiva di ogni altro componente dell'organo. La pertinenza alle cellule germinali è indiscutibile, ma la stessa immaturità estrema, preembrionale, globale e uniforme, male si concilia con l'ipotesi del sequestro dislocativo di germi embrionali che sta alla base del concetto di t. come

mostruosità e trova appoggio nell'assurda associazione di discendenze diverse. Perciò la collocazione dei seminomi delle gonadi fra i t. non è accettata in tutte le classificazioni e può essere accettata per così dire solo come limite superiore paradossale. D'altra parte, ancora, il seminoma si trova presente non solo fra i tumori delle gonadi, ma anche in altre sedi (collo, mediastino, regione sacrococcigea), sia in forma pura, sia, più spesso, come parte di tumori con caratteri teratoidi ineccepibili di dislocazione embrionale e di costituzione strutturale fileticamente assurda. Le aree eventuali di seminoma per lo più non sono qui preminenti, e del resto aree di seminoma isolato si possono talora trovare anche in t. delle gonadi.

Fra i componenti tessutali embrionali che si possono reperire associati in t. di ogni sede sono ancora da ricordare certe strutture di natura trofoblastica e altre che s'inquadrano come pertinenti al sacco vitellino o seno endodermico e che non tutti considerano ascrivibili alla discendenza di cellule germinali né alla stessa accezione di t. (Nogales *et al.*).

Le discordanze sopra illustrate sono fra i motivi principali della sconcertante disomogeneità della nomenclatura e delle classificazioni vigenti.

Ancora, a titolo di premessa, occorre ribadire che nel t. l'errore di sviluppo riguarda inizialmente un settore insignificante dell'organo nel quale esso è situato. Perciò gli eventuali segni della sua presenza, legati all'ingombro, o a inconvenienti estetici o a manifestazioni di malignità, si palesano per lo più solo in qualche momento relativamente avanzato dell'età, ed esso sfugge a tutte quelle possibilità di diagnosi precoce prenatale che dipendono da indizi volumetrici e richiedono l'impiego di mezzi mirati. L'oggetto principale di studio è il pezzo anatomico ricavato dall'eventuale asportazione chirurgica o dal reperto, per lo più occasionale, di autopsia; la biopsia si pratica ovviamente in casi molto limitati.

È tuttora assai imperfetto il sistema delle ipotesi etiopatogenetiche, che si contengono nell'ambito delle congetture, pur avendo suscitato interessanti analisi particolari dei caratteri cariologici, ricerche sperimentali e indagini epidemiologiche, intese a definire preliminarmente se la proliferazione mostruosa sia da considerare gemella o figlia rispetto al tessuto ospite, se si possano ravvisare meccanismi di trasmissione ereditaria e in complesso quali possano essere i motivi promotori dell'affezione. Fra i riflessi negativi emerge il disorientamento quasi totale in tema di possibilità di prevenzione.

Principali tipi morfologici, raggruppati secondo le sedi regionali

La situazione confusa, che per ora non pare superabile, giustifica l'opportunità di presentare una provvisoria collezione empirica dei quadri fisionomici che vanno sotto il nome di t., legandoli alla sede, all'organo, alla regione, alla foggia strutturale, al comportamento biologicoclinico, col contrassegno dei termini usati correntemente, senza pretese di esauriente definizione concettuale.

Qualche accenno a ricerche interpretative in corso verrà fornito durante l'esposizione, che si ripartisce secondo le principali regioni topografiche.

Teratomi dell'ovaio

Fra i t. in genere, i quali, comunque vengano definiti, non sono molto frequenti nella complessiva patologia umana, quelli ovarici sono relativamente comuni e rappresentano press'a poco il 20% dei tumori ovarici considerati nel loro insieme. Essi sono stati raccolti e studiati in casistiche assai consistenti, nelle quali si delineano nettamente alcune principali configurazioni morfologiche. Queste si prestano a fungere, in certo qual modo, da campione di confronto frammezzo alla maggiore varietà di contrassegni che si riscontrano nei meno numerosi esemplari dell'affezione distribuiti in altre sedi.

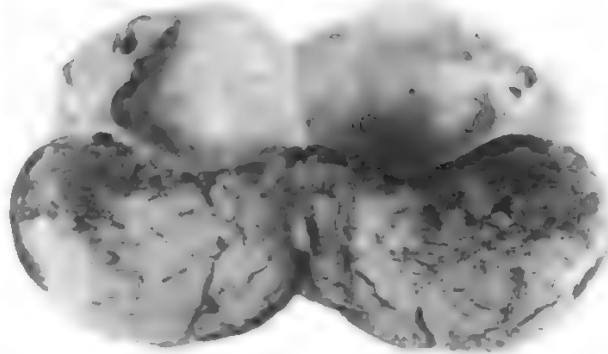



Fig. 1. T. cistico dell'ovaio.

Teratoma cistico. – Il tipo predominante è costituito fondamentalmente da una cisti, unica o concamerata (fig. 1) del tutto diversa dalle comuni cisti ovariche di origine follicolare; infatti è più grande di quelle e, soprattutto, è formata da tessuti esotici rispetto a quelli che hanno stanza normale nell'ovaio. Questa estraneità suggerisce l'accezione mostruosa, mentre il volume, che soverchia quello dell'ovaio, potendo raggiungere e talora anche superare i 7 cm di diametro, giustifica l'attributo tumorale.

Il tessuto esotico che costituisce in grande prevalenza la formazione cistica è un epitelio stratificato, pavimentoso o squamoso, identico a epidermide, dotato di sostegno dermico e di annessi che configurano una struttura cutanea, cioè follicoli piliferi, ghiandole sebacee, in varia misura ghiandole sudorali. Conseguentemente la cavità è piena di secreto sebaceo ed eventualmente sudorale, con incluso un ciuffo aggrovigliato di peli lunghi come capelli (fig. 2). Vi sono anche detriti laminari o squamosi di cheratina. L'insieme, spesso maleodorante, ha consistenza oleosa densa alla temperatura del corpo, ma diviene pastoso e compatto come burro, conservando l'impronta di un dito che lo comprima, quando, all'esterno, si raffredda.

I follicoli pilosebacei abbondano su di un ispessimento simil-mammillare protuberante verso l'interno della parete, detto *spe-*

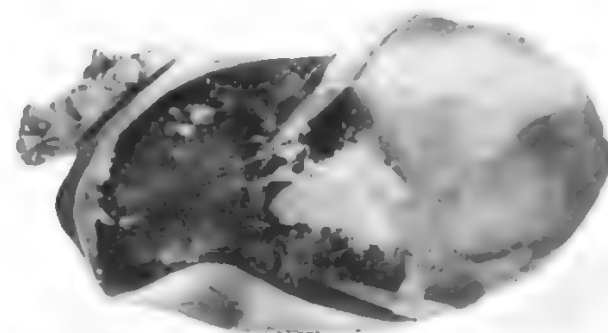



Fig. 2. T. cistico dell'ovaio. La cisti contiene un groviglio di peli.

Digitized by Google

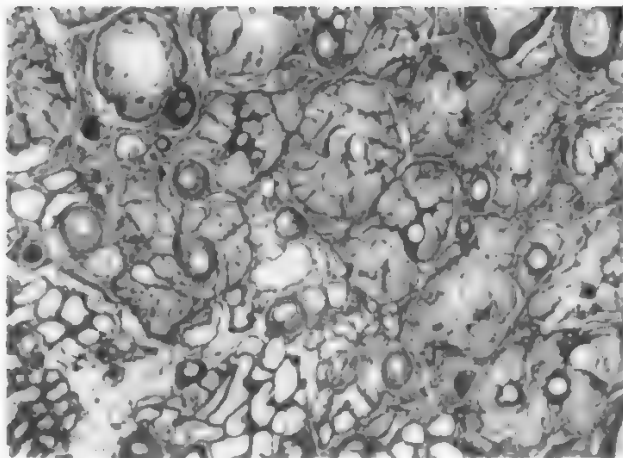



Fig. 3. T. cistico dell'ovaio: follicoli piliferi, ghiandole sebacee e sudorali.

rone o *papilla* o *umbone*, mentre il resto della parete appare tappezzato da epidermide glabra e grinzosa, e ha uno spessore di qualche millimetro. La parte esterna della parete è fibrosa (dermica): in parte confina col parenchima ovarico, in parte, sovente maggiore, sporge nel cavo peritoneale, come massa sferoidale rivestita da sierosa liscia e lucente. Lo sperone capillizio aggettante nell'interno per lo più contiene incorporati, oltre che follicoli piliferi, ghiandole sebacee e sudorali (fig. 3), anche altri tessuti non sempre evidenti a prima vista, ma reperibili con lo esame microscopico, tanto più sovente quanto più l'esame si pratica con insistenza su sezioni seriate. Sono lembi di mucosa di tipo orale o esofageo, e anche nasofaringeo e bronchiale; aree ghiandolari di tipo salivare, nasale e bronchiale; nidi di neuroglia eventualmente disposti attorno a un moncone di canale rivestito da ependima. Possono anche trovarsi denti variamente formati, spicole e tronchetti ossei, fasci di muscolatura liscia e striata, isole di cartilagine (fig. 4), talvolta arcuata come quella che accompagna i bronchi, lobuli di parenchima tiroideo, etc.

Si delineano, così, derivati di diversi foglietti blastodermici che abbozzano rudimenti incompleti e assurdi di organo. Solo le eventuali rappresentanze tiroidee, in conformità con la grande semplicità architettonica del parenchima tiroideo normale, si possono considerare come abbozzi d'organo relativamente perfetti; ma non si giunge mai a strutture complesse buccali o articolari e tanto meno assiali, come sono quelle che caratterizzano i mostri altamente organizzati della teratologia non tumorale.

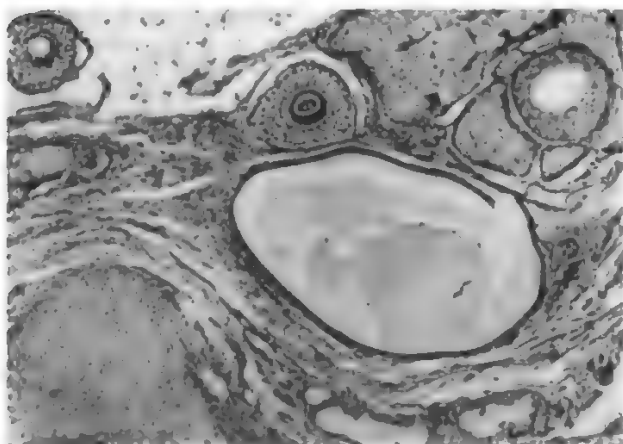



Fig. 4. T. cistico dell'ovaio: follicoli piliferi, ghiandole, cartilagine.

Dall'insieme risulta fondamentale, nella maggioranza dei t. ovarici, la varietà di differenziazione e inoltre un grado elevato di evoluzione maturativa, per cui appaiono giustificate quelle correnti d'interpretazione e classificazione che hanno introdotto nella definizione del t. il riscontro di derivati differenziati di almeno un foglietto blastodermico embrionale estraneo (per lo più l'ectodermico). Il presentarsi, poi, questi derivati l'uno piuttosto che l'altro, oppure tutti quanti, in forma più o meno matura, secondo una scala che dai caratteri adulti retrocede fino ai caratteri embrionali, è stato riconosciuto quale contrassegno valido di comportamento, in quanto la maturità completa corrisponde con grande approssimazione a comportamento benigno, l'immaturità di qualcuno o di tutti fra i componenti essendo invece indizio di malignità in atto o probabile.

Teratoma maturo cistico. – Nelle classificazioni odierne prevale il criterio del grado di maturità dei componenti tessutali estranei descritti nella loro effettiva struttura, per cui, in maggioranza, i t. ovarici si qualificano come maturi. Si è d'altra parte notato da un pezzo che il predominio di tessuti maturi e il comportamento benigno si trovano prevalentemente associati, negli esemplari cistici (con una cisti o poche concamerazioni) di costituzione epiteliale similcutanea, con annessi, mentre la maggior varietà di tessuti strutturati in masse compatte (t. solido), anche se disseminate di numerose piccole cisti ad alveare, si associano a maggiore probabilità di comportamento aggressivo e di metastasi. Perciò i t. ovarici spesso si distinguono principalmente in maturi (o adulti), per lo più cistici e benigni, e immaturi, prevalentemente solidi e maligni (cfr., per es., la classificazione di Marcial-Rojas e Medina).

Incidentalmente, si avverte che i t. sono qualificati talora come *intermedi*, quando si collocano tra gli opposti gradi estremi di maturità, *combinati*, quando sono dotati di tessuti variamente differenziati. Chiamarli in tal caso «misti», come si usa da taluno, non è opportuno, perché il termine di *tumori misti*, ormai radicato nella nomenclatura dei tumori delle ghiandole salivari, allude ad apparenze differenziali che in realtà appartengono al medesimo stipite epiteliale e a sue alterazioni.

Prevalendo nel comune t. maturo cistico benigno dell'ovaio la costituzione similcutanea, è invalsa nell'uso la denominazione di *t. dermoide* o brevemente di *dermoide*, che trova appoggio nella somiglianza, per lo più calzante, con la cisti dermoide della cute e del sottocutaneo.

Qualche inconveniente nasce dal fatto che nell'ambito delle cisti malformative dei tegumenti è consigliato di denominare *epidermoidi* quelle che risiedono nello stretto contesto della cute, *dermoidi*, invece, quelle che, contenendo per lo più un substrato dermico, si trovano dislocate nel sottocutaneo. Le prime, quando si trovano nei tegumenti, sarebbero da considerare semplici amartomi. Si userebbe così il medesimo termine per designare formazioni analoghe ma sostanzialmente diverse, quando si reperiscono nelle ovaie oppure nei tegumenti. Perciò molti evitano la denominazione concisa di *dermoide* per il t. maturo cistico dell'ovaio.

Il t. maturo cistico è tipicamente unilaterale. Risulta verosimilmente dallo sviluppo di un nido germinale di cellule dislocate, derivate dall'ovulo in fase premeiotica o, al più tardi, nell'embrione precocissimo in fase di annidamento.

Impressionano i risultati di più d'una ricerca, che dimostrano nelle cellule di tutti i t. ovarici maturi cistici cellule di costante configurazione nucleare cromosomica di tipo femminile 46 XX, tanto che si può intendere la formazione come partenogenetica.

Digitized by Google

Fig. 5. Radiografia di t. cistico dell'ovaio contenente denti e altre formazioni calcificate. (*Osservazione Prof. Juliani*).

Questo reperto non si ripete nei t. di alcun'altra sede con pari costanza, né corrisponde, nei t. del testicolo, a un'uniforme costanza di segni cromosomici maschili, intervenendo la necessità di appellarsi a meccanismi più complessi di assetto cromosomico, che contemplano l'evento di mutazioni (Riley e Sutton, 1975).

Questo t. non di rado rimane clinicamente occulto per tutta la vita. Fondatamente si ritiene che esso costituisca il più comune tumore ovarico nella bambina, mentre si svela in percentuali più basse in età giovanile, quando può determinare disturbi di semplice ingombro (dolori pelvici, specialmente col ricorrere delle mestruazioni). La diagnosi di solito è difficile; può ottenersi con la palpazione e risulta facilitata quando l'eventuale contenuto di denti o di formazioni ossee determina inconfondibili segni radiologici (fig. 5).

Disturbi funzionali singolari compaiono eccezionalmente quando, fra i tessuti costitutivi, esiste una stazione tiroidea funzionante.

Questa, talvolta, assume configurazione nodosa di volume cospicuo, anche predominante (*struma tiroidea ovarica*). Si ricordi che, per correttezza di linguaggio, non si dovrebbe omettere il richiamo alla tiroide, poiché la parola latina femminile *struma* allude a rigonfiamenti generici nodosi del collo. Uno struma tiroideo ovarico può incorrere in episodi di iperfunzione e anche vicariare alla mancata funzione della tiroide normale asportata o distrutta.

Altra eccezionale vicenda funzionale deriva dalla presenza, in t. ovarico, di tessuto *carcinoide*, con sindrome da 5-idrossitriptamina e relativi metaboliti urinari.

Tra le complicazioni si registra la rottura della cisti in peritoneo, con versamento del contenuto e reazione da corpo estraneo, prevalentemente lipofagica. Reazione granulomatosa lipofagica con cellule giganti da corpo estraneo è talora riscontrabile nella stessa parete della cisti, quando il contenuto ha occasionalmente contaminato lo spessore della parete.

Eccezionale è l'infezione occasionale da microrganismi ascendenti dalle vie genitali.

Come rarità si trova correntemente menzionato il comportamento maligno, per comparsa di invasività e metastasi.

Si pubblicano anche percentuali, talora spinte fino ai decimali, che sono da considerare con dubbiosa cautela. Quando si afferma, da un lato, che il t. maturo non dà metastasi, e d'altro lato che l'analisi microscopica su sezioni seriate rivela in esso tanto più numerose aree d'immaturità quanto maggiore è il numero delle sezioni esaminate, è evidente che le cifre statistiche non possono valere oltre un certo limite di attendibilità. Siccome molti t. ovarici maturi cistici rimangono ignorati, le percentuali di malignità, che si dicono aggirarsi sul 2% dei casi riscontrati, sono probabilmente superiori al vero naturale.

È evento sostanzialmente diverso, raro ma possibile, l'insorgenza di un tumore maligno (ad es., un carcinoma a cellule pavimentose o un sarcoma) sviluppato in uno dei tessuti maturi costitutivi del t. cistico. Per questa accezione è stato proposto (Robbins *et al.*) il termine *teratocarcinoma*, alquanto equivoco perché applicato anche a casi nei quali la malignità appare intrinsecamente legata all'originaria immaturità. È da preferire, pertanto, la dizione *t. con trasformazione maligna*, che figura nella classificazione dell'OMS.

Teratoma maturo solido. – La presenza nell'ovaio di forme interamente mature solide è stata affermata particolarmente da Thurlbeck e Scully: ne è segnalata la localizzazione bilaterale. In questo t. la derivazione dai diversi foglietti embrionali si esprime con varietà solitamente maggiore in confronto con quella riscontrabile nella forma cistica, rispetto alla quale la forma solida è assai meno frequente, pur sempre riscontrandosi di preferenza in donne giovani. Concordemente si afferma che se la maturità è perfetta la prognosi è ottima. Senonché il t. maturo solido si riscontra di rado in forma pura, contenendo sovente nel suo contesto piccole cisti e aree immature.

Teratoma parzialmente maturo e parzialmente microcistico. – Si presenta di preferenza in bambine e adolescenti, come massa sferoidale compatta, deformante, sporgente verso la cavità peritoneale con superficie per lo più bitorzoluta. Sulla sezione, nella maggior parte dei casi, si notano piccole cisti sparse, in numero vario, fino ad aspetti ad alveare o a spugna; inoltre aree rosse per emorragia o giallastre e omogenee per necrosi.

La costituzione istologica è molto varia: ogni sorta di tessuto può essere rappresentata, in forma più o meno matura.

L'immaturità e la frequenza delle cariocinesi si considerano indicative di prognosi sfavorevole, che contempla in prima linea la minaccia di metastasi.

Teratomi del testicolo

Il *t. maturo cistico* coi caratteri descritti per l'ovaio è relativamente raro, mentre è piuttosto riscontrabile un t. parzialmente maturo, prevalentemente solido o microcistico. Questo rappresenta circa il 3% di tutti i tumori di cellule germinali del testicolo secondo Mostofi e Davis, tenendo conto che nella classificazione di questi AA. fanno parte del gruppo tutti i tumori teratoidi del testicolo, fra i quali predominano i seminomi, che si concentrano, peraltro, in età adulta più avanzata. Per l'adozione di criteri classificativi diversi si consiglia di consultare anche l'opera curata dal Pugh, espressione del Testicular Tumour Panel and Registry britannico del 1976 (cfr. *bibl.*).

Digitized by Google

Il *t. parzialmente maturo e parzialmente microcistico* compare in ogni età, con incidenze alquanto discordi nelle varie statistiche, ma comprese per lo più tra il 5 e il 10% di tutti i tumori del testicolo. Le caratteristiche morfologiche sono complessivamente simili a quelle descritte nei t. parzialmente maturi dell'ovaio. Qualche A. sottolinea, per il testicolo, una maggiore relativa frequenza di formazioni nervose, che costituirebbero anche indizio di prognosi peggiore.

L'accessibilità del testicolo all'ispezione induce a escludere che la minor frequenza che si denuncia per i t. sia conseguenza di un maggior numero di diagnosi mancate, tanto più in quanto risulta che la loro comparsa si riconosce in gruppi di età anteriori rispetto a quelli in cui prevalgono i t. ovarici.

Alle disparità che s'incontrano, sulla base di analisi cariologiche, nell'interpretazione dei t. del testicolo in confronto con quelli dell'ovaio è già stato fatto cenno. Si vedano inoltre le osservazioni di Riley e Sutton.

La scarsità relativa di casistiche accurate e le estreme discordanze interpretative, che si riflettono in nomenclature non equivalenti e in classificazioni non paragonabili, sono motivo di grande incertezza nelle valutazioni statistiche di malignità. In generale, pare di potere affermare che nei t. del testicolo con note di immaturità le manifestazioni maligne sono forse meno temibili quanto più la età è precoce, quando si pratichi la semplice orchiectomia.

I t. parzialmente maturi e pluriblastodermici non risultano sensibili alle terapie radianti.

Teratomi in sedi extragonadiche

Le regioni più colpite appaiono accomunate dalla vicinanza alla linea mediana o ad altre linee lungo le quali, nell'embrione, avvengono saldature di fessure. Qualche confusione deriva dal vario riferimento a organi coi quali i t. hanno rapporto topografico, per cui possono essere attribuiti o a cellule embrionali in via di dislocazione, che coinvolgono occasionalmente questo o quell'organo, oppure a cellule embrionali che sviluppano la loro potenzialità evolutiva indipendente dopo essersi trovate dislocate nell'abbozzo di questo o quell'organo, figurando così come componenti di tumori teratoidi dell'organo stesso. Queste incertezze trovano esempi soprattutto in t. delle regioni del collo, del mediastino, del nasofaringe, della base cranica (Gonzales-Crussi, 1982).

I *t. del collo* sono sovente descritti come t. della tiroide, oppure riferiti a malformazioni derivate dalle tasche branchiali (principalmente la 3ª). Si presentano, per lo più, in forma cistica dermoide e hanno comportamento benigno. In adulti è stato segnalato qualche caso maligno.

I *t. del mediastino* sono relativamente comuni e si ritengono connessi alle vicende di saldatura lungo la linea mediana e, d'altra parte, particolarmente implicati nella patologia oncologica del timo, lungo l'itinerario della sua discesa dal collo. Spesso si trovano descritti fra i tumori del timo, talvolta riferiti alla tiroide.

Sono per lo più di tipo maturo e di foggia dermoide, di comportamento benigno. Si riscontrano nei due sessi e prevalentemente in età giovanile adulta. Fra le complicazioni importanti si ha la perforazione nell'albero bronchiale con espettorazione di materiale sebaceo e capelli.

Pure nel mediastino si riscontrano seminomi apparentemente primitivi, soprattutto in giovani maschi, guaribili con radioterapia se in forma pura. È certamente possibile che invece facciano parte di tumori di elementi combinati. Specialmente quando si presentano in forma pura, è importante distinguerli da metastasi di seminoma gonadico sfuggito alla diagnosi, e anche non confonderli con tumori maligni indifferenziati di altra natura, per es. linfomi, i quali possono apparire assai simili in microscopia ottica e richiedono esami ultrastrutturali, immunoistochimici, etc. per essere distinti. I criteri interpretativi in rapporto con la concezione germinale o meno sono messi a dura prova quando il t. contiene (come talora accade) componenti di corioncarcinoma o formazioni endodermiche interpretabili come pertinenti al sacco vitellino o aree di tumore carcinoide, quali si segnalano più spesso nei bronchi o nell'intestino, con vario comportamento benigno o maligno ed eventualmente accompagnati da sindrome clinica da carcinoide.

I *t. della regione sacrococcigea* sono meno frequenti di quelli del mediastino, ma più frequenti di quelli del collo e di regioni ancora più raramente colpite, come la base cranica. In maggioranza sono benigni, presenti fino dall'infanzia, alquanto prevalenti nel sesso femminile. Per lo più sono classificati coi criteri sopra esposti per le altre regioni. Possono rivelarsi per l'ingombro di massa e, qualora contraggano rapporti con la vescica, mediante fistola che dà origine a presenza di peli nell'urina.

Alcuni AA. considerano i t. sacrococcigei come parte di una più vasta categoria di *t. retroperitoneali*; ma essi fra questi compaiono in numero assai prevalente, tanto da giustificare le interpretazioni che fanno riferimento al piano mediano come luogo di chiusura delle formazioni embrionali aperte, predilette dalle dislocazioni.

I quadri sopra descritti costituiscono il materiale grezzo su cui si concentrano vivaci ricerche intese a perfezionare le conoscenze sull'etiopatogenesi, che si profilano indispensabili per definire con certezza il concetto di t. e per impostare con sicuro profitto il problema delle cure non semplicemente demolitive e quello, finora del tutto irrisolto, della prevenzione.

V. anche: AMARTOMA; CISTI CUTANEE; MALFORMAZIONI; TERATOLOGIA.

Bibliografia

Bleger R. C., McAdams A. J., *Arch. Pathol.*, 1966, **82**, 535.
Cox J. D., *Cancer*, 1975, **36**, 1162.
De Vecchi B., *Teratoma*, in *Enciclopedia Italiana*, XXXIII, 1937, Istituto Enciclopedia Italiana, Roma, p. 548.
Gonzales-Crussi F., *Extragonadal Teratomas*, in *Atlas of Tumor Pathology*, 2 Ser., Fasc. 18, 1982, AFIP, Washington.
Hughesdon P. E., *Gynecological Pathology*, in Symmers W. St C., *Systemic Pathology*, vol. 4, 1978, 2 ed., Churchill Livingstone, Edinburgh.
Linder D., McCaw B. K., Hecht F., *N. Engl. J. Med.*, 1978, **292**, 63.
Luna M. A., Valenzuela-Tamril J., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1976, **65**, 450.
Marcial-Rojas R. A., Medina R., *Arch. Pathol.*, 1958, **66**, 577.
Mostofi F. K., Davis C. J. jr., *Male Reproductive System and Prostata*, in Kissane J. M. ed., *Anderson's Pathology*, 1, 1985, Mosby, St. Louis, chapt. 21, p. 791.
Mostofi F. K., Price E. B., *Tumors of the Male Genital System*, in *Atlas of Tumor Pathology*, 1973, 2 Ser., fasc. 8, AFIP, Washington.
Mostofi F. K., Sobin L. H., *Types histologiques des tumeurs du testicule*, in *Classification histologique internationale des tumeurs*, n. 16, 1977, OMS, Genève.
Mukai K., Adams W. R., *Am. J. Surg. Pathol.*, 1979, **3**, 77.
Nogales F. F. jr., Matilla A. *et al.*, *Hum. Pathol.*, 1978, **9**, 553.
Pepere A., *Dermoidi*, in *Enciclopedia Italiana*, XII, 1931, Istituto Enciclopedia Italiana, Roma, p. 652.
Pugh R. C. B. ed., *Pathology of the Testis*, 1976, Blackwell, Oxford, chapt. 4, p. 144.
Rashad M. H., Fathalla M. F., Kerr M. G., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1966, **96**, 461.
Riley P. A., Sutton P. M., *Lancet*, 1975, **1**, 1360.
Robbins S. L., Cotran R. S., Kumar V., *Pathologic Basis of Disease*, 1984, 3 ed., Saunders, Philadelphia.
Rosai J., *Female Reproductive System*, in *Ackerman's Surgical Pathology*, **1**, 1981, 6 ed., Mosby, St. Louis, chapt. 18, p. 914, p. 1041.

Rosai J., Levine G. D., *Tumors of the Thymus*, in *Atlas of Tumor Pathology*, 2 Ser., fasc. 13, 1975, AFIP, Washington.
Rosai J., Higa E., *Cancer*, 1972, **29**, 1061.
Serov S. F., Scully R. E., Sobin L. H., *Types histologiques des tumeurs ovariennes*, in *OMS Classification histologique internationale des tumeurs*, n. 9, 1973, OMS, Genève.
Teilmann I., Kasais H., Pietra G., *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1967, **70**, 267.
Thackray C. G., *The Male Reproductive Organs*, in Symmers W. St C. ed., *Systemic Pathology*, vol. 4, 1978, 2 ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 1571.
Theiss E. A., Ashley D. J. B., Mostofi F. K., *Cancer*, 1959, **13**, 323.
Thurlbeck W. M., Scully R. E., *Cancer*, 1960, **13**, 804.
Willis R. A., *Pathology of Tumours*, 1967, 4 ed., Butterworth, London.

GIACOMO MOTTURA

TERBIO: v. LANTANIDI (VIII, 971).

TERMICA SENSIBILITÀ

F. *sensibilité thermique*. - I. *thermal sensitivity*. - T. *thermische Empfindlichkeit*. - S. *sensibilidad térmica*.

SOMMARIO

Introduzione

La sensibilità termica costituisce, insieme alla sensibilità dolorifica, una delle funzioni sensoriali filogeneticamente più antiche e assume, in tutte le specie animali in cui è presente, un notevole significato per le interazioni comportamentali con l'ambiente. Essa è fondamentale, nei vertebrati superiori, per il mantenimento dell'omeostasi corporea.

La s. t. può essere scomposta in 2 specifiche e distinte modalità sensoriali: una sensibilità per il caldo e una per il freddo. Questa separazione è suffragata da diverse linee di evidenza: la prima, di natura psicofisica, è rappresentata dalla sensazione soggettiva di freddo ben distinta da quella di caldo; a questa si aggiunge l'identificazione elettrofisiologica di due popolazioni di recettori cutanei la cui frequenza di scarica mostra un comportamento opposto all'aumentare e al diminuire della temperatura. Infine, studi anatomofisiologici hanno dimostrato che le sensibilità al caldo e al freddo sono distribuite in aree puntiformi ben distinte della superficie cutanea. Come per le altre modalità sensoriali la conoscenza della s. t. si basa anzitutto sull'identificazione anatomica dei recettori e sull'analisi delle risposte allo stimolo adeguato; infine va conosciuta l'organizzazione dei sistemi neurali che convogliano le informazioni ai centri.

Neurofisiologia dei recettori termici

Il concetto di recettore termico specifico origina dalle osservazioni psicofisiche sull'uomo; in particolare dal fatto che sensazioni distinte di caldo e di freddo possono essere evocate da stimolazioni termiche puntiformi della cute. Da allora, esistono numerose osservazioni sulla distribuzione dei punti cutanei per il caldo e per il freddo (per una rassegna cfr. Hensel, 1952 e 1973). Da queste ricerche, effettuate esplorando con sottilissime sonde termiche la cute dell'uomo e di altri animali, emerge un'ineguale densità dei punti sensibili al freddo e al caldo. I punti per il freddo sono molto più numerosi e raggiungono nell'uomo una densità di circa 18-20 punti per cm^2 nella cute periorale, mentre i punti per il caldo sono circa 2 per cm^2 nella stessa zona. Il distretto facciale possiede comunque la più alta densità di punti termici nell'uomo (tab. I).

TAB. I. NUMERO DEI PUNTI PER IL CALDO E PER IL FREDDO PER cm^2 DI CUTE NELL'UOMO

Sede	Punti per il freddo	Punti per il caldo
Fronte	5,5-8	
Naso	8	1
Labbra	16-19	
Altre parti della faccia	8,5-9	1,7
Petto	9-10,2	0,3
Addome	8-12,5	
Dorso	7,8	
Braccio	5-6,5	
Avambraccio	6-7,5	0,3-0,4
Dorso della mano	7,4	0,5
Palmo della mano	1-5	0,4
Dorso delle dita	7-9	1,7
Palmo delle dita	2-4	1,6
Fianchi	4,5-5,2	0,4
Caviglia	4,3-5,7	
Dorso del piede	5,6	
Pianta del piede	3,4	

Da tempo si è cercato di identificare i termocettori con strutture morfologiche ben definite. Per molto tempo si è ritenuto che i recettori per il freddo fossero rappresentati dai corpuscoli di Krause e quelli per il caldo dai corpuscoli di Ruffini. Ricerche effettuate abbinando l'indagine ultrastrutturale della cute corrispondente ai punti termici con i risultati elettrofisiologici della stimolazione termica, hanno portato alla conclusione che i recettori termici non possono essere identificati con alcuna delle strutture cutanee istologicamente caratterizzate, ma sono costi-

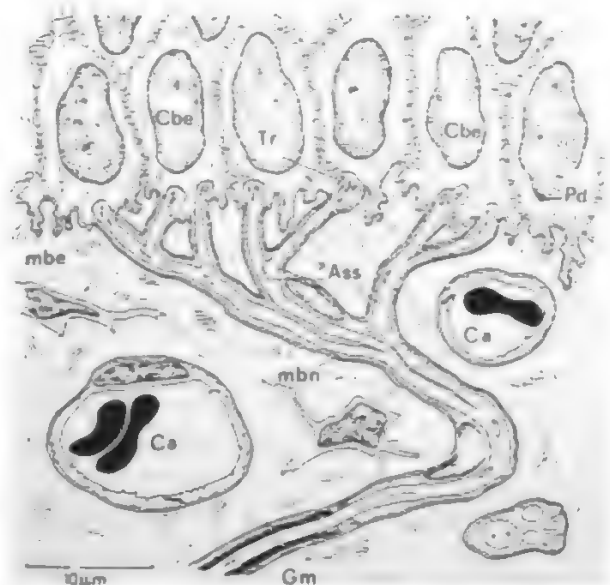



Fig. 1. Terminazione nervosa di un recettore per il freddo identificato fisiologicamente nella cute del naso del gatto. Cbe) Cellule basali dell'epidermide; Tr) terminazioni nervose recettoriali; mbe) membrana basale dell'epidermide; Ass) biforcazioni assoniche amieliniche; Ca) capillare; Gm) guaina mielinica; mbn) membrana basale della fibra nervosa; Pd) papille del derma.

Digitized by Google

tuiti da una fine arborizzazione di terminazioni amieliniche distribuite negli strati superficiali della cute. I recettori per il freddo, come mostra la fig. 1, sono distribuiti immediatamente al di sotto dell'epidermide e le terminazioni amieliniche libere, disperse nello strato papillare, appaiono in contatto con la membrana basale dell'epidermide. Le fibre afferenti sono comprese nel gruppo A-delta, con diametro di 3-4 μm e velocità di conduzione di circa 15-20 m/sec.

In generale, una singola fibra innerva un solo punto per il freddo; tuttavia nella cute del naso e delle labbra dei primati il rapporto di innervazione può estendersi fino a 6-8 punti termici per ciascuna fibra afferente. Più incerte informazioni si hanno sulla morfologia dei recettori per il caldo. Anche in questo caso si tratta di terminazioni nervose amieliniche libere disposte negli strati superiori del corion dell'epidermide. È escluso che esistano termocettori nel tessuto sottocutaneo. Le fibre afferenti dai recettori per il caldo appartengono al gruppo C, con diametro inferiore al micrometro e velocità di conduzione di circa 0,5-1 m/sec. Recentemente sono stati descritti recettori che rispondono a stimoli termici e meccanici insieme (Iggo, 1969); tuttavia la collocazione funzionale di questi termocettori «spuri» nell'ambito della s. t. è ancora molto dubbia dato che alcuni di essi rispondono a stimoli termici molto elevati (più di 40-50 °C), temperature alle quali i veri termocettori per il caldo hanno già cessato di scaricare. Inoltre le fibre afferenti hanno velocità di conduzione di 30-80 m/sec, di gran lunga superiori a quelle dei normali termocettori.

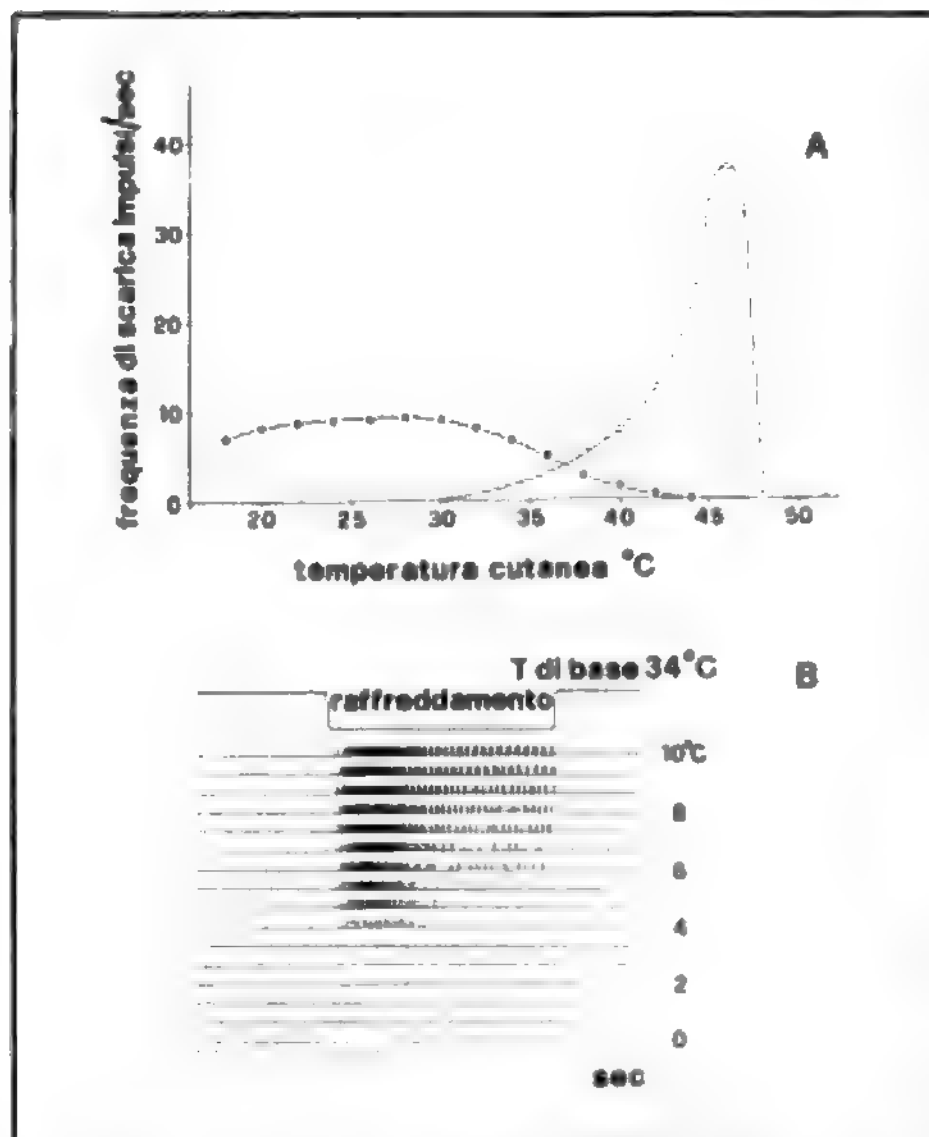



Fig. 2. *A*) Variazioni della frequenza di scarica media in funzione della temperatura per popolazioni di fibre afferenti da recettori per il caldo (*dischetti chiari*) e per il freddo (*dischetti scuri*) nel nervo sensitivo della regione del naso del gatto. *B*) Variazioni della frequenza di scarica di un recettore per il freddo in relazione all'intensità dello stimolo. L'ampiezza dei gradienti di temperatura applicati alla cute della mano di una scimmia, partendo da una temperatura base di 34 °C, è indicata a destra. Si noti come l'elevata frequenza di scarica iniziale nella fase dinamica della risposta vari in durata piuttosto che in frequenza con il variare dei gradienti di temperatura. È evidente inoltre il caratteristico andamento a «bursts» della risposta che è in funzione dell'ampiezza del gradiente termico applicato e tende a scomparire per gradienti termici molto piccoli.

Le proprietà generali della risposta dei termocettori allo stimolo adeguato possono essere riassunte nei seguenti punti: *a*) è presente una scarica statica a temperatura costante; *b*) è presente anche una risposta dinamica alle variazioni di temperatura nel tempo, con un coefficiente positivo (recettori per il caldo) o negativo (recettori per il freddo).

Infine, e ciò (a parte le osservazioni di Iggo riportate sopra) ha finora contraddistinto la loro specificità, non sono eccitati da stimoli meccanici.

A temperatura costante, un recettore per il freddo mostra una scarica tonica con una frequenza di impulsi costante. La frequenza di scarica media varia con la temperatura e l'andamento presenta un aspetto a campana assai caratteristico (fig. 2, *A*) con una temperatura ottimale a cui corrisponde la frequenza di scarica massima. L'intervallo di temperatura a cui è presente una risposta varia per ciascun recettore ed è compreso tra 5 e 43 °C con diverse temperature ottimali.

Aumentando o diminuendo la temperatura, la frequenza media della scarica statica diminuisce. Come si osserva, il comportamento adeguato della risposta del recettore per il freddo quale segnalatore di una diminuzione della temperatura è quello illustrato dalla parte destra della curva, mentre, paradossalmente, esistono due temperature diverse alle quali il recettore mostra la stessa frequenza di scarica. Per la maggior parte dei recettori del freddo la scarica statica si presenta a *bursts* (fig. 2, *B*) costituiti da impulsi ad alta frequenza che si succedono a intervalli regolari. Questo comportamento non si osserva per i recettori del caldo né per recettori cutanei di altre modalità sensoriali. Inoltre, la composizione dei *bursts* e la loro frequenza varia al di sopra e al di sotto della temperatura ottimale di scarica pur mantenendosi uguale la frequenza media, e questo potrebbe essere un elemento che consente al S.N.C. di distinguere tra le due temperature che producono la stessa frequenza di scarica. Producendo un brusco raffreddamento, la scarica del recettore mostra un aumento dinamico con un adattamento alla scarica statica corrispondente alla nuova temperatura. Se la cute viene di nuovo riscaldata alla temperatura iniziale, la frequenza di scarica diminuisce fino a cessare del tutto per poi riprendere e portarsi al livello iniziale. Un aspetto particolare del comportamento dei recettori per il freddo consiste nella ripresa «paradossale» della loro scarica all'aumento della temperatura oltre i 45 °C. La scarica diventa massima intorno ai 50 °C e poi cessa bruscamente per il danneggiamento del recettore (Dodt e Zotterman, 1952). Questo comportamento paradossale non è stato osservato per i recettori del caldo.

Il comportamento dei recettori del caldo allo stimolo adeguato è simile; tuttavia la curva della risposta statica si presenta molto asimmetrica, con un aumento della scarica all'aumento della temperatura fino al valore ottimale, situato in genere tra 42 e 48 °C. Ulteriori aumenti di temperatura provocano una rapida diminuzione della scarica fino al silenzio del recettore (fig. 2, *A*). Anche per i recettori del caldo è stato descritto un comportamento dinamico della scarica che sostanzialmente è speculare rispetto a quello dei recettori per il freddo.

Oltre alle variazioni di temperatura, i termocettori sono sensibili a stimoli chimici particolari. Ad es., il mentolo aumenta la sensibilità dei recettori per il freddo spostando la loro curva di risposta verso temperature più alte. All'opposto, la CO_2 diminuisce la frequenza di scarica dei recettori per il freddo e aumenta quella per il caldo. Per quanto non si conoscano le basi fisiologiche di queste azioni a livello recettoriale, esse giustificano alcune esperienze soggettive come il senso di fresco in bocca o sulla cute prodotto dai derivati del mentolo o il cosiddetto fenomeno di Ebbecke (1917) che consiste nella diminuzione della sensazione di freddo in un arto esposto a basse temperature quando viene interrotto l'apporto sanguigno con conseguente aumento della Pco_2 nei tessuti. Al ripristino della circolazione la sensazione di freddo viene esacerbata.

oogle

Vie e centri della sensibilità termica

Come si è detto all'inizio, la s. t. rappresenta una delle modalità filogeneticamente più antiche della sensibilità somestesica. Per le caratteristiche anatomiche e fisiologiche dei circuiti nervosi che connettono la periferia sensoriale con i centri v. RECETTORI; SENSITIVO SISTEMA. Di seguito verranno esposti sinteticamente alcuni aspetti dei sistemi afferenti che collegano il S.N.C. con i termocettori.

Le fibre afferenti dai punti per il caldo e per il freddo distribuiti sulla superficie corporea entrano nel midollo spinale insieme alle fibre per la sensibilità dolorifica alimentando il sistema spinotalamico. I contingenti di fibre afferenti della s. t. provenienti dal distretto craniofacciale, dalla lingua e dalla mucosa orofaringea, entrano, attraverso i rispettivi nervi, nei nuclei del trigemino e del glossofaringeo.

Il primo collegamento sinaptico delle fibre afferenti dai termocettori si attua con i neuroni della lamina I e, in minor misura, con quelli della lamina V del corno posteriore della sostanza grigia spinale. Questi neuroni sono considerati i neuroni di origine del tratto spinotalamico nell'uomo e nei primati. Nei mammiferi non appartenenti ai primati (cane, gatto) un sistema spinotalamico diretto non sembra esistere e si parla, più propriamente, di sistema anterolaterale, che convoglia afferenze termiche, dolorifiche e tattili indiscriminate a diverse stazioni intermedie sparse tra il midollo spinale e il talamo vero e proprio.

I neuroni delle lamine I e V hanno campi recettivi di dimensioni variabili e mostrano una certa convergenza multisensoriale, oltre a fenomeni di inibizione provenienti da stazioni sopraspinali (Wall, 1967; Price e Wagman, 1970; Mendell, 1966). Gli assoni di questi neuroni, dopo aver ceduto collaterali agli interneuroni della zona intermedia del grigio midollare per assicurare le funzioni spinali riflesse evocate da stimoli termici, si portano, attraverso la commissura bianca anteriore, nel funicolo anterolaterale del lato opposto. Nel funicolo è presente un'organizzazione somatotopica a forma di lamine sovrapposte, con le fibre provenienti dai dermatomeri più caudali disposte più lateralmente e dorsalmente e quelle provenienti dalle regioni craniali più medialmente. Questa organizzazione laminare, opposta a quella dei cordoni posteriori è legata all'incrocio segmentale delle fibre e si mantiene, nella scimmia, per tutta l'estensione del sistema fino al talamo. Essa spiega, inoltre, la sintomatologia di affezioni midollari quali la siringomielia e alcuni tumori che provocano deficit specifici della sensibilità termodolorifica; come pure rappresenta un importante fattore anatomico per gli interventi di neurochirurgia del dolore nell'uomo.

Un cenno merita l'organizzazione del complesso nucleare trigeminale che riceve afferenze da zone squisitamente sensibili a stimoli termici, quali la lingua e la cute periorale. La componente spinale del V nervo, divisa nelle porzioni orale, interpolare e caudale, presenta una sorprendente rassomiglianza citoarchitettonica con il corno posteriore del midollo spinale. Anche qui è possibile distinguere varie lamine, di cui la prima, o marginale, riceve la massima parte delle afferenze termodolorifiche. In base a studi neuroanatomici effettuati sulla scimmia e ai risultati di interventi neurochirurgici sull'uomo (Hassler e Walker, 1970) sembra che tutte le fibre termodolorifiche terminino nel nucleo caudale del tratto spinale del V. Questo nucleo appare organizzato somatotopicamente in quanto gli assoni delle parti più periferiche della faccia terminano nella sua porzione più caudale, quelli della zona peribuccale nella parte più craniale (fig. 3).

Le cellule della lamina I del nucleo caudale mandano assoni ai neuroni delle altre lamine, in particolare collaterali si portano allo strato magnocellulare della lamina IV, che invia proiezioni ipsi- e controlaterali al talamo. Come i corrispettivi neuroni del corno posteriore queste cellule hanno campi recettivi ristretti, in accordo con la distribuzione «puntiforme» dei recettori per il caldo e per il freddo sulla faccia.

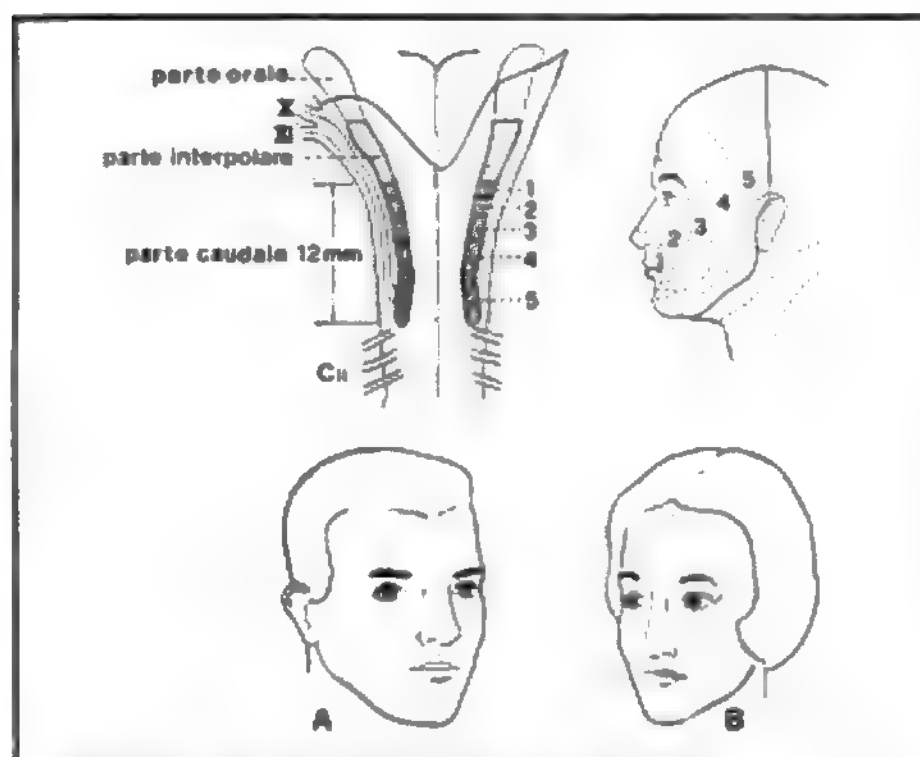



Fig. 3. Organizzazione topografica della porzione caudale del nucleo sensitivo del trigemino nell'uomo. *In basso*, le aree tratteggiate indicano i disturbi di sensibilità prodotti da una sezione a livello 3 (*A*) e a livello 5 (*B*) del nucleo. (*Modificata da Trunc, in R. Hassler e A. E. Walker eds., 1970*).

Poco si conosce dell'organizzazione talamocorticale della s. t. Sono stati identificati, nel nucleo ventrale posterolaterale del talamo, neuroni che rispondono a stimoli termici (Burton e coll., 1970). Essi presentano una scarica tonica di intensità diversa alle varie temperature con una curva di risposta più appiattita rispetto alla curva a campana descritta per le fibre afferenti dai termocettori. In un certo intervallo di temperatura è presente una scarica a *bursts* in cui la frequenza degli impulsi in ogni *burst* è inversamente correlata con le variazioni di temperatura. Anche nel talamo è conservata la disparità numerica esistente alla periferia tra recettori per il freddo e per il caldo: infatti la maggior parte dei neuroni identificati mostra una risposta al raffreddamento. Sono stati descritti altri neuroni talamici con risposta agli stimoli termici e meccanici, i quali sono particolarmente sensibili a variazioni fasiche della temperatura in intervalli diversi per i vari neuroni. Secondo alcuni AA., questi neuroni talamici complementerebbero la funzione dei neuroni tonici nella segnalazione delle variazioni di temperatura aumentando la sensibilità dinamica del sistema (Poulos e Benjamin, 1968).

Per quanto riguarda la rappresentazione corticale della s. t., le osservazioni sono ancora più scarse. Sono state descritte, nel giro pericentrale della scimmia, unità corticali che rispondono all'aumento della temperatura con variazioni di scarica sia fasiche che toniche. Altre rispondono a diminuzioni della temperatura. Per nessuna è stato descritto il caratteristico comportamento a *bursts* della scarica osservato fino alla stazione talamica (Kreisman e Zimmerman, 1971). Dal punto di vista comportamentale, si è osservato che nella scimmia, dopo la rimozione delle aree somatosensoriali I e II, compaiono deficit di discriminazione termica; tuttavia la sensibilità agli stimoli termici risulta solo di poco ridotta. Ciò fa supporre che la s. t., unitamente ad altre sensibilità di base, come la dolorifica e la tattile indiscriminata, abbia una diffusa e non esclusiva rappresentazione corticale, o addirittura trovi nel talamo il suo maggior centro di integrazione sia per gli aspetti comportamentali sia per il suo ruolo nella omeostasi corporea.

Bibliografia

Burton H., Forbes D. J., Benjamin R. M., *Brain Res.*, 1970, **24**, 179.
Dodt E., Zotterman Y., *Acta Physiol. Scand.*, 1952, **26**, 358.
Ebbecke U., *Pflugers Arch. Ges. Physiol.*, 1917, **169**, 395.
Hassler R., Walker A. E., in *Trigeminal Neuralgia: Pathogenesis and Pathophysiology*, 1970, Thieme, Stuttgart.
Hensel H., *Ergeb. Physiol.*, 1952, **47**, 166.
Hensel H., *Cutaneous Thermoreceptors*, in Iggo A. ed., *Handbook of Sensory Physiology*, II, 1973, Springer, Berlin, p. 79.
Iggo A., *J. Physiol. (Lond.)*, 1969, **200**, 403.
Kreisman N., Zimmerman I. D., *Brain Res.*, 1971, **25**, 184.
Mendell L. M., *Exp. Neurol.*, 1966, **16**, 316.
Poulos D. A., Benjamin R. M., *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 28.
Price D. D., Wagman I. H., *Exp. Neurol.*, 1970, **29**, 383.
Wall P. D., *J. Physiol. (Lond.)*, 1967, **188**, 403.

BRUNELLO GHELARDUCCI

TERMINALE NERVO

F. *nerf terminal*. - I. *terminal nerve*. - T. *Nervus terminalis*. - S. *nervio terminal*.

Descritto inizialmente da Locy nel 1889, nei pesci, questo nervo, che contiene cellule ganglionari, inizia nella piega olfattoria e termina nella regione del setto. De Vries (1905) osservò un ganglio del nervo terminale nell'embrione umano, e nel 1914 Johnston e Brookover stabilirono l'autonomia di questo nervo dal nervo olfattivo.

Il nervo si origina con 6-7 piccole radici dalla circonvoluzione olfattiva mediale; talvolta alcune di esse emergono o dal bulbo olfattivo o dalla stria olfattiva mediale. In un primo tempo esse si mantengono indipendenti l'una dall'altra, ricoperte dalla pia madre, alla quale sono unite più o meno lassamente. Dopo un breve decorso si riuniscono in un unico fascetto che attraversa anteromedialmente la lamina cribrosa dell'etmoide per esaurirsi nella mucosa olfattiva.

La funzione di questo nervo non è ancora ben definita ma l'ipotesi più probabile è che si tratti di un'innervazione di natura simpatica destinata all'organo vomeronasale.

Bibliografia

Chiarugi G., *Anatomia dell'uomo*, 1936, Soc. Ed. Libraria, Milano.
Huber G. C., Guild S. R., *Anat. Rec.*, 1913, **7**.
Johnston J. B., *J. Comp. Neurol.*, 1913, **23**.
Testut L., *Anatomia umana*, IV, 1971, UTET, Torino.

NERI ACCORNERO

TERMODINAMICA

F. *thermodynamique*. - I. *thermodynamics*. - T. *Thermodynamik*. - S. *termodinámica*.

SOMMARIO

Cenni storici. Campo di studio. Definizioni

La termodinamica è una di quelle grandi aree della scienza che permettono, partendo da pochi postulati fondamentali, di razionalizzare un gran numero di fenomeni naturali.

Nata nella prima metà del XIX sec. con i lavori di Carnot, Mayer, Clausius, Joule, Kelvin e Helmotz, che stabilirono le due leggi (o principi) generali, la t. ha poi subito una sistematizzazione a opera, principalmente, di Gibbs, verso la fine dell'800, e successivamente, nei primi decenni del '900, una generalizzazione tale da comprendere le trasformazioni chimiche, principalmente da parte di Lewis. Più recentemente sulla base dei lavori di Onsager e Prigogine, la t. classica, o dei processi reversibili, è stata estesa allo studio dei processi irreversibili, in cui i sistemi non sono all'equilibrio e si evolvono nel tempo, permettendo quindi l'estensione della t. ai processi biologici.

Sviluppata come una scienza autonoma, la t. può essere, in realtà, considerata come una parte della meccanica, conosciuta come meccanica statistica, alla cui costruzione hanno contribuito i lavori originali di Maxwell, Boltzmann e Gibbs, lavori che consentono, fra l'altro, una comprensione soddisfacente delle sue due leggi in termini molecolari.

La terza legge della t. o *teorema di Nernst*, introdotta più recentemente (nel 1906), richiede un'interpretazione statistica in termini quantomeccanici.

La t. studia quelle trasformazioni di stato di un sistema che sono, in genere, accompagnate da trasferimenti di energia (calore, lavoro meccanico, radiazioni elettromagnetiche, lavoro elettrico, etc.).

Sistema: è quella parte dello spazio fisico che s'intende studiare. Un sistema può essere *aperto* o *chiuso*, a seconda che si abbia o meno trasferimento di materia attraverso i suoi confini. Esso può inoltre essere, o meno, isolato termicamente dall'ambiente circostante; nel caso che sia isolato si chiama *adiabatico*.

Stato del sistema: è definito univocamente dalle sue proprietà macroscopiche, come pressione, temperatura, densità, costante dielettrica, etc.

Lo stato di equilibrio corrisponde a uno stato caratterizzato dall'invarianza temporale delle proprietà macroscopiche.

Temperatura termodinamica (T): viene introdotta attraverso il secondo principio della t. e coincide con la temperatura assoluta del gas perfetto; viene misurata in gradi Kelvin corrispondenti ai gradi centigradi +273,15.

Trasformazioni: la t. classica tratta delle trasformazioni tra gli stati di equilibrio. Tali trasformazioni possono essere *reversibili* o *irreversibili*. Se una trasformazione è reversibile, il cammino dallo stato iniziale a quello finale passa attraverso una successione di stati di quasi equilibrio. Il sistema si trova sempre così vicino all'equilibrio che la direzione del processo di trasformazione può essere invertita per un cambiamento infinitesimo delle condizioni dell'ambiente circostante.

Calore (Q): l'energia che entra o esce dal sistema in conseguenza di una differenza di temperatura tra questo e l'ambiente circostante.

Lavoro (L): qualsiasi altro scambio di energia tra il sistema e l'ambiente circostante.

Energia interna (E): l'energia all'interno del sistema; essa include l'energia dovuta ai moti molecolari e l'energia di interazione tra le molecole. L'energia interna è una *funzione di stato*.

Funzione di stato: si definisce come una funzione che dipende solo dallo stato attuale del sistema e non dalla sua storia precedente; se ne può calcolare solo la variazione rispetto a uno stato arbitrario di riferimento (*stato standard*) e non il valore assoluto.

Primo principio della termodinamica

Il primo principio della t. stabilisce che *l'energia non si crea né si distrugge, ma unicamente si può trasformare nelle sue varie forme*. La sua espressione matematica è

$$\Delta E = Q + L \tag{1.1}$$

per una trasformazione infinitesima la (1.1) si scrive

$$dE = \delta Q + \delta L \tag{1.2}$$

I due simboli differenti d e δ ricordano che E è una funzione di stato, cioè indipendente dal modo in cui avviene la trasformazione, mentre Q e L dipendono dalla particolare trasformazione considerata. Se il solo tipo di lavoro implicato riguarda cambiamenti di volume del sistema contro una pressione costante ($L = - P\Delta V$)

$$\Delta E = \Delta Q - P\Delta V \qquad (1.3)$$

in questo caso, si può scrivere per un cambiamento finito

$$(E_2 + PV_2) - (E_1 + PV_1) = Q_p \qquad (1.4)$$

La quantità $E + PV$ si indica con la lettera H, prende il nome di *entalpia*, o *contenuto termico*, ed è anch'essa una funzione di stato termodinamica, la cui variazione non dipende dalla particolare trasformazione considerata, ma solo dallo stato iniziale e finale del sistema; tale variazione viene misurata dalla quantità di calore presa o ceduta dal sistema a pressione costante.

Una gran parte delle reazioni chimiche che avvengono nei sistemi biologici sono trasformazioni a pressione costante (pressione atmosferica). In questi casi, la semplice misura del calore preso o ceduto durante la reazione permette di ricavare la variazione di entalpia della reazione stessa.

Nelle reazioni chimiche che avvengono in sistemi biologici è spesso molto difficile misurare le quantità di calore che entrano in gioco; in questo caso, traendo vantaggio dal fatto che l'entalpia è una funzione di stato, si scompone la reazione globale in una serie di reazioni parziali di cui sia più agevole misurare la variazione di entalpia. Infatti è possibile prevedere il calore di reazione con una semplice somma algebrica dei calori di combustione dei prodotti di reazione e dei reagenti.

Secondo principio della termodinamica

Lo stato di un sistema termodinamico si evolve nel tempo fino a raggiungere uno stato di quiete o di equilibrio nel quale le sue proprietà macroscopiche non variano ulteriormente. Il secondo principio definisce *le condizioni di equilibrio e la direzione di evoluzione del sistema*. Infatti tutti i processi naturali si evolvono spontaneamente in una sola direzione e il secondo principio sancisce l'impossibilità di trovare un qualsiasi processo che riporti nello stato iniziale tutti i sistemi coinvolti. In senso tecnico, quindi, tutti i processi naturali sono irreversibili. Il secondo principio permette di misurare il grado di irreversibilità di un processo mediante la variazione di una grandezza termodinamica di stato: l'*entropia*, che si indica con la lettera S.

Entropia: la variazione di entropia, ΔS, in un processo naturale isotermo è fornita dal calore assorbito diviso la temperatura assoluta, Q_{rev}/T, relativo a un processo ideale reversibile tra gli stessi stati iniziale (i) e finale (f).

La generalizzazione, nel caso di un qualsiasi processo termodinamico, è ottenuta integrando i contributi infinitesimi

$$dS = \frac{\delta Q_{rev}}{T}$$

nei quali la temperatura può ritenersi costante:

$$\Delta S = \int_i^f dS = \int_i^f \frac{\delta Q_{rev}}{T} \qquad (2.1)$$

Ne deriva che se il processo reversibile, e quindi all'equilibrio, è adiabatico, $\delta Q_{rev} = 0$ e $\Delta S = 0$. Questa relazione stabilisce la condizione di equilibrio di un sistema termodinamico isolato (adiabatico). Un'equazione più generale per definire la variazione di entropia introduce la produzione di entropia dS_{irr}:

$$dS = \frac{\delta Q}{T} + dS_{irr} \qquad (2.2)$$

in cui δQ è il calore messo in gioco nel processo irreversibile. Tale formulazione si riduce alla precedente nel caso di un processo reversibile poiché $dS_{irr} = 0$ e $\delta Q = \delta Q_{rev}$.

Il secondo principio stabilisce che la produzione di entropia è una quantità sempre positiva, in un qualsiasi processo naturale, per cui (*disuguaglianza di Clausius*)

$$dS \geqslant \frac{\delta Q}{T} \qquad (2.3)$$

Il segno di uguaglianza vale nel caso di un processo reversibile. La variazione finita dell'entropia si ottiene per integrazione tra lo stato iniziale e quello finale.

Nel caso di un processo irreversibile (spontaneo) adiabatico ($\delta Q = 0$), ne deriva che $\Delta S > 0$. Tale condizione ci indica la direzione di evoluzione spontanea di un sistema in quella che porta a un aumento di entropia.

Interpretazione molecolare dell'entropia e terzo principio della termodinamica

Lo sviluppo della meccanica statistica ha permesso di ricondurre la t. nell'ambito delle meccaniche. Le proprietà termodinamiche si possono interpretare come le risultanti delle proprietà medie meccaniche delle singole molecole che costituiscono il sistema.

In particolare l'entropia viene collegata alla probabilità dello stato, cioè al numero di configurazioni microscopiche W che portano allo stesso stato macroscopico: $S = R/N \ln W$ dove R/N (*costante di Boltzmann*) è il rapporto tra la costante dei gas e il numero di Avogadro. L'aumento di entropia in un processo spontaneo isolato rappresenta l'evoluzione del sistema verso uno stato più probabile, cioè realizzabile microscopicamente in un maggior numero di modi, quindi più disordinato. Tale interpretazione statistica permetterebbe di ottenere i valori assoluti dell'entropia per un qualsiasi stato del sistema, e quindi di calcolare le variazioni di entropia per semplice differenza. Più generalmente, la determinazione dell'entropia assoluta può essere fatta sulla base del terzo principio della t., che stabilisce che *l'entropia di un solido cristallino perfetto allo zero assoluto è zero*. Ciò permette di ottenere l'entropia assoluta di uno stato di qualsiasi sostanza come la variazione di entropia corrispondente del processo che porta dallo stato iniziale, allo zero assoluto, allo stato finale.

L'energia libera e l'equilibrio

I sistemi adiabatici non sono di grande interesse, soprattutto in biochimica; infatti, in realtà, la maggior parte dei processi reali avviene in condizioni di pressione e temperatura costanti. Per definire lo stato di equilibrio e di spontaneità di una trasformazione in queste condizioni, si definisce una nuova funzione di stato: l'*energia libera*, o *energia libera di Gibbs*:

$$G = H - TS \qquad (3.1)$$

Per una trasformazione isoterma e a pressione costante si può dimostrare che le condizioni corrispondenti all'equilibrio e alla spontaneità di una trasformazione adiabatica $\Delta S = 0$ e $\Delta S > 0$, divengono rispettivamente $\Delta G = 0$ e $\Delta G < 0$, cioè: l'energia libera in un processo spontaneo

Digitized by Google

isotermo e isobaro tende a diminuire e tale variazione è pari al lavoro massimo utile ottenibile dalla trasformazione.

Questo risultato è di fondamentale importanza per trovare le relazioni che legano fra di loro le concentrazioni dei vari componenti all'equilibrio in una reazione chimica. Consideriamo una reazione chimica generica

$$aA + bB + \ldots \rightleftarrows gG + hH + \ldots$$

in cui a moli di A, b moli di B, e così via, sono convertite in g moli di G, h moli di H, e così via.

Possiamo scrivere la variazione di energia libera ΔG, come differenza dell'energia libera dei prodotti di reazione e dei reagenti. Se la reazione avviene a temperatura e pressione costanti:

$$\Delta G = (g\bar{G}_G + h\bar{G}_H + \ldots) - (a\bar{G}_A + b\bar{G}_B + \ldots) \quad (3.2)$$

dove il simbolo $\bar{G}_i$ sta a indicare l'energia libera parziale molare, o potenziale chimico, cioè il contributo del componente iesimo alla variazione di energia libera per mole. Si dimostra che:

$$\bar{G}_i = \bar{G}_i^\circ + RT \ln a_i \quad (3.3)$$

dove a_i rappresenta l'attività del componente iesimo, che, per soluzioni diluite, tende alla frazione molare ed è quindi proporzionale alla concentrazione molare. Dalle due precedenti relazioni si ricava la seguente

$$\Delta G = \Delta G_0 + RT \ln \frac{a_G^g \, a_H^h \ldots}{a_A^a \, a_B^b \ldots} \quad (3.4)$$

dove ΔG_0 è un valore definito, ricavabile da opportune tabelle che rappresenta la variazione di energia libera messa in gioco, se la reazione avviene in condizioni standard. Se la reazione è all'equilibrio: $\Delta G = 0$ e

$$\Delta G_0 = -RT \ln K \qquad \text{dove} \qquad K = \frac{a_G^g \, a_H^h \ldots}{a_A^a \, a_B^b \ldots} \quad (3.5)$$

$$K = e^{-\Delta G_0/RT} \quad (3.6)$$

K prende il nome di costante termodinamica e, per soluzioni diluite, è uguale alla costante di equilibrio.

Quest'ultima relazione è di fondamentale importanza in chimica, in quanto stabilisce che il rapporto tra il prodotto delle concentrazioni attive dei prodotti di reazione e il prodotto delle concentrazioni attive dei reagenti elevate a un esponente pari ai coefficienti stechiometrici di reazione è costante a temperatura costante. Essa permette, sulla base delle conoscenze dei valori dell'energia libera standard, di prevedere l'andamento di qualsiasi reazione chimica o biochimica.

TAB I. CAMBIAMENTI DI ENERGIA LIBERA STANDARD IN ALCUNE REAZIONI DI IDROLISI
(Da H. Sober, 1968)

Reagente	pH	Altre condizioni	$-\Delta G_0$ (kcal/mole)
Fosfoenolpiruvato	7,0		14,8
Carbamilfosfato	9,5		−12,3
Creatina fosfato	7,0	37 °C	10,3
ATP (→ AMP + PP_i)	7,0	Mg^{2+} in eccesso	7,7
ATP (→ ADP + P_i)	7,0	Mg^{2+} in eccesso 37 °C	7,3
Glicoso-6-fosfato	7,0	25 °C	3,3
Saccaroso			7,0
Glicogeno			4,0
Maltoso			4,0

Lo stato standard di tutti i reagenti corrisponde a concentrazioni 1*M*, a eccezione di $[H^+]$, se viene dato il valore del pH. L'attività dell'acqua viene assunta unitaria.

Nella tab. I sono riportati alcuni esempi di variazione di energia libera standard per reazioni importanti in biochimica.

Attraverso l'energia libera parziale molare è possibile ricavare le proprietà delle soluzioni quali la pressione osmotica, l'abbassamento crioscopico e l'innalzamento della tensione di vapore, etc., in funzione dell'attività, come anche la forza elettromotrice di una pila, che funzioni in condizioni di reversibilità. Quest'ultima proprietà nasce dalla considerazione che la diminuzione di energia libera che si ha in una reazione è pari al massimo lavoro utile, cioè a quello depurato dagli effetti di volume, ottenibile dalla reazione stessa.

Se consideriamo una reazione di ossidoriduzione, cioè una in cui si abbia trasferimento di elettroni

$$n\mathcal{F}\varepsilon = -\Delta G \quad (3.7)$$

dove n è il numero di moli di elettroni che vengono trasferite, $\mathcal{F}$ è la carica di una mole di elettroni ed ε è il potenziale elettrico, o forza elettromotrice, ne deriva per una reazione generica:

$$\varepsilon = -\frac{\Delta G_0}{n\mathcal{F}} - \frac{RT}{n\mathcal{F}} \ln \frac{a_G^g \, a_H^h \ldots}{a_A^a \, a_B^b \ldots} \quad (3.8)$$

L'equazione (3.8) corrisponde all'equazione di Nernst nel caso di soluzioni diluite, dove è possibile sostituire alle attività le concentrazioni, e permette di calcolare la forza elettromotrice di una pila che funzioni in condizioni di reversibilità, noto il ΔG_0 della reazione stessa.

Nello studio dei sistemi biologici la t. rappresenta uno fra gli aspetti più importanti; la convinzione che gli organismi possano essere compresi e descritti mediante le leggi della t. costituisce una delle basi della biologia molecolare.

Lo studio degli equilibri, in un processo chimico o biologico, è uguale; la pressione osmotica, attraverso una membrana artificiale o la membrana cellulare, obbedisce alle stesse leggi; il sistema biologico si presenta, in genere, più complesso di quello chimico, presentando alcuni aspetti termodinamici particolari che vengono affrontati dalle t. dei processi irreversibili.

Termodinamica dei processi irreversibili

Le trasformazioni termodinamiche tra stati di equilibrio costituiscono l'oggetto della t. classica o dei processi reversibili. Questa, però, non può essere applicata ai fenomeni di trasporto tipici dei sistemi biologici e in genere ai sistemi attraversati da flussi termici, di elettricità, di materia che caratterizzano l'evoluzione di una reazione chimica, anche nel caso in cui questi flussi siano mantenuti costanti e di conseguenza le proprietà del sistema non varino nel tempo, dando luogo a *stati stazionari*. A differenza dello stato di equilibrio, uno stato stazionario è il risultato di un processo dissipativo che richiede un continuo apporto di energia per conservarsi.

La t. dei processi irreversibili, sviluppata più recentemente attraverso i lavori di Onsager e Prigogine, costituisce un'evoluzione della t. classica, permettendo di quantificare le disuguaglianze (2.3) che limitavano la trattazione delle trasformazioni irreversibili.

Essa studia gli stati stazionari e l'evoluzione di un processo termodinamico in termini dei flussi e dei gradienti delle forze che li determinano: ad es., un flusso di calore determinato da un gradiente di temperatura, un flusso di materia determinato da un gradiente di potenziale chimico e un flusso di elettricità determinato da un gradiente di potenziale elettrico.

Digitized by Google

In genere, le forze generano flussi coniugati e non coniugati: così, un gradiente di potenziale elettrico in una soluzione genera un flusso di carica (coniugato), ma anche un flusso di materia (non coniugato); così, un gradiente di temperatura in un sistema bimetallico (pinza termoelettrica) genera un flusso di calore (coniugato), ma anche un flusso di elettricità (non coniugato); in definitiva, un particolare flusso può essere alimentato da differenti forze.

Le equazioni fenomenologiche di Onsager fissano le relazioni tra flussi e forze in forme lineari che si dimostrano valide in situazioni prossime all'equilibrio. Nel caso di due flussi e due forze, queste si possono scrivere come un sistema lineare di due equazioni

$$J_1 = L_{11} X_1 + L_{12} X_2 \qquad (4.1)$$
$$J_2 = L_{21} X_1 + L_{22} X_2$$

dove J_i rappresenta un flusso e X_i la forza coniugata e i coefficienti $L_{ij} = L_{ji}$ (relazione di reciprocità) rappresentano il grado di accoppiamento tra forze e flussi non coniugati. La scelta di tali coefficienti è fatta in modo tale che la sommatoria dei prodotti dei flussi e delle forze coniugate sia uguale alla produzione di entropia nel tempo

$$\sigma = \frac{dS}{dT} = \Sigma X_i J_i = \sum_i \sum_j X_i L_{ij} x_j > 0 \qquad (4.2)$$

che, in accordo con il secondo principio, è una quantità positiva. Il caso σ=0 corrisponde all'equilibrio termodinamico, dove si annullano tutti i flussi, mentre si dimostra che si realizza uno stato stazionario quando la produzione di entropia raggiunge un minimo.

Se, per es., un sistema è caratterizzato da un gradiente di temperatura e di potenziale elettrico e si mantiene fisso il gradiente di potenziale, il sistema si aggiusterà in modo tale da annullare il flusso di calore pur conservando un gradiente di temperatura. In tal caso il sistema è in uno stato stazionario e tale stato corrisponde a una produzione minima di entropia, determinata dal flusso di carica elettrica.

I fenomeni di trasporto ionico e di metaboliti che caratterizzano la funzione biologica delle membrane cellulari sono regolati dalle leggi della t. dei processi irreversibili. La stessa organizzazione ed evoluzione della materia vivente rappresenta, nell'ambito della t. dei processi irreversibili (non lineari), la realizzazione di strutture dissipative, cioè organizzazioni temporali e spaziali di non equilibrio.

Bibliografia

Atkins P. W., *Chimica fisica*, 1982, Zanichelli, Bologna.
Lewis G. N., Randall M., *Termodinamica*, 1970, Leonardo Ed. Scient., Roma.
Sober H. ed., *The Handbook of Biochemistry*, 1968, The Chemical Rubber Co., Cleveland.

MARIA SAVINO

TERMOGRAFIA

F. *thermographie*. - I. *thermography*. - T. *Thermographie*. - S. *termografía*.

SOMMARIO

INTRODUZIONE

Qualsiasi fenomeno biologico è caratterizzato dalla produzione e successiva degradazione di energia; in quest'ultimo processo è implicita la formazione di calore.

Nel corpo umano, il mantenimento di una temperatura ottimale e costante è indispensabile per lo svolgimento dei fenomeni vitali (Cena, 1984) (v. TEMPERATURA CORPOREA; TERMOREGOLAZIONE). Peraltro, essendo la produzione di calore continuativa, è necessario che sia garantita al meglio la cessione termica all'ambiente esterno; qualsiasi sua modificazione, qualitativa e/o quantitativa, settoriale o generale, esprime una deviazione dell'equilibrio calorico, quale che sia il suo substrato patogenetico. Fa parte del bagaglio conoscitivo dell'umanità la distinzione fra le variazioni termiche globali (ad es., la febbre [v.]) e quelle settoriali (ad es., il *calor* che accompagna il *tumor* e il *rubor* di una formazione ascessuale sottocutanea).

La termografia medica consente la registrazione, spazialmente ininterrotta, dei valori termici esistenti in ciascun sito della superficie corporea, così da assemblare, in un fittissimo mosaico («mappa termica»), la totalità delle singole informazioni termiche rilevate sull'area esplorata (Houdas e Ring, 1982).

LA TRASMISSIONE TERMICA DALLE SORGENTI CALORICHE CORPOREE ALL'INVOLUCRO CUTANEO

In condizioni normali, la totalità del calore rilevato sull'involucro corporeo — nella sua massima estensione costituito dalla cute — proviene dalle strutture profonde.

Sotto il profilo biofisico, la cute svolge ruolo di trasmettitore all'ambiente esterno dell'energia termica prodotta dalle molteplici attività metaboliche. Quale che sia la soluzione strumentale utilizzata per la realizzazione dell'immagine termografica — di cui si dice più oltre — la «mappa termica» esprime le due modalità (conduzione; convezione) mediante le quali il calore prodotto nella sorgente profonda può raggiungere l'involucro cutaneo.

Conduzione termica

La più semplice modalità di trasmissione in superficie del calore emesso da una sorgente profonda è costituita dalla *conduzione termica* attraverso i tessuti.

Essa si svolge mediante l'eccitazione delle orbite elettroniche più esterne di ciascuna unità molecolare, con successiva trasmissione di tale stato eccitato alle molecole adiacenti. La direzione e il mantenimento del flusso di eccitazione — e quindi del flusso termico — sono garantiti dalla persistenza di un bastevole gradiente termico fra sorgente profonda e involucro cutaneo. Ciò è

Digitized by Google

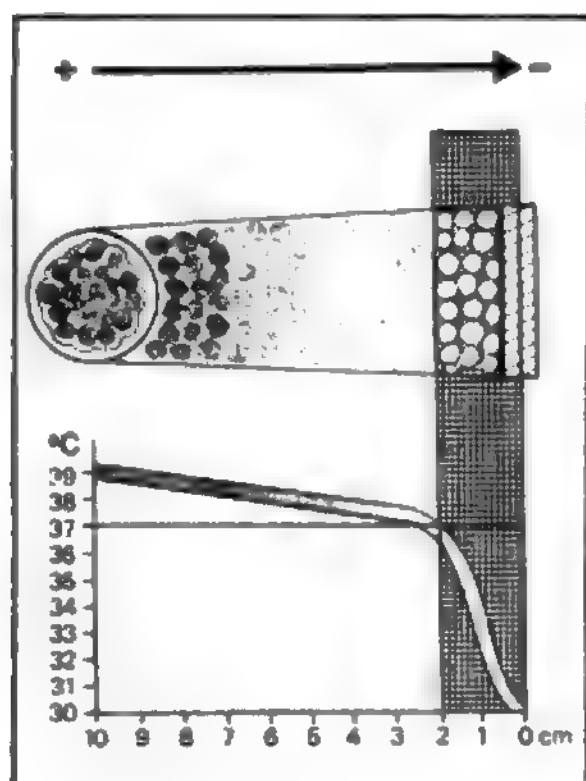



Fig. 1. Meccanismo della conduzione termica tessutale. Supponendo assente la regolazione termica dovuta alla circolazione sanguigna, il gradiente termico fra sorgente calorica profonda e involucro corporeo è mantenuto assai elevato (39-30 °C) grazie alla bassa conduttività termica della cute. Sulla superficie cutanea si realizza un'area ipertermica che esprime la proiezione geometrica della sorgente calorica sottostante.

consentito dalla bassa conduttività della cute (fig. 1). In effetti, le estese perdite di rivestimento cutaneo (ad es., le ustioni), compromettendo il gradiente termico (Dittmar *et al.*, 1980), ostacolano o impediscono il flusso calorico verso la superficie corporea, talché la temperatura profonda si innalza progressivamente.

A parità di emissione calorica dalla sorgente profonda e, rispettivamente, con identico gradiente termico, la conduzione del calore in superficie dipende da 2 fattori:

a) la *distanza sorgente-superficie*, il cui aumento è responsabile sia della divergenza del flusso termico sia del suo affievolimento (fig. 1); ne consegue che l'area ipertermica sulla superficie cutanea aumenta di estensione e perde di tenore termico in rapporto alla profondità della sorgente;

b) il grado di *conduttività termica* dei tessuti interposti fra sorgente calorica e superficie cutanea, che è buono nei tessuti parenchimali e muscolari, scarso in quello adiposo, pressoché assente in quello osseo (Houdas e Ring, 1982).

Ad es., l'ipertermia di un nodo tumorale mammario è meglio concretizzabile in superficie se lo spessore tessutale interposto fra sorgente e cute è costituito da ghiandola mammaria anziché da adipe. L'imbibizione acquosa di tessuti parenchimali o muscolari facilita la conduzione tessutale; l'edema della mastite carcinomatosa è uno dei motivi per cui questa affezione è caratterizzata da ipertermia cutanea particolarmente intensa.

Fig. 2. Modalità di trasmissione termica alla superficie cutanea del calore prodotto in un nodulo tumorale mammario. *A*) Trasmissione per conduzione tessutale e formazione di *hot spot* cutaneo (1). Trasmissione per convezione transcanalare galattoforica: formazione di *hot spot* al capezzolo (2). *B*) Trasmissione per convezione vasale. L'area ipertermica maggiormente estesa (3) maschera l'*hot spot* sostenuto dalla conduzione tessutale. La distribuzione vascolare giustifica il riscontro di aree ipertermiche isolate anche a distanza della sorgente calorica (4). La trasmissione per convezione vasale a tutta la superficie cutanea mammaria (3+4) si esprime con aumento diffuso del «calore di fondo».

Convezione termica

La convezione termica si avvale dei liquidi intracanalari: sebbene ciò possa avverarsi attraverso diversi sistemi canalari — ad es., i dotti galattofori (fig. 2, *A*) — quello vascolare (fig. 2, *B*) è certamente di gran lunga preponderante.

La trasmissione termica mediante convezione vasale è più complessa di quella mediante conduzione tessutale e ha — sotto il profilo dell'utilizzazione termografica — lo svantaggio di non fornire la traduzione morfologica (area ipertermica) della sorgente calorica profonda.

La quota calorica che viene trasmessa attraverso il ricco e complesso reticolo vascolare si distribuisce in maniera abbastanza omogenea sulla superficie cutanea ed è pertanto responsabile del «calore di fondo» che caratterizza l'immagine termografica.

Traliccio vascolare

Grazie alla convezione termica è peraltro possibile individuare termograficamente il *traliccio vascolare*.

In effetti, il flusso ematico che perfonde ciascun vaso viene a sua volta a rappresentare una sorgente calorica; quest'ultima, mediante conduzione tessutale, può avere traduzione termografica sulla superficie cutanea purché il vaso sia di calibro discreto, decorra in posizione relativamente superficiale e sia perfuso da sangue a temperatura bastevolmente elevata (vie di diffusione del calore metabolico): queste condizioni sono prevalentemente ottemperate dal reticolo venoso sottocutaneo, che costituisce pertanto, nel soggetto normale, la parte preponderante del traliccio vascolare termograficamente dimostrabile.

LA «MAPPA TERMICA» CUTANEA

Quale che sia la modalità tecnica con cui può essere ottenuta un'immagine termografica, quest'ultima è essenzialmente caratterizzata da 2 sole componenti: il «calore di fondo» e il traliccio vascolare; ciò giustifica l'elementarietà della semeiotica termografica, di cui si dice più oltre.

Il «calore di fondo»

Il «calore di fondo» rappresenta la quota termica che — trasmessa mediante conduzione tessutale e soprattutto convezione vasale dalle innumerevoli sorgenti caloriche profonde — viene a distribuirsi in maniera non focale sulla superficie cutanea.

Ciò non significa che il «calore di fondo» sia distribuito in maniera termicamente uniforme nei diversi distretti corporei e neppure nell'ambito della stessa area, poiché, in realtà, sussistono profonde differenze nell'entità della cessione termica in superficie. Ciò dipende dalla localizzazione delle singole sorgenti

Digitized by Google

caloriche, dalla quantità di calore da queste prodotto e soprattutto dal rapporto «volume corporeo/superficie cutanea» che caratterizza ciascun territorio corporeo: tanto più estesa è la superficie cutanea, a parità di volume corporeo, tanto maggiore è la cessione termica all'ambiente e quindi più basso il «calore di fondo». Per tale motivo, le strutture acro-situate (mani, piedi, orecchi, capezzoli, testicoli) sono di regola ipotermiche, mentre il più elevato «calore di fondo» si riscontra nel tronco. Infine, tutte le zone corporee caratterizzate anatomicamente da difficoltata cessione termica (ad es., il solco sottomammario, le ascelle, le pieghe glutee, l'infossamento mediano longitudinale della regione dorsolombare o quello sopraclaveare, nel soggetto magro) sono caratterizzate da elevato «calore di fondo».

Nel complesso, la «mappa termica» cutanea è rappresentata dall'embricatura di molteplici aree di differente valore calorico, ciascuna delle quali variabile nel singolo soggetto per posizione, morfologia ed estensione, ma, di regola, con carattere speculare nelle due metà del corpo umano (Pistolesi *et al.*, 1973). Il giudizio termografico di alterata cessione termica cutanea non è espresso sulla base di valori calorici assoluti — data la notevole variabilità individuale — ma facendo riferimento all'eventuale comparsa e all'entità di un gradiente termico fra due aree cutanee simmetriche.

La componente vasale

La componente vasale della «mappa termica» cutanea si appalesa ripetendo grossolanamente il calibro e il decorso dei tronchi vascolari.

Come si è detto, la componente vasale è il più frequentemente rappresentata, in condizioni normali, dalla vascolarizzazione venosa; vi possono tuttavia partecipare anche tronchi arteriosi, purché bastantemente superficiali (ad es., peduncoli arterovenosi della mammella). La componente vascolare è particolarmente sensibile ai test funzionali (fisici, farmacologici) utilizzati in t. medica.

LA DETEZIONE DELLA «MAPPA TERMICA» CUTANEA

Al momento attuale, i procedimenti tecnici per la detezione della «mappa termica» utilizzano l'una o l'altra delle due modalità di cessione calorica dall'involucro cutaneo all'ambiente esterno: l'irraggiamento da un lato e la convezione aerea, in uno con la sudorazione, dall'altro.

L'irraggiamento concerne essenzialmente l'emissione infrarossa, poiché la detezione delle bande energetiche a maggior lunghezza d'onda (cosiddette «microonde») è ancora a livello sperimentale, pur potendosene prospettare promettente sviluppo, soprattutto per la minor dipendenza dall'effetto assorbente dei tessuti interposti fra sorgente e superficie cutanea (Houdas e Ring, 1982).

La detezione dell'energia radiante infrarossa consente che lo strumento di rilevazione sia disposto a distanza dalla superficie cutanea emittente (*teletermografia*).

La detezione del calore ceduto dalla superficie richiede che lo strumento di rilevazione sia applicato direttamente sull'area esplorata (*t. «a contatto»*).

Radiazione infrarossa

Qualsiasi struttura, animata o meno, purché dotata di temperatura superiore allo zero assoluto, assorbe ed emette energia calorica in corrispondenza della propria superficie, sotto forma di *radiazione infrarossa*.

Poiché il potere di emissione varia di pari passo con il potere di assorbimento, il miglior emittente di energia radiante infrarossa sarebbe rappresentato da un corpo («corpo nero») in grado di assorbire la totalità della radiazione infrarossa incidente; in realtà, tale condizione ottimale non sussiste in natura.

L'energia radiante (W) emessa dal «corpo nero» teorico è proporzionale alla temperatura (T) cui questo è portato, secondo la *legge di Stefan-Boltzmann* ($W = \sigma T^4$) essendo σ una costante. Stante che il «corpo nero» non esiste in natura, la capacità di emettere radiazione infrarossa, da parte di qualsiasi oggetto, deve considerarne il corrispondente coefficiente di emissività (E), che è di regola inferiore al valore unitario ($W = E\sigma T^4$). L'energia di picco (λ max) dell'emissione infrarossa emessa da un determinato oggetto è indicata dalla *legge di Wien* ($\lambda\ max = b/T$), dove T è espresso in gradi Kelvin (temperatura assoluta) e b indica il valore numerico (2897) della *costante di Wien*.

Involucro cutaneo

L'involucro cutaneo si comporta, agli effetti dell'assorbimento e della cessione di energia infrarossa, in maniera assai prossima a quella del «corpo nero»: il suo coefficiente di emissività E è infatti molto vicino al valore unitario.

Questa peculiarità del comportamento fisico della cute è essenziale per consentire che l'irraggiamento infrarosso del corpo umano sia costantemente proporzionale al calore prodotto nelle strutture profonde e da queste trasmesso all'involucro cutaneo. In caso contrario — cioè, più basso valore del coefficiente di emissività della cute — sarebbe sufficiente che quest'ultimo occasionalmente si innalzasse — quale che ne fosse il motivo: ad es., a causa di una alterazione della pelle — per determinare l'aumento della radiazione infrarossa, pur restando immutata la produzione di calore nelle strutture profonde.

Il coefficiente di emissività della pelle è uniforme su tutta la superficie cutanea e non viene influenzato dal grado della pig-

Fig. 3. Andamento dell'energia infrarossa emessa dalla cute, corrispondente a quella di un «corpo nero» a 300 °K. Il *range* energetico (λ) è compreso fra 3 e 20 μ, con picco a 10 μ.

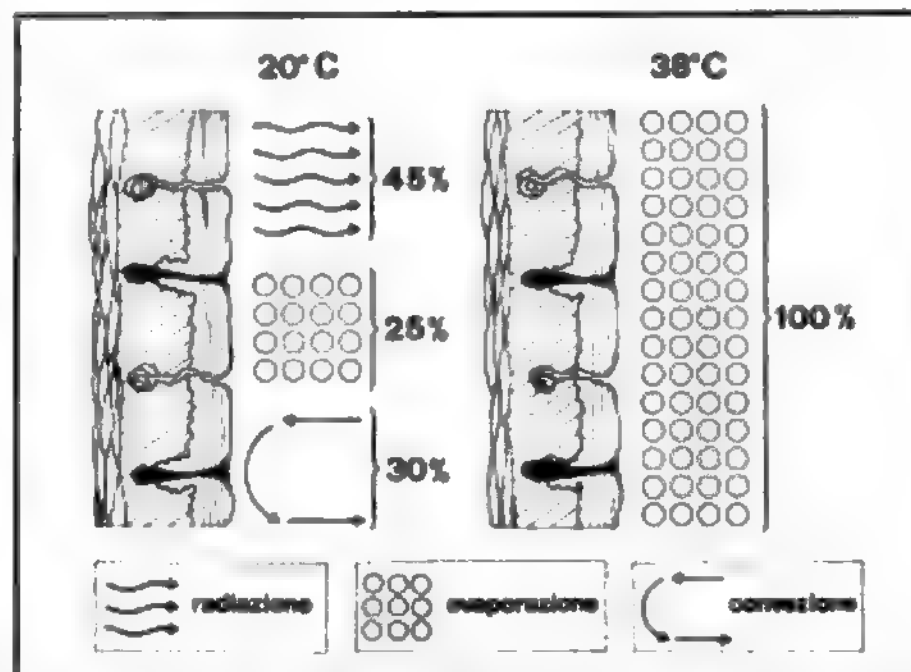
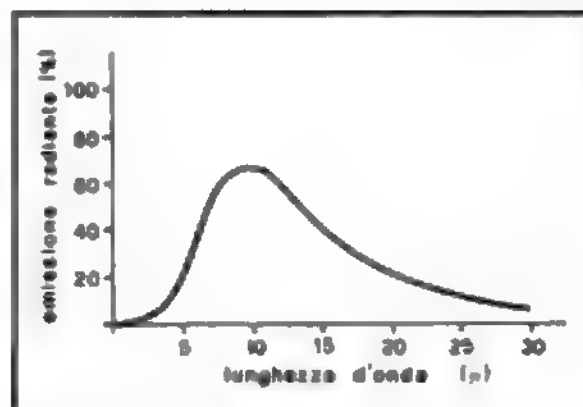



Fig. 4. Influenza della temperatura ambientale sulla modalità di cessione termica della cute. A 20 °C la quota di irraggiamento infrarosso è di circa il 45%, mentre a 38 °C la totalità della cessione termica cutanea avviene mediante evaporazione.

Digitized by Google

mentazione (esposizione solare; tipo razziale). Poiché le oscillazioni della temperatura cutanea (25-37 °C) corrispondono a 298-310 °K, è facile stabilire (*legge di Wien*) che lo spettro energetico infrarosso emesso dall'involucro cutaneo è compreso fra 3 e 20 μm, con λ max di 10 μm (fig. 3).

Cessione termica

La cessione termica mediante irraggiamento infrarosso è fortemente influenzata dalla temperatura ambientale (fig. 4).

A 38 °C l'irraggiamento infrarosso è completamente assente e in tali condizioni la dismissione calorica dal corpo umano avviene esclusivamente mediante evaporazione. Per contro, riducendosi la temperatura esterna, l'emissione infrarossa aumenta progressivamente, rappresentando (a 20 °C) circa il 45% della totalità del calore ceduto dalla superficie cutanea all'ambiente. Per questo motivo l'indagine teletermografica richiede di essere espletata in ambiente climatizzato a 20-22 °C.

Teletermografia

L'espletamento della teletermografia richiede che la radiazione infrarossa pervenga allo strumento di detezione, disposto ad acconcia distanza dalla superficie cutanea (Steketee, 1984).

1. La *detezione della radiazione infrarossa* è affidata a sostanze semiconduttrici (antimoniuro d'indio; tellururo di cadmio) la cui resistenza elettrica viene modificata proporzionalmente alla quantità di energia infrarossa che vi incide (fig. 5).

Il fascio radiante perviene al detettore sotto forma di «lampi» infrarossi ciascuno dei quali esprime il «messaggio termico» proveniente da un corrispondente punto della superficie cutanea lungo le linee delle scansioni termografiche. Ciascun «messaggio termico» è trasformato dal detettore in un segnale elettrico che può essere digitalizzato, consentendo la successiva elaborazione elettronica dell'immagine teletermografica (*post-processing*). L'aumento del numero dei detettori (fino a parecchie centinaia) consente di incrementare la sensibilità e il potere di risoluzione dello strumento teletermografico. La digitalizzazione dei segnali infrarossi in entrata permette infine il *pre-processing* dei «messaggi termici» cutanei, così da eliminare le bande energetiche ritenute ininfluenti per lo studio clinico del singolo paziente (Corsi, 1982).

Il potere informativo di un'immagine teletermografica è obiettivamente espresso da 2 parametri:

a) la *sensibilità*, stabilita sulla base del più basso gradiente termico che lo strumento è in grado di identificare fra due sorgenti adiacenti, dotate di differente temperatura (valori inferiori a 0,1 °C);

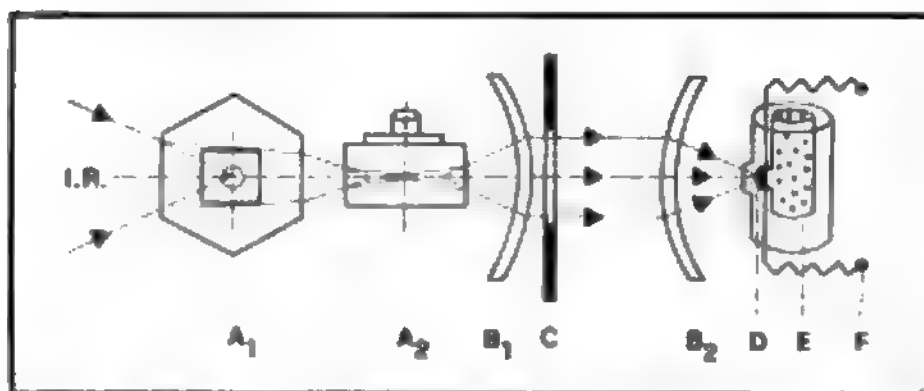



Fig. 5. Schema di funzionamento di teletermografo (AGA Thermovision®). Le radiazioni infrarosse (I.R.) vengono raccolte dalla superficie cutanea mediante specchi rotanti (A_1, A_2) e sono focalizzate sul detettore (D), che è raffreddato per mezzo di azoto liquido (E). Il fascio infrarosso perviene al detettore sotto forma di «impulsi radianti», grazie alla ritmica interruzione da parte di una lama rotante (C). La resistenza del semiconduttore (D) varia in rapporto all'energia di ciascun «impulso radiante» con conseguente modificazione dell'intensità del segnale elettrico (F). B_1 e B_2) Lenti focalizzatrici.

b) il *potere di risoluzione*, espresso dalla minima distanza a cui è consentito il rilevamento separato di due sorgenti termiche adiacenti (valori di 0,1 mm).

2. La *concretizzazione dell'immagine teletermografica* è di tipo soggettivo (visione istantanea su monitor) e di tipo obiettivo (documentazione su pellicola fotografica o su Polaroid®); come si è detto, nella strumentazione più recente è prevista la digitalizzazione dei segnali elettrici, ciò che consente la successiva elaborazione dell'immagine teletermografica. L'immagine teletermografica può essere fornita in «bianco e nero» o in «colore». Le immagini in «bianco e nero» utilizzano tutte le tonalità di grigio percettibili all'occhio umano, così da fornire la più dettagliata riproduzione morfologica della «mappa termica» cutanea: in tale maniera, ad es., sono al meglio analizzabili la distribuzione e le caratteristiche del traliccio vascolare. Le immagini in «colore» sono, per contro, più idonee a dimostrare l'esistenza e l'entità dei gradienti termici cutanei poiché il passaggio da un colore a quello successivo, nell'ambito di una scelta precordinata di colori, esprime un determinato gradiente termico, anch'esso prefissabile (ad es., da 2 a 0,1 °C). Si realizza, in tale maniera, una serie di «aree isotermiche», ciascuna delle quali facilmente identificabile e termicamente quantizzabile rispetto alle altre (gradiente termico), grazie al colore attribuitole dallo strumento.

Convezione ed evaporazione

La seconda modalità di cessione termica all'ambiente esterno avviene direttamente sulla superficie cutanea, mediante i fenomeni della *convezione* (trasmissione energetica alle orbite elettroniche periferiche delle molecole contenute nell'aria a contatto della cute con continuativo allontanamento delle molecole eccitate in rapporto all'entità della ventilazione) e dell'*evaporazione* (trasmissione energetica all'atmosfera aerea tramite la sudorazione).

A temperatura ambiente di circa 20 °C (fig. 4), il 55% del calore corporeo è ceduto mediante queste due modalità di trasmissione termica; la classica termometria clinica utilizza, per l'appunto, il meccanismo della convezione termica dalla superficie cutanea alle orbite elettroniche periferiche degli atomi di mercurio contenuti nel bulbo del termometro. L'informazione termometrica è però del tutto settoriale, limitata, cioè, al punto di contatto dello strumento con la cute.

Cristalli liquidi colesterici

Per realizzare, mediante detezione a contatto, la «mappa termica» della superficie cutanea, è indispensabile utilizzare uno strumento in grado di registrarne l'emissione calorica in maniera spazialmente continua. Ciò è ottenibile applicando sulla superficie cutanea uno strato di cristalli liquidi colesterici (CLC).

Questi ultimi sono in grado di segnalare le differenti temperature esistenti sull'area cutanea con cui entrano in contatto, mediante i diversi colori che si formano sui CLC quando siano stimolati da un fascio di luce bianca (Cano, 1967; Tonegutti *et al.*, 1981; Tricoire, 1976).

I CLC hanno la peculiarità di conservare alcune delle caratteristiche ottiche dei cristalli anche quando, dal punto di vista meccanico, siano già passati dallo stato solido a quello liquido. Le peculiarità ottiche (trasmissione, riflessione) dei CLC sono utilizzate per la registrazione e l'obiettivazione della cessione termica cutanea; le peculiarità meccaniche (stato liquido) sono utilizzate per consentire la distribuzione spazialmente continua dei CLC sulla superficie cutanea. Per evitare l'inconveniente della diretta spalmatura, i CLC sono incorporati in minutissime sferule, fra loro fittamente stipate e stese su di un supporto plastico («placca») bastantemente flessibile per modellarsi sulle superfici cutanee.

a) La *disposizione molecolare* dei CLC ha la caratteristica di presentarsi in molteplici strati fra loro sovrapposti, ciascuno dei quali con maggiore asse ruotato di circa 15° rispetto a quello dello strato soprastante (fig. 6). Ne consegue la formazione di

Digitized by Google

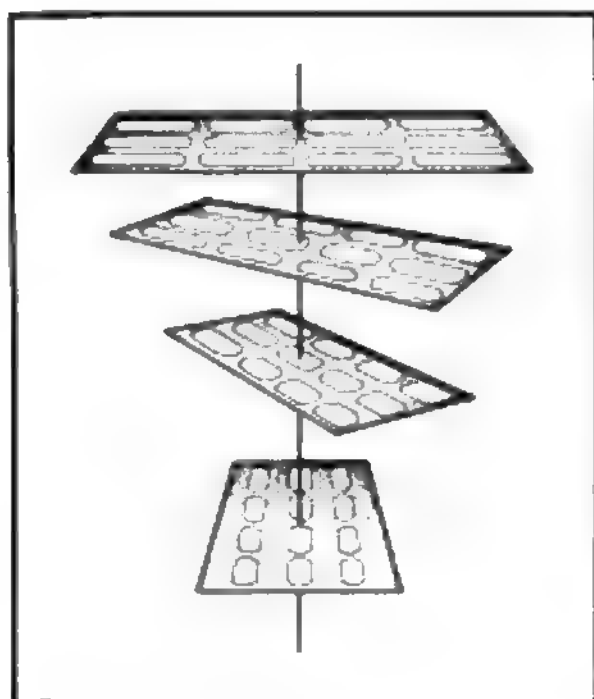



Fig. 6. Disposizione elicoidale degli strati monomolecolari sovrapposti di CLC.

un'elica, il cui passo viene modificato in senso inverso alle variazioni della temperatura dell'oggetto su cui la «placca» di CLC viene applicata (fig. 7).

b) I CLC presentano, nei confronti di un fascio di luce bianca incidente sulla loro superficie, il fenomeno del *dicroismo circolare* (fig. 8), cioè a dire lo sdoppiamento del fascio in due componenti, l'una di trasmissione, l'altra di riflessione. Quest'ultima componente, rappresentando solo una parte del fascio incidente di luce bianca, è ovviamente caratterizzata da uno dei colori dello spettro visibile, e ciò in rapporto al proprio valore di λ. Quest'ultima dipende dal passo dell'elica composta dagli strati sovrapposti di CLC. Con passo aumentato (temperatura bassa) la componente riflessa (fig. 9, *A*) presenta λ ampia e il colore è quindi rosso (estremo dello spettro visibile); con passo ristretto (temperatura alta), la componente riflessa (fig. 9, *B*) presenta λ breve e il colore è quindi blu-violetto (estremo opposto dello spettro visibile). Infine, le posizioni intermedie del passo dell'elica (temperature comprese fra i due valori estremi) sono caratterizzate da componenti riflesse con λ in posizione centrale nello spettro visibile (colori giallo e verde).

Termografia «a contatto»

La t. «a contatto» si avvale di CLC la cui miscelazione è studiata per garantirne la sensibilità ai valori termici della superficie cutanea.

1. *Detezione termica «a contatto»*. – È opportuno evitare l'inconveniente della spalmatura diretta di CLC sulla cute; a tale scopo i CLC sono incorporati in minutissime sferule, fra loro

Fig. 7. **Influenza della temperatura sul passo (p) dell'elica costituita dai piani sovrapposti di CLC monomolecolari.** *A*) Condizione basale. *B*) L'abbassamento della temperatura determina l'allungamento del passo e lo svolgimento dell'elica. *C*) L'innalzamento della temperatura determina il raccorciamento del passo e lo stipamento dell'elica.

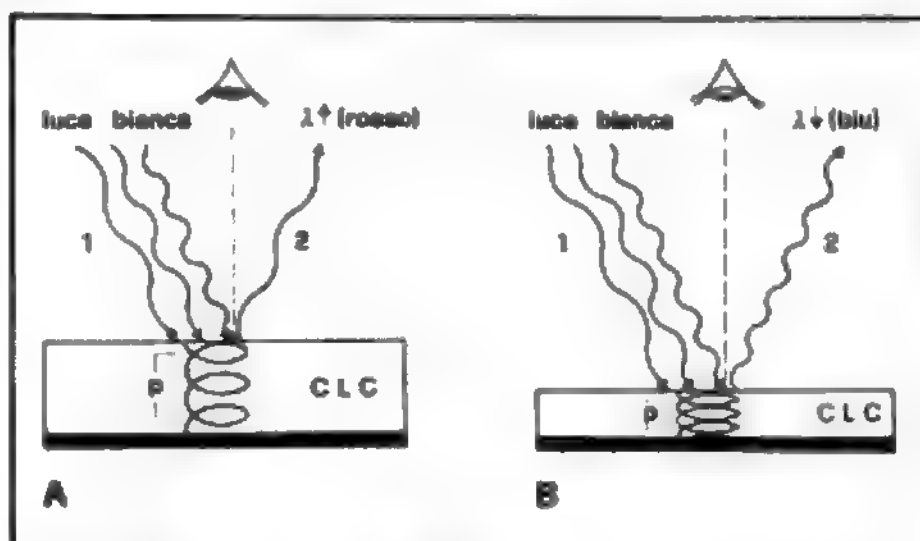



Fig. 9. **Influenza dell'atteggiamento delle eliche dei CLC su λ della componente riflessa del fascio di luce bianca incidente (1).** *A*) Con bassa temperatura, il valore di p aumenta e λ del fascio riflesso (2) si allunga (colore rosso). *B*) Con elevata temperatura, il valore di p diminuisce e λ del fascio riflesso si accorcia (colore blu).

Fig. 8. Utilizzazione delle proprietà ottiche dei CLC (dicroismo circolare) per la formazione dell'immagine termografica «a contatto». Un fascio di luce bianca (1), incidente sulla «placca» di CLC, si sdoppia in due componenti. La componente trasmessa (2) è disturbante e si provvede pertanto ad arrestarla mediante uno strato assorbente nero (a). La componente riflessa (3) presenta valore di λ (e quindi colore) dipendente dalle modificazioni indotte dalla temperatura dell'oggetto sull'atteggiamento elicoidale degli strati monomolecolari dei CLC.

fittamente stipate e stese sul supporto di plastica della «placca», bastantemente flessibile per modellarsi sulle superfici cutanee. Pur nell'ambito del limitato *range* calorico della superficie cutanea (30-38 °C), una sola «placca» di CLC non è bastante poiché, da un lato, il valore di gradiente termico identificabile dai CLC è localizzato intorno a 1 °C, dall'altro il numero dei colori utilizzabili deve essere mantenuto ridotto per evitare difficoltà interpretative. Per questo motivo si utilizzano, nella pratica clinica, molteplici «placche» — in genere 3 o 4 — ciascuna delle quali presenta una propria «banda di sintonizzazione» termica.

Anche l'immagine termografica «a contatto» dispone di parametri di valutazione:

a) *sensibilità* (minimo gradiente termico rilevabile), che è mediamente di 1,2 ± 0,2 °C; risulta più favorevole verso le λ più lunghe (colore rosso: 0,8 °C) piuttosto che verso le λ più brevi (colore blu: 1,4 °C);

b) il *potere di risoluzione*, negativamente influenzato dall'alone termico, anch'esso più evidente verso le λ minori (colore blu);

c) l'*inerzia termica*, espressa dal tempo di riassestamento del

Digitized by Google

passo dell'elica dei CLC (valori inferiori al minuto secondo), durante il quale la «placca», pur allontanata dalla superficie cutanea, ne conserva l'immagine termografica.

2. *Concretizzazione dell'immagine termografica «a contatto»* - Tale immagine ha espressioni molto più limitate di quelle della teletermografia: accanto alla valutazione soggettiva (apprezzamento diretto della comparsa dei diversi colori sulla «placca») vi è a disposizione la sola obiettivazione fotografica o su Polaroid®, obbligatoriamente a colori.

Comparazione delle immagini

La comparazione delle immagini termografiche «a infrarosso» e «a contatto» deve considerare le caratteristiche tecniche, mediche ed economiche.

a) Sotto il *profilo tecnico* l'immagine «a infrarosso» è più sofisticata di quella «a contatto» poiché dispone di maggior sensibilità (0,1 °C a fronte di circa 1 °C) e di migliore potere di risoluzione (0,1 mm a fronte di oltre 1 mm); inoltre, in assenza di inerzia termica, lo strumento teletermografico è continuativamente idoneo a recepire i segnali infrarossi. Infine, l'elaborazione elettronica delle immagini è consentita dalla sola teletermografia.

b) Anche sotto il *profilo medico* la teletermografia è avvantaggiata poiché l'estensione dell'area cutanea esplorabile è illimitata, mentre con la t. «a contatto» è limitata alle dimensioni della «placca»: ad es., non è solitamente consentita l'esplorazione contemporanea di entrambe le mammelle. Inoltre le gravi alterazioni della superficie cutanea (ustioni; processi ulcerativi; ferite; lesioni traumatiche; recenti interventi chirurgici, etc.), che, di regola, rendono impraticabile l'applicazione della «placca» di CLC, non costituiscono alcun ostacolo alla teletermografia. Infine, quest'ultima può esplorare le cavità fisiologiche direttamente accessibili dall'esterno (cavo orale; vagina) laddove la «placca» di CLC non può essere utilizzata.

c) Per contro, sotto il *profilo economico*, la t. «a contatto» è indubbiamente più accessibile della t. «a infrarosso». Pertanto, qualora un Servizio di Diagnostica mediante Immagini ritenga indispensabile la disponibilità delle informazioni termografiche (in rapporto a particolari esigenze cliniche connesse al tipo di prestazioni diagnostiche richieste), la t. «a contatto» può rappresentare valida alternativa alle più costose apparecchiature teletermografiche.

UTILIZZAZIONE CLINICA DELLA TERMOGRAFIA MEDICA

La disponibilità routinaria delle strumentazioni idonee a fornire immagini termografiche (inizialmente solo «a infrarosso», successivamente anche «a contatto») risale agli anni '60: pertanto vi è stato modo di studiare le espressioni termografiche di pressoché tutte le evenienze patologiche umane, nell'ambito ovviamente di quelle per le quali fosse ragionevole attendersi la presenza di un'alterazione della termogenesi e/o della trasmissione termica dall'interno del corpo alla superficie, come pure dalla cute all'ambiente esterno.

L'elencazione dei rilievi raccolti, oltre a essere impraticabile in poche pagine, parrebbe altresì di scarsa utilità; più utile parrebbe focalizzare il ruolo clinico della t. medica nell'approccio diagnostico alle varie espressioni di patologia umana.

Fatta astrazione da qualche evenienza particolare, le informazioni termografiche sono complementari a quelle fornite dalle attuali molteplici espressioni dell'*imaging* diagnostico. In effetti, le informazioni della t. medica sono spesso caratterizzate da bastante sensibilità, ma da modesta specificità. L'informazione termografica diviene diagnostica quando l'evento termico abbia una unica giustificazione del suo palesarsi: ad es., la comparsa del «calore di fondo» in un segmento d'arto reimpiantato, esprime inequivocabilmente e precocemente il ripristino della perfusione nel letto arterioso e venoso (Acciarri *et al.*, 1978).

Semeiotica termografica

La semeiotica termografica si fonda sulle alterazioni del «calore di fondo» e su quelle del traliccio vascolare (Houdas e Ring, 1982).

Dal punto di vista scolastico, è opportuno che tali elementi semeiologici vengano descritti separatamente; in pratica, come è ovvio, sono il più spesso articolati fra loro. Nella stragrande maggioranza delle evenienze, i rilievi semeiologici si riferiscono a un'area corporea di limitata o media estensione, e comunque solo eccezionalmente coinvolgono la quasi totalità dell'involucro cutaneo (ad es., grandi ustionati).

Alterazioni del «calore di fondo»

Lasciano riconoscere 2 modalità di manifestazione.

a) La prima modalità è espressa dalle *variazioni quantitative* delle «aree isotermiche» che, con sufficiente costanza, caratterizzano le singole zone cutanee: i gradienti termici fra le varie «aree isotermiche» tendono ad annullarsi, dando luogo a un'unica area ipertermica o, rispettivamente, ipotermica (Houdas e Ring, 1982). Queste informazioni termografiche sono del tutto aspecifiche e necessitano di una chiave interpretativa fisiopatologica.

b) Le *alterazioni qualitative* del «calore di fondo» sono rappresentate dalle distermie strettamente focali, il più spesso caratterizzate da ipertermia (*hot spot*), assai raramente da ipotermia. Queste informazioni (specie gli *hot spots*) sono meno aspecifiche delle precedenti poiché il più spesso indicano una lesione circoscritta, superficiale o profonda.

Alterazioni del traliccio vascolare

Possono essere classificate in maniera analoga.

a) Le *variazioni quantitative* del traliccio vascolare di regola non si accompagnano ad alterazioni di decorso o di configurazione.

È necessario tuttavia rammentare che l'immagine termografica della rete vascolare non è tanto sostenuta dalle caratteristiche anatomiche di quest'ultima, quanto dal calore del sangue che in quel momento la perfonde (Gautherie, 1980; Gautherie *et al.*, 1975; Pistolesi *et al.*, 1973). A parità di calibro, pertanto, i vasi appaiono termograficamente più cospicui se la quantità di calore affidata alla corrente ematica è cospicua (ad es., deflusso venoso da un focolaio infiammatorio), mentre nel caso contrario gli stessi vasi possono risultare termograficamente assai esili o addirittura assenti.

b) Le *alterazioni qualitative* sono caratterizzate da deviazioni, anche assai sensibili, dell'abituale angiotettonica, fino ai veri e propri aspetti di anarchia vasale tipici delle forme tumorali ipervascolarizzate (Gautherie, 1980; Gautherie *et al.*, 1975; Pistolesi *et al.*, 1973; Pochaczevsky *et al.*, 1986).

L'aumento del calibro vasale, che di regola si associa a questi ultimi aspetti, è in parte sostenuto, come già rammentato, dall'incremento della temperatura del sangue distrettuale.

Associazione dei vari aspetti semeiologici

Nella realtà clinica, vi è solitamente l'associazione di tali aspetti semeiologici, il più spesso con concordanza di espressione quantitativa, per cui l'aumento del calore di fondo si associa all'accentuazione del traliccio vascolare e viceversa (Cena, 1984). Ciò non è utile agli effetti della specificità dell'informazione termografica poiché rende poco «personalizzabile» lo spettro semeiologico nelle varie affezioni morbose.

Digitized by Google

CHIAVI FISIOPATOLOGICHE DELL'AUMENTATA CESSIONE TERMICA

La chiave interpretativa dell'informazione termica è da ricercarsi nel meccanismo fisiopatologico che sta alla base degli aspetti termografici abnormi, i quali, pur nella variabilità del loro manifestarsi, possono essere ricondotti a due espressioni basali, caratterizzate dall'aumento o, rispettivamente, dalla riduzione della cessione termica dalla superficie cutanea.

In questo, come nel successivo capitolo, si è cercato di assemblare in raggruppamenti abbastanza omogenei le motivazioni fisiopatologiche che giustificano l'aumentata o, rispettivamente, diminuita cessione calorica a livello di una determinata area della superficie corporea; si è di conseguenza tralasciata la descrizione degli aspetti termografici riscontrabili nelle singole affezioni.

Incremento del metabolismo

Tutte le situazioni locali, caratterizzate da incremento del metabolismo, prevedono incremento di consumo energetico e quindi aumento focale di produzione calorica; quest'ultima può esprimersi con l'aspetto di area ipertermica cutanea qualora la sorgente calorica sia sufficientemente prossima all'involucro corporeo. L'ipervascolarizzazione che è costantemente associata all'incremento metabolico zonale [ad es., nell'ipertiroidismo (Göblyös *et al.*, 1985) o nell'osteodistrofia di Paget (Ring, 1976)] contribuisce all'aumento del «calore di fondo» (trasmissione calorica per convezione vasale) e determina l'accentuazione zonale del traliccio vascolare.

Infiammazioni

Le flogosi, specialmente acute, ma anche croniche, rappresentano l'esempio più tipico di questo meccanismo fisiopatologico. Sebbene il più delle volte l'informazione termografica sia superflua, pur tuttavia vi sono evenienze cliniche nelle quali il ruolo della t. diviene significativo. Ad es., il monitoraggio termografico delle artriti reumatoidi in fase acuta è essenziale per la valutazione dell'efficacia farmacologica, potendosi differenziare, nel singolo farmaco, l'azione antiflogistica (riduzione o scomparsa dell'iperproduzione termica) da quella semplicemente antalgica (persistenza del quadro di ipertermia flogistica) (Ring, 1986).

Processi riparativi

L'aumento del metabolismo tessutale e l'ipervascolarizzazione settoriale che vi è associata, rappresentano le tipiche espressioni dei processi riparativi. Le informazioni termografiche sono importanti, e talora irrinunciabili, per valutare, ad es., l'idoneità di un lembo cutaneo a essere utilizzato nell'autoinnesto, oltre che per giudicare il suo successivo attecchimento (Donati *et al.*, 1976). Analogamente, il monitoraggio termografico consente di identificare l'evolutività ipertrofizzante di una cicatrice, denunciata dall'abnorme e prolungata persistenza della fase ipertermica iniziale (Donati *et al.*, 1976).

Tumori maligni

La deviazione metabolica nella degradazione degli idrati di carbonio, che nell'accrescimento tumorale maligno avviene per via anaerobica, è notoriamente responsabile di aumentata termogenesi nella cellula neoplastica. Questo fatto giustifica il preponderante interesse che la t. ha suscitato in campo oncologico, con particolare riguardo al cancro della mammella.

Peraltro, il trasferimento di questo dato biopatologico dal livello istochimico a quello macroscopico — qual è quello di un nodo tumorale — non è evidentemente automatico. Oltre che alle condizioni topografiche (Pistolesi *et al.*, 1973) (il calore prodotto nelle sorgenti profonde si uniforma nei tessuti interposti prima di pervenire in superficie) e a quelle volumetriche (Gautherie, 1980; Gautherie *et al.*, 1975; Pistolesi *et al.*, 1973) (il calore prodotto è proporzionale al numero di cellule neoplastiche in attività metabolica e quindi assai modesto nei più piccoli tumori), la termogenesi tumorale e la corrispondente traduzione termografica sono regolate da molteplici fattori, difficilmente quantizzabili: l'indice mitotico; l'entità dell'eventuale componente necrotica; il grado di neovascolarizzazione tumorale; la presenza e l'entità di processi infiammatori paratumorali.

1. *Cancro della mammella*. – È il tumore che ha indubbiamente raccolto il più elevato numero di contributi (Amalric *et al.*, 1979; Amalric *et al.*, 1984; Gautherie, 1980; Gautherie *et al.*, 1975; Laine *et al.*, 1985; Nyirjesy *et al.*, 1986; Pistolesi *et al.*, 1983; 1984; Tonegutti *et al.*, 1981; Tricoire, 1976). Purtroppo, tanto la sensibilità quanto, soprattutto, la specificità della t. sono risultate troppo basse per attribuire ruolo diagnostico all'*hot spot* e/o all'accentuazione, talora anarchica, del traliccio vascolare (fig. 2, *B*). Sotto il profilo diagnostico, la t. svolge ruolo complementare, unitamente all'ecografia, nello studio radiologico della mammella con struttura addensata (Laine *et al.*, 1985; Nyirjesy *et al.*, 1986; Pistolesi *et al.*, 1983-1984). Tale «approccio polifasico» ha consentito di migliorare l'affidabilità della mammografia per l'identificazione di cancro della mammella (Pistolesi *et al.*, 1983; 1984), permettendo altresì di identificare possibili anormalità termografiche, le quali, quando persistano nei successivi controlli, possono essere considerate alla stregua di un «fattore di rischio» (Gautherie e Gros, 1980).

Il comportamento termografico del cancro della mammella è altresì utilizzabile agli effetti prognostici: i tumori «freddi» presentano *grading* istologico meno aggressivo e, a parità di sviluppo volumetrico, minor incidenza di linfoadenopatia satellite, con più favorevole andamento della curva di sopravvivenza. Per contro, i tumori ipertermici (ad es., mastite carcinomatosa) (fig. 10) presentano prognosi assai riservata (Gautherie e Gros, 1980; Nyirjesy *et al.*, 1986).

La t. si dimostra utile, infine, nel monitoraggio dopo trattamento conservativo, sia chirurgico (tumorectomia; quadrantectomia) che radiante (radioterapia esclusiva), poiché il rimaneggiamento tessutale che consegue a entrambi i tipi di procedimento viene a ridurre la sensibilità della mammografia a identificare eventuali recidive (Amalric *et al.*, 1984).

2. *Melanoma*. – Nell'ambito dei tumori maligni della cute, le informazioni termografiche (intensità ed estensione dell'alone ipertermico peritumorale) sono risultate affidabili per la valutazione del grado di aggressività e di diffusione sottocutanea del melanoma, anche considerando la doverosa prudenza richiesta dalla pratica bioptica (Gautherie *et al.*, 1985).

Alterazioni perfusionali

Le alterazioni perfusionali possono determinare aumento zonale della cessione termica dalla superficie cutanea: molte di queste informazioni hanno interesse pratico nell'approccio diagnostico o prognostico al singolo paziente.

Iperafflusso arterioso zonale

Può essere sostenuto da molteplici evenienze fisiopatologiche.

a) La *neoformazione vascolare intratumorale*, compor-

Digitized by Google

Fig. 10. Donna di 53 anni con mastite carcinomatosa. *A sinistra*: mammogramma in proiezione laterale. L'ispessimento cospicuo dell'involucro cutaneo e l'edema dei tessuti parenchimali e stromali impediscono l'individuazione di eventuali lesioni focali mammarie. *A destra*: termogramma mammario. Marcata ipertermia dell'area mammaria di destra (gradiente termico +6 °C), con debordamento verso il cavo ascellare omolaterale.

tandosi come una fistola arterovenosa, è responsabile di notevole richiamo di sangue arterioso e quindi di dilatazione di tutti i vasi afferenti al tumore; l'aumento della massa ematica che li perfonde giustifica, nei tumori più superficiali (ad es., il cancro della tiroide: Göblyös *et al.*, 1985) il quadro termografico dell'anarchica ipervascolarizzazione, con associato aumento del «calore di fondo» (Pistolesi *et al.*, 1973; Tonegutti *et al.*, 1981).

b) La ricanalizzazione del letto vascolare a valle di un ostacolo localizzato in un grosso tronco arterioso (ad es., arteria femorale superficiale) si avvale del *circolo collaterale*, i cui rami decorrono solitamente nel profondo dell'arto. Poiché la massa ematica che li perfonde corrisponde, nelle condizioni ottimali di supplenza, a quella che normalmente dovrebbe transitare nel tronco arterioso occluso, non vi è giustificazione a un maggior apporto termico in superficie. Nelle più critiche situazioni perfusionali, tuttavia, il circolo collaterale utilizza anche la rete arteriosa più superficiale; in tal caso il calore ceduto dalla massa ematica si trasmette facilmente alla superficie cutanea, determinando un'area ipertermica, allungata in senso assiale. Tale rilievo termografico può palesarsi soltanto dopo prova da sforzo (deambulazione) o anche a riposo: è indice di situazione perfusionale compromessa (Lovisatti *et al.*, 1975; Spence e Walker, 1984).

c) Il *ripristino della perfusione arteriosa*, in un territorio in precedenza ischemico per qualsiasi causa, è perfettamente documentabile mediante t., grazie alla normalizzazione del «calore di fondo». Questa informazione è preziosa, ad es., nei reimpianti d'arto o di segmento d'arto poiché consente di obiettivarne precocemente l'attecchimento (Acciarri *et al.*, 1978; Donati *et al.*, 1976).

d) La *diminuzione del tono arteriolare*, quale che ne sia la causa, determina l'aumento della perfusione ematica zonale e incrementa pertanto la cessione termica in superficie: la patogenesi neurovegetativa di alcune algie spiega il riscontro di zone ipertermiche realizzantisi con tale meccanismo fisiopatologico, in corrispondenza della comune proiezione cutanea simpatica e sensitiva (Hubbard e Hoyt, 1986; Roberts e Foglesong, 1986; Swerdlow e Dieter, 1986; Uematsu, 1983). Questo tipo di informazione termografica diviene molto utile per l'obiettivazione dei risultati ottenuti nel trattamento del dolore cronico mediante interruzione delle vie sensitive (blocco anestetico del ganglio stellato [Roberts e Foglesong, 1986]; rizotomia [Uematsu *et al.*, 1986]; cordotomia [Uematsu *et al.*, 1983]; etc.) e rispettivamente nel monitoraggio del ripristino sensitivo, ovviamente per i trattamenti a intendimento temporaneo.

Alterazioni del flusso venoso

Anche le alterazioni del flusso venoso possono essere causa di aumentata cessione calorica dalla superficie cutanea purché si palesino nell'ambito di una struttura corporea a configurazione anatomicospaziale idonea a consentirne la concretizzazione termografica.

a) Una delle più interessanti applicazioni cliniche della t. nello studio di queste alterazioni emodinamiche si riferisce al *reflusso venoso* lungo la vena spermatica interna di sinistra, facilitato dalla particolare modalità di sbocco di quest'ultima nella vena renale, responsabile dell'istituzione del varicocele omolaterale. Normalmente, l'involucro cutaneo dello scroto è ipotermico, poiché la cessione calorica all'ambiente esterno è particolarmente vivace, dato il favorevole rapporto superficie/volume. Tale equilibrio termico ai valori più bassi del *range* calorico corporeo è indispensabile per garantire la normale produzione di spermatozoi nel testicolo. L'innalzamento della temperatura scrotale, quale conseguenza del reflusso spermatico-pampiniforme (fig. 11), è un'importante causa di infertilità maschile, la quale, potendo istituirsi anche prima della formazione del vero e proprio varicocele, viene a trovare nell'ipertemia emiscrotale il più semplice metodo non invasivo per il suo riconoscimento (Acciarri *et al.*, 1983; Pochaczevsky *et al.*, 1986).

Per contro, nei varicoceli ben manifesti e di vecchia data, la prolungata ipertemia testicolare, unitamente al difficoltato scarico venoso, possono condurre alla fibrosi del parenchima testicolare e alla trombizzazione dei gavoccioli varicosi. In tali evenienze, l'infertilità è irreversibile e pertanto il ricorso alla legatura chirurgica della vena spermatica interna risulta inutile. La dimostrazione termografica del varicocele «freddo» ha pertanto valore prognostico (Acciarri *et al.*, 1983).

b) La *stasi venosa* dell'arto inferiore è spesso sostenuta dalla trombosi del sistema profondo della gamba, talora

Digitized by Google

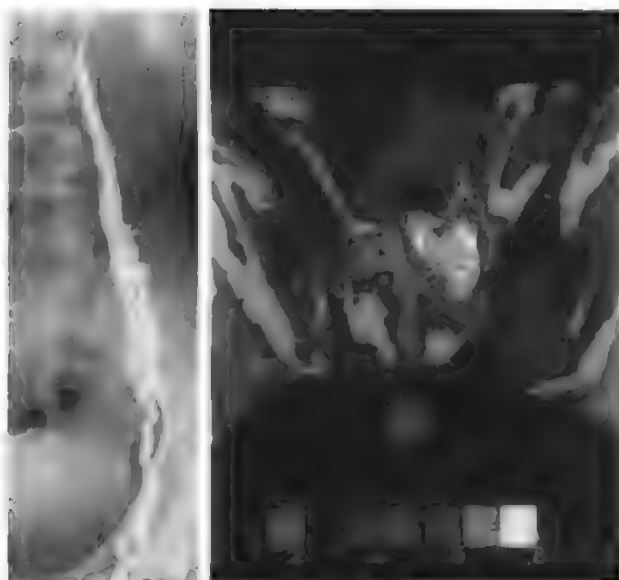



Fig. 11. Uomo di 33 anni con infertilità secondaria a varicocele da reflusso spermatico-pampiniforme a sinistra. *A sinistra*: flebografia spermatica retrograda. La vena spermatica interna è costituita da numerosi rami di calibro assai dilatato, sfioccantisi in un grossolano plesso pampiniforme varicoso. *A destra*: t. scrotale. Intensa ipertermia (+3 °C) del polo superiore dell'emiscroto di sinistra.

clinicamente misconosciuta o sottovalutata, ma in grado di determinare embolie polmonari anche mortali, soprattutto nel decorso postoperatorio di interventi chirurgici espletati sul bacino, specie nell'età avanzata.

Stante che nella trombosi profonda dell'arto inferiore il deflusso venoso utilizza il sistema superficiale, la cessione termica alla superficie cutanea ne viene facilitata, determinando un'area di ipertemia che può interessare l'arto in totalità o limitatamente al tratto più ricco di collaterali superficiali (polpaccio) (Cooke, 1978; Soini, 1985).

L'identificazione termografica preoperatoria di tale situazione fisiopatologica consente di procedere al trattamento preventivo antiaggregante.

c) Nelle varici essenziali, sostenute dall'*insufficienza delle vene comunicanti*, la t. si propone come valido metodo di «mappazione» preoperatoria, potendo identificare, previo raffreddamento dell'arto, la posizione delle vene insufficienti, le quali si palesano con aspetto di *hot spots* sostenuti dall'afflusso in superficie del sangue caldo proveniente dalle vene profonde della gamba (Schalin, 1982).

d) L'*aumento del flusso venoso* è, il più di frequente, secondario all'eliminazione dello sbarramento arterovenoso, quale che sia la sua genesi (congenita, nelle displasie arterovenose; acquisita, nelle lesioni traumatiche).

Nelle più cospicue fistole arterovenose degli arti — specie quello inferiore — l'incremento dell'afflusso arterioso, proporzionale alla portata della fistola, è responsabile dell'aumento del «calore di fondo», come pure della cospicua accentuazione termografica dei tronchi venosi di scarico, il cui calibro è sensibilmente aumentato (arterializzazione) (Schalin, 1982).

CHIAVI FISIOPATOLOGICHE DELLA RIDOTTA CESSIONE TERMICA

Tranne isolate evenienze, gli aspetti semeiologici caratterizzati da riduzione del «calore di fondo» e da rarefazione o scomparsa del traliccio vascolare sono ancora più aspecifici di quelli collegati all'aumento della cessione termica. Ne risulta la necessità del loro più accurato riferimento ai possibili meccanismi fisiopatologici.

Alterazioni perfusionali

Costituiscono la più frequente causa di ridotta cessione termica cutanea. Si possono distinguere 3 modalità fisiopatologiche.

a) L'*effetto «furto»* è evenienza relativamente rara, che si manifesta quando si renda necessario dirottare il flusso ematico dal territorio cui è originariamente destinato verso un diverso territorio, la cui perfusione — impedita per

Fig. 12. *A*) Schema di «furto» ematico (*frecce*) dal territorio di distribuzione facciale dell'arteria carotide esterna per garantire la perfusione endocranica, compromessa dall'occlusione dell'arteria carotide interna extracranica. La vascolarizzazione cutanea peri- e sovraorbitaria è ridotta (*tratteggio*). *B*) uomo di 72 anni con stenosi serrata dell'arteria carotide interna extracranica di destra. Sensibile ipotermia (gradiente termico 2 °C) peri- e sovraorbitaria omolaterale.

Digitized by Google

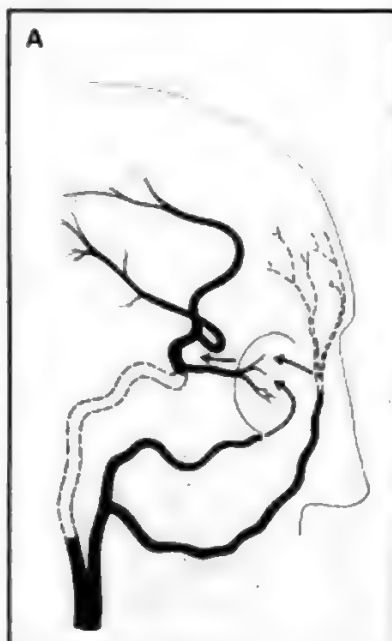
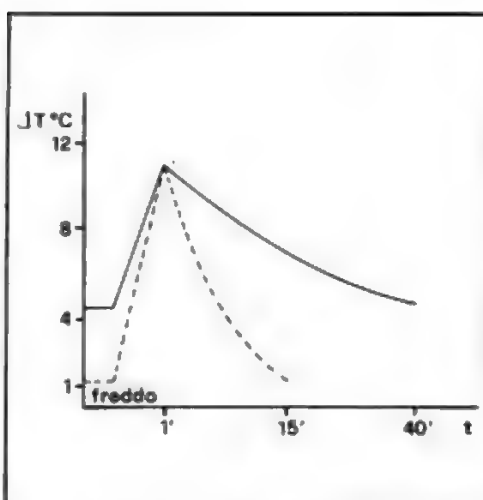



Fig. 13. Uomo di 45 anni. Da 5 anni esposizione professionale delle mani a strumenti vibranti (martello pneumatico). *A sinistra*: «amputazione» termica delle dita (gradiente termico longitudinale −7 °C). *A destra*: nel soggetto normale (*linea tratteggiata*) il marcato raffreddamento indotto sulle dita della mano dall'immersione prolungata in acqua gelida (gradiente termico longitudinale [ΔT] fino a oltre 12 °C) si regolarizza in 15'. Nel soggetto con fenomeno di Raynaud, l'amputazione termica persiste assai più a lungo (*linea continua*).

l'occlusione del proprio peduncolo arterioso — sia indispensabile per il mantenimento di funzioni vitali.

L'occlusione arteriosclerotica dell'arteria carotide interna nel tratto extracranico determinerebbe grave, e talora insostenibile, ischemia dell'emisfero cerebrale omolaterale se non intervenisse — accanto ad altri meccanismi di compenso — anche il «furto» dell'apporto arterioso che perviene alle strutture facciali mediante l'arteria carotide esterna. Quale ponte anastomotico (fig. 12, *A*) viene utilizzata l'arteria oftalmica, che è pertanto percorsa controcorrente con direzione centripeta. Ne consegue ipoperfusione della cute periorbitaria e soprattutto sovraorbitaria, ciò che si traduce nel tipico triangolo ipotermico (fig. 12, *B*) (Abernathy *et al.*, 1985).

b) La stragrande maggioranza delle alterazioni perfusionali che sostengono la ridotta cessione termica dipende dall'*ipoafflusso arterioso* che si istituisce nel territorio a valle di un tronco occluso o gravemente stenotico. Tuttavia, fatta eccezione per le evenienze improvvise (embolie), l'occlusione di un grosso tronco arterioso (ad es., arteria femorale) non fa rilevare solitamente riduzione del «calore di fondo» del territorio a valle, grazie all'apporto del circolo collaterale (Lovisatti *et al.*, 1975). Per contro, le occlusioni — anatomiche, ma soprattutto funzionali: fenomeno di Raynaud — dei piccoli rami arteriosi sono tipicamente denunciate da cospicua riduzione del «calore di fondo», sicché il gradiente termico longitudinale (differenza fra radice dell'arto e dita) diviene assai cospicuo (fino a 15 °C) (Acciarri *et al.*, 1976; 1978).

Questo comportamento fisiopatologico caratterizza la malattia professionale da uso di strumenti vibranti (ad es., martello pneumatico), a proposito della quale è ben noto il coinvolgimento, prima funzionale e successivamente anatomico, delle arcate palmari e delle arterie digitali.

La t., grazie anche all'uso di test funzionali (ad es., prova dell'acqua ghiacciata), è certamente il metodo più affidabile per l'obiettivazione del danno e per la sua valutazione (fig. 13) (Acciarri *et al.*, 1976; Acciarri *et al.*, 1978).

c) Infine, molteplici evenienze patologiche — ad es., le cefalee vascolari, nevralgiche e muscolari (Swerdlow e Dieter, 1986), la siringomielia (Uematsu, 1983), le ernie discali (Hubbard e Hoyt, 1986; Uematsu, 1983), la distrofia di Sudeck (Acciarri *et al.*, 1978; Uematsu, 1983), le lesioni nervose (Acciarri *et al.*, 1978; Uematsu, 1983) o muscolari (Hubbard e Hoyt, 1986; Uematsu, 1983) — sono in grado di determinare, con meccanismo riflesso, un'*ipertonia arteriolocapillare* zonale, che si palesa termograficamente con comparsa di aree ipotermiche il cui monitoraggio è utilizzabile per obiettivare l'evoluzione clinica delle singole affezioni e per valutare l'efficacia del trattamento.

Sostituzione tessutale

La ridotta cessione termica da un'area cutanea può dipendere da sostituzione tessutale.

a) L'*involuzione fisiologica* di organi parenchimali si accompagna alla riduzione e successivamente all'annullamento della corrispondente attività metabolica; ad es., la mammella senile è di regola marcatamente ipotermica, anche a causa dell'interposizione sostitutiva del tessuto adiposo, notoriamente dotato di scarsa conduttività, fra il parenchima ghiandolare residuo e l'involucro cutaneo (Pistolesi *et al.*, 1973; Tonegutti *et al.*, 1981; Tricoire, 1976).

b) Un meccanismo da *corpo estraneo* può essere invocato per giustificare il *cold spot* determinato, nella mammella, dall'applicazione di una protesi o dalla sostituzione del normale parenchima da parte di una grossa cisti (Tonegutti *et al.*, 1981; Tricoire, 1976).

Soluzioni di continuo dell'involucro cutaneo

Tale patologia non può essere studiata con la t. «a contatto», sia per l'intollerabilità, da parte del paziente, dell'applicazione della «placca» (dolore), sia anche per semplici considerazioni igieniche. Ne consegue che tali lesioni sono di pertinenza della t. «a infrarosso», che infatti si dimostra insostituibile per lo studio delle ustioni (v.). È da rammentare che la cute si comporta da «corpo nero» — quindi quasi da perfetto emittente infrarosso — solo se la sua integrità è conservata; poiché tutti gli altri tessuti dispongono di coefficiente di emissività inferiore a quello della cute, ne consegue che la superficie ustionata è di regola intensamente ipotermica (Dittmar *et al.*, 1980; Donati *et al.*, 1976; Sowa, 1979).

La mortificazione dell'involucro cutaneo si estende caratteristicamente oltre l'area ustionata ed è di facile delimitazione termografica sulla base dell'entità del debordamento ipotermico alla periferia dell'area «fredda» dell'ustione. Il monitoraggio termografico, infine, è affidabile per differenziare l'area cutanea irreparabilmente danneggiata (persistenza dell'intensa ipotermia) da quella in cui

Digitized by Google

la ricomparsa del «calore di fondo» indica l'istituzione di processi riparativi (Dittmar *et al.*, 1980; Donati *et al.*, 1976).

Per la t. impiegata nelle lesioni cutanee da radiazioni ionizzanti, v. RADIODERMITI (XII, 2314).

CONCLUSIONI

La t. medica rappresenta una metodica di studio totalmente incruenta e priva di rischio. Le informazioni conseguibili hanno costantemente un proprio significato fisiopatologico, la cui interpretazione è peraltro spesso difficile. Il trasferimento di tali informazioni nella clinica ha solo raramente carattere diagnostico. Per contro, l'attenta valutazione del significato funzionale deducibile dal comportamento della cessione termica zonale consente di completare le informazioni morfologiche fornite dalle classiche metodiche diagnostiche.

Bibliografia

Abernathy M., Nichols R. *et al.*, *Thermology*, 1985, **1**, 61.
Acciarri L., Carnevale F., Della Selva A., *Acta Thermogr.*, 1976, **1**, 18.
Acciarri L., Cugola L., Maso R., Nogarin L., *Acta Thermogr.*, 1978, **3**, 65.
Acciarri L., Tonegutti M., Merizzi R., *Rays*, 1983, Suppl. **8**, 73.
Amalric F., Giraud D., Altschuler C., Amalric C., Spitalier J. M., *Acta Thermogr.*, 1979, **4**, 54.
Amalric R., Giraud D. *et al.*, *Detection of Subclinical Breast Cancers by Infrared Thermography*, in *Recent Advances in Medical Thermology*, 1984, Plenum, New York.
Cano R., *Bull. Soc. Fr. Minéral Cristallogr.*, 1967, **90**, 333.
Cena K., *Environmental Heat Loss*, in *Recent Advances in Medical Thermology*, 1984, Plenum, New York.
Cooke E. D., *Acta Thermogr.*, 1978, Suppl. **1**.
Corsi C., *Acta Thermogr.*, 1982, **7**, 95.
Dittmar A., Marichy J. *et al.*, *Acta Thermogr.*, 1980, **5**, 173.
Donati L., Grisotti A. *et al.*, *Thermography in Plastic Surgery*, 1976, Minerva Medica, Torino.
Gautherie M., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1980, **365**, 383.
Gautherie M., Gros Ch. M., *Cancer*, 1980, **45**, 51.
Gautherie M., Grosshans E., Fattal M., *Thermology*, 1985, **1**, 20.
Gautherie M., Quenneville Y., Gros Ch. M., *Biomédicine*, 1975, **22**, 237.
Gõblyõs P., Szabolcs I. *et al.*, *Eur. J. Radiol.*, 1985, **5**, 291.
Houdas Y., Ring E. F. J., *Human Body Temperature. Its Measurement and Regulation*, 1982, Plenum, New York.
Hubbard J. E., Hoyt C., *Thermology*, 1986, **1**, 161.
Laine H., Harjula A., Tallroth K., *J. Belge Radiol.*, 1985, **68**, 5.
Lovisatti L., Mora L., Pistolesi G. F., *Bibl. Radiol.*, 1975, **6**, 107.
Nyirjesy I., Amalric R. *et al.*, *Thermology*, 1986, **1**, 170.
Pistolesi G. F., Acciarri L. *et al.*, *Int. J. Breast Mammary Pathol. Senologia*, 1983-1984, **2**, 153.
Pistolesi G. F., Dalla Palma F. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1973, **59**, 881.
Pochaczevsky R., Lee W. J., Mallett E., *Am. J. Roentgenol.*, 1986, **147**, 97.
Ring E. F. J., *Acta Thermogr.*, 1976, **1**, 67.
Ring E. F. J., *Thermology*, 1986, **1**, 149.
Roberts W. J., Foglesong M. E., *Thermology*, 1986, **2**, 2.
Schalin L., *Acta Thermogr.*, 1982, **7**, 5.
Soini I. H., *Eur. J. Radiol.*, 1985, **5**, 281.
Sowa A., *Acta Thermogr.*, 1979, **4**, 30.
Spence V. A., Walker W. F., *An Assessment of Thermography in Arterial Disease*, in *Recent Advances in Medical Thermology*, 1984, Plenum, New Yok.
Steketee J., *Physical Aspect of Infrared Thermography*, in *Recent Advances in Medical Thermology*, 1984 Plenum, New York.
Swerdlow B., Dieter J. N., *Thermology*, 1986, **2**, 16.
Tonegutti M., Acciarri L., Racanelli A., *Acta Thermogr.*, 1981, Suppl. **3**.
Tricoire J., *Thermographie en plaque*, 1976, Cawo Pbl., Staudtdruck KG, Geisenfeld.
Uematsu S., *Telethermography in the Differential Diagnosis of Reflex Sympathetic Dystrophy and Chronic Pain Syndrome*, in *Pain Therapy*, 1983, Elsevier, Amsterdam.
Uematsu S., Brelsford K., Speed W., *Thermology*, 1986, **1**, 203.

GIAN FRANCO PISTOLESI, MARA TONEGUTTI, PIER PAOLO PATTACINI, SABINO DELLA SALA, FRANCESCO PERFETTO E GIOVANNA BARBAZENI

TERMOMETRIA

F. *thermométrie*. - I. *thermometry*. - T. *Thermometrie*. - S. *termometría*.

Definizione

La termometria è quella branca della fisica che studia i metodi di misura della temperatura. Ogni strumento atto a questo scopo prende il nome di *termometro*. Un caso particolare di t. è fornito dalla *pirometria*, definita inizialmente come la t. delle alte temperature. In effetti, oggi si indica con questo nome qualsiasi tecnica in grado di valutare la quantità di energia irraggiata da un corpo, indipendentemente dall'essere elevato o no il valore della sua temperatura. In termini generici, la temperatura misura le sensazioni fisiologiche di caldo o di freddo connesse al contatto con un corpo e la capacità dello stesso a trasferire calore a/da un altro sistema. In termini più rigorosi, da un punto di vista scientifico, la temperatura è quella proprietà di un sistema che determina il suo essere o meno in equilibrio termico con altri sistemi. Essa non è quindi una misura della quantità totale di calore contenuta in un corpo. La temperatura è una delle 7 grandezze fisiche fondamentali (v. SISTEMA INTERNAZIONALE [SI]) in termini delle quali possono essere definite tutte le altre. Differisce dalle altre sei in quanto è intensiva e non estensiva. La temperatura, in quanto grandezza intensiva, non è additiva. Un chilo di acqua a 30 °C mescolato con un altro chilo di acqua alla stessa temperatura fornisce due chili di liquido, ma alla stessa temperatura. La massa, invece, essendo una grandezza estensiva, è additiva.

Scale di temperature e unità di misura

Quanto detto ha profonde implicazioni operative nella scelta di una scala di temperature, poiché questa, e la sua unità di misura, non possono essere definite a un'unica temperatura, per poi essere estrapolate a valori diversi, ma devono essere accuratamente definite su tutto l'intero intervallo di temperature.

Stabilite alcune temperature fisse di riferimento, per es. attraverso lo studio dei cambiamenti di stato, è possibile tarare un termoscopio, ossia determinare una scala termometrica ottenendo così un termometro, strumento in grado di misurare la temperatura di un corpo in modo oggettivo, capace di associare a ogni temperatura un numero esprimente la sua misura in una ben definita unità. Per tarare un termoscopio a mercurio è sufficiente immergerlo prima in una miscela di acqua e ghiaccio alla pressione di 101.325 Pa (1 atm) e, successivamente, nell'acqua in ebollizione alla stessa pressione e segnare, quindi, i relativi livelli raggiunti dal mercurio nel capillare. Ciò fatto, a seconda dei valori numerici che si attribuiscono ai due livelli raggiunti nel capillare dalla sostanza termometrica usata, si definiscono le varie scale termometriche. Ancora oggi sono in uso, essenzialmente, 3 scale termometriche: la scala Celsius, la scala Réamur, la scala Fahrenheit (fig. 1).

a) La *scala Celsius*, o *scala centigrada*, attribuisce il valore 0 alla temperatura di fusione del ghiaccio e il valore 100 a quella di ebollizione dell'acqua, in entrambi i casi alla pressione di 101.325 Pa. L'intervallo tra i due punti fissi di riferimento viene diviso in 100 parti e la corrispondente unità di misura della temperatura prende il nome di *grado Celsius*, indicato con °C.

b) La *scala Réamur* attribuisce il valore 0 alla temperatura di fusione del ghiaccio e il valore 80 a quella di ebollizione dell'acqua. Il relativo intervallo è suddiviso in 80 parti; la corrispondente unità di misura della temperatura prende il nome di *grado Réamur*, indicato con °R.

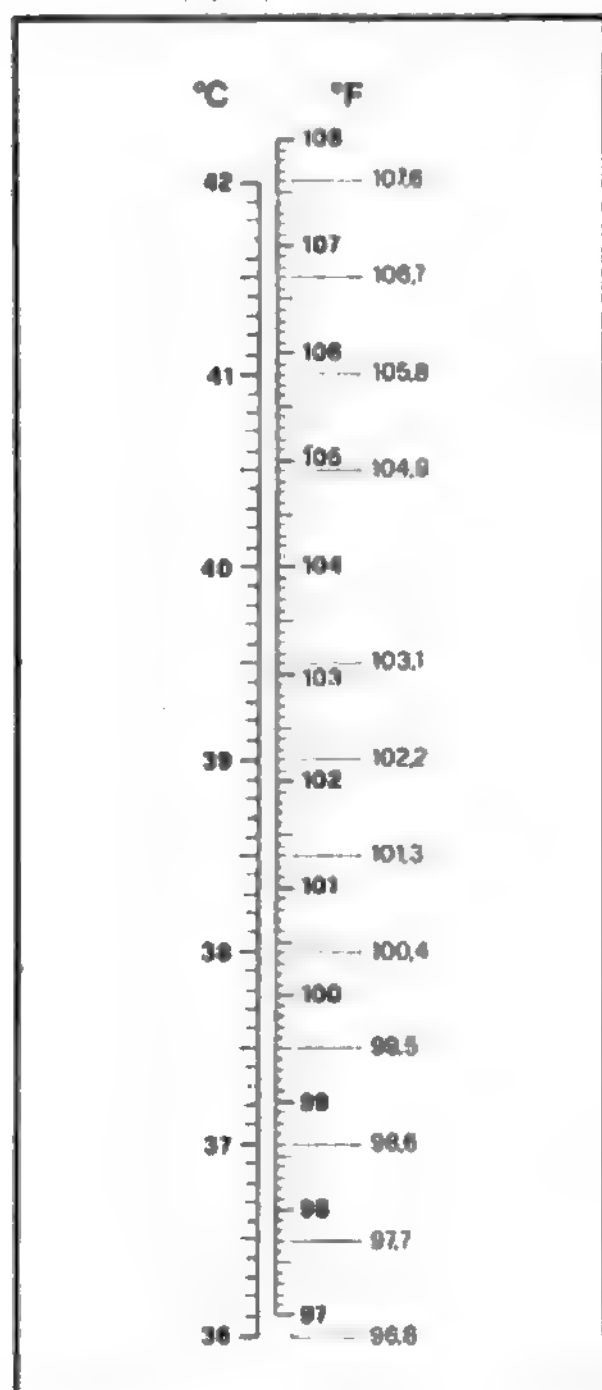



Fig. 1. Rappresentazione comparativa delle scale termometriche Celsius (°C) e Fahrenheit (°F) nell'intervallo interessante le variazioni della temperatura corporea degli omeotermi.

c) La *scala Fahrenheit*, utilizzata quasi esclusivamente nei paesi anglosassoni, attribuisce il valore 32 alla temperatura di fusione del ghiaccio e il valore 212 a quella di ebollizione dell'acqua e suddivide poi il relativo intervallo in 180 parti. L'unità di misura è il *grado Fahrenheit*, indicato con °F.

Dal 1954 e, soprattutto, con l'adozione del Sistema Internazionale viene invece definito un solo punto fisso di riferimento, coincidente con la temperatura a cui coesistono in equilibrio fra loro ghiaccio, acqua e vapore d'acqua. Questo punto, chiamato *punto triplo dell'acqua*, si ottiene a una pressione di 608 Pa (5,56 mmHg) e gli si attribuisce la temperatura di 273,16 kelvin (scritto minuscolo e non accompagnato dal termine né dal simbolo di grado). Questa scala di temperature prende il nome di *scala termodinamica assoluta*, o *scala Kelvin*, ed è giustificata da rigorose considerazioni termodinamiche. Con la sua adozione, l'unità di misura della temperatura diventa il kelvin, indicato con il simbolo K, definito pari alla 1/273,15 parte della temperatura termodinamica del punto triplo dell'acqua. Per definizione le temperature lette sulla scala Kelvin, rispetto a quelle sulla scala Celsius, sono numericamente più elevate di un termine pari a 273,15. Più in generale, la relazione tra il kelvin e il grado Celsius è data da:

$$T\ (K) = t\ (°C) + 273{,}15$$

Gli intervalli di temperatura possono essere indifferentemente espressi in kelvin o in gradi Celsius, poiché il valore numerico di uno stesso intervallo di temperatura è indicato, nei due casi, dallo stesso numero. Il Sistema Internazionale ammette, comunque, anche l'uso del grado Celsius.

Indicatori di temperatura

Il termometro a gas, preciso e sensibile, ma ingombrante, ha un interesse quasi esclusivamente scientifico per la determinazione dei punti fissi necessari alla taratura di altri termometri. Usatissimi sono i termometri a liquido (in particolare a mercurio), ove si sfrutta la dilatazione dei liquidi, che ha permesso, appunto, di introdurre nel modo più diretto le scale tarate in gradi di temperatura. I termometri a mercurio servono per temperature comprese fra −38 °C e, grazie alla presenza di un gas compresso, fin poco oltre i 550 °C. Alcuni piccoli accorgimenti tecnici permettono di realizzare termometri a massima e minima. Questi termometri sono molto usati in meteorologia perché permettono di conoscere la temperatura più alta e quella più bassa raggiunte in una località nell'arco delle ventiquattro ore.

Di particolare interesse è la misura della temperatura corporea, che si esegue mediante il termometro clinico, una varietà dei termometri a massima. Si tratta di un normale termometro a mercurio, graduato nell'intervallo 34-43 °C, che permette di apprezzare il decimo di grado. Il capillare presenta, nelle vicinanze dell'ampolla che contiene il mercurio, una strozzatura che permette la fuoriuscita del mercurio al crescere della temperatura. Quando, invece, la temperatura diminuisce, la strozzatura impedisce al mercurio di defluire e si genera un'interruzione nella colonna liquida dovuta alla contrazione del mercurio nell'ampolla: pertanto, il livello massimo raggiunto dalla colonna continua indica la massima temperatura misurata.

Ogni fenomeno che dipende in modo noto dalla temperatura può essere utilizzato per scopi termometrici. Per es., a causa della diversa dilatabilità di due metalli (per es., argento e platino), una sottile lamina bimetallica avvolta a spirale si avvolge o si svolge in misura correlabile con la temperatura esterna. Più importanti sono i termometri a resistenza elettrica, nei quali si usa un filo, in genere di platino, e si misura la sua resistenza elettrica mediante un'opportuna disposizione sperimentale (*ponte di Wheatstone*). Termometri di questo tipo possono essere usati in un vasto campo di temperature, hanno grande sensibilità e si prestano anche per effettuare misure a distanza. Di particolare utilità risulta, in questa classe, il *termistore*, un componente circuitale resistivo caratterizzato da un elevato coefficiente termico negativo, cosicché la sua resistenza elettrica diminuisce all'aumentare della temperatura. Altro dispositivo fondamentale è fornito dalla *termocoppia*, formata da due fili di metalli diversi saldati in corrispondenza dei loro estremi. Se le due giunzioni si trovano a temperature diverse si genera una forza elettromotrice che è funzione della differenza di temperatura; ciò impone che una delle giunzioni sia tenuta in un bagno termostatico a temperatura nota (per es., ghiaccio fondente). V. anche: STRUMENTAZIONE BIOMEDICA.

La tecnologia moderna ha anche sviluppato degli indicatori di temperatura, capaci di fornire informazioni singole su prefissati valori, come cilindretti di sostanze che fondono a determinati valori della temperatura, vernici che cambiano colore, o, più importanti, i cristalli liquidi colesterici che, attraverso il colore presentato, permettono di valutare la temperatura esterna con sensibilità dell'ordine di 0,1 °C. Sull'uso di questi indicatori e sulle tecniche fotografiche all'infrarosso è basata la termografia (v.), cioè la possibilità di ottenere vere e proprie mappe della distribuzione di temperatura, molto usate in meteorologia e in diagnostica clinica.

Digitized by Google

Bibliografia

Ageno M., *Elementi di fisica*, 1977, Boringhieri, Torino.
Halliday D., Resnik R., *Fondamenti di fisica*, 1984, C.E.A., Milano.
Ladu M., *Lezioni di fisica ad indirizzo medico e biologico*, 1984, Monduzzi, Bologna.
Marion B., *La fisica e l'universo*, 1975, Zanichelli, Bologna.
Perucca E., *Fisica generale e sperimentale*, 1973, UTET, Torino.
Zemanski M. W., *Calore e termodinamica*, 1970, Zanichelli, Bologna.

MARTINO GRANDOLFO

TERMOMETRO: V. TERMOMETRIA; STRUMENTAZIONE BIOMEDICA.

TERMOREGOLAZIONE

F. *régulation thermique*; *thermorégulation*. - I. *thermoregulation*. - T. *Wärmregulation*; *Thermoregulation*. - S. *termorregulación*.

SOMMARIO

Introduzione

Gli uccelli e i mammiferi hanno sviluppato, nel corso dell'evoluzione, una serie di riflessi termoregolatori che li hanno affrancati dalla dipendenza fisica dalla temperatura ambientale consentendo lo svolgimento delle funzioni proprie di ogni specie in habitat con escursioni termiche comprese tra − 60 e + 70 °C. Questi ordini, a cui appartiene l'uomo, sono detti *omeotermi* e rappresentano una minoranza degli esseri viventi. Infatti, per la restante parte del regno animale e per tutti i vegetali, la temperatura dell'organismo oscilla ampiamente in relazione alle variazioni termiche ambientali. Anche in questi esseri viventi, detti *eterotermi* o *poichilotermi*, la temperatura interna rimane tuttavia sempre al di sopra della temperatura ambientale per consentire il necessario smaltimento del calore prodotto dal metabolismo cellulare.

Negli organismi omeotermi la necessità di mantenere la temperatura a un valore costante deriva da esigenze di natura metabolica. La velocità delle reazioni chimiche, in generale è infatti strettamente dipendente dalla temperatura, come descritto dall'equazione di Arrhenius:

$$K = Ae^{-E_a/RT}$$

dove K è la velocità della reazione, A è una costante correlata alla frequenza di collisione delle molecole, e = 2,72 è la base dei logaritmi naturali, E_a è l'energia di attivazione della reazione, T è la temperatura assoluta del sistema, R è la costante dei gas. Tuttavia, le reazioni enzimatiche implicate nel metabolismo degli esseri viventi seguono solo parzialmente l'equazione di Arrhenius. Come si vede nella fig. 1, la loro velocità aumenta esponenzialmente fino a una temperatura critica, oltre la quale essa cala bruscamente per la denaturazione termica a cui vanno incontro i sistemi enzimatici.

Nell'uomo e in molti mammiferi terrestri questa temperatura è di 37 ± 0,5 °C e viene definita *temperatura corporea normale*. (Per la misura, le variazioni e la distribuzione della t. corporea nell'uomo si veda la voce TEMPERATURA CORPOREA).

Fig. 1. Andamento della velocità di una reazione chimica (*curva continua*) e di una reazione biologica (*curva tratteggiata*) in funzione della temperatura del sistema.

Il mantenimento della temperatura corporea entro un intervallo molto stretto implica una continua interazione tra diversi fattori fisiologici e ambientali. Questa interazione, per quanto assai complessa nei suoi meccanismi fisiologici, obbedisce a un principio basilare assai semplice: l'omeostasi termica in un organismo vivente si ottiene quando la produzione totale di calore da parte dei processi metabolici è uguale alla perdita totale di calore verso l'ambiente. In condizioni basali, quando, cioè, il calore prodotto è uguale a quello del metabolismo basale, e in un ambiente termicamente neutro, l'equilibrio si ottiene senza l'intervento dei meccanismi termoregolatori propriamente detti. Se si esce dalle condizioni basali, come durante l'esercizio fisico o se la temperatura ambientale si sposta dalla neutralità, si instaurano le condizioni per l'attivazione dei meccanismi termoregolatori. La situazione assomiglia molto a quella esistente in un sistema termostatico che regola la temperatura di un ambiente. È per questo che l'insieme dei meccanismi fisiologici per il controllo della temperatura può essere opportunamente illustrato con un modello cibernetico in cui i vari dispositivi per la produzione e la dispersione del calore operano in un sistema a *feedback* negativo (fig. 2).

I rilievi della temperatura corporea sono effettuati da due gruppi di sensori: quelli disposti alla periferia («guscio») corporea, costituiti dai termocettori per il caldo e per il freddo (V. TERMICA SENSIBILITÀ) e quelli centrali, che segnalano le variazioni di temperatura del sangue circolante nelle regioni più interne («nucleo») del corpo. Le informazioni sulla temperatura del «nucleo» e del «guscio» corporeo raggiungono un centro di controllo situato nell'ipotalamo, dove viene elaborato un segnale di errore mediante la comparazione della temperatura esistente in questi distretti con la temperatura corporea normale o di riferimento. Questa, come si è detto, è di 37 °C ma il suo valore, a differenza dei sistemi termostatici industriali, non è rigidamente fissato. A questo proposito, Hammel e coll. (1963) hanno proposto la teoria della «temperatura di riferimento variabile», la quale prevede quelle minime variazioni della temperatura normale che sono correlate con particolari stati fisiologici, quali l'esercizio fisico, la situazione ormonale o l'ora del giorno, per le quali non vengono attivati meccanismi termoregolatori specifici. Il sistema a *feedback* negativo sarebbe dotato, secondo la teoria, di un «controllore proporzionale continuo» che mette in azione i vari meccanismi termoregolatori in funzione dell'entità del segnale di errore e non solo della sua presenza. In questa voce seguiremo lo schema di fig. 2 descrivendo l'organizzazione e il ruolo fisiologico delle varie componenti per arrivare a una visione globale della funzione termoregolatoria nelle varie condi-

d by Google

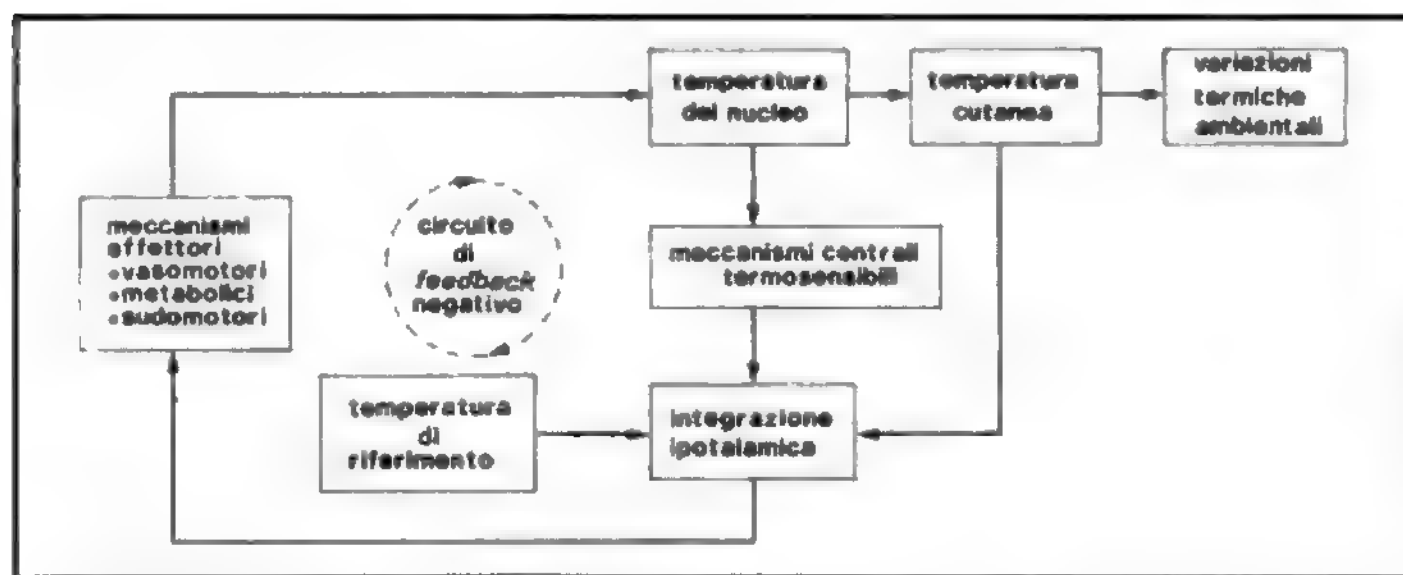



Fig. 2. Schema a blocchi del sistema di t. Il circuito a sinistra agisce regolando la temperatura con un meccanismo di *feedback* negativo. La temperatura cutanea, pur non rientrando nel circuito di *feedback*, contribuisce alla stabilizzazione della temperatura in quanto anticipa le variazioni termiche centrali e quindi aumenta la velocità di risposta del sistema. (Ulteriori spiegazioni nel testo).

zioni operative e per comprenderne alcuni aspetti patologici di interesse medico.

Meccanismi di trasferimento del calore all'interno del corpo e con l'ambiente

Per comprendere il comportamento fisiologico dei sistemi preposti al controllo della temperatura occorre anzitutto conoscere le modalità fisiche con cui il calore viene trasferito dalle zone di produzione ad altre parti del corpo, e da questo all'ambiente esterno.

Distribuzione del calore all'interno del corpo

Normalmente, la massima parte del calore metabolico viene prodotta a livello del fegato, dei visceri addominali e del cervello; in altre condizioni, come nell'esercizio fisico intenso, i muscoli rappresentano una sorgente notevole di calore. Dalla zona di produzione, nel nucleo corporeo, il calore viene trasferito alla periferia cutanea, o guscio, mediante la conduzione attraverso i tessuti e mediante un processo di convezione forzata assicurato dal sistema circolatorio. I tessuti animali non perfusi sono dei mediocri conduttori di calore, per cui occorrerebbero notevoli gradienti di temperatura per smaltire, anche in condizioni basali, il calore metabolico prodotto, che è di circa 100 kcal/h in un soggetto adulto di dimensioni medie. Inoltre, la conduzione tessutale, senza le variazioni prodotte dal circolo, è costante e non è suscettibile di variazioni regolatorie. Ecco, quindi, che il meccanismo principale di distribuzione del calore all'interno del corpo è rappresentato dalla convezione mediante il circolo.

L'efficienza del trasporto convettivo di calore mediante il circolo può essere riassunta nei 3 punti seguenti. La perfusione di un organo metabolicamente attivo permette di ridurre notevolmente i gradienti di temperatura necessari a uno scambio efficiente di calore tra nucleo e guscio, e viceversa. Grazie all'elevato calore specifico del sangue e al suo flusso, il calore metabolico viene rimosso in presenza di minime differenze di temperatura laddove il solo processo di conduzione richiederebbe gradienti termici tra organo e sangue dell'ordine di alcune centinaia di gradi. L'importanza del flusso in questo processo è stata dimostrata da studi sull'uomo durante il prolungato lavoro muscolare in ambiente caldo. In queste condizioni, il flusso ematico nei visceri del nucleo diminuisce a favore della muscolatura, per cui il trasporto di calore tra nucleo e guscio diminuisce e la temperatura epatica può aumentare oltre i 40 °C (Rowell e coll., 1968).

Un altro ruolo svolto dal circolo consiste nell'azione regolatoria sull'isolamento corporeo a livello dello strato cutaneo. La relativa facilità con cui il calore è trasferito dal nucleo all'ambiente mediante il sottile strato cutaneo è modificata profondamente dalle variazioni del letto capillare cutaneo. I capillari del derma non si spingono fino all'epidermide: quindi il calore può trasferirsi dal derma allo strato superficiale dell'epidermide e, quindi, all'ambiente solo per conduzione. Se i capillari del derma sono dilatati, il calore può essere trasferito per convezione forzata con una differenza di temperatura minima tra sangue ed epidermide. Al contrario, se i vasi cutanei sono fortemente costretti, il calore può essere portato in superficie solo mediante conduzione, e ciò richiede un gradiente termico molto maggiore. Una situazione vasomotoria che si sposta tra questi due estremi regola il trasferimento del calore tra nucleo e guscio corporeo mediante conduzione e convezione in proporzioni variabili. In questo modo, le variazioni su base vasomotoria del letto vascolare cutaneo possono modificare lo «spessore funzionale» dello strato isolante che separa i tessuti corporei dall'ambiente da 0,02 °C/kcal/h/m^2 in ambiente caldo a 0,2 °C/kcal/h/m^2 in ambiente freddo.

Infine, un notevole ruolo fisiologico nella distribuzione e nella conservazione del calore corporeo viene svolto dai meccanismi di scambio termico a controcorrente esistenti tra grandi arterie e vene del circolo. Il sangue che perfonde le estremità disperde

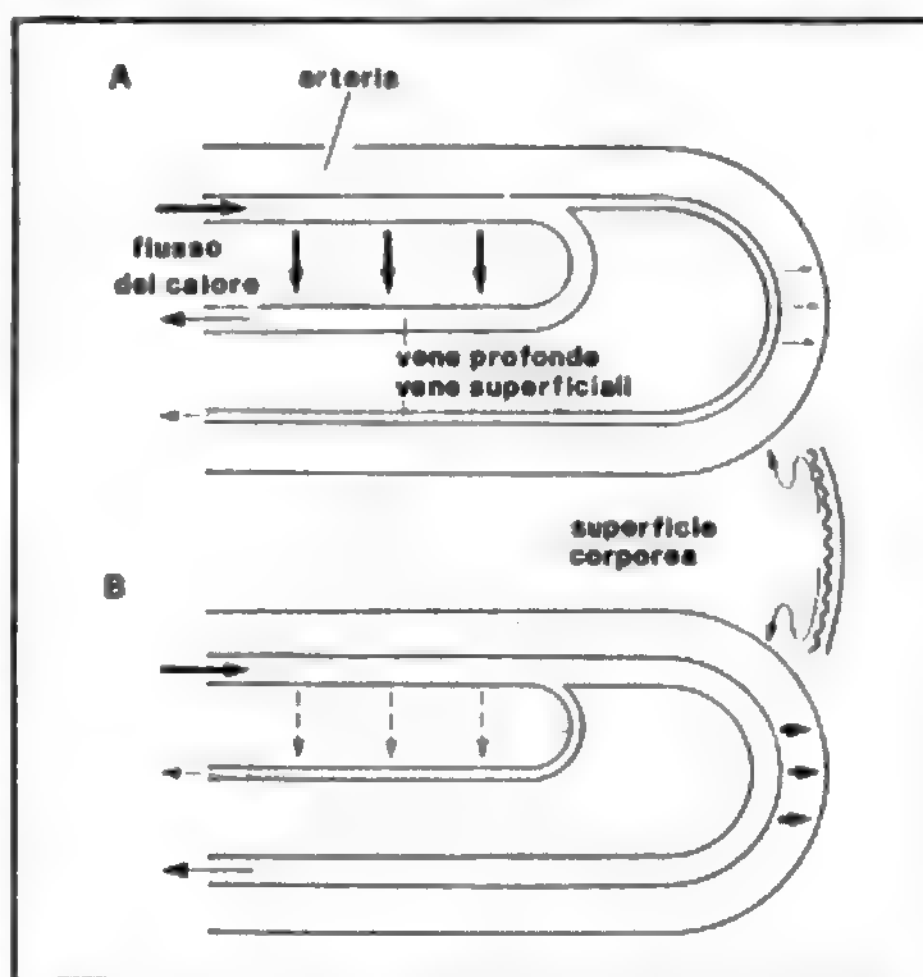



Fig. 3. Schema del meccanismo di scambio di calore a controcorrente operante nelle estremità corporee. *A*) Quando le anastomosi arterovenose sono aperte, il sangue è deviato dal circolo refluo superficiale verso quello profondo (*frecce grandi*) per cui lo scambio di calore con la superficie cutanea è ridotto. *B*) Quando le anastomosi arterovenose sono chiuse, il sangue è deviato verso la superficie cutanea e la quantità di calore ceduta all'esterno aumenta. (Ulteriori spiegazioni nel testo).

Digitized by Google

parte del suo calore nella rete capillare cutanea e ritorna, così raffreddato, per mescolarsi al sangue più caldo refluo dagli organi interni. Se non esistesse lo scambio di calore a controcorrente per conduzione tra la parete delle arterie e delle vene si avrebbe una continua e notevole perdita di calore anche in condizioni basali. Come si osserva in fig. 3, il sangue viene preraffreddato prima di raggiungere la superficie corporea, il che riduce il gradiente termico tra capillari ed epidermide e tra questa e l'ambiente.

Inoltre, il sangue venoso viene preriscaldato prima di tornare al cuore e l'effetto globale è appunto quello di conservare il calore corporeo. Dalla fig. 3 si vede anche come la distribuzione del circolo venoso refluo dalle estremità sia un fattore di modulazione dell'efficacia dello scambio a controcorrente. Se il sangue refluo percorre il circolo venoso profondo, lo scambio di calore con le arterie, poste più vicine ai vasi venosi, è maggiore e la conservazione del calore è favorita. Se, invece, il sangue refluo è dirottato verso le vene superficiali, più distanti dalle arterie, lo scambio termico è ridotto e la dispersione di calore aumenta.

Lo scambio di calore tra corpo e ambiente

Dal punto di vista fisico, lo scambio di calore tra il corpo e l'ambiente può avvenire secondo 4 modalità: la conduzione, la convezione, la radiazione e l'evaporazione (tab. I). L'apporto di ciascuna modalità allo scambio varia notevolmente a seconda del gradiente termico, dei fattori fisici ambientali e della geometria corporea; in particolare, del rapporto superficie/volume corporeo. Infatti, in un oggetto cilindrico il diametro è inversamente proporzionale al rapporto superficie/volume. Le dita, per es., hanno, relativamente al loro volume, una superficie maggiore di quella delle braccia, e queste maggiore di quella del tronco. Dato che la superficie totale esposta è un fattore fondamentale negli scambi termici con l'ambiente, si può comprendere come le estremità siano molto importanti in questo processo e come, a parità di statura, un individuo magro presenti una superficie di scambio termico maggiore di uno di volume più grande.

Scambio per conduzione

Esso consiste nel passaggio di calore lungo un gradiente termico dalla cute a un corpo in diretto contatto con essa.

Come si vede dalla tab. I, questa modalità è trascurabile, salvo nel caso di un corpo nudo immerso in un fluido.

Scambio per convezione

Consiste nello scambio di calore tra cute e masse fluide circostanti in movimento, per cui l'efficienza del trasporto di calore tra i due mezzi è notevolmente aumentata (tab. I). La convezione può essere naturale, quando il movimento della massa fluida (aria o acqua) è prodotto da variazioni di densità indotte dallo stesso calore corporeo. In questo caso la presenza di indumenti (vestiti, mute subacquee) può ridurre notevolmente il movimento dello strato fluido a contatto con la cute, per cui esso stesso viene a costituire una barriera termica verso l'ambiente. Nella convezione forzata, invece, il movimento dello strato fluido è prodotto da fattori esterni (vento, ventilatori, etc.). In questo caso lo scambio termico è molto più elevato. Gli scambi per convezione, sia naturale che forzata, dipendono quindi, non solo dal gradiente termico, ma anche dalla superficie di cute esposta. Gli indumenti e certe posture, come il rannicchiamento, riducono gli scambi convettivi. Già nell'individuo nudo la situazione «coperta» dei cavi ascellari e della superficie interna delle cosce riduce a circa l'80% la superficie corporea disponibile per gli scambi convettivi.

Scambio per radiazione

Il corpo può scambiare energia termica con l'ambiente mediante onde elettromagnetiche o fotoni. L'energia media dei fotoni è proporzionale alla temperatura della superficie di emissione. Lo scambio termico mediante energia radiante obbedisce, entro certi limiti, all'equazione di Boltzmann elaborata per un «corpo nero» ideale. Infatti, una maggior quantità di energia radiante è emessa e assorbita dal corpo quando gli indumenti sono colorati di scuro. Tuttavia il comportamento della cute umana, con le sue diverse pigmentazioni, sfugge a questa regola. Infatti, l'emissività della cute umana, cioè la frazione dell'energia radiante assorbita e la frazione della massima energia radiante che viene emessa, dipende dall'energia dei fotoni ($e = hn$, dove h è la costante di Planck ed n è la frequenza della radiazione). I fotoni della luce visibile a frequenza relativamente alta vengono riflessi tanto più quanto più chiaro è il colore della cute. Ma i fotoni più importanti per gli scambi termici sono quelli a bassa frequenza che si trovano nello spettro dell'infrarosso, i quali vengono tutti assorbiti dalla cute, indipendentemente dalla sua colorazione. Ecco, perciò, che la differenza di assorbimento della radiazione termica solare tra la cute di un negro e quella di un albino non supera il 15%. In condizioni normali, la radiazione è responsabile di una percentuale notevole degli scambi termici tra corpo e ambiente (tab. I).

TAB I. QUANTITÀ RELATIVE DI CALORE PERDUTE DAL CORPO ALLA TEMPERATURA AMBIENTALE DI 21 °C

Meccanismi di perdita di calore	Perdita di calore in % della perdita totale
Convezione	35
Radiazione	34
Vaporizzazione della *perspiratio insensibilis*	27
Respirazione	2
Conduzione	1
Emissione di corpi caldi con feci e urine	1

Scambio per evaporazione

Contrariamente alle modalità viste sopra, mediante le quali il calore può essere scambiato nei due sensi, l'evaporazione è un meccanismo che sottrae sempre calore al corpo e quindi riveste un'importanza particolare per la t. Va considerata, inoltre, la sua notevole efficienza, dato che il calore necessario alla vaporizzazione dell'acqua è di circa 580 kcal/l. La perdita di calore per evaporazione nel corpo animale può avvenire secondo varie modalità a diverso significato funzionale. Nell'uomo, in cui l'evaporazione sulle mucose delle vie aeree è di importanza minima rispetto ad altri animali, il processo è interamente a carico della cute e si svolge mediante la *perspiratio insensibilis* e la sudorazione.

Nella cute umana una minima quantità d'acqua attraversa continuamente lo strato corneo dell'epidermide ed è disponibile per l'evaporazione. Ciò causa una relativamente piccola, ma costante, perdita di calore (tab. I). A seconda della temperatura e dell'umidità relative dell'ambiente, la perdita totale di acqua mediante *perspiratio insensibilis* oscilla nell'uomo tra 10 e 50 cm^3/h con una corrispondente perdita di calore di 6-30 kcal/h.

A differenza della *perspiratio insensibilis*, la sudorazione (v.; v. anche: SUDORIPARE GHIANDOLE; SUDORE) è un processo attivo mediante il quale si ha una secrezione d'acqua sulla cute da parte delle ghiandole sudoripare; queste secernono attivamente il sudore solo quando ricevono impulsi dai terminali del simpatico, il cui mediatore chimico, in questo caso, è l'acetilcolina. L'insieme delle ghiandole sudoripare non è attivo simultaneamente su tutta la superficie corporea.

La quantità di calore dissipato mediante la vaporizzazione del sudore dipende essenzialmente dalla quantità del sudore secreto e dalla capacità dell'ambiente di rimuovere il vapore acqueo prodotto. Se l'aria è secca e in movimento la perdita di calore è limitata solo dalla quantità di sudore prodotto, che può raggiungere e superare 1,5 l/h, con una dissipazione di circa 900 kcal/h. Al con-

trario, se l'aria è umida e immobile, la perdita di calore per evaporazione non supera le 30-50 kcal/h anche in presenza di una profusa sudorazione.

Comportamento fisiologico del sistema di termoregolazione

L'attività termoregolatoria necessaria a mantenere l'equilibrio termico avviene sfruttando i meccanismi di distribuzione e scambio di calore descritti sopra e la sua intensità aumenta con l'aumentare del divario tra la temperatura corporea e la temperatura ambiente (fig. 4).

Il minimo di attività termoregolatoria si ha quando la temperatura ambiente è compresa in un intervallo detto di *neutralità termica*. Esso varia da specie a specie; nell'uomo, in condizioni di riposo, senza indumenti e in ambiente privo di vento, la zona di neutralità termica ambientale è compresa tra 28 e 31 °C. Per un uomo vestito l'intervallo si sposta tra 19 e 22 °C. L'organismo compensa per le variazioni di temperatura in questo intervallo mediante minime variazioni della conduttanza corporea effettuate prevalentemente attraverso reazioni vasomotorie cutanee che modulano la perdita di calore verso l'ambiente (zona di regolazione vasomotoria). Oltre alle reazioni vasomotorie, contribuiscono all'equilibrio le reazioni comportamentali, quali la modificazione della postura e la scelta sia dell'ubicazione nell'ambiente (ombra-sole) che degli indumenti più adatti per restare nella zona di neutralità termica.

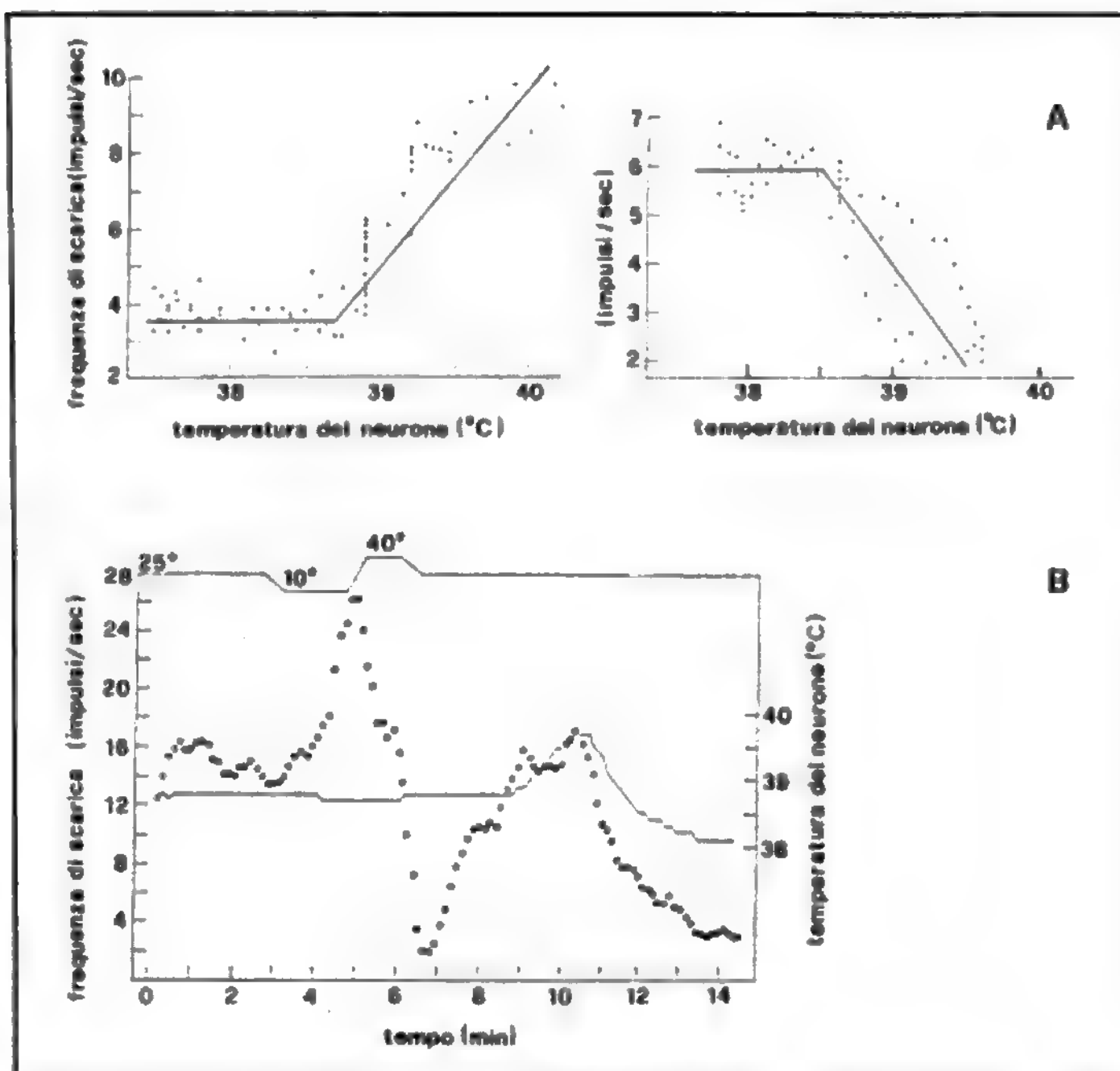
Quando la temperatura ambiente si abbassa al di sotto della temperatura critica inferiore (fig. 4), i dispositivi di isolamento corporeo diventano insufficienti a mantenere l'omeostasi termica. Si rendono quindi necessari, da un lato, la riduzione al massimo della dispersione di calore accentuando la vasocostrizione periferica e, dall'altro, l'aumento della produzione di calore attraverso un aumento del metabolismo energetico. Come si vede nella fig. 4, la produzione di calore aumenta linearmente con il diminuire della temperatura ambiente. È questa la zona di regolazione metabolica della temperatura corporea. Se la temperatura ambiente continua a scendere, l'efficacia della termoregolazione metabolica cala bruscamente e l'organismo entra in uno stato di ipotermia che, se non viene corretto con la somministrazione di calore dall'esterno, porta all'arresto totale del metabolismo. Si possono distinguere 2 aspetti della termogenesi: la termogenesi con brivido e quella senza brivido. In entrambi i casi il normale meccanismo di conversione dell'energia metabolica in energia meccanica o chimica viene deviato verso la produzione di calore. Nell'uomo adulto, non acclimatato al freddo, il brivido è il meccanismo termogenetico più usato. Il brivido consiste, infatti, nella contrazione irregolarmente ritmica, continua, dei muscoli scheletrici con il solo scopo di produrre calore. Il sistema nervoso mette in funzione simultaneamente unità motorie di muscoli antagonisti, per cui il movimento che ne deriva è praticamente nullo e la contrazione muscolare è prevalentemente del tipo isometrico. La produzione di calore da parte della contrazione muscolare è assai elevata: si pensi che per ogni caloria di energia chimica convertita in energia meccanica ben 3 cal sono degradate a calore. Il brivido non è, tutto sommato, un meccanismo di termogenesi particolarmente vantaggioso, in quanto il tremore si esaurisce dopo un certo tempo per fenomeni di fatica muscolare. Inoltre si calcola che circa 1/3 del calore prodotto dal brivido venga disperso nell'ambiente a causa della riduzione dell'isolamento corporeo prodotto dall'aumento del flusso ematico ai muscoli e dall'aumento dei moti convettivi dello strato d'aria superficiale durante il brivido. Negli animali acclimatati al freddo e, in minor misura, anche nell'uomo, assume una notevole importanza la termogenesi senza brivido. Essa può essere distinta in meccanismi a breve e a lungo termine. I primi consistono nell'ossidazione dei grassi di deposito, in particolare il «grasso bruno» (che si trova accumulato nella regione interscapolare, nel collo e lungo i grandi vasi). Questo grasso è reso bruno dall'intensa vascolarizzazione e dal notevole numero di mitocondri, ricchi di citocromossidasi, contenuti negli adipociti.

Fig. 4. Andamento dell'attività metabolica (AM) e della temperatura corporea (Tc) in un organismo omeotermo a diverse temperature ambientali. La zona di neutralità termica è compresa tra la temperatura critica inferiore (TCI) e la temperatura critica superiore (TCS). In questo intervallo l'attività metabolica è quella basale (MB) (segmento b-c della curva) e la Tc è mantenuta costante solamente mediante variazioni della conduttanza termica del corpo. Al di sopra e al di sotto di questo intervallo, per mantenere Tc costante, l'attività metabolica deve aumentare sia per sostenere la termogenesi (segmento a-b) che la dispersione di calore mediante evaporazione (segmento c-d).

L'ossidazione del grasso bruno è assai rapida perché avviene direttamente nell'adipocita, a differenza del grasso bianco normale che deve essere prima convertito in acidi grassi che vengono ossidati in altri tessuti. Essa è attivata dalla noradrenalina liberata dalla midollare del surrene e dai terminali simpatici che si trovano intorno agli adipociti bruni. Il calore metabolico prodotto dall'ossidazione del grasso bruno è particolarmente elevato perché, accanto all'aumentata scissione di ATP per alimentare l'aumentata attività della pompa $Na^+ - K^+$ di membrana, si ha l'attivazione di un canale metabolico in cui la fosforilazione dell'ADP è disaccoppiata dall'ossidazione, la cui energia è convertita in calore. Grazie alla ricca vascolarizzazione, il calore generato nel tessuto adiposo bruno viene rapidamente rimosso consentendo un pronto riscaldamento corporeo.

I meccanismi di termogenesi metabolica a lungo termine sono legati all'attivazione della secrezione di tiroxina (v.). Questo meccanismo è in grado di elevare il metabolismo basale della maggior parte dei tessuti corporei con una maggior produzione di calore (v. anche: TIROIDE). La secrezione di tiroxina è regolata dalla produzione di fattori di rilascio ormonale ipotalamici. È stato dimostrato che il raffreddamento della regione preottica dell'ipotalamo nella capra induce un aumento della secrezione di tiroxina, che viene abolita dalla lesione della eminenza mediana attraverso la quale il fattore di rilascio giunge all'adenoipofisi (Andersson e coll., 1963). Il contributo del meccanismo ormonale tiroideo alla termogenesi, pur

Digitized by Google

Fig. 5. Quadri di risposta di neuroni termosensibili dell'ipotalamo di coniglio alle variazioni di temperatura. In *A* sono mostrate le attività di scarica (numero di impulsi al sec) di due neuroni ipotalamici con comportamento opposto al variare della temperatura centrale al di sopra di 38,7 e di 38,4 °C, rispettivamente. In *B* si vede l'andamento della frequenza di scarica (*curva punteggiata*) di un altro neurone ipotalamico il quale è eccitato da una diminuzione della temperatura ambiente (*curva continua superiore*) ed inibito da un suo aumento. Lo stesso neurone è anche sensibile a variazioni della sola temperatura centrale (*curva continua inferiore*).

essendo importante, interviene troppo lentamente rispetto ai meccanismi noradrenergici per assicurare un'omeostasi rapida in caso di stress da freddo.

Nella fig. 4 si osserva che la zona di neutralità termica ambientale si trova tutta al di sotto del valore normale della temperatura corporea. Questo perché, superata la temperatura critica massima, la perdita di calore mediante i meccanismi passivi non può essere aumentata e l'aumento della temperatura corporea non può essere tamponato. È in questa zona che entrano in gioco i meccanismi attivi di perdita del calore, che, nell'uomo, consistono, fondamentalmente, nell'evaporazione del sudore (zona di regolazione sudomotoria). La produzione di sudore aumenta con l'aumentare della temperatura e a ciò è associata una progressiva vasodilatazione che consente un più rapido ed efficiente trasporto di calore alla superficie, dove viene perso per evaporazione. L'evaporazione, per quanto insostituibile, in quanto unico mezzo di dispersione del calore, viene «pagata» dall'organismo con un aumento del lavoro del cuore e con una perdita totale di acqua e sali.

Regolazione nervosa della termoregolazione

L'attivazione degli effettori nel senso della termogenesi o della dispersione del calore è sotto il controllo dell'ipotalamo, il quale opera in base ai segnali provenienti dai termocettori periferici e centrali. Prima di descrivere la fisiologia dei centri nervosi preposti alla t. è opportuno completare la descrizione dello schema cibernetico di fig. 2 prendendo in esame il duplice sistema di informazione sulla temperatura corporea.

Termocettori centrali

La scoperta che nel cervello del coniglio esistono zone sensibili alla temperatura deriva dai classici esperimenti di Barbour, nel 1912, in cui una sonda termica produceva risposte termoregolatorie quando veniva inserita a livello dell'ipotalamo. Più recentemente, con l'uso di microtermodi a temperatura controllata inseriti stereotassicamente nel cervello è stato possibile localizzare accuratamente le aree ipotalamiche termosensibili. Esse sono localizzate nell'ipotalamo anteriore, in particolare nella regione preottica e settale. Mediante l'uso di microelettrodi è stato inoltre possibile registrare le variazioni di scarica di singoli neuroni termosensibili (fig. 5, *A*).

La risposta è molto specifica riguardo allo stimolo termico, in quanto alcune cellule aumentano la loro frequenza di scarica quando la temperatura aumenta, altre quando diminuisce. Studi recenti hanno dimostrato che parte dei neuroni termosensibili dell'ipotalamo anteriore risponde anche alla stimolazione dei termocettori periferici (fig. 5, *B*). Dal punto di vista fisiologico, un neurone di questo tipo rappresenta ben più di un sensore di temperatura, in quanto, non solo è sensibile alla temperatura del tessuto in cui si trova, che riflette la temperatura del mezzo interno, ma anche alla temperatura dell'ambiente esterno, mediata dai recettori cutanei. Un insieme di questi neuroni potrebbe rappresentare il «centro di integrazione» tra segnali termici centrali e periferici.

Oltre che nell'ipotalamo anteriore, sono stati individuati neuroni termosensibili in altre parti del sistema nervoso e in altre zone del corpo diverse dalla periferia cutanea. Jessen e Mayer (1971) hanno dimostrato risposte

Digitized by Google

termoregolatorie nel cane non anestetizzato alla stimolazione termica del midollo spinale. Rawson e coll. (1972) hanno descritto risposte simili al riscaldamento della cavità addominale nella pecora e la loro abolizione dopo sezione dei nervi splancnici che convogliano queste afferenze all'ipotalamo.

Termocettori periferici

Poche notizie possono essere aggiunte sul ruolo fisiologico svolto dai termocettori periferici a quanto esposto nella voce TERMICA SENSIBILITÀ. Va sottolineato che i recettori per il caldo e per il freddo che alimentano la sensibilità termica cosciente e guidano le risposte comportamentali sono gli stessi che producono, nell'ipotalamo, le risposte, spesso inconsce, della t.

Esiste una soglia per le risposte termoregolatorie dipendenti dai termocettori periferici, che non sempre coincide con la soglia per la sensibilità termica cosciente. Inoltre il canale periferico di informazione termica sembra svolgere un ruolo specifico e preminente in alcune risposte termoregolatorie, come il brivido, il quale insorge molto prima che la variazione di temperatura sia pervenuta ai recettori centrali. Si può concludere che i recettori periferici, mentre da un punto di vista percettivo alimentano un canale molto importante per le reazioni comportamentali dell'individuo riguardo alle variazioni termiche dell'ambiente, dal punto di vista dell'omeostasi termica propriamente detta svolgono un ruolo nettamente subordinato a quello dei termocettori centrali. Ciò è chiaramente dimostrato dal fatto che, per evocare una determinata risposta termoregolatoria, occorrono variazioni della temperatura cutanea da 8 a 10 volte maggiori rispetto a quelle della temperatura centrale. Come si può osservare nel diagramma di fig. 2, solo i termocettori centrali sono inseriti in un circuito di *feedback* per cui vengono direttamente influenzati dagli effettori della t. I termocettori periferici, non essendo inseriti nel circuito di *feedback* rappresentano solo un canale di informazione supplementare in grado di modulare l'attività dei centri ipotalamici.

L'interazione tra i due canali di informazione rappresenta un meccanismo che l'evoluzione e l'adattamento all'ambiente ha sviluppato per rendere più flessibile e adattivo il sistema di controllo a *feedback* della temperatura. Ricerche sull'animale e sull'uomo (per una rassegna cfr. Hardy, 1961; Hammel, 1968) hanno posto in evidenza come la temperatura di riferimento che guida il sistema sia effettivamente la temperatura dei centri ipotalamici. I termocettori periferici possono far scattare alcune reazioni termoregolatorie, come il brivido, ma non altre, come l'aumento del metabolismo, a meno che la temperatura centrale non sia inferiore ai 37 °C. In questo caso le influenze dei due canali sono additive. Per valori di temperatura ipotalamica superiori a 37,1 °C il metabolismo rimane a valori basali indipendentemente dalle variazioni della temperatura cutanea. Analogamente, un'interazione tra temperatura centrale e periferica governa la sudorazione, la quale dipende da entrambe se la temperatura centrale supera i 36,9 °C e non avviene per valori inferiori, anche se la temperatura cutanea è molto elevata. Il significato del ruolo predominante dei termocettori centrali è comprensibile se si pensa al fatto che lo scopo principale del sistema di t. è quello di mantenere l'omeostasi termica di tessuti particolarmente vulnerabili come quello nervoso.

Organizzazione dei centri termoregolatori dell'ipotalamo

Come si è detto, l'ipotalamo appare come il centro nervoso essenziale per una coordinata attivazione dei meccanismi termoregolatori.

La prima area chiaramente identificata sperimentalmente da Clark e coll., nel 1939, come centro termoregolatore corrisponde alla regione preottica dell'ipotalamo anteriore. Lesioni localizzate in quest'area causano alterazioni nelle reazioni omeotermiche, ma non aboliscono il brivido, il quale scompare per lesioni di aree più posteriori. I neuroni della zona preottica sono sensibili alle variazioni della temperatura centrale mentre quelli del centro posteriore sono più sensibili alla diminuzione della temperatura periferica. Sulla base di questi effetti opposti, localizzati in 2 aree anatomicamente separate dell'ipotalamo, si è formulata la teoria classica della duplicità dei centri termoregolatori: un centro anteriore che agisce nel senso di una dissipazione del calore e uno posteriore che promuove la conservazione e la produzione del calore. L'attivazione di un centro si accompagna all'inibizione dell'altro con un meccanismo di inibizione reciproca simile a quello descritto nel centro respiratorio reticolare. Attualmente, i risultati degli esperimenti di registrazione da singoli neuroni ipotalamici e di stimolazione con sonde termiche, fanno pensare che l'ipotalamo anteriore contenga tutti i meccanismi per l'attivazione delle risposte al riscaldamento e al raffreddamento e rappresenti il solo vero centro nervoso integratore per la t. (Gale e coll., 1970). I neuroni ipotalamici posteriori rappresenterebbero un centro premotore ipotalamico con accesso ai circuiti spinali deputati alla termogenesi con brivido (Hemingway, 1963).

Recentemente sono emersi alcuni interessanti aspetti neurochimici della funzione termoregolatoria ipotalamica. Mediante iniezione di neurotrasmettitori nel III ventricolo e applicazione iontoforetica direttamente nelle aree termosensibili ipotalamiche è stato possibile riprodurre quadri di risposte termoregolatorie simili a quelle evocate con stimoli termici. Feldberg e Myers (1964) hanno dimostrato che microiniezioni di serotonina (5HT) nel III ventricolo aumentano la temperatura corporea nel gatto, mentre la noradrenalina (NA) la riduce. L'osservazione è stata confermata successivamente mediante il dosaggio delle due amine nell'ipotalamo di gatto e di scimmia dopo stimolazioni termiche opposte. La NA aumenta dopo esposizione al caldo mentre la 5HT aumenta quando l'animale è esposto al freddo (Myers e Chinn, 1973 e Myers e Beleslin, 1971).

Un altro mediatore, il cui ruolo è ancora incerto nei circuiti termoregolatori, è l'acetilcolina (ACh). Secondo

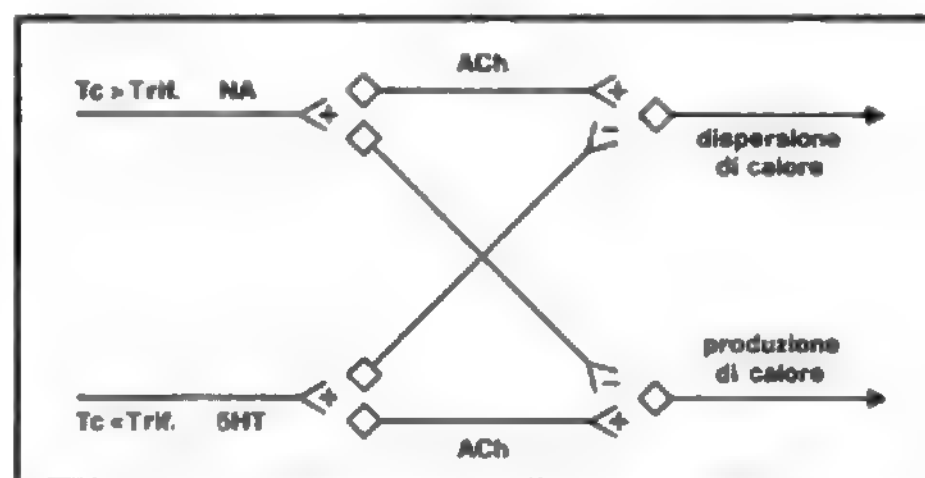



Fig. 6. Schema di un possibile modello ipotalamico di t. Quando la temperatura corporea (Tc) supera la temperatura di riferimento prefissata (T rif.) i neuroni ipotalamici noradrenergici attivano un sistema colinergico che mobilita i meccanismi di dispersione del calore. Viceversa, durante il raffreddamento, vengono attivati neuroni contenenti 5-HT i quali, mediante un secondo sistema colinergico, attivano i meccanismi di produzione di calore. I due sistemi si inibiscono reciprocamente attraverso una rete di interneuroni ipotalamici.

Myers e Waller (1973) l'ACh sarebbe il neurotrasmettitore nelle reti interneuronali ipotalamiche connesse con i neuroni termosensibili a mediazione NA-ergica e 5HT-ergica. La fig. 6 illustra un modello dei centri termoregolatori in cui sono evidenziati questi aspetti neurochimici. I neuroni contenenti 5HT dell'ipotalamo anteriore, stimolati dal freddo, rilasciano 5HT, la quale attiva una via colinergica diretta al centro per la produzione di calore (brivido). Un aumento di temperatura attiva, invece, i neuroni NA-ergici e il sistema 5HT-ergico viene inibito. Ciò consente a un altro sistema, ACh-ergico, l'attivazione dei circuiti preposti alla dissipazione del calore.

Fisiopatologia della termoregolazione

Ipertermia e ipotermia

Esistono dei limiti alle variazioni della temperatura corporea oltre i quali le capacità di compenso del sistema diventano progressivamente inadeguate con serio pericolo per la vita. Se la temperatura corporea supera i 39,5 °C si ha uno stato di ipertermia con grave sofferenza delle funzioni nervose. A circa 40-42 °C sono frequenti convulsioni epilettiformi che portano a danno permanente delle funzioni corticali se l'ipertermia perdura a lungo. Oltre i 43 °C si ha il colpo di calore; la temperatura elevata mette fuori funzione i circuiti di regolazione sudomotoria innescando un circolo vizioso con esiti spesso fatali. Per temperature comprese tra 44 e 45 °C, anche se di breve durata, si ha una rapida e irreversibile denaturazione delle proteine enzimatiche a vari livelli con morte certa. A parte questi estremi, dovuti per lo più alla esposizione a sorgenti di energia radiante intense, è possibile l'insorgenza di stati di ipertermia potenzialmente pericolosi in particolari situazioni di esercizio fisico prolungato in ambiente caldo-umido.

Per quanto concerne la *febbre* e il meccanismo d'azione dei farmaci antipiretici si rinvia alla voce FEBBRE (VI, 916 e segg.).

Se la temperatura corporea scende molto al di sotto di 37 °C si ha la condizione opposta di ipotermia. Le funzioni nervose sono depresse e, a circa 33 °C, si ha perdita di coscienza, mentre i meccanismi di t. perdono progressivamente la loro efficacia. Al di sotto di 30 °C la t. è assente e l'individuo diventa eterotermico. Intorno a 28 °C si hanno aritmie cardiache che possono portare a morte per fibrillazione ventricolare. Fino a questi limiti di temperatura l'ipotermia può essere reversibile, in quanto i tessuti possono sopportare raffreddamenti prolungati, purché si provveda al riscaldamento artificiale dall'esterno. Un'utile applicazione dell'ipotermia controllata a 30-35 °C si ha durante interventi chirurgici prolungati.

Bibliografia

Andersson B., Ekman L. *et al.*, *Acta Physiol. Scand.*, 1963, **59**, 12.
Clark G., Magoun H. W., Ranson S. W., *J. Neurophysiol.*, 1939, **2**, 61.
Feldberg W., Myers R. D., *J. Physiol. (Lond.)*, 1964, **175**, 464.
Feldberg W., Gupta K. P., *J. Physiol. (Lond.)*, 1973, **228**, 41.
Gale C. C., Mathews M., Young J., *Physiol. Behav.*, 1970, **5**, 1.
Hammel H. T., Jackson D. C. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1963, **18**, 1146.
Hammel H. T., *Annu. Rev. Physiol.*, 1968, **30**, 641.
Hardy J. D., *Physiol. Rev.*, 1961, **41**, 521.
Hemingway A., *Physiol. Rev.*, 1963, **43**, 397.
Jessen C., Mayer E. T., *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1971, **324**, 198.
Milton A. S., Wendlandt S., *J. Physiol. (Lond.)*, 1971, **218**, 325.
Myers R. D., Beleslin D. B., *Am. J. Physiol.*, 1971, **220**, 1746.
Myers R. D., Chinn C., *Am. J. Physiol.*, 1973, **224**, 230.
Myers R. D., Waller M. B., *J. Physiol. (Lond.)*, 1973, **230**, 273.
Rawson R. O., Quick K. P., *J. Physiol. (Lond.)*, 1972, **222**, 665.
Rowell L. B., Brengelman G. L. *et al.*, *J. Appl. Physiol.*, 1968, **4**, 475.
Vane J. R., *Nature*, 1971, **231**, 232.
Wit A., Wang S. C., *Am. J. Physiol.*, 1968, **215**, 1151.

BRUNELLO GHELARDUCCI

TERMOTERAPIA

F. *thermothérapie*. - I. *thermotherapy*. - T. *Thermotherapie*. - S. *termoterapia*.

Le varie modalità di somministrazione del calore usate in fisioterapia possono essere classificate a seconda che producano un riscaldamento dei tessuti superficiali o dei tessuti profondi, oppure, più precisamente, a seconda delle modalità fisiche di trasferimento del calore alle strutture biologiche: *conduzione*, *convezione*, *conversione*.

Questa classificazione, a nostro avviso, è da preferirsi alla più diffusa suddivisione in termoterapia esogena e t. endogena, che non risponde a criteri di classificazione basati su principi fisici.

La *conduzione*, cioè il passaggio di calore per contatto si ottiene con impacchi caldi e con applicazioni di paraffina semisolida; la profondità della penetrazione del calore è molto scarsa.

La *convezione* è rappresentata dalla fluidoterapia, ad es. con oli, paraffina liquida, idroterapia, aria calda umida (sauna). Anche in questo caso la penetrazione del calore è modesta.

La *conversione*, trasformazione di un tipo di energia, ad es. elettromagnetica, in calore, comprende le onde corte (marconiterapia), le microonde (radarterapia), gli ultrasuoni e il calore per irraggiamento fotonico (lampade a raggi infrarossi). Le strutture interessate in questo caso sono molto più profonde.

È da tenere ben presente, prima di considerare le indicazioni per l'utilizzazione di questi mezzi, che la t. non è mai una cura di per sé, ma rappresenta solamente un valido sussidio ad altre terapie farmacologiche o cinesiterapiche, se usata correttamente e con le apparecchiature adeguate.

Gli effetti fisiologici della t. generalmente considerati alla base del trattamento sono: 1) aumento del flusso ematico locale per vasodilatazione; 2) riduzione del dolore per innalzamento della soglia delle fibre sensitive; 3) riduzione delle contrazioni muscolari antalgiche per azione diretta sulla scarica dei recettori fusali; 4) aumento delle proprietà elastiche del tessuto connettivo. La t., quindi, 5) riduce la rigidità articolare purché non dovuta ad alterazioni meccaniche a carico dei tessuti duri; 6) può essere utile nel trattamento di infiltrati infiammatori su base cronica.

Questi effetti fisiologici, tuttavia, impongono una certa attenzione nel valutare le eventuali controindicazioni.

Particolare cautela deve essere usata nei soggetti che presentano alterazioni della sensibilità cutanea perché la normale sensazione del dolore da parte del paziente salvaguarda l'operatore dai rischi di sovradosaggio.

È inoltre controindicata la t. nelle regioni non adeguatamente vascolarizzate perché l'aumento delle richieste metaboliche senza un adeguato apporto vascolare può portare a danni tessutali fino alla necrosi ischemica.

Inoltre è importante evitare di usare la t. in presenza di sospette lesioni maligne per il pericolo di diffusione metastatica e di incremento della crescita neoplastica.

Particolare cautela deve, infine, essere posta nei riguardi delle gestanti.

Terapia con onde corte (*marconiterapia*). – Gli apparecchi per *marconiterapia* sono costituiti da tre sottostazioni principali: l'alimentatore, il circuito oscillante, il circuito paziente (antenne più soggetto in trattamento).

La maggior parte delle apparecchiature in commercio opera alla frequenza di 27,33 MHz, e a una lunghezza d'onda di 11 m.

È necessario, in ogni applicazione terapeutica, sintonizzare in risonanza il circuito emittente dopo aver inserito il paziente fra le antenne, a causa della variabilità dell'impedenza individuale del corpo umano.

Indicazioni: particolarmente nella osteoartrosi, nelle contrazioni muscolari antalgiche sia su base tensiva che meccanica, negli esiti di processi postraumatici (cicatrici, ematomi, etc.) in associazione con cinesiterapia e massoterapia.

Controindicazioni: stati flogistici acuti, presenza di oggetti metallici (anelli e monili), lenti a contatto, mezzi di sintesi (protesi e placche), IUD, *pacemaker*.

Terapia con microonde (*radarterapia*). – La maggior parte delle apparecchiature emettono radiazioni elettromagnetiche alla frequenza di 2456 MHz e lunghezza d'onda di 12,25 cm.

Una delle caratteristiche più utili ai fini terapeutici è la possibilità che hanno tali onde di essere riflesse, frazionate, rifratte e assorbite permettendo quindi l'utilizzo di una sola parabola emittente.

In particolare, le microonde sono selettivamente assorbite dai tessuti con alto contenuto d'acqua permettendo il riscaldamento selettivo di tessuti molli, tra i quali particolare importanza ha il tessuto muscolare.

Indicazioni: la principale indicazione all'uso della radarterapia si deve al fatto che le microonde riscaldano selettivamente la muscolatura e le articolazioni coperte da strati sottili di tessuto. Per tale motivo sono trattabili: esiti di traumi muscolari, contrazioni muscolari antalgiche e posturali, degenerazione dei tessuti molli su base artrosica.

Controindicazioni: particolare attenzione deve essere posta a non comprendere nel campo di irraggiamento globi oculari, testicoli, cartilagini fertili, mezzi di sintesi, IUD. Controindicata nelle gestanti. È inoltre opportuno assicurare un'adeguata ventilazione della cute del paziente per evitare il riscaldamento selettivo di goccioline di sudore, che potrebbe portare a microustioni cutanee. V. anche: ELETTROTERAPIA (V, 1101).

Terapia con ultrasuoni. – Le macchine per ultrasuonoterapia si basano sull'effetto piezoelettrico provocato dal passaggio di una corrente alternata ad alta frequenza attraverso due elettrodi tra cui è interposto un cristallo di quarzo.

Per usi terapeutici viene utilizzata una corrente alternata compresa tra 0,8 e 1 MHz. La trasformazione della corrente alternata ad alta frequenza in energia meccanica (vibrazioni acustiche) è dovuta alla deformazione che avviene nel cristallo eccitato.

È importante ricordare che l'intensità del suono prodotto non è uniforme lungo l'asse di emissione: si riconoscono, infatti, due punti, in particolare, in cui si concentra l'energia delle onde sonore.

Uno di questi due punti è situato a contatto della testina emittente e prende il nome di «campo vicino»; l'altro, «il campo lontano», è più distante e questa distanza in genere aumenta con l'aumentare del diametro della superficie emittente del trasduttore.

L'intensità di emissione si misura in watt/cm^2 in rapporto all'intensità media del campo e all'estensione della superficie emittente; le apparecchiature più idonee dovrebbero fornire un'intensità massima non inferiore a 4 W e una superficie emittente compresa tra 7 e 13 cm^2. È importante inoltre evitare eventuali effetti di cavitazione o concentrazione di potenza assicurando un corretto accoppiamento acustico tra la superficie radiante e la superficie da trattare mediante un mezzo omogeneo privo di bolle d'aria.

È molto importante ricordare inoltre che possono avvenire delle riflessioni di potenza a livello delle interfacce tra tessuti di differente impedenza acustica.

Questi fenomeni producono importanti effetti termici locali, soprattutto a livello dell'interfaccia osso/muscolo, che è in grado di riflettere circa il 30% dell'energia ricevuta, e osso/metallo (45-60%).

Per quanto riguarda le tecniche di applicazione vi sono principalmente due modalità di applicazione degli ultrasuoni, a testina mobile e a testina fissa.

Il *metodo a testina mobile* consiste nel far scorrere la testina emittente sulla superficie da trattare assicurando l'accoppiamento acustico con un mezzo viscoso (olio, crema, pomata).

I vantaggi di questo metodo sono dovuti essenzialmente a una maggiore uniformità ed estensione del campo trattato a scapito dell'energia trasferita e, sembra, a una certa facilitazione nell'assorbimento di principi attivi eventualmente contenuti nel mezzo di accoppiamento (sonoforesi).

Il *metodo a testina fissa* prevede il posizionamento della testina in modo da coprire tutta la zona da trattare. A parità di potenza erogata, in questo caso si raggiungono temperature più elevate in zone circoscritte; l'accoppiamento acustico è però più critico, e in genere viene usata una bolla di materiale sintetico contenente acqua degasata.

Indicazioni: l'effetto terapeutico dell'applicazione degli ultrasuoni è dovuto essenzialmente alla possibilità di ottenere un riscaldamento rapido e relativamente localizzato di strutture parenchimali profonde.

Sono perciò da tenere in particolare considerazione le controindicazioni.

Controindicazioni: il fascio di ultrasuoni non deve essere applicato su: globi oculari, utero gravido e cavità contenenti liquidi biologici (cavità cardiaca). Sono indispensabili precauzioni particolari quando si tratti il rachide di pazienti con esiti di laminectomia, per possibili danni al midollo spinale; nei portatori di protesi cementate in cui è possibile produrre danni al cemento per cavitazione; in presenza di sintesi metalliche in genere.

Gli ultrasuoni sono controindicati in sospette lesioni maligne e nei soggetti con osteoporosi o con insufficienza vascolare periferica.

V. anche: ULTRASUONI.

Calore per conversione. – È una metodica di scarsa applicazione in riabilitazione: vi si può far rientrare l'idrocinesiterapia, in cui mantenere l'acqua a una temperatura di 37-40 °C favorisce l'effetto di rilasciamento utile nella mobilizzazione a gravità ridotta.

Altre metodiche sono rappresentate dai bagni di contrasto e dalle saune, in cui si ricerca essenzialmente un effetto sul circolo periferico per effettuare una ginnastica vascolare alternando bagni caldi e freddi, oppure un'intensa vasodilatazione periferica e sudorazione in ambiente saturo di vapore.

Terapia con calore superficiale. – Con questa metodica è possibile provocare un sensibile innalzamento termico solo nei tessuti più superficiali o direttamente esposti alla fonte di calore: è perciò attuabile il trattamento solo in caso di alterazioni superficiali mentre è praticamente impossibile raggiungere strutture profonde.

Terapia con calore radiante (per conversione). – I mezzi più frequentemente usati per questo tipo di t. sono essenzialmente rappresentati da lampade a tubi di quarzo o a filamento di carbonio in grado di fornire uno spettro di

radiazioni di lunghezza d'onda compresa tra 5500 e 120.000 Å (a cavallo tra il rosso e l'infrarosso).

La distribuzione del calore e l'innalzamento di temperatura dipendono dalla potenza della lampada e dal tempo di esposizione.

Le lampade a infrarossi e i forni Bier vengono usati per provocare un temporaneo innalzamento della temperatura su segmenti corporei da trattare poi con massoterapia.

Sono da evitare tali applicazioni in pazienti con disturbi cardiovascolari e respiratori.

Terapia con calore di contatto (per conduzione). – Questa metodica prevede l'applicazione di corpi caldi direttamente a contatto della parte da trattare. Si usano essenzialmente cuscinetti di gel di silicone avvolti in sacchetti di cotone (*hydrocollator hot packs*) che mantengono a lungo una temperatura costante compresa tra i 70 e i 79 °C, bottiglie di acqua calda, in genere di gomma, che sono in grado di mantenere una temperatura costante per un certo tempo in dipendenza dalla temperatura dell'acqua introdotta.

Esistono in commercio sacchetti di plastica monouso contenenti sostanze chimiche che, una volta poste a contatto, producono una reazione esotermica e sono utili per interventi immediati, ad es. in campo sportivo.

Tutte queste metodiche sono usate per ottenere il rilasciamento per via riflessa di gruppi muscolari in contrazione.

Tale effetto è riscontrabile anche a livello della muscolatura liscia intestinale.

Tale scopo può esser ottenuto anche con bagni di paraffina: la parte da trattare viene immersa in una vaschetta termostatata contenente cera di paraffina con punto di fusione compreso tra 51,7 e 54,5 °C. In genere sono trattati i segmenti distali degli arti: mani e piedi.

Vi sono due modalità di utilizzazione dei bagni di paraffina; la prima per immersione ed estrazione rapida, in modo da formare un guanto di paraffina che mantenga un moderato innalzamento di temperatura e fornisca una blanda azione compressiva sul segmento una volta raggiunto il raffreddamento dello strato di paraffina.

Il guanto così formato non deve presentare né soluzioni di continuità né importanti variazioni di spessore per evitare l'edema *ex vacuo* e l'«effetto stringa».

La seconda modalità prevede il mantenimento dell'immersione del segmento da trattare nel bagno di paraffina per un periodo di tempo adeguato a mantenere un innalzamento termico prolungato e costante (mai superiore a 20 min).

La paraffinoterapia a guanto è indicata in casi selezionati di edema postraumatico e di artrite reumatoide.

Crioterapia – Anche l'applicazione del freddo rientra nella t. (di sottrazione).

A questo scopo vengono usati: borse di ghiaccio che mantengono la temperatura costante di 0 °C finché il ghiaccio è in corso di fusione; cuscinetti di gel termostabile che possono raggiungere anche −30 °C; coni di ghiaccio con temperatura iniziale compresa tra −20 e −10 °C; spugnature di acqua fredda tra i 6 e i 10 °C; spray freddi contenenti cloruro di etile, che possono provocare un raffreddamento rapido fino a raggiungere una temperatura di 5 °C.

Le *indicazioni* principali sono rappresentate dallo spasmo muscolare e dalla spasticità in generale, che si riducono per un'azione diretta del freddo sui recettori fusali, sulle fibre motorie e sensitive, e sulla velocità di conduzione attraverso la placca neuromuscolare.

Tale riduzione del tono muscolare è utile nella rieducazione motoria quando si intende aumentare l'escursione articolare e rieducare schemi posturali alterati.

È da tener presente, tuttavia, che per ottenere il rilasciamento l'applicazione del freddo deve essere prolungata, mentre un'applicazione breve comporta un effetto contrario, poiché agisce sui nocicettori provocando una contrazione muscolare riflessa.

Nei traumi meccanici recenti, l'applicazione di ghiaccio (0 °C) è utile per l'effetto di vasocostrizione, che riduce il sanguinamento e impedisce l'espandersi dell'edema, e per l'effetto diretto di tipo antalgico dovuto all'inibizione delle terminazioni nocicettive.

Si può usare il ghiaccio (coni a −10, −20 °C) a scopo solamente analgesico sfruttando l'inibizione delle fibre sensitive che avviene sia per via diretta, sia per via mediata attraverso il meccanismo del *Gate Control System* di Melzack e Wall (v. DOLORE, VIII, 526; fig. 2; v. anche: RIABILITAZIONE, XIII, 1293) e l'incremento della produzione di endorfine.

A questo fine si utilizzano anche gli spray freddi.

Nell'artrite reumatoide l'applicazione del freddo ad articolazioni o borse o guaine sinoviali in fase flogistica acuta è utile per la riduzione dell'edema dovuto a vasocostrizione e per l'effetto analgesico.

Bibliografia

Clayton E. B., Scott P. M., *Elettroterapia e attinoterapia*, 1977, Ambrosiana, Milano.

Lehmann J. F., De Lauter B. J., *Diathermy and Superficial Heat and Cold Therapy*, in *Krusen's Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1982, Saunders, Philadelphia, p. 275.

ANTONELLO RUJU

TERNIDENS GENERE

È un genere di nematodi della famiglia *Strongylidae* (*Strongyloidea*, *Secernentea*), comprendente specie parassite dell'intestino di scimmie diffuse in Africa, India ed Indonesia: tra tutte va ricordata *T. deminutus*, in quanto repertata abbastanza frequentemente tra gli indigeni delle regioni centrali e sudorientali africane (talora anche nel 50-60% della popolazione).

I vermi adulti, di modeste dimensioni (14-16 × 0,7 mm la femmina e 9,5 × 0,5 mm il maschio) sono spesso confusi con le femmine di *Ancylostoma* [v. ANCHILOSTOMIASI], da cui, peraltro, si differenziano per l'estremità anteriore non ricurva e per la capsula buccale terminale; quest'ultima, oltre che da una doppia corona di robuste setole disposte sul margine esterno, è caratterizzata, nella parte più profonda, dalla presenza di 3 complessi denti chitinosi (da cui il nome del genere), inseriti ciascuno in un lobo della parte anteriore dell'esofago. Le uova, trasparenti e di forma ovale, quando eliminate, contengono normalmente da 4 a 8 blastomeri e, anche se più grandi (58-85 µm), somigliano molto a quelle di *Ancylostoma*, con cui possono essere confuse.

Il ciclo del parassita non è completamente noto; l'uomo, peraltro, si infesta in seguito alla penetrazione delle larve attraverso la cute. I vermi adulti, ematofagi, vivono strettamente adesi alla parete dell'intestino, per lo più nel primo tratto del colon, e talora, approfondendosi in esso, causano la formazione di piccoli noduli fibrosi (v. anche: OESOPHAGOSTOMUM GENERE).

La loro azione patogena è in genere relativamente blanda, sebbene nelle infestazioni massive (per lo più rare) si possa avere l'insorgere di anemia.

Trattamenti chemioterapici con mebendazolo e tiabendazolo sono risultati efficaci nella cura della parassitosi.

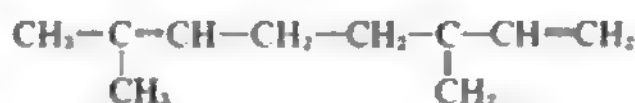
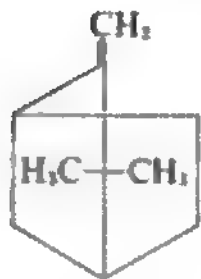
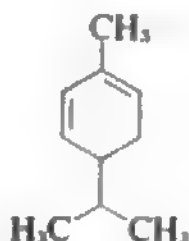
GIANFRANCO BORTOLETTI

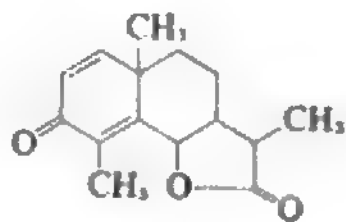
TERPENI

F. *terpènes*. - I. *terpenes*. - T. *Terpene*. - S. *terpenos*.

I terpeni sono idrocarburi aromatici, derivati del cicloesano. Comprendono composti aciclici e ciclici. Sono tra i principali componenti degli oli essenziali (v.). Tali oli sono mescolanze di diverse sostanze organiche alifatiche, aromatiche iso- ed eterocicliche, ottenute da piante aromatiche (eccezionalmente da organi animali); si presentano di aspetto oleoso, volatili, di particolare odore (acuto e spesso grato), insolubili in acqua, solubili in alcol, etere e grassi.

I *t. propriamente detti*, di formula $C_{10}H_{16}$, sono i più comuni e si possono dividere in 3 gruppi: *a*) *t. aciclici*, comprendenti il mircene e il suo isomero: l'ocimene; *b*) *t. monociclici*, rappresentati da α-fellandrene, isolimonene, limonene, α-terpinene, β-terpinene, γ-terpinene e terpinolene; *c*) *t. biciclici*, includenti canfene, α-pinene, β-pinene, sabinene e α-tuiene e β-tuiene.

$$CH_3-C(CH_3)=CH-CH_2-CH_2-C(=CH_2)-CH=CH_2$$

mircene

canfene

α-fellandrene

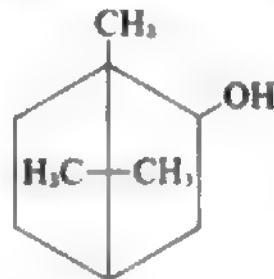
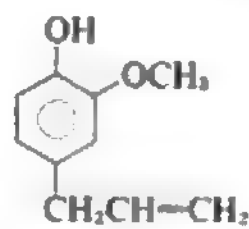
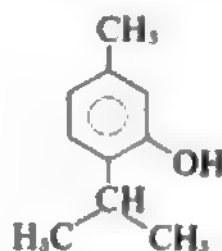
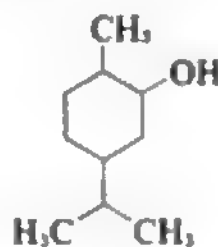
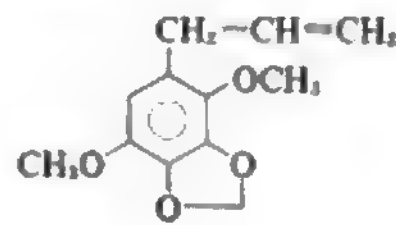
I *sesquiterpeni*, di formula $C_{15}H_{24}$ (più raramente $C_{15}H_{26}$ o $C_{15}H_{22}$) sono pure molto diffusi negli oli essenziali, ma sono meno noti. Infatti, sebbene parecchi di essi siano stati isolati dagli oli essenziali naturali, tuttavia non di tutti la struttura chimica è stata definitivamente chiarita. Sono compresi tra i sesquiterpeni il bisabolene, il cadinene, l'α-cariofillene, il cedrene, il gingerolo, l'α-santalene, la santonina (v.), lo schinene e lo zingiberene; alcuni sono monociclici (bisabolene, zingiberene), altri biciclici (cadinene, santonina, selinene), altri ancora triciclici (α-santolene).

santonina

I *politerpeni*, di formula generale $(C_5H_8)_n$, sembra che esistano negli oli essenziali, ma la loro esatta struttura non è nota.

I t. ed i sesquiterpeni sono, in generale, praticamente insolubili in acqua e solubili in alcol, etere, cloroformio, benzene, etere di petrolio e negli oli fissi e volatili.

Contengono t. varie droghe come il prezzemolo, l'aristolochia, l'artemisia, l'assenzio maggiore, il finocchio, il rosmarino, la ruta, la sabina, il *tang-kuei*, lo zafferano, la camomilla, la salvia, la menta, il lauro, la maggiorana, la melissa, l'origano, i chiodi di garofano, il timo, la cannella, lo zenzero, etc.

La serie terpenica non fornisce sostanze usate per se stesse come medicamenti, ma presenta numerosi composti, che entrano nella composizione di oli essenziali.

Dagli idrocarburi terpenici derivano, inoltre, numerosissimi composti, pure molto diffusi negli oli essenziali: *alcoli* (borneolo, citronellolo, geraniolo, linalolo, α-terpineolo); *aldeidi* (citrale, citronellale, safranale); *chetoni* (canfora, carvone, tuione); *fenoli* (asazone, carvacrolo, creosolo, eugenolo, guaiacolo, mentolo, timolo, vanillina); *lattoni* (ascaridolo, cineolo, eucaliptolo) *eteri* ed *esteri fenolici* (anetolo, apiolo, miristicina, safrolo).

borneolo

eugenolo

timolo

mentolo

apiolo

L'azione farmacologica dei singoli composti terpenici per lo più non è stata studiata. Più note, invece, sono le proprietà degli oli essenziali di cui essi fanno parte.

Alcuni idrocarburi terpenici (eucaliptolo [v.], pinene, mentolo [v.], timolo [v.], etc.) presenti negli oli essenziali sono ancora utilizzati come prosciuganti delle mucose bronchiali (riducono le secrezioni bronchiali principalmente per un'azione diretta sulla mucosa e sulle ghiandole bronchiali, con un meccanismo di tipo astringente e/o favorente il riassorbimento) e come rubefacenti, carminativi e antisettici. Il loro principale impiego resta quello di aromatizzanti nell'industria alimentare, farmaceutica e cosmetica. Infine, alcuni di essi sono efficaci insettifugi.

Il gomenolo, o essenza di Niaouli, che si ricava dalla *Melaleuca viridiflora*, è costituito da vari t. e si usa in otorinoiatria per applicazioni locali in soluzione oleosa all'1-2%.

I t. posseggono importanti effetti collaterali. I sovradosaggi di mentolo ed eucaliptolo hanno effetti centrali caratterizzati da atassia, delirio e convulsioni. Nel bambino, l'inalazione di mentolo può causare laringospasmo e apnea riflessa. Altri effetti sistemici dei t. sono costituiti da emolisi, sanguinamento rettale (per uso di suppositori), irritazione gastrica e danno renale.

È stata segnalata l'intensa azione allergizzante dei composti terpenici di tipo aciclico, che è notevolmente rafforzata dal loro potere di diffusione. Gli accidenti allergici sono tanto più numerosi e più subdoli in quanto queste sostanze sono molto usate per il loro odore gradevole. Le manifestazioni allergiche si osservano sia per contatto diretto (eccipienti aromatizzanti dei medicamenti), sia a distanza (profumi di uso comune).

V. anche: OLI ESSENZIALI (X, 1568).

Bibliografia

Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.
Pautrizel R., Lopès G., *Presse Méd.*, 1954, **62** (23), 496.
Wallach O., *Terpene und Campfer*, 1914, Von Veit, Leipzig.

EMILIO MARMO

Digitized by Google

TERRORISMO

F. *terrorisme.* - I. *terrorism.* - T. *Terrorismus.* - S. *terrorismo.*

Introduzione

Il terrorismo è indubbiamente uno dei fenomeni sociali più importanti del nostro tempo, anche se da molti secoli è presente nella storia dell'uomo. Le opere disponibili sul tema — articoli scientifici e di opinione, saggi e trattati, nonché ricerche sociopsichiatriche — sono migliaia e sarà pertanto necessario restringere il campo della nostra discussione. Cercheremo di non limitare la discussione al t. italiano, troppo recente per una sua trattazione sistematica. Sottolineeremo, inoltre e soprattutto, gli aspetti medici e psichiatrici del fenomeno. Anche se le vittime del t. non superano quelle di altre patologie sociali (nell'anno di maggiore letalità del t. in Italia, il 1980, le vittime sono state 135 e i feriti 334), quali, ad es., il suicidio, gli incidenti del traffico o l'alcolismo e le tossicodipendenze, tuttavia l'impatto psicologico del t. sul pubblico è di gran lunga maggiore, per due ragioni principali: 1) chiunque può esserne vittima; 2) il suo potenziale destabilizzante (nel caso del t. eversivo) od opprimente (nel caso del t. di Stato) può influenzare potenzialmente la vita di ogni cittadino.

Definizione

Una soddisfacente definizione del t. non è facile. Esiste un t. contro il sistema (lo Stato, generalmente, ma non esclusivamente) nell'ambito di una matrice ideologica di sinistra, ma esiste anche un t. dello Stato, generalmente, ma non sempre, di destra, contro i suoi cittadini, per eliminare o controllare l'opposizione interna. Esistono movimenti terroristici che rivendicano l'indipendenza di Stati, colonie o minoranze etniche (ad es., i Tamil a Ceylon o i Baschi in Spagna) e, invece, un t. internazionale (Jenkins, 1985), che è una forma di guerra alternativa, un conflitto a basso costo, più o meno apertamente sponsorizzato da Stati che non hanno la potenzialità militare o politica per colpire lo Stato nemico. Una definizione generalmente accettata è quella di Pontara (1979), che qualifica l'atto terroristico come qualsiasi azione, eseguita come parte di un metodo di lotta politica, diretta a influenzare, conquistare o difendere il potere dello Stato, che implichi l'uso di violenza estrema (infliggere morte o sofferenza o lesioni, o privare della libertà) contro persone innocenti, non combattenti. Questa definizione include sia il t. «dal basso» (i cittadini contro lo Stato), sia il t. «dall'alto» (uno Stato contro i propri nemici, interni o esterni). Il t. cerca di rivolgersi al pubblico e, generalmente, cerca seguaci e simpatizzanti per le ideologie che professa, per cui cerca giustificazioni politiche o morali, o persino religiose, per le proprie azioni; gli elementi caratterizzanti, tuttavia, sono il coinvolgimento di cittadini innocenti (il che lo distingue dalla guerriglia contro forze di occupazione ostili), l'aspetto «teatrale» delle azioni, che implica il dare la massima pubblicità agli eventi, e il coinvolgimento dei mezzi di comunicazione di massa (il che contrasta con la clandestinità delle organizzazioni terroristiche), la rinuncia a perseguire i propri fini politici con mezzi legittimi, disponibili, peraltro, solo in regimi democratici. Si tratta, in definitiva (Jenkins, 1982; 1985), di azioni criminali, anche se la finalità è politica. Il «Dizionario di Politica» (Bobbio, Matteucci, Pasquino, 1983) definisce il t. politico come: «la pratica politica di chi ricorre sistematicamente alla violenza contro le persone o le cose provocando terrore».

Kupperman (1981) e Trent e Kupperman (1984), in recenti scritti, hanno preferito rinunciare a una definizione formale del t., preferendo analizzarne gli aspetti fenomenologici e operativi. Il t. viene così descritto come «la strategia del debole», sottolineando la sproporzione tra fini e mezzi, l'apparente ubiquità e la difficoltà, politica e organizzativa, di trovare risposte preventive e repressive adeguate in un mondo politicamente diviso e a volte ostile.

Teorie esplicative e aspetti psichiatrici

Sono state riassunte recentemente in varie pubblicazioni (Gurr, 1970; Salert, 1976; Ferracuti, 1984; Bruno, 1984) e vanno da un'interpretazione del t. come scelta razionale a un approccio psicologico basato sulla frustazione-aggressione, a una teoria dello squilibrio del sistema sociale, alla teoria marxista. Quest'ultima si rifà non agli aspetti sociali ed economici, ma all'indirizzo hegeliano, individualista, orientato verso la prassi (Marcuse, 1965; Negri, 1980).

Le analisi psichiatriche non hanno identificato una componente psicopatologica significativa, anche se è probabile la presenza di una percentuale di casi *borderline*, o fanatizzati, nei terroristi di «destra» (Ferracuti e Bruno, 1981), contrapposta a un'assenza di patologia mentale nosograficamente identificabile in quelli di «sinistra».

Il fanatismo è una categoria imprecisa ed elusiva, che rappresenta spesso un giudizio di valore (Haynal, Molnar e de Puymege, 1983). Hubbard ha tentato un'analisi psichiatrica, largamente impressionistica, di un tipo particolare di terrorista, il sequestratore di aerei, che resta limitata a tale fenomenologia, oggi in declino, seppure con notevoli eccezioni, e che non ha avuto riscontro in ricerche crossculturali (Hubbard, 1971). La mancanza di studi crossculturali che permettano di confrontare terroristi provenienti da diverse culture e spinti da diverse ideologie è una delle carenze principali di questo settore. Hacker (1976) ha presentato una tipologia dei terroristi, distinti in: crociati, criminali e anomali, anche questa su base prevalentemente impressionistica. Kaplan (1978) ha formulato ipotesi interessanti sulle psicodinamiche del terrorista, descritto come soggetto che ricerca fini assoluti e che agisce per un senso di insicurezza. Ferracuti e Bruno (1983) hanno postulato il concetto di «guerra fantastica», che, in una concezione utopica (Verra, 1984), soddisfa esigenze di adattamento che il singolo terrorista non riesce a risolvere nei normali canali di socializzazione a lui disponibili.

Schmidtchen e Suellwold (1981) hanno sottolineato la frequenza di estroversione e narcisismo in una dettagliata analisi di terroristi tedeschi. Clark (1983), in una analisi dei terroristi baschi appartenenti all'ETA, ha identificato come una delle motivazioni di base la ricerca dell'identità, la soluzione del conflitto tra il Sé e la società. Per Post (1984; 1986), il processo di identificazione col gruppo terrorista ha una funzione rilevante come risolutore di conflitti e come fornitore di valori accettati acriticamente.

Aspetti medici

Un aspetto medico particolare — la condizione delle vittime di sequestri (terroristici o semplicemente criminali) — è trattato in una voce separata (v. STOCCOLMA, SINDROME DI). Gli attacchi terroristici hanno una fenomenologia relativamente ristretta. Silverstein (1981) ha analizzato in dettaglio gli aspetti medicochirurgici e organizzativi in caso di attacchi terroristici su vasta scala, senza trascurare l'eventualità di attacchi chimici, batteriologici e nucleari

(la cui potenziale letalità è evidente) finora fortunatamente non presenti nell'arsenale del t.

Bibliografia

Bobbio N., Matteucci N., Pasquino G.: *Dizionario di politica*, 1983, UTET, Torino, p. 1186.
Bruno F., *Note sul terrorismo. Appunti per una ricerca criminologica*, 1984, Ugris-Universitas, Roma.
Clark R., *Terrorism*, 1983, **6** (3), 423.
Cordes B., Jenkins B. M. *et al.*, *A Conceptual Framework for Analysing Terrorist Groups*, 1983, Rand, Santa Monica.
Ferracuti F., «Una interpretazione socio-psichiatrica del terrorismo», in *Studi in memoria di G. Delitala*, I, 1984, Giuffrè, Milano.
Ferracuti F., Bruno F., «Psychiatric Aspects of Terrorism in Italy», in Barak-Glantz I. L., Huff C. R., *The Mad, the Bad and the Different*, 1981, Lexington, p. 199.
Ferracuti F., Bruno F., *Italy: A System Perspective*, in Goldstein A. P., Segall M. H. eds., *Aggression in Global Perspective*, 1983, Pergamon, New York, p. 287.
Gurr T. R., *Why Men Rebel*, 1970, Princeton Univ. Press, Princeton, N. J.
Hacker F. J., *Crusaders. Criminals, Crazies. Terror and Terrorism in Our Time*, 1976, Norton, New York.
Haynal A., Molnar M., de Puymege G., *Fanaticism, A Historical and Psychoanalytical Study*, 1983, Schocken Books, New York.
Hubbard D. G., *The Skyjacker*, 1973, Collier, New York.
Jager H., Schmidtchen G., Suellwold L. eds., *Analysen zum Terrorismus, Vol. 2, Lebenslauf-Analysen*, 1981, Westdeutscher, Opladen.
Jenkins B. M., *Terrorism and Beyond*, 1982, Rand, Santa Monica.
Jenkins B. M.: *International Terrorism-The Other World War*, 1985, Rand, Santa Monica.
Kaplan A., *Terrorism*, 1978, **1** (3/4), 237.
Kupperman R. H., Trent D. M., *Terrorismo. Minaccia, realtà, difesa*, 1981, Bulzoni, Roma.
Kupperman R. H., *Terrorismo*, in *Enciclopedia del Novecento*, VII, 1984, Istituto dell'Enciclopedia Italiana, Roma, p. 621.
Marcuse H., *Ragione e rivoluzione. Hegel e il sorgere della teoria sociale*, 1965, Il Mulino, Bologna.
McClure B., *The Dynamics of Terrorism*, 1976, International Association of Chiefs of Police, Washington, D. C.
Negri A., *Il comunismo e la guerra*, 1980, Feltrinelli, Milano.
Pontara G., *Violenza e terrorismo: il problema della definizione e della giustificazione*, in *Dimensioni del terrorismo politico* (a cura di L. Bonanate), 1979, Angeli, Milano, p. 25.
Post J. M., *Terrorism*, 1984, **7** (3), 241.
Post J. M., *Int. J. Group Psychother.*, 1986, **36** (2), 211.
Salert B., *Revolution and Revolutionaries. Four Theories*, 1976, Elsevier, New York.
Silverstein M. E., *La sopravvivenza medica delle vittime del terrorismo*, in Kupperman R. H. e Trent D. M., *Terrorismo. Minaccia, realtà, difesa*, 1981, Bulzoni, Roma, p. 455.
Vetra U., *Utopia*, in *Enciclopedia del Novecento*, VII, 1984, Istituto dell'Enciclopedia Italiana, Roma, p. 988.

FRANCO FERRACUTI

TERZO VENTRICOLO: v. DIENCEFALO (V, 74); CERVELLO (III, 1642).

TESAURISMOSI

F. *thésaurismoses*. - I. *storage diseases*; *thesaurismoses*. - T. *Speicherungskrankheiten*. - S. *tesaurismosis*.

Con il termine *tesaurismosi*, o *malattie da accumulo*, si soleva indicare un gruppo di errori congeniti del metabolismo accomunati, sul piano anatomopatologico, da eccessivi produzione e accumulo di una varietà di sostanze nei tessuti dell'organismo. La migliore conoscenza delle basi etiopatogenetiche di tali malattie ha indotto a sostituire il termine primitivo con quello di *malattie lisosomali* (v. LISOSOMALI MALATTIE), in tal modo intendendo un gruppo di malattie che derivano, nella maggior parte dei casi, dalla deficienza su base genetica di un enzima normalmente presente nei lisosomi; ciò comporta infatti un cospicuo rigonfiamento dei lisosomi con formazione dei cosiddetti «vacuoli d'accumulo» rivestiti da membrana semplice e con contenuto diverso in rapporto al tipo di sostanza accumulata. Tale sostanza (mucopolisaccaridi, glicoproteine, lipidi) che si accumula nelle cellule o nei liquidi biologici in conseguenza del deficit enzimatico conferisce in generale il nome alla malattia (*mucopolisaccaridosi*, *mucolipidosi*, etc.).

Si tratta di malattie a trasmissione autosomica recessiva, con l'unica eccezione delle malattie di Fabry e Hunter, legate invece al cromosoma X; la diagnosi, sospettata sulla base della presenza di anomalie somatiche e di deficit mentale, si basa, da una parte, sull'accertamento dell'enzima responsabile, dall'altra sulla dimostrazione della sostanza che si accumula in eccesso.

Per ciò che concerne gli approcci terapeutici, recentemente è stata tentata una terapia sostitutiva mediante somministrazione di enzimi purificati; nonostante l'entusiasmo iniziale si è dovuto spesso constatare che i risultati non sono stati sempre pari all'aspettativa; così, ad es., nella malattia di Pompe la somministrazione di enzimi degradanti il glicogeno lisosomale, derivanti dall'*Aspergyllus niger*, conduce a una deplezione glicogenica, ma non a un miglioramento clinico. Ulteriori tentativi terapeutici sono stati effettuati mediante l'uso della plasmaferesi, nel presupposto di rimuovere dal plasma le sostanze accumulate e, più recentemente, ricorrendo al trapianto di midollo osseo (v. TRAPIANTI).

Da ricordare, infine, la possibilità di una diagnosi prenatale (v. PRENATALE DIAGNOSI) mediante il riconoscimento del difetto enzimatico in cellule amniotiche prelevate mediante amniocentesi e coltivate *in vitro*.

Per la trattazione, v. LISOSOMALI MALATTIE (VIII, 2255); GANGLIOSIDOSI (VI, 2120); GAUCHER, MALATTIA DI (VI, 2270); GLICOGENOSI (VII, 367); KRABBE, MALATTIA DI (VIII, 909); LEUCODISTROFIA METACROMATICA (VIII, 1647); LIPIDOSI (VIII, 2114); MANNOSIDOSI (IX, 363); MUCOLIPIDOSI (IX, 2076); MUCOPOLISACCARIDOSI (IX, 2088); NIEMANN-PICK, MALATTIA DI (X, 1175); REFSUM, MALATTIA DI (XIII, 270); SFINGOLIPIDOSI.

Bibliografia

Covelli I., Frati L., *Patologia generale*, 1986, 4 ed., Florio, Napoli.
Krivit W., Whitley C. B., *N. Engl. J. Med.*, 1987, **316**, 1085.
Tettamanti G., Caimi L., *Aggiorn. Medico*, 1982, **9**, 1.

SALVATORE MINISOLA E FLAVIO BIGI

TESSUTALE TERAPIA

F. *thérapeutique tissulaire*. - I. *tissue therapeutics*. - T. *Gewebetherapie*. - S. *tratamiento tisular*.

Intorno agli anni '30, occupandosi del problema del trapianto della cornea per il trattamento dei suoi opacamenti, V. P. Filatov propose di utilizzare la cornea prelevata da cadavere, in cui gli occhi conservano per qualche tempo la loro vitalità se mantenuti a bassa temperatura (tra +2 e +4 °C). Filatov osservò che lembi di cornea conservata in tal modo, se usati per cheratoplastiche, provocano intorno al trapianto un rischiaramento del panno assai più notevole di quello che si nota allorché si usa cornea non conservata. Queste osservazioni suggerirono all'A. l'idea che la sostanza corneale conservata al freddo apporti nella lesione del paziente determinate sostanze atte a favorire la rivitalizzazione della cornea trapiantata e a rafforzare i processi di ricostituzione nel panno circostante al trapianto. Tali osservazioni sui processi corneali indussero Filatov a generalizzare gradualmente le nozioni acquisite, sia nella teoria che nella pratica. I più svariati tessuti animali e vegetali (ad es., le foglie), qualora siano separati dall'organismo originario e

sottoposti all'azione di influenze dell'ambiente esterno tali da non ucciderli, ma da renderne difficili i processi vitali, subirebbero una «ricostruzione» biochimica con elaborazione di sostanze grazie alle quali continuano a svolgersi i processi biochimici vitali tessutali. A queste sostanze Filatov dette il nome di stimolatori (eccitatori) di origine biologica, o stimolatori biogeni.

Introdotti in qualsiasi modo in un organismo, gli stimolatori biogeni ne attiverebbero i processi vitali, aumentando la resistenza dell'organismo contro i fattori patogeni e le sue proprietà di rigenerazione e di risoluzione dei processi morbosi.

Le basi teoriche della terapia tessutale non sono uscite dal campo delle ipotesi e le sue risultanze cliniche sono dubbie.

La teoria di Filatov è indubbiamente in consonanza con la teoria di Lisenko concernente l'influenza di azioni energiche dell'ambiente sull'adattamento e sull'evoluzione degli organismi, e la sua affermazione e declino vanno inquadrati in un particolare momento storico della biologia sovietica caratterizzato da forti influenze politico-ideologiche.

Bibliografia
Filatov V. P., *Izv. Akad. Nauk. SSSR (Biol.)*, 1951, 6.
Filatov V. P., *Tkanevaja terapija*, 1953, Sborn, Akad. Nauk., Kiev.

LUCIANO ANGELUCCI

TESSUTALI SOSTANZE ATTIVE

F. *substances tissulaires actives.* - I. *active tissue substances.* - T. *aktive Gewebsstoffe.* - S. *substancias tisulares activas.*

Con il termine di *sostanze attive tessutali* si è voluto indicare un gruppo di sostanze, eterogenee per natura chimica (vi appartengono sia amine, che peptidi, che lipidi), non elaborate in organi ben definiti ma distribuite, a volte ubiquitariamente, nei tessuti, unificabili da un'attività farmacologica più o meno intensa a carico della muscolatura liscia vasale ed extravasale, dei capillari e delle ghiandole esocrine.

Una tale definizione permette di distinguere le s.a.t. dagli ormoni. Infatti, mentre questi ultimi esplicano la loro funzione di regolazione su siti distanti dalla zona di produzione, le s.a.t. esaurirebbero il loro compito funzionale nella zona in cui sono messe in libertà e nelle sue immediate vicinanze. Più complesso appare invece il problema di definire differenze e analogie che intercorrono tra le s.a.t., gli ormoni locali e le sostanze autacoidi. Mentre, infatti, alcuni AA. tendono a identificare i tre gruppi, privilegiando, di volta in volta, l'appellativo di *autacoide* o quello di *ormone locale*, altri tendono a distinguere gli autacoidi dagli ormoni locali. In ogni caso gli uni e gli altri sembrano concordare nel lasciare in ombra la denominazione di s.a.t.

In realtà, non a torto sembra porsi una distinzione tra ormoni locali e autacoidi. I primi, infatti, possono essere considerati mediatori chimici prodotti da sistemi cellulari derivanti dal neuroectoderma e particolarmente diffusi nel tubo digerente. Essi annoverano numerosi peptidi, quali gastrina, colecistokinina, secretina, etc. e amine, quali quelle prodotte dal cosiddetto sistema APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*), comprendenti l'istamina, la serotonina, la dopamina, etc. Svolgono una funzione fisiologica ben definita attraverso un meccanismo di trasmissione che può essere sia endocrino (secrezione nel sistema circolatorio, come nel caso della gastrina), che paracrino (secrezione nel microambiente extracellulare) o neurocrino (secrezione da una cellula nervosa su una cellula bersaglio). Molto più difficile, invece, appare assegnare una precisa funzione fisiologica agli autacoidi. Tuttavia, una caratteristica che li accomuna è quella di svolgere un'intensa e molteplice attività farmacologica a concentrazioni straordinariamente piccole. Sono concordemente assegnati a questo gruppo l'istamina (v.), la 5-idrossitriptamina (v. TRIPTAMINA 5-IDROSSI), le prostaglandine (v.), le kinine. Il fatto che più o meno tutte queste sostanze siano implicate nella segnalazione dello stimolo nocivo e nella reazione tessutale diretta al suo contenimento suggerisce un loro importante ruolo quali mediatori dell'infiammazione.

Da queste considerazioni si evince che ormoni, ormoni locali e autacoidi costituiscono gruppi contigui i cui margini mostrano un certo grado di sovrapposizione. Così, ormoni locali, quali la gastrina e la colecistokinina, hanno azioni a distanza proprie degli ormoni, mentre l'istamina e la serotonina hanno comportamenti che sono propri sia degli ormoni locali che degli autacoidi. È poi interessante osservare che è possibile ritrovare nel S.N.C. di mammifero tutta la sterminata famiglia di ormoni locali e autacoidi, chiamata qui a svolgere una funzione neurotrasmettitrice o neuromodulatrice estremamente calibrata. Un approccio più (per così dire) naturalistico può tuttavia spiegare le difficoltà che si incontrano nella classificazione di queste sostanze: gli studi condotti sulla presenza di s.a.t. negli organismi inferiori hanno permesso di evidenziare un *continuum* filogenetico per numerose famiglie di sostanze, le quali sembrano tuttavia acquisire sempre nuovi ruoli funzionali con il progredire nella scala zoologica. Paradigmatiche appaiono a questo proposito le innumerevoli sostanze isolate da Erspamer e coll. dalla cute di molluschi e anfibi e che sono poi state identificate, tali e quali o con piccole modifiche, sia nel tratto gastrointestinale che nel S.N.C. dei mammiferi. Tale è il caso di serotonina, bombesina, tachikinine, dermorfina, etc.

In un certo senso, quindi, il gruppo delle s.a.t. potrebbe identificarsi sia con gli ormoni locali che con gli autacoidi, e giustamente nella precedente edizione di questa Enciclopedia Erspamer definiva le s.a.t. come un «gruppo magazzino in cui, in attesa di definitiva sistemazione, vengono provvisoriamente allogate le sostanze più svariate, aventi in fondo un unico carattere in comune, quello di esplicare nella sperimentazione farmacologica un'azione sulla muscolatura liscia»: in attesa, cioè, di essere più appropriatamente classificate come autacoidi, ormoni locali, neurotrasmettitori o tutte le cose insieme, a seconda degli organi in cui si trovino ad operare.

Bibliografia
Rocha e Silva M., *Fondamenti di farmacologia e loro applicazioni terapeutiche*, 1974, Tamburini, Roma.
Douglas W. W., *Autacoids*, in Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.* eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, Macmillan, New York.
Paroli E., *Farmacologia clinica e tossicologia*, 1985, SEU, Roma.

PAOLO NENCINI

TESSUTO

F. *tissu.* - I. *tissue.* - T. *Gewebe.* - S. *tejido.*

Per *tessuto* si intende un insieme di cellule che abbiano subito lo stesso processo di differenziazione e che costituiscano quindi una popolazione piuttosto omogenea sotto il profilo embriogenetico, morfologico e funzionale.

Nei vertebrati si possono distinguere 4 fondamentali tipi di t.: epiteliale, connettivo, contrattile o muscolare e nervoso. La presenza di ulteriori e più specifiche caratteristiche morfofunzionali consente poi di operare un'ulteriore classificazione in sottotipi nell'ambito di ciascuno di essi.

I t. sono il materiale costruttivo degli organi, le cui funzioni risultano quindi determinate dalla cooperazione delle funzioni di ciascuno dei t. in essi rappresentati. Lo studio delle caratteristiche morfofunzionali e derivative dei t. è compito dell'istologia alla cui trattazione (v. ISTOLOGIA, VIII, 775) si rimanda per ulteriori dettagli. È compito, invece, dell'anatomia microscopica lo studio delle varie modalità qualitative e quantitative con cui i singoli t. si aggregano nella costituzione degli organi.

Un t. acquisisce le proprie caratteristiche attraverso una serie complessa di eventi restrittivi delle capacità multipotenziali insite nei primitivi foglietti embrionali e che, nel complesso, prendono il nome di *differenziamento* (v.). Questo si attua principalmente a 3 differenti livelli: molecolare, cellulare e tessutale, o istodifferenziamento. Il differenziamento molecolare consiste nell'espressione di determinate informazioni insite nel genoma, che si traducono nell'acquisizione di determinate capacità metaboliche; quello cellulare si manifesta con la comparsa, in misura ben determinata, di particolari organelli citoplasmatici, e quindi con l'acquisizione di specifiche attitudini funzionali, mentre l'istodifferenziamento porta all'aggregazione di una o più popolazioni cellulari omogenee a formare una struttura più complessa e funzionalmente altamente specializzata come il t.

Ciascun tipo di t. ha capacità proprie per quanto attiene alle possibilità di accrescimento e di riparazione di perdite. Queste capacità sono, di norma, inversamente proporzionali al grado di differenziamento subito. Così, nell'ambito del t. epiteliale, l'accrescimento e la riparazione sono legati all'attività mitotica delle cellule che lo compongono, ma tale attività è notevole in un epitelio di rivestimento più di quanto non lo sia in uno ghiandolare o sensoriale. I t. connettivi sono capaci di accrescimento grazie all'attività riproduttiva di elementi staminali sempre presenti in essi e all'incremento del materiale extracellulare prodotto dagli elementi differenziati. I t. contrattili e quelli nervosi, a causa dell'elevata specializzazione che si esprime anche con la formazione di particolari strutture all'interno delle loro cellule (alloplasmi, come, ad es., le miofibrille o le neurofibrille), perdono totalmente le capacità riproduttive e legano il loro accrescimento a un aumento volumetrico dei propri elementi piuttosto che a un loro incremento numerico.

Tutte queste diversità di atteggiamento stanno alla base della classificazione dei t. fatta da Bizzozzero (1846-1901), che definì t. *a elementi labili* (a continuo rinnovo per attività moltiplicativa delle loro cellule), t. *a elementi stabili* (le cui cellule raggiungono un numero stabile, ma conservano capacità riparative se in idonee condizioni) e t. *a elementi perenni* (privi di capacità riproduttive).

L'impiego delle colture *in vitro* ha dimostrato che cellule che abbiano perduto la capacità riproduttiva a causa del processo di differenziamento, possono riacquistarla previo un processo di sdifferenziamento, o anaplasia, quale si può ottenere in particolari condizioni ambientali, o sperimentali (v. COLTURE DEI TESSUTI).

Per ulteriori notizie si vedano anche le voci inerenti ai singoli t. (v. ADIPOSO TESSUTO, I, 657; CARTILAGINE, III, 1105; COLLAGENE, IV, 500; CONNETTIVO TESSUTO, IV, 953; ELASTICO TESSUTO, V, 857; EPITELIALE TESSUTO, V, 2425; GHIANDOLE, VII, 169; LINFA, VIII, 1733; LINFATICO TESSUTO, VIII, 1838; MUCOSO TESSUTO, IX, 2099; MUSCOLARE TESSUTO, IX, 2125; NERVOSO TESSUTO, X, 627; OSSEO TESSUTO, X, 2101; RETICOLARE TESSUTO, XIII, 999; SANGUE, XIII, 1821).

TINDARO RENDA

TESTA

F. *tête*. - I. *head*. - T. *Kopf*. - S. *cabeza*.

Corrisponde alla estremità rostrale degli animali nei quali il corpo assume forma allungata. È costituita da diversi apparati di senso e da un complesso di organi destinati a introdurre il cibo nel canale alimentare.

In concomitanza con gli organi di senso e con quelli del tratto iniziale del canale alimentare stesso, si raccoglie nella testa una notevole quantità di tessuto nervoso, sia in forma di gangli, come nel resto del corpo degli invertebrati, sia sotto forma di encefalo, come si verifica nei vertebrati.

Naturalmente la t. ha costituzione assai differente nei diversi tipi di animali; qui si tratterà, in senso anatomico, la t. dell'uomo; qualche cenno comparativo intercalato serve soltanto per meglio fare intendere la forma della t. umana.

È difficile stabilire, nella filogenesi, quali siano stati i determinanti che hanno condotto alla costituzione della t. È presumibile che inizialmente si sia prodotto un accumulo di organi di senso raccoltisi attorno all'estremità iniziale del canale alimentare per sopperire a varie funzioni inerenti al mantenimento della vita; correlativamente nella stessa parte del corpo si è raccolto anche abbondante tessuto nervoso.

Dal punto di vista topografico la t. è il segmento superiore del corpo umano e si continua con il collo (v.).

Il limite superficiale tra t. e collo è rappresentato da una linea convenzionale tracciata lungo il margine inferiore o base del corpo della mandibola, l'angolo della medesima e l'apice del processo mastoideo del temporale. La parte posteriore della t. si continua nel collo mediante la regione della nuca che, almeno nella sua parte superiore, disposta superiormente alla linea nucale superiore, appartiene piuttosto alla t. che al collo: di essa è fatto cenno nel corso della presente trattazione.

Nella t. si sogliono distinguere 2 porzioni, e cioè quella encefalica, o cranio (v.), e quella viscerale, o faccia (v.) (fig. 1).

Il limite tra cranio e faccia è rappresentato da una linea che, dalla radice del naso, seguendo le arcate orbitarie, il margine posteriore dell'osso zigomatico e il meato acustico esterno, raggiunge la linea di divisione fra t. e collo all'apice del processo mastoideo. Al confine fra cranio e faccia si trovano, quindi, le parti destinate ad accogliere gli organi di senso, e precisamente: quelli della vista, dell'udito e dell'olfatto. Tali parti sono: l'orbita, la piramide del temporale o periotico, la volta delle fosse nasali. Gli organi di senso in esse ospitati sono direttamente connessi all'encefalo dai rispettivi nervi cranici.

Per rappresentarsi la costituzione della t. non è possibile prescindere dalla conformazione del cranio (v.). In osteologia si dà il nome generico di *cranio* a tutto lo scheletro della t., per quanto in esso si distinguano una parte destinata ad accogliere l'encefalo (*neurocranio* o cranio propriamente detto) e una parte di origine branchiale, la quale ultima costituisce lo *splancnocranio*, o scheletro della faccia.

Nei vertebrati, l'encefalo è la principale struttura che determina la forma della t.; è anche opportuno ricordare

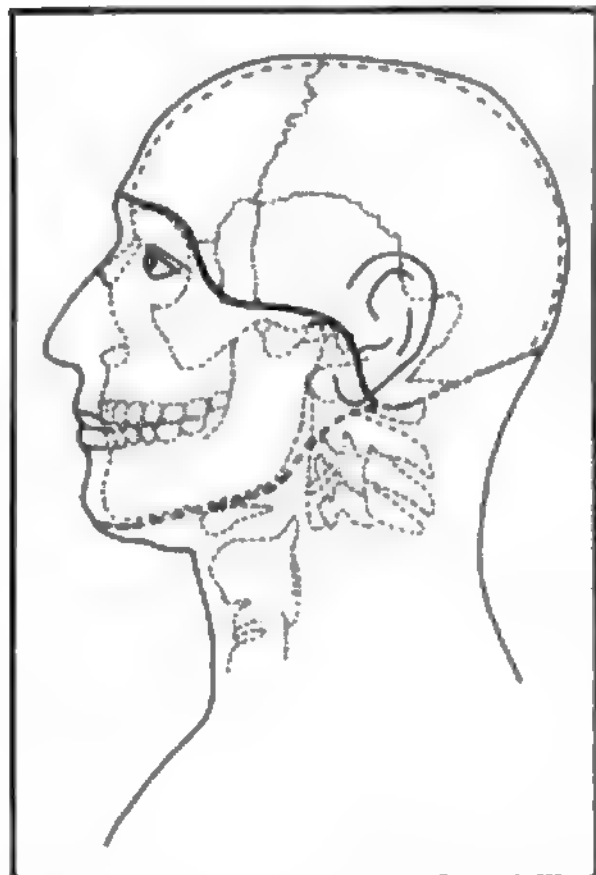



Fig. 1. Linee di divisione fra t. e collo (*linea tratteggiata*) e fra porzione encefalica e porzione faciale della t. (*linea continua*). (*Da E. Briasi e coll., modificata e ridisegnata*).

che le proporzioni fra neurocranio e splancnocranio variano, prevalendo progressivamente il primo sul secondo nelle forme neurologicamente superiori: tale linea evolutiva è indicata col nome di *cerebralizzazione*. Il fatto raggiunge la massima evidenza nell'uomo, dove la faccia si riduce notevolmente e i mascellari, diventati relativamente piccoli, si collocano al di sotto della parte anteriore del cranio cerebrale. In conseguenza, la fronte e il punto alveolare si trovano quasi sulla stessa verticale (angolo faciale).

L'incremento di volume dell'encefalo e del neurocranio, lo spostamento in basso della faccia consentono la modificazione delle condizioni di equilibrio della t. sulla colonna vertebrale; la t. umana, invece di collocarsi davanti alla colonna vertebrale, è verticale rispetto all'asse longitudinale del cranio e da essa sostenuta. Nella nostra specie, il forame occipitale, unico esempio fra i vertebrati, guarda in basso e in avanti, invece che in basso e indietro o del tutto indietro. Ciò perché il cervello, ingrandito in tutte le direzioni, si è spinto fino a ricoprire il cervelletto spingendo al massimo la rotazione in basso dello stelo nervoso. Dato il minor peso della parte anteriore della t. per la riduzione dei mascellari, la muscolatura e il ligamento nucale, per quanto robusti, sono assai ridotti nell'uomo in confronto agli animali quadrupedi.

Il diminuito braccio di leva della mandibola ha portato alla riduzione della muscolatura masticatoria, in particolare del muscolo temporale la cui origine, in alto, raggiunge soltanto la linea temporale inferiore.

Le proporzioni della t. umana, in rapporto con quelle del corpo, variano secondo la razza, il sesso e, quanto ai canoni, secondo l'ideale artistico. Il rapporto t./statura è compreso, in linea di massima, fra 1 : 7 e 1 : 8.

La t., durante il periodo embrionale e fetale e nei primi 2 anni di vita extrauterina, si accresce più rapidamente del resto del corpo; dopo accade il contrario: alla nascita essa rappresenta 1/4 della statura e le condizioni definitive si raggiungono alla fine dell'accrescimento.

Quanto prima detto è dovuto al rapido accrescimento del cervello; alla nascita esso pesa circa 300 g, a 1 anno circa 800 g e a 2 anni circa 1200 g; il bambino, mentre raddoppia la statura della nascita portandola a 1 metro a circa 4 anni, raddoppia il peso del cervello in 6 mesi. Di conseguenza, il perimetro del cranio, che alla nascita misura 35 cm, aumenta, per i primi 3 mesi, di 2 cm al mese; di 1 cm al mese il 4°, 5° e 6° mese; di 0,5 cm dal 7° al 12° mese. Pertanto, il perimetro del cranio a 1 anno è di 47 cm, mentre a 15 anni è di 52 cm. Anche le proporzioni della t. si modificano: la faccia, che si origina in gran parte del I arco branchiale, ha sviluppo più tardivo. Alla nascita il rapporto faccia/cranio è di 1 : 8; a 5 anni di 1 : 5. La parte inferiore della faccia si accresce entro i 12 anni (denti e processo alveolari), quella superiore dopo i 13 anni (fosse nasali e cavità paranasali).

Nell'esporre qui di seguito, in sintesi, le notizie principali sulla costituzione del cranio, conviene ricordare che il *neurocranio* (cranio propriamente detto) è costituito da 4 ossa impari: frontale, etmoide, sfenoide, occipitale, e da 2 ossa pari: temporale e parietale; risulta pertanto formato, nel complesso, da 8 ossa. Il frontale, il temporale e l'occipitale presentano una parte squamosa, che contribuisce, insieme con i due parietali, a formare la *volta* del cranio; la parte rimanente di queste ossa, con l'etmoide e lo sfenoide, costituisce la *base* del cranio.

Lo *splancnocranio* (scheletro della faccia) è formato da 6 ossa pari; mascellare, zigomatico, nasale, lacrimale, conca nasale inferiore, palatino, e da 2 ossa impari: la mandibola e il vomere: 14 pezzi in tutto. Naturalmente, non tutte hanno la stessa importanza nel determinare la forma della faccia: i mascellari costituiscono il pezzo di centro di tutta l'impalcatura faciale, le altre ossa si dispongono attorno a essi come parti complementari.

Per le illustrazioni delle ossa della t. si rinvia alle voci CRANIO (figg. 6-10) e FACCIA (figg. 1, 4 e 5).

Lo scheletro e le parti molli costituiscono nella t. regioni importantissime, sia in senso anatomotopografico, sia in senso medicochirurgico.

La *volta cranica* è ricoperta dalle parti molli, delle quali lo strato più esterno, spesso oltre 1/2 cm, risulta costituito dalla cute, dalla parte superficiale del sottocutaneo e dalla fascia superficiale (*galea aponevrotica capitis*); esse, nel loro insieme, formano il cuoio capelluto. Al di sotto si trovano lo strato profondo del sottocutaneo, assai lasso, e il periostio. Nello spessore della galea si trova il muscolo epicranico, il quale consta di una porzione anteriore (muscolo frontale) e di una porzione posteriore (muscolo occipitale) appartenenti al gruppo dei muscoli mimici; il cuoio capelluto scorre facilmente sul piano osseo sottostante.

Altre regioni sono le *cavità orbitarie* (v. ORBITA) e le *fosse nasali* con le annesse cavità e seni paranasali (v. NASO E SENI PARANASALI); è stato già ricordato che queste sono parti in comune fra cranio e faccia, mentre la sottostante cavità buccale, che il palato separa dalle fosse nasali, appartiene completamente alla faccia. La bocca si continua con il segmento orale della faringe (orofaringe), mentre le fosse nasali, mediante le coane, si aprono nella parte superiore della stessa (rinofaringe).

Sui lati della t., lateralmente alla faringe, un complesso di regioni contigue, sepimentate da fasce (*regione temporale*, *parotideomasseterina*, *fossa infratemporale* e *fossa pterigopalatina*), accoglie e dà passaggio a organi di grande importanza: muscoli masticatori, ghiandole salivari (parotide), nervi (faciale, mascellare, mandibolare), vasi sanguiferi (carotide esterna, arteria mascellare, etc.).

Altra importante regione cranica è quella *auricolomastoidea*, che comprende le diverse parti inerenti all'organo dell'udito e le cavità scavate nel processo mastoideo. Tale regione è facilmente identificabile attraverso le parti molli dell'orecchio e per il caratteristico rilievo, dietro questo, del processo mastoideo.

Posteriormente alla faccia, la *base del cranio* presenta un gran numero di aperture per vasi e nervi: è la regione corrispondente alla fossa cranica media e alla piramide del temporale o periotico. La parte di mezzo di questa zona è in rapporto con le coane e con la parte superiore della faringe. I vasi e i nervi decorrono ai lati della faringe in rapporto mediato o immediato con essa.

Posteriormente alla porzione faringea della base cranica si osservano il forame occipitale e i condili occipitali: qui la base stessa si articola con la colonna vertebrale (v.). Mentre nelle altre parti i limiti fra volta e base sono abbastanza netti, dietro e sui lati del forame occipitale il passaggio dalla base alla volta è piuttosto sfumato; in anatomia topografica tale regione è indicata come *regione della nuca*, facente parte della regione mediana posteriore del tronco ed avente come limiti, in alto, una linea passante per la protuberanza occipitale esterna e la linea nucale superiore e, in basso, una linea che, congiungendo l'acromion della scapola destra a quello della scapola sinistra, incrocia, sulla linea mediana, il processo spinoso della VII vertebra cervicale. In alto, questa regione nucale corrisponde alla porzione inferiore della squama dell'occipitale, che, internamente al cranio, costituisce le fosse cerebellari, mentre esternamente presenta l'inion e le linee nucali, superiore e inferiore. Inferiormente alla linea nucale superiore, la squama dell'occipitale forma il piano nucale. Su di esso prendono inserzione i muscoli della nuca, mentre il robusto legamento nucale, posto fra i muscoli dei due lati, si inserisce solidamente alla cresta occipitale esterna.

I *muscoli della nuca*, provenendo dal segmento cervicale della colonna vertebrale, vanno a inserirsi sull'osso occipitale e, per lo più, sono nastriformi.

Il piano superficiale è rappresentato dalla parte superiore del muscolo trapezio, inserito al terzo mediale della linea nucale superiore (per la verità il trapezio non è semplicemente un muscolo della nuca, ma è un grande muscolo spinoappendicolare).

In un secondo piano si riconosce il muscolo splenio della t., che va dai processi spinosi delle vertebre toraciche (I-II) e da quello della VII cervicale al processo mastoideo e alla parte laterale della linea nucale superiore. Il muscolo elevatore della scapola e il muscolo splenio del collo, da taluno compresi fra i muscoli della nuca, appartengono piuttosto al collo.

In un piano più profondo si trovano, in senso lateromediale: il muscolo lunghissimo della t., dai processi trasversi e articolari delle vertebre cervicali (III-VII) all'apofisi mastoide, e il muscolo semispinale della t., dai processi trasversi delle vertebre toraciche (I-VI) al piano nucale a lato della linea mediana.

Il quarto piano, direttamente a ridosso della colonna vertebrale, consta dei due muscoli retti posteriori della t.: quello grande, tra il processo spinoso dell'epistrofeo e la linea nucale inferiore; quello piccolo, dal tubercolo posteriore dell'atlante alla linea nucale inferiore, medialmente al precedente. Di questo gruppo fanno anche parte i muscoli obliqui della t.: il muscolo obliquo superiore, dal processo trasverso dell'atlante alla squama dell'occipitale, lateralmente al muscolo grande retto; il muscolo obliquo inferiore, dal processo spinoso dell'epistrofeo al processo trasverso dell'atlante.

La *cavità cranica* accoglie l'encefalo (v.) avvolto dalle meningi: la *dura madre*, o *pachimeninge*, e la *meninge molle*, o *leptomeninge*. Nello spessore della pachimeninge, aderente all'endocranio, sono compresi i seni venosi della dura madre.

La *t. riceve sangue dalle arterie carotidi*: l'*esterna* irrora con numerosi rami, la faccia e i tegumenti del cranio; l'*interna* irrora l'encefalo e la regione dell'orbita. Anche l'*arteria succlavia* fornisce sangue all'encefalo mediante l'*arteria vertebrale*.

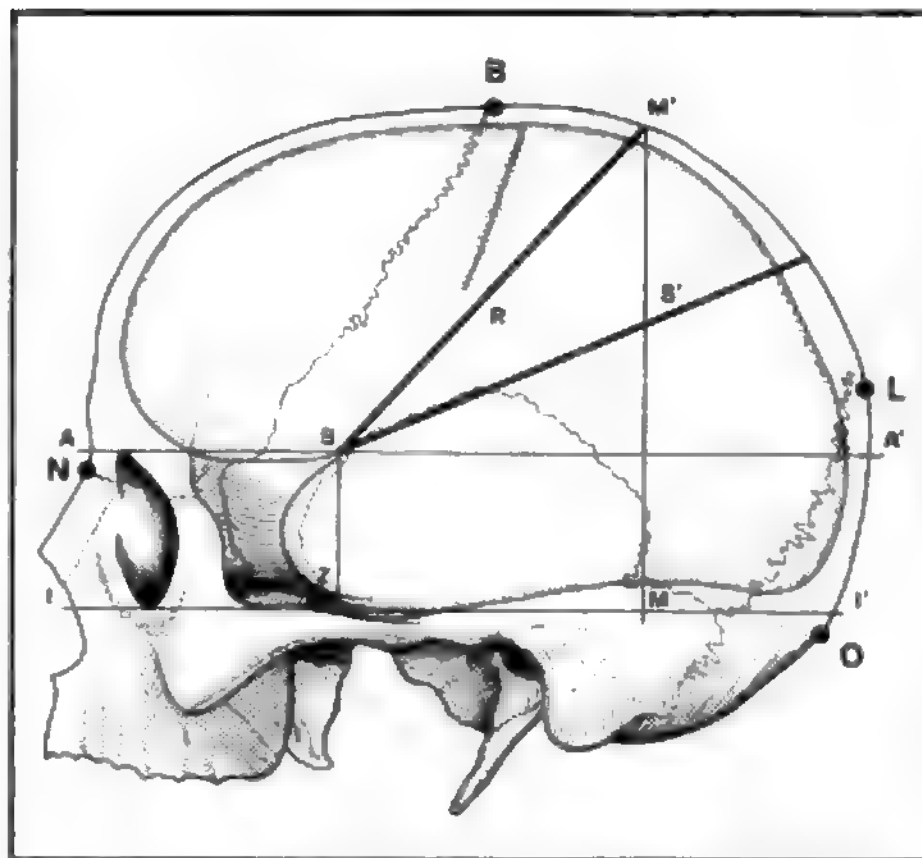



Fig. 2. Le linee di repere delle grandi scissure secondo il metodo di Krönlein. A-A') Orizzontale superiore; I-I') orizzontale inferiore; Z-S) verticale anteriore; M-M') verticale posteriore; R) scissura di Rolando; S-S') scissura di Silvio; N) nasion; B) bregma; L) lambda; O) inion.

Le numerose vene sono tributarie delle giugulari. Una parte del sangue della regione posteriore dell'encefalo raggiunge il sistema delle vene azygos mediante i plessi vertebrali.

I *linfatici*, numerosi, presentano diverse stazioni linfonodali (sottoccipitali, auricolari, parotidee, etc.). Sono specialmente importanti i linfonodi sottomandibolari, perché ricevono i linfatici della cavità buccale e dell'apparato dentario. L'encefalo non possiede linfatici.

L'*innervazione è a carico dei nervi encefalici*; il *plesso cervicale* provvede nervi alla regione della nuca e ai tegumenti limitrofi.

Compito della *topografia craniocerebrale* è la proiezione sulla superficie esterna del contenuto della cavità cranica. In proposito esistono diversi metodi, più o meno minuziosi: qui si farà cenno solo ad alcuni più semplici, perché i progressi della radiologia e della neurochirurgia, che consentono di scoprire l'encefalo assai largamente, hanno fatto perdere molta importanza ai metodi in oggetto.

È noto che i segmenti scheletrici della volta, eccetto l'occipitale, non corrispondono ai lobi del cervello aventi lo stesso nome; il frontale e il parietale coprono solamente la parte anteriore, rispettivamente, del lobo frontale e del lobo parietale; il parietale copre, sì, il lobo parietale, ma, inoltre, la parte posteriore del lobo frontale e i 2/3 posteriori del lobo temporale.

Il margine inferiore del cervello (v.) si può indicare con una linea che dall'angolo nasofrontale risale 1 cm al di sopra del margine orbitale; poi, lungo il processo zigomatico fino a 2 cm sopra l'arcata zigomatica; di qui all'articolazione temporomandibolare e quindi all'asterion lungo la linea nucale superiore.

Al di sotto della linea nucale superiore si delimita il compartimento sottotentoriale che ospita anche il cervel-

letto (v.). La stessa linea è utile in quanto rappresenta la proiezione del seno trasverso: il tratto iniziale del seno sigmoideo sta al davanti del margine posteriore della mastoide. Il seno longitudinale superiore viene proiettato lungo la linea sagittale del cranio: di solito è spostato dalla linea mediana, più frequentemente a destra.

Per individuare la posizione delle scissure di Rolando e di Silvio (di particolare interesse semeiologico e operatorio) si può utilizzare il *metodo proposto da Krönlein* (fig. 2): si traccia la *linea di base* o piano orbitomeatale, dal margine inferiore dell'orbita a seguire oltre il contorno superiore del meato acustico esterno; parallela a questa la *linea orizzontale superiore*, per il margine superiore dell'orbita. Poi si segnano linee perpendicolari alle precedenti: quella *anteriore*, passante per il punto di mezzo dell'arcata zigomatica, riunisce la linea di base con la linea orizzontale superiore; quella *posteriore*, dalla linea di base lungo il margine posteriore della mastoide, fino al vertice del cranio. Riunendo le estremità superiori delle due linee verticali si traccia la *linea della scissura di Rolando*; la bisettrice dell'angolo fra la linea di Rolando e la linea orizzontale superiore, condotta fino alla linea perpendicolare posteriore, è la *linea della scissura di Silvio*.

I punti d'incontro delle linee perpendicolari con l'orizzontale superiore servono per ricercare il ramo anteriore e quello posteriore dell'arteria meningea media.

Il metodo di D'Antona utilizza una linea di base eguale alla precedente e una biauricolare perpendicolare a quella di base. A 6,5 cm dal meato acustico esterno si traccia la *linea trasversale*, perpendicolare alla biauricolare. La *linea silviana* incrocia l'origine della trasversale, è inclinata di 75° e si prolunga per 5 cm in avanti e per 4 indietro. La *linea rolandica* si ottiene partendo dalla trasversale, 1,5 cm al davanti della biauricolare, salendo fino in prossimità del vertice cranico, 1,5 cm dietro la biauricolare stessa.

Metodo simile al precedente è quello di Giacomini, che utilizza il piano verticale passante per il diametro trasverso massimo.

È utile anche avere un'idea della proiezione dei ventricoli laterali. Questi sono inscritti in un quadrilatero limitato, in basso, da una linea orizzontale parallela all'arcata zigomatica, 2 cm al di sopra di essa; in alto, da un'altra linea orizzontale, 6 cm al di sopra della stessa arcata; in avanti, da una linea perpendicolare innalzata dall'estremità anteriore dell'arcata zigomatica; in dietro, da una linea perpendicolare passante 4 cm al davanti del piano frontale tangente la protuberanza occipitale esterna.

La ricerca dei punti di repere dei nervi cranici, a scopi chirurgici, si esegue secondo le indicazioni anatomiche relative.

Nell'applicazione dei metodi di topografia craniocerebrale si ricordi che i risultati non possono essere che approssimativi per l'influenza, talora notevole, delle variazioni razziali e individuali nella forma della t.

Bibliografia

Anson B. J., McVay C. B., *Surgical Anatomy*, 1984, 6 ed., Saunders, Philadelphia.

Basmajian J. V., *Anatomia regionale del Grant*, 1984, Liviana, Padova.

Brizzi E. *et al.*, *Anatomia topografica*, 1978, Ermes, Milano.

Platzer W., *Atlas of Topographical Anatomy*, 1985, Thieme, Stuttgart.

Snell R. S., *Atlas of Clinical Anatomy*, 1978, Little, Brown & c Co., Boston.

Testut L., Jacob O., *Trattato di anatomia topografica*, 1967-68, UTET, Torino.

CARLO RIDOLA

TESTICOLO ED EPIDIDIMO

F. *testicule et épididyme.* - I. *testis and epididymis.* - T. *Hoden und Nebenhoden (Epididymis).* - S. *testículo y epidídimo.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia	TESTICOLO ED EPIDIDIMO; GENITALE MASCHILE APPARATO (VII, 71); GONADI (VII, 538)
Castrazione	CASTRAZIONE (III, 1119)
Cellule di Leydig	TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Cellule di Sertoli	TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Chirurgia	TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Cisti	TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Climaterio	CLIMATERIO, *climaterio maschile* (IV, 139)
Criptorchidismo	CRIPTORCHIDISMO (IV, 1506); v. anche: TESTICOLO ED EPIDIDIMO; MORRIS, SINDROME DI (IX, 1967)
Disgenesie gonadiche	GONADICHE DISGENESIE (VII, 549)
Epididimiti	ORCHITE ED EPIDIDIMITE (X, 1772); TUBERCOLOSI UROGENITALE
Ermafroditismo	ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO (VI, 105)
Eunucoidismo	EUNUCOIDISMO (VI, 439)
Fecondazione	FECONDAZIONE (VI, 1050); FECONDAZIONE ARTIFICIALE (VI, 1058); GRAVIDANZA, *fecondazione in vitro* (VII, 673)
Fisiologia	GENITALE MASCHILE APPARATO (VII, 87); TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Flogosi	TESTICOLO ED EPIDIDIMO; ORCHITE ED EPIDIDIMITE (X, 1772); TUBERCOLOSI UROGENITALE; v. anche: GENITALE MASCHILE APPARATO (VII, 104)
Gametogenesi	GAMETOGENESI (VI, 2103); TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Idatide del Morgagni	TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Idrocele	IDROCELE (VII, 1213)
Impotenza	IMPOTENZA (VII, 1692)
Infertilità	STERILITÀ; TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Inibina	INIBINA (VII, 1978); TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Ipergonadismo	IPERGONADISMO E IPOGONADISMO, *ipergonadismi* (VIII, 38)
Ipogonadismo	IPERGONADISMO E IPOGONADISMO, *ipogonadismi* (VIII, 44)
Leydigioma funzionante del testicolo	IPERGONADISMO E IPOGONADISMO (VIII, 38); TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Malformazioni e anomalie congenite	GENITALE MASCHILE APPARATO (VII, 99); TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Orchiti	ORCHITE ED EPIDIDIMITE (X, 1772); TUBERCOLOSI UROGENITALE
Organogenesi	GENITALE MASCHILE APPARATO (VII, 74)

Digitized by Google

ARGOMENTI	RIMANDI
Ormoni gonadotropi	GONADOTROPI ORMONI (VII, 560-564); IPOFISI (VIII, 370; 389); IPOTALAMICI FATTORI (VIII, 446)
Ormoni sessuali maschili	SESSUALI ORMONI; TESTOSTERONE; TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Pseudoermafroditismo	ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO (VI, 105)
Pubertà	PUBERTÀ (XII, 2000)
Pubertà precoce	PUBERTÀ (XII, 2012)
Scintigrafia	TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Semeiotica	GENITALE MASCHILE APPARATO (VII, 95); SPERMA; TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Seminoma	SEMINOMA (XIII, 2414)
Sesso	SESSO E SESSUALITÀ
Sindrome di Albright	DISPLASIA FIBROSA DELLE OSSA (V, 360)
Sindrome di Fröhlich	DISTROFIA ADIPOSO-GENITALE (V, 522)
Sindrome di Klinefelter	KLINEFELTER, SINDROME DI (VIII, 897)
Sindrome di Morris	MORRIS, SINDROME DI (IX, 1967)
Sindrome di Ullrich-Turner	GONADICHE DISGENESIE (VII, 556)
Sperma	SPERMA
Sterilità	STERILITÀ
Teratoma	TESTICOLO ED EPIDIDIMO; TERATOMA
Testosterone	TESTOSTERONE; SESSUALI ORMONI; TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Torsione	TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Traumi	TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Tubuli seminiferi	TESTICOLO ED EPIDIDIMO
Tumori	TESTICOLO ED EPIDIDIMO; SEMINOMA (XIII, 2414); v. anche GENITALE MASCHILE APPARATO (VII, 106)
Varicocele	VARICOCELE

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Il testicolo e l'epididimo, organi pari, pur essendo in intimo rapporto l'uno con l'altro ed essendo contenuti insieme nella borsa scrotale, presentano caratteristiche morfofunzionali profondamente diverse: il t., infatti, rappresenta la gonade maschile ed è deputato alla produzione degli spermatozoi (*funzione spermatogenetica*) e all'increzione di ormoni sessuali maschili (*funzione endocrina*) mentre l'e., costituito da un complesso sistema canalicolare, appartiene più propriamente alle vie spermatiche (v. SPERMATICHE VIE).

Testicolo

Morfologia e rapporti

I t., o didimi, destro e sinistro, sono situati al disotto del pene, fra la radice delle cosce, accolti in un sacco cutaneo, la borsa scrotale (v. SCROTO E BORSE SCROTALI); sono appesi all'estremità inferiore del funicolo, o cordone, spermatico omolaterale (v. FUNICOLO SPERMATICO; SPERMATICHE VIE) e sono separati l'uno dall'altro dal setto scrotale. In genere, il t. sinistro ha una posizione leggermente più bassa del destro. Hanno consistenza molle-elastica, colorito bianco-bluastro e forma ellissoidale leggermente schiacciata in senso trasversale.

Il loro maggior asse è obliquo in basso e in dietro e forma con l'asse verticale un angolo di circa 45°. Nel soggetto adulto, il t. è lungo 40-45 mm, presenta uno spessore di 25 mm e un diametro anteroposteriore di 30 mm; insieme all'e. pesa 20-30 g ed ha un volume di 20-25 ml.

A causa della forma il t. offre a considerare 2 *facce*, mediale e laterale, 2 *margini*, anteroinferiore e posterosuperiore, e 2 *poli*, superiore e inferiore. Il margine posterosuperiore è sormontato per tutta la sua estensione dall'e., la cui testa si spinge in alto a ricoprire il polo superiore, ove può essere presente un piccolo corpicciolo globoso (*appendice del t.* o *idatide di Morgagni*) (fig. 1).

In corrispondenza del margine posterosuperiore, dopo asportazione dell'e., è visibile l'ilo del t., che dà passaggio ai condottini efferenti, ai vasi sanguigni e linfatici e ai nervi diretti al t. Il polo inferiore è collegato al fondo della borsa scrotale da una laminetta fibromuscolare (legamento scrotale) che rappresenta il residuo di una formazione fetale (*gubernaculum testis*).

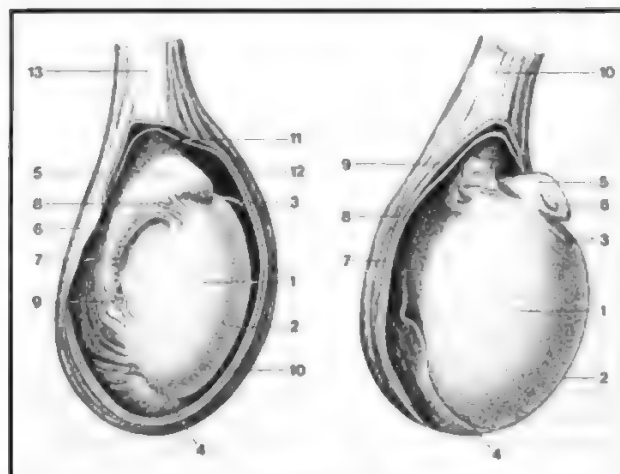



Fig. 1. T. destro visto dalla faccia laterale (*a sinistra*) e t. sinistro visto dalla faccia mediale (*a destra*). Il foglietto parietale della tonaca vaginale propria è stato aperto. Appare evidente il rapporto del margine posterosuperiore del t. con l'e. che si spinge dal polo superiore (testa) a quello inferiore (coda). *A sinistra*: 1) faccia laterale del t.; 2) margine anteroinferiore del t.; 3) appendice del t.; 4) polo inferiore del t.; 5) testa dell'e.; 6) corpo dell'e.; 7) seno dell'e.; 8) e 9) legamenti superiore e inferiore dell'e.; 10) cavità sierosa vaginale; 11) foglietto parietale della tonaca vaginale propria; 12) tonaca vaginale comune; 13) cordone spermatico. *A destra*: 1) faccia mediale del t.; 2) margine anteroinferiore del t.; 3) appendice del t.; 4) polo inferiore del t.; 5) testa dell'e.; 6) appendice dell'e.; 7) cavità sierosa vaginale; 8) foglietto parietale della tonaca vaginale propria; 9) tonaca vaginale comune; 10) cordone spermatico. (*Da Chiarugi, modificata*).

Digitized by Google

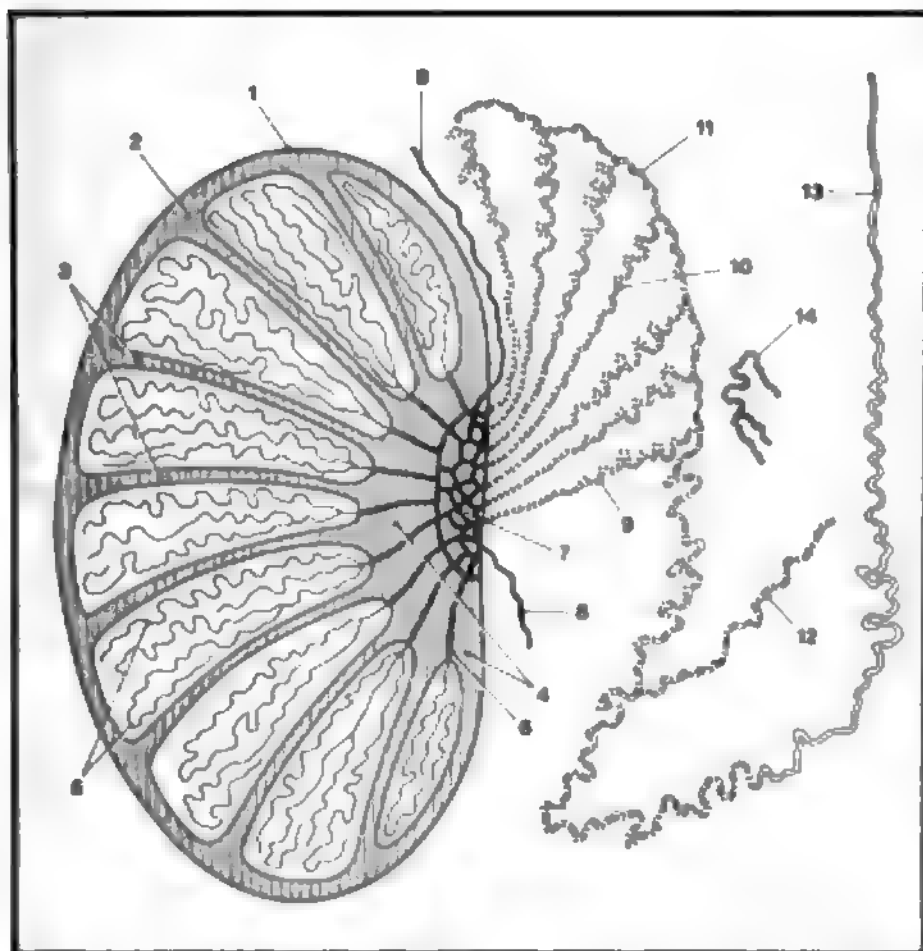



Fig. 2. Schema dell'organizzazione del t. e delle prime vie spermatiche (tubuli retti, *rete testis*, ed e.) in sezione sagittale. 1) Foglietto viscerale della tonaca vaginale propria; 2) tonaca albuginea; 3) setti delimitanti un lobulo; 4) mediastino; 5) tubuli seminiferi contorti; 6) tubuli retti; 7) *rete testis*; 8) appendice della *rete testis*; 9) condottino efferente; 10) cono vascoloso; 11) canale dell'e.; 12) condottino aberrante inferiore; 13) condotto deferente; 14) paradidimo.

Il t. e buona parte dell'e. sono avvolti da un sacco sieroso a doppia parete, la *tonaca vaginale propria*, costituita da un foglietto viscerale, o *epiorchio*, il quale aderisce alla superficie esterna del t. e dell'e., e da un foglietto parietale, o *periorchio*, che è applicato alla parete interna della borsa scrotale.

La tonaca vaginale propria deriva dalla parte distale del dotto peritoneovaginale, rappresentato da un'evaginazione del peritoneo parietale che durante lo sviluppo ha accompagnato il t. nella sua discesa verso lo scroto. A partire dal margine anteroinferiore del t., l'epiorchio riveste le due facce dell'organo; nei pressi del margine posterosuperiore, lateralmente, si insinua in parte fra e. e t., costituendo il seno dell'e., e passa poi a rivestire l'e. stesso, in corrispondenza del cui margine mediale si riflette nel periorchio. Sulla faccia mediale, l'epiorchio, raggiunto il margine posterosuperiore, lo sopravanza per rivestire parte dell'e. e riflettersi poi nel periorchio. Prima di riflettersi nel foglietto parietale, l'epiorchio, in basso, si spinge a rivestire il legamento scrotale (quando questo è particolarmente lungo si configura un vero e proprio *mesotestis* o *mesorchio*) e in alto la porzione iniziale del funicolo spermatico. Fra epiorchio e periorchio, le cui superfici sono permanentemente bagnate da un liquido sieroso, esiste una cavità virtuale, la *cavità vaginale*.

Struttura

Il t. è circondato da una capsula connettivale, *tonaca albuginea*, assai resistente e inestensibile, dello spessore di circa 0,5-1 mm. Esternamente la tonaca albuginea è rivestita dall'epiorchio, costituito, a sua volta, da un epitelio di rivestimento pavimentoso semplice (mesotelio) e da una sottile lamina propria connettivale. La tonaca albuginea è formata da tessuto fibroso denso con fasci di fibre collagene variamente intrecciati e contiene numerose fibrocellule muscolari che provvedono a mantenerla in tensione. Lo strato profondo della tonaca albuginea è riccamente vascolarizzato e prende il nome di *tonaca vascolosa*.

Dalla superficie interna dell'albuginea, al limite col parenchima testicolare, originano numerosi e sottili sepimenti, *setti testicolari*, i quali si approfondano nell'organo con direzione radiale, convergendo verso il suo margine posteriore, ove costituiscono un corpo fibroso cuneiforme denominato *mediastino* o *corpo di Highmoro* (ingl. Highmore). Quest'ultimo corrisponde all'ilo del t. e contiene un sistema di cavità e di canalicoli variamente anastomizzati, *rete testis* (fig. 2).

I setti suddividono il parenchima testicolare in circa 250-290 lobuli, i quali hanno forma conoide con la base rivolta verso l'albuginea e l'apice corrispondente al mediastino. I setti hanno la stessa struttura della tonaca albuginea e contengono vasi sanguigni e linfatici: talvolta possono essere incompleti, per cui un lobulo testicolare entra in rapporto diretto con il lobulo adiacente.

Ogni *lobulo testicolare* è costituito da uno o più (fino a 4) condottini, tubuli seminiferi (contorti) circondati da tessuto connettivo in cui sono presenti le cellule interstiziali (di Leydig) a funzione endocrina (cosiddetto *sistema leydigiano*), vasi sanguigni, vasi linfatici (assai scarsi nell'uomo) e fibre nervose.

I *tubuli seminiferi* hanno un andamento estremamente convoluto e presentano un diametro di circa 180-280 µm. La loro lunghezza complessiva è di 300-350 m. Con le loro estremità comunicano, mediante un breve tratto rettilineo (tubuli retti), con le cavità della *rete testis*, anche se talvolta possono presentare un'estremità dilatata a fondo cieco. È stato calcolato che nella *rete testis* esistono fino a 1500 sbocchi di tubuli seminiferi.

La parete dei tubuli seminiferi (fig. 3) è costituita dall'epitelio germinativo e dalla lamina propria. Quest'ultima è separata dall'epitelio mediante una lamina basale ed è formata da cellule estremamente appiattite (miofibroblasti) circondate da fibrille collagene ed elastiche e disposte in 4-5 strati. I miofibroblasti hanno caratteristiche strutturali intermedie fra quelle dei fibroblasti e quelle delle fibrocellule muscolari: sono comunque dotati di attività contrattile, condizionata dagli ormoni androgeni e responsabile dei movimenti peristaltici tipici dei tubuli seminiferi.

Fig. 3. *A sinistra*: t. ed e. di ratto: nella sezione sono stati interessati numerosi tubuli seminiferi e il corpo dell'e. (E). Ematossilina ferrica, 90×. *A destra*: sezione trasversale di un tubulo seminifero il cui lume è stipato di code di spermatozoi che con le loro teste sono ancora a contatto con le porzioni più apicali delle cellule del Sertoli. Ematossilina ferrica, 380×. (*Originali Renda*).

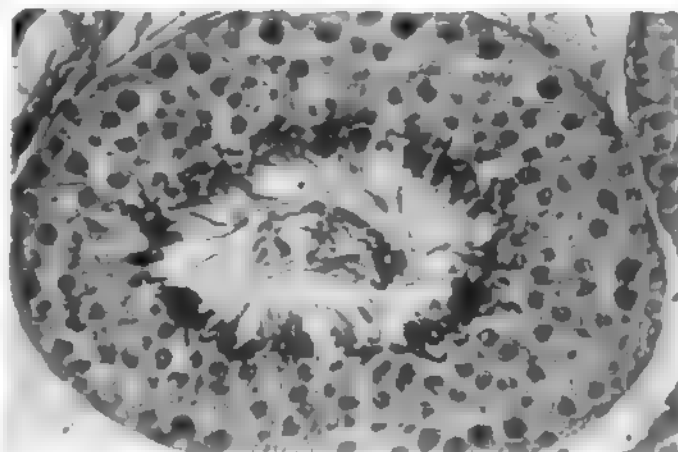
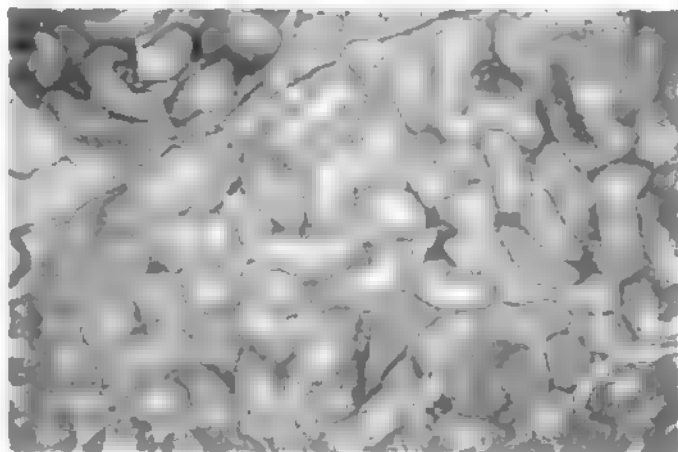
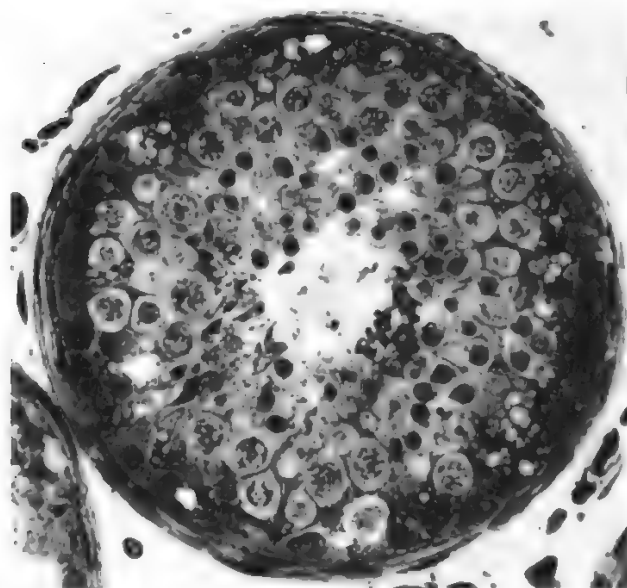
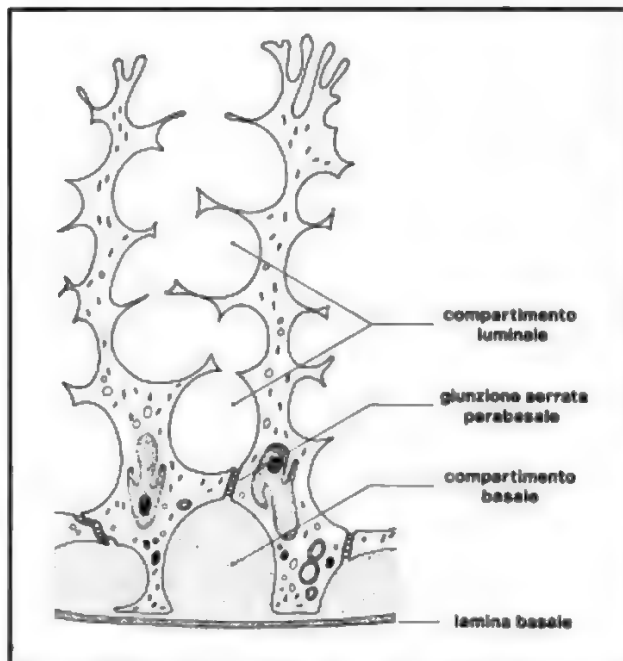



Fig. 4. T. umano. Sezione trasversale di un tubulo seminifero: nell'epitelio germinativo, oltre alle cellule germinali in varia fase di sviluppo, sono visibili cellule di sostegno di Sertoli (*indicate dalle frecce*). L'epitelio è circondato da una sottile lamina propria contenente elementi contrattili appiattiti (miofibroblasti).

L'*epitelio germinativo* (fig. 4), alto complessivamente 60-80 µm, è costituito da cellule seminali e da cellule di sostegno e poggia sulla lamina basale, dallo spessore medio di 80 nm e in certi tratti bistratificata.

Le *cellule seminali* sono situate fra le cellule di sostegno e, nel soggetto postpubere, si trovano in differenti stati maturativi a partire dalle cellule più periferiche e immature, gli spermatogoni, che sono in contatto con la lamina basale, per giungere, attraverso gli spermatociti di I ordine e gli spermatociti di II ordine, agli spermatidi, che occupano una posizione più centrale nel tubulo. Questi ultimi si differenziano nei veri gameti maschili: gli spermatozoi.

Le *cellule di sostegno* (*di Sertoli*) sono elementi allungati e si estendono dalla lamina basale dei tubuli seminiferi fino al loro lume, occupando perciò tutto lo spessore dell'epitelio germinativo (fig. 5). Hanno una forma estremamente irregolare: i loro contorni, infatti, sono oltremodo anfrattuosi per gli intimi rapporti che stabiliscono con le circostanti cellule seminali. In particolare, presentano un'estremità apicale irregolarmente ramificata e con profonde infossature che accolgono gli spermatidi in corso di differenziazione. A una certa distanza dal polo basale, le cellule di sostegno sono collegate l'una all'altra mediante propaggini cellulari fra le quali si stabiliscono giunzioni serrate (*zonulae occludentes*). Per tale motivo, nell'epitelio germinativo si possono distinguere 2 compartimenti: uno basale, situato fra la lamina basale e le propaggini di collegamento delle cellule di Sertoli, e uno luminale, situato fra queste ultime e il lume del tubulo.

Il compartimento basale è occupato dagli spermatogoni e spermatociti di I ordine fino alla fase di leptotene, mentre quello luminale è occupato dagli elementi seminali nei successivi stadi maturativi.

Le giunzioni serrate parabasali fra le cellule di Sertoli rappresentano il substrato morfologico della *barriera ematotesticolare*, la quale impedisce alle sostanze, nutritizie e non, che provengono dal connettivo peritubulare e attraversano la lamina basale, di raggiungere direttamente le cellule seminali del compartimento luminale.

Il nucleo delle cellule di Sertoli contiene un nucleolo ben sviluppato e mostra un involucro caratterizzato da profonde invaginazioni. Il citoplasma, acidofilo, contiene numerosi organuli e inclusi.

I mitocondri sono più abbondanti verso il polo basale, mentre l'apparato di Golgi, discretamente sviluppato, occupa una posizione peri- e sopranucleare; il reticolo endoplasmico, in prevalenza agranulare, è particolarmente sviluppato, come pure lo sono i lisosomi secondari, rappresentati da corpi multivescicolari e corpi residui.

Fra gli inclusi sono da ricordare le goccioline lipidiche, i granuli di glicogeno e i cristalloidi di Charcot-Böttcher. Questi ultimi, caratteristici della specie umana, sono localizzati esclusivamente nel citoplasma sottonucleare; in genere sono affusolati e risultano costituiti da fasci di filamenti orientati parallelamente; il loro significato è ancora incerto. Inoltre, il citoplasma delle cellule di Sertoli contiene una rete di microfilamenti di actina del diametro di 7-10 nm e numerosi microtubuli.

Le cellule di Sertoli, di origine mesodermica, sono, a differenza delle cellule seminali, molto resistenti agli agenti fisici e chimici e svolgono, nell'ambito dell'epitelio germinativo, numerose funzioni; in particolare: 1) svolgono una funzione trofica e di sostegno nei confronti delle cellule seminali; 2) sono responsabili della costituzione della barriera ematotesticolare, controllando perciò gli scambi metabolici fra interstizio e cellule seminali; 3) coordinano la spermatogenesi determinando la liberazione degli spermatidi maturi (spermiazione) e fagocitando i corpi residui; 4) trasferiscono gli stimoli endocrini alle cellule seminali in via di sviluppo mediante la produzione, sotto lo stimolo dell'FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*) ipofisario, di ABP (*Androgen Binding Protein*). Quest'ultima sostanza, di natura proteica, è capace di legarsi agli androgeni e di trasportarli alle cellule seminali

compartimento luminale

giunzione serrata parabasale

compartimento basale

lamina basale

Fig. 5. Rappresentazione schematica delle cellule di sostegno di Sertoli. Da notare l'aspetto dentellato del contorno nucleare e la superficie cellulare notevolmente frastagliata.

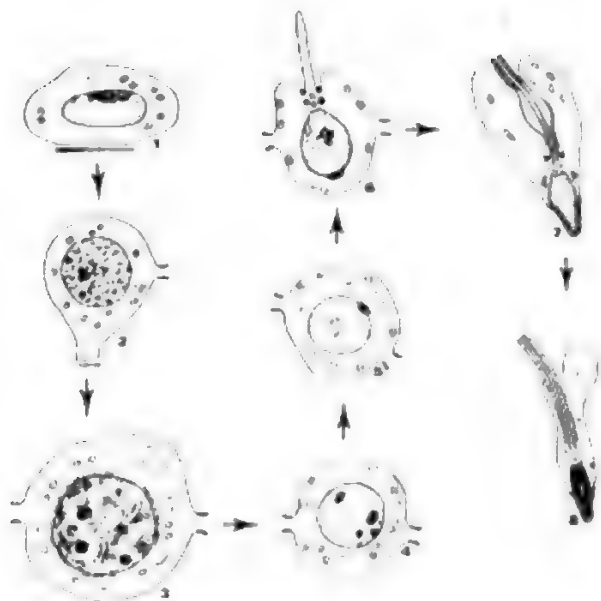



Fig. 6. Rappresentazione schematica delle varie tappe della spermatogenesi nell'adulto. 1) Spermatogonio di tipo A (la linea grigia in basso indica la lamina basale); 2) spermatogonio di tipo B; 3) spermatocita di I ordine; 4) spermatocita di II ordine; 5) spermatide: iniziale formazione della vescicola acrosomale; 6) spermatide: iniziale formazione del flagello; 7) spermatide in fase avanzata di differenziazione; 8) spermatide maturo. (*Da Balboni*).

favorendo la spermatogenesi. Le cellule di Sertoli hanno anche la capacità di ridurre il testosterone nella forma più attiva, il diidrotestosterone, e, probabilmente, di sintetizzare l'*inibina*, responsabile di un *feedback* negativo a livello ipotalamoipofisario per la sua azione bloccante la secrezione di gonadotropine.

Spermatogenesi. - Le *cellule seminali*, o *germinali*, sono disposte in più strati fra le cellule di sostegno; rappresentano le varie tappe maturative attraverso le quali, dopo la pubertà, dalle cellule più immature, spermatogoni, si formano gli spermatozoi. Le varie tappe di questo processo, durante il quale le cellule germinali si spostano progressivamente dalla periferia verso il centro del tubulo seminifero, costituiscono la spermatogenesi (fig. 6) (v. GAMETOGENESI). Tale processo, la cui durata media è di 74 giorni, può essere distinto in 3 fasi: *spermatogoniogenesi*, o fase moltiplicativa; *spermatocitogenesi*, o fase della meiosi; *spermiogenesi*, o *spermioistogenesi*, o fase della differenziazione.

La prima fase è caratterizzata dalla moltiplicazione per mitosi degli spermatogoni con formazione finale di spermatociti di I ordine.

Nella seconda fase gli spermatociti di I ordine vanno incontro alla meiosi (v.) che comporta il dimezzamento del corredo cromosomico e consta di 2 divisioni cellulari successive: da uno spermatocita di I ordine si formano 2 spermatociti di II ordine e da ciascuno di questi 2 spermatidi; al termine della 2ª fase, quindi, da uno spermatocita di I ordine sono originati 4 spermatidi, che presentano corredo cromosomico aploide (n).

La 3ª fase, durante la quale non si ha incremento numerico delle cellule germinali, è caratterizzata dalla differenziazione di ogni spermatide in uno spermatozoo. In ogni periodo della loro evoluzione alcune cellule germinali possono andare incontro a fenomeni degenerativi e quindi alla morte. È stato calcolato che solamente durante la spermiogenesi circa il 25% degli elementi va perduto.

Gli *spermatogoni* costituiscono lo strato basale dell'epitelio germinativo: hanno forma rotondeggiante con un diametro di circa 15 μm. In base alle caratteristiche del nucleo si possono distinguere spermatogoni di tipo A, che rappresentano le cellule staminali, e spermatogoni di tipo B, che danno origine agli spermatociti. Gli spermatogoni A presentano un nucleo con cromatina finemente dispersa, debolmente (spermatogoni A pallidi) o più intensamente (spermatogoni A scuri) colorabile. Gli spermatogoni B mostrano un nucleo con cromatina addensata in zolle e con apparato nucleolare ben sviluppato; essi, sovente, sono in contatto con la lamina basale solo mediante una sottile propaggine.

Gli *spermatociti di I ordine*, che originano dalla divisione mitotica degli spermatogoni B, sono le più voluminose fra le cellule germinali: essi possiedono un corredo cromosomico normalmente diploide (2n = 44 autosomi + 2 eterocromosomi) e sono collegati l'uno all'altro da ponti citoplasmatici. Dopo avere duplicato il proprio DNA (fase del preleptotene), gli spermatociti di I ordine iniziano la prima divisione meiotica, caratterizzata da una lunga profase, la cui durata è di circa 24 h, cui seguono la metafase, l'anafase e la telofase con formazione, da ciascun spermatocita di I ordine, di 2 spermatociti di II ordine, che, peraltro, rimangono collegati da ponti cellulari.

Gli *spermatociti di II ordine* sono più piccoli dei precedenti e sono più spostati verso il centro del tubulo seminifero. Dopo un brevissimo periodo intercinetico, durante il quale non ha luogo la duplicazione del DNA, tali elementi iniziano la 2ª divisione meiotica, con formazione, da ciascuno di essi, di 2 spermatidi che presentano un corredo cromosomico aploide rappresentato da 22 autosomi e da 1 eterocromosoma. Pertanto, da uno spermatocita di I ordine (DNA 4n) si formano 2 spermatociti di II ordine (DNA 2n) e da questi 4 spermatidi (DNA n).

Gli *spermatidi* (fig. 7) sono le cellule più piccole dell'epitelio germinativo: sono situati vicino al lume dei tubuli, accolti in profonde introflessioni della superficie delle cellule di Sertoli, e sono ancora collegati fra loro da ponti intercellulari. Gli spermatidi hanno perso la capacità di dividersi e vanno incontro a una serie di processi differenziativi (spermiogenesi) in seguito ai quali si trasformano in spermatozoi.

I principali fenomeni che avvengono durante la spermiogenesi sono rappresentati da: condensazione del materiale nucleare, formazione dell'acrosoma e sviluppo di un lungo flagello. Durante questi eventi, gli spermatidi si spostano sempre più verso l'apice delle cellule di Sertoli: i ponti intercellulari si interrompono e la maggior parte del loro citoplasma viene eliminata come corpo residuo. Infine, divenuti ormai spermatozoi, perdono i contatti con le cellule di Sertoli e cadono liberi nel lume del tubulo (*spermiazione*), iniziando il loro percorso nelle vie spermatiche. Inizialmente immobili e privi di capacità fertilizzanti, durante questo tragitto gli spermatozoi acquistano una motilità propria e subiscono alcune modificazioni fisicochimiche, specie a

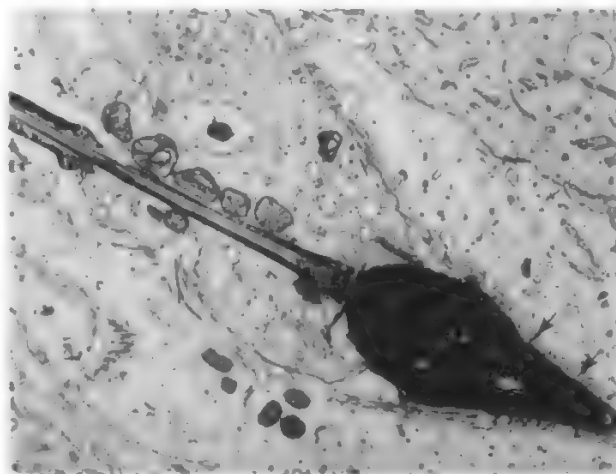



Fig. 7. Spermatide umano maturo al microscopio elettronico. L'acrosoma è indicato dalle frecce. (*Da Balboni*).

Digitized by Google

livello del loro plasmalemma, che li rendono idonei alla fecondazione. L'ultima fase di questo riassetto molecolare si completa nelle vie genitali femminili dopo l'eiaculazione e prende il nome di *capacitazione*.

Gli *spermatozoi* (v. SPERMA) sono costituiti da una testa e una coda, la quale, a sua volta, può essere divisa in: collo, parte intermedia, parte principale e parte terminale. La testa, a forma di cono schiacciato, è lunga 3,4-4,6 μm e spessa 1,5-2,8 μm ed è quasi completamente occupata dal nucleo, contenente materiale cromatinico molto addensato e piccoli vacuoli. I 2/3 craniali del nucleo sono incappucciati dall'acrosoma, derivato dall'apparato di Golgi e contenente una sostanza omogenea, osmiofila, ricca di glicoproteine e di enzimi idrolitici. La coda, lunga complessivamente 55-60 μm, è rappresentata da un lungo flagello contenente l'assonema, struttura assiale tipica delle ciglia vibratili, costituito da un fascio di microtubuli disposti secondo il classico assetto 9 + 2 (9 coppie di microtubuli periferici e 2 microtubuli centrali). Al collo, che rappresenta la porzione di impianto della coda sulla testa e che si connette con i centrioli, fa seguito la parte intermedia, nella quale l'assonema è rivestito da 9 fibre esterne e da una guaina mitocondriale. La parte principale è costituita, essenzialmente, dall'assonema circondato da una guaina fibrosa che scompare nella breve parte terminale.

I complessi meccanismi che regolano le varie fasi della spermatogenesi sono prevalentemente di natura endocrina. Le gonadotropine ipofisarie (FSH e LH: *Luteinizing Hormone*), la cui secrezione è indotta da specifici fattori liberatori ipotalamici Gn-RF (*Gonadotropin-Releasing Factor*), LH-RH (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*), agiscono sul t. determinando, da un lato (FSH), lo sviluppo delle cellule germinali, dall'altro (LH) la produzione di ormoni androgeni da parte delle cellule interstiziali. Tali ormoni, a loro volta, sono indispensabili per una corretta spermatogenesi e possono raggiungere in alta concentrazione le cellule germinali a opera dell'ABP prodotta dalle cellule di Sertoli sotto lo stimolo dell'FSH. La spermatogenesi nell'uomo perdura, seppure rallentata, fino all'età avanzata. Può essere alterata da fattori di varia natura (stress fisici e psichici, malattie infettive, carenze vitaminiche, aumento della temperatura, etc.). D'altra parte, le cellule germinali sono molto sensibili alle radiazioni ionizzanti e ai farmaci citostatici.

Nel connettivo interstiziale, situato nei lobuli testicolari fra le anse dei tubuli seminiferi, sono presenti, oltre alle comuni cellule connettivali, quali i fibrociti, i mastociti, i macrofagi, etc., particolari elementi a funzione endocrina, le *cellule interstiziali di Leydig*: il loro insieme costituisce la ghiandola interstiziale del t. Isolate o riunite in piccoli gruppi, le cellule interstiziali hanno forma sferoidale o poliedrica con un diametro di circa 20-25 μm: il nucleo, sovente eccentrico, contiene cromatina finemente dispersa e nucleolo bene evidente. Nel citoplasma sono presenti goccioline lipidiche, granuli di pigmento brunastro e strutture cristalline (*cristalli di Reinke*). Al microscopio elettronico, le cellule interstiziali mostrano le caratteristiche degli elementi steroidogenici (reticolo endoplasmico agranulare assai sviluppato, mitocondri con creste tubulari, gocce lipidiche). I cristalli di Reinke, a forma di bastoncino o di rombo, appaiono costituiti da fasci di microfilamenti strettamente addossati gli uni agli altri; il loro significato non è ancora certo. Sotto l'azione dell'LH (ICSH: *Interstitial Cell Stimulating Hormone*) le cellule di Leydig sintetizzano, partendo dal colesterolo, ormoni androgeni (testosterone), i quali, oltre a promuovere la spermatogenesi, svolgono numerose funzioni sia locali che generali (v. SESSUALI ORMONI; TESTOSTERONE).

I *tubuli retti*, che fanno seguito ai tubuli seminiferi in corrispondenza dell'apice dei lobuli testicolari, sono molto brevi (200-400 μm) e sono delimitati da epitelio cubico semplice privo di caratteristiche particolari. Essi sboccano nella *rete testis*, rappresentata da un insieme di lacune irregolari variamente anastomizzate, scavate nel tessuto fibroso del mediastino testicolare. Dalla *rete testis* originano 8-12 condottini efferenti che emergono dal margine posterosuperiore del t. per costituire la testa dell'e. Anche le cavità della *rete testis* sono delimitate da epitelio cubico semplice, pur essendo presenti isole di epitelio cilindrico. Si attribuisce all'epitelio della *rete testis* una funzione assorbente; sono stati anche osservati fenomeni di spermiofagia.

Vasi e nervi

Il t. è irrorato prevalentemente dall'arteria genitale, o testicolare, ramo dell'aorta addominale. L'arteria giunge all'ilo del t. dopo avere attraversato il canale inguinale, contenuta nel funicolo spermatico; penetrata nell'organo, si risolve in numerosi piccoli rami che si portano in profondità per distribuirsi a tutte le componenti testicolari. Al t. giungono anche sottili rami dell'arteria vescicolodeferenziale e dell'arteria spermatica esterna, i quali si anastomizzano fra loro e con i rami dell'arteria testicolare.

Le vene reflue emergono dall'ilo del t. e, dopo avere raccolto le vene dell'e., si portano in alto nel funicolo spermatico, anastomizzandosi fra loro per costituire il plesso pampiniforme. Penetrate nella cavità addominale, le vene di questo plesso convergono gradualmente per dare origine alla vena genitale o testicolare, che sbocca, a destra, nella vena cava inferiore e a sinistra nella vena renale.

I linfatici, originati da ricche reti localizzate prevalentemente nei setti e nella tonaca albuginea, emergono anch'essi dall'ilo e, seguendo il decorso dei vasi sanguigni, terminano in massima parte nei linfonodi para- e preaortici.

I nervi derivano dal plesso celiaco dell'ortosimpatico e giungono al t. seguendo i vasi e formando un ricco plesso testicolare, il quale riceve anche una componente parasimpatica dal plesso deferenziale.

Epididimo

Morfologia

L'e. è un organo allungato, applicato al margine posterosuperiore del t., insieme al quale è contenuto nella borsa scrotale. È quasi totalmente rivestito dal foglietto viscerale della tonaca vaginale propria che, in corrispondenza del margine mediale dell'organo, si riflette nel foglietto parietale. Per la sua posizione è stato paragonato al cimiero dell'elmo, e, per la sua forma, a una grossa virgola; presenta, infatti, un'estremità superiore ingrossata (*testa*), una parte intermedia cilindroide (*corpo*), e una estremità inferiore assottigliata (*coda*) (fig. 8). La testa corrisponde al polo superiore del t., al cui margine posteriore aderisce intimamente anche a opera dei condottini efferenti; talvolta mostra una piccola appendice peduncolata, *appendice dell'epididimo*, che rappresenta un resi-

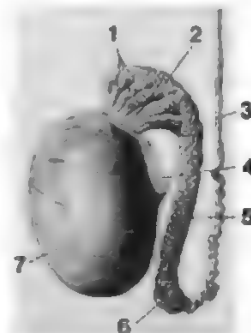
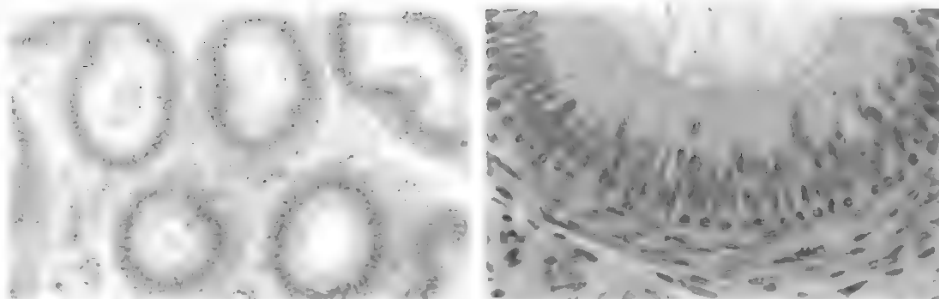



Fig. 8. Costituzione dell'e. dopo parziale dissociazione e asportazione della tonaca albuginea. 1) Coni vascolosi; 2) testa dell'e.; 3) canale deferente; 4) linea di riflessione del foglietto viscerale della tonaca viscerale; 5) corpo dell'e.; 6) coda dell'e.; 7) t. (*Da Balboni*).

Digitized by Google

Fig. 9. Sezione trasversale del condotto dell'e. umano a piccolo (*a sinistra*) e a forte (*a destra*) ingrandimento. Le cellule cilindriche (cellule a pennacchio) presentano all'apice un ciuffo di stereociglia. (*Osservazione G. Conti*).

duo del mesonefro. Il corpo è lievemente spostato verso la faccia laterale del t., dalla quale è separato da un recesso della tonaca vaginale, *seno dell'epididimo*. La coda si spinge fino al polo inferiore del t., in corrispondenza del quale si incurva indietro e in alto per continuare nel canale deferente.

Anteriormente, nel primo tratto del cordone spermatico, sopra la testa dell'e., è situato un gruppo di tubuli circonvoluti denominato *paradidimo*, che rappresenta verosimilmente il residuo di una parte di mesonefro.

Struttura

L'e. è rivestito da un sottile involucro connettivale, tonaca albuginea, profondamente alla quale si trovano i condottini efferenti e il condotto dell'e.

I *condottini efferenti* emergono in numero di 8-12 dall'ilo del t.; hanno un calibro di 0,2-0,3 mm ed una lunghezza di 10-12 cm. Dopo un breve tratto rettilineo si avvolgono su se stessi costituendo delle spirali sempre più ampie e strettamente addossate le une alle altre. Ne risultano delle formazioni coniche (*coni vascolosi* o *lobuli dell'epididimo*) poste l'una di seguito all'altra in direzione craniocaudale, l'insieme delle quali costituisce la testa dell'organo. Il condottino efferente più craniale, giunto alla base del proprio cono vascoloso, piega in basso e riceve mano a mano lo sbocco dei condottini sottostanti. Si costituisce in tal modo un unico dotto, condotto dell'e., che passa dalla testa al corpo e poi alla coda per continuarsi, infine, nel canale deferente.

Il *condotto dell'epididimo* non ha un calibro uniforme, essendo più stretto nella sua porzione centrale; è molto lungo, circa 6 m, per cui ha un andamento estremamente convoluto.

La parete dei condottini efferenti è costituita da un epitelio cilindrico semplice e da una lamina propria nella quale sono presenti esili fascetti di fibrocellule muscolari.

Nell'*epitelio* si distinguono cellule cigliate e non cigliate (fig. 9). Le prime sono fornite di tipiche ciglia vibratili, il cui battito assicura la progressione degli spermatozoi verso il condotto dell'e. Le cellule non cigliate, intercalate fra le precedenti, presentano microvilli apicali e contengono numerosi lisosomi e microvescicole nel citoplasma sopranucleare; alla base dei microvilli sono visibili strutture microcanalicolari. Per tali caratteristiche si attribuisce a questi elementi una funzione assorbente. È stato infatti calcolato che circa il 90% del fluido che proviene dal t. è riassorbito nei condottini efferenti. Peraltro, alcune cellule non cigliate presentano un aspetto ultrastrutturale (masserelle apicali peduncolate, particolare sviluppo dell'apparato di Golgi, etc.) tipico delle cellule secernenti.

L'epitelio dei condottini efferenti, quindi, rende possibile l'avanzamento degli spermatozoi e modifica l'ambiente endoluminale con un meccanismo prevalentemente assorbente e solo in parte secretorio.

Il condotto dell'e., rivestito all'esterno da una sottile tonaca avventizia di natura connettivale, presenta un lume abbastanza liscio e, in corrispondenza della coda dell'organo, appare ripieno di spermatozoi. La sua parete è formata dalle tonache mucosa e muscolare.

La tonaca muscolare, costituita da fibrocellule muscolari ad andamento circolare, aumenta di spessore progressivamente in direzione craniocaudale, anche a causa della comparsa di fascetti di fibrocellule longitudinali. Essa conferisce al condotto dell'e. una motilità di tipo peristaltico che assicura la progressione degli spermatozoi verso la parte distale del condotto, ove vengono immagazzinati.

L'epitelio, che riveste la tonaca mucosa, è costituito da cellule basali, irregolarmente rotondeggianti e prive di caratteristiche particolari, e da cellule cilindriche superficiali. Queste ultime sono assai alte e mostrano un notevole sviluppo degli organuli, specialmente dell'apparato di Golgi e del reticolo endoplasmico agranulare. Nel nucleo sono presenti con una certa frequenza caratteristici inclusi granulari o filamentosi di significato incerto. La superficie apicale delle cellule cilindriche è coperta da un ciuffo di stereociglia (*cellule a pennacchio*) (fig. 10), che rappresentano microvilli parzialmente modificati: le stereociglia, la cui lunghezza diminuisce progressivamente dalla porzione iniziale del condotto a quella terminale, contengono microfilamenti assiali, ma non sono dotate di movimento. Fra la base delle stereociglia sono presenti microcanalicoli e microvescicole, espressione di una capacità assorbente posseduta da queste cellule.

Alcuni elementi presentano, fra le stereociglia, una masserella globosa peduncolata, che documenta l'esistenza di un'attività secretoria di tipo vescicolare. Specialmente in corrispondenza della coda, sono rilevabili cellule epiteliali contenenti frammenti di spermatozoi (spermiofagia).

L'epitelio del condotto dell'e., le cui caratteristiche morfofunzionali sono androgenodipendenti, riveste un ruolo fondamentale per la maturazione degli spermatozoi. Esso, infatti, è capace di sintetizzare e di riversare nel lume numerose sostanze (glicerilfosforilcolina, carnetina, glicoproteine, ormoni steroidei) le quali attivano e coordinano la motilità degli spermatozoi e ne modificano le caratteristiche fisicochimiche della membrana preparandoli alla fecondazione.

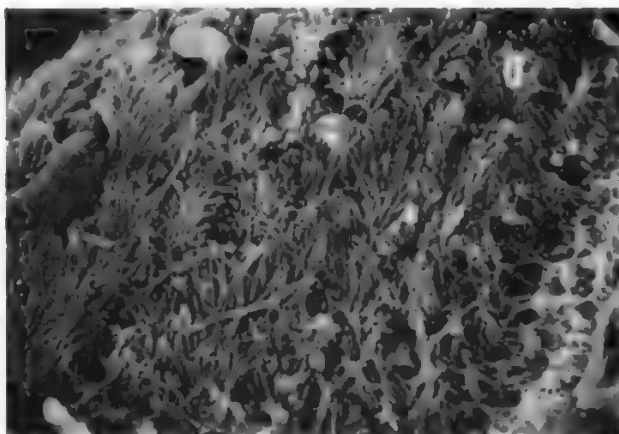



Fig. 10. Superficie luminale dell'epitelio del condotto dell'e. umano al microscopio elettronico a scansione. Sono ben visibili le lunghe stereociglia.

Digitized by Google

Vasi e nervi

L'e. è vascolarizzato da ramuscoli dell'arteria testicolare e dell'arteria vescicolodeferenziale, che origina dall'arteria iliaca interna. Le vene e i linfatici seguono quelli testicolari, scaricandosi le prime nel plesso pampiniforme e raggiungendo i secondi i linfonodi pre- e paraaortici. I nervi sono forniti dal plesso testicolare.

Bibliografia

Baccetti B., *Lo spermatozoo umano*, in Conti C., Isidori A., *Trattato di andrologia*, 1984, Piccin, Padova.
Balboni G. C. *et al.*, *Anatomia umana*, II, 1982, 2 ed., Ermes, Milano.
Bustos-Obregon E., Holstein A. F., *Cell Tissue Res.*, 1976, **175**, 1.
Fazzari I., *La vascolarizzazione del testicolo*, 1933, Boccone del povero, Palermo.
Holstein A. F., *Morphologische Studien am Nebehoden des Menschen*, in Bargmann W., Doerr W. W., *Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie*, 1969, Thieme, Stuttgart.
Holstein A. F., Orlandini G. E., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1984, **89**, 207.
Holstein A. F., Orlandini G. E., Möller R., *Cell Tissue Res.*, 1979, **200**, 15.
Holstein A. F., Roosen-Runge E. C., *Atlas of Human Spermatogenesis*, 1981, Grosse, Berlin.
Orlandini G. E., Pacini P., Holstein A. F., *Folia Morphol.*, 1980, **28**, 224.
Schulze C., *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.*, 1984, **88**, 1.
Schulze W., Rehder U., *Cell Tissue Res.*, 1984, **237**, 395.
Schulze W. *et al.*, *Cell Tissue Res.*, 1986, **244**, 1.

GIOVANNI E. ORLANDINI

FISIOLOGIA E NOTE DI FISIOPATOLOGIA

SOMMARIO

Funzioni del testicolo

Il t. umano ha una duplice funzione fisiologica: una *endocrina* caratterizzata dalla sintesi e secrezione di ormoni androgeni, l'altra *esocrina* ossia la produzione di spermatozoi, o spermatogenesi. La prima funzione è assicurata dal *sistema leydigiano*, che è costituito da gruppi di cellule interstiziali o di Leydig distribuite in isole o cordoni nell'interstizio testicolare; la seconda è svolta dal *sistema tubulare*, formato dai cosiddetti tubuli seminiferi. In realtà, anche se si svolgono in due compartimenti anatomicamente ben distinti, queste due funzioni sono tra loro strettamente integrate.

Esiste inoltre un terzo distretto morfofunzionale, rappresentato dal *tessuto intertubulo-leydigiano*, ossia il tessuto disposto tra le isole del sistema leydigiano e i tubuli seminiferi. Questo distretto sembra fondamentale per gli scambi nutritivi tra elementi intratubulari e interstizio.

Il sistema leydigiano è responsabile, quindi, della sintesi di ormoni androgeni, tra cui il più importante è senza dubbio il testosterone (v. SESSUALI ORMONI; TESTOSTERONE). Questo ormone, oltre a favorire la formazione stessa di spermatozoi e a regolare il *feedback* ipofisario, garantisce lo sviluppo e il trofismo delle ghiandole accessorie del tratto genitale maschile e dei caratteri sessuali secondari, e inoltre contribuisce al mantenimento degli stimoli psicoumorali necessari per lo svolgersi della funzione riproduttiva maschile (*vis* e *libido*).

Il sistema tubulare è rappresentato, invece, dai *tubuli seminiferi*, situati nei lobuli del t.; essi hanno un diametro compreso tra 180 e 250 µm. I tubuli seminiferi contengono, a ridosso della propria parete, le cellule di Sertoli e, in disposizione centripeta, gli elementi della linea germinale.

Il processo spermatogenetico, o spermatogenesi, rappresenta l'evoluzione maturativa delle cellule germinali e può essere suddiviso nelle seguenti fasi:

a) *Fase mitotica*: comprende la divisione degli spermatogoni fino alla formazione degli spermatociti primari. Nel t. umano, in base alle caratteristiche di colorazione della cromatina, si distinguono: spermatogoni A di tipo scuro, spermatogoni A di tipo pallido, spermatogoni B.

Il mantenimento della riserva di spermatogoni è assicurato dalla presenza, nell'ambito degli spermatogoni A, di cellule staminali, le quali, dividendosi, danno luogo in parte ad altre cellule staminali e in parte a cellule destinate a differenziarsi (A1, A2, etc.) fino allo spermatogonio di tipo B, da cui, sempre per divisione mitotica, si originano gli spermatociti primari.

b) *Fase meiotica*: consta di una doppia divisione cellulare con un solo raddoppiamento del numero dei cromosomi; le cellule figlie avranno quindi un corredo cromosomico ridotto a metà, o aploide. Durante la prima divisione (mitosi riduzionale), da uno spermatocito primario (che ha un corredo cromosomico diploide) si formano due spermatociti secondari (con assetto aploide) di cui uno 23Y e l'altro 23X. Durante la seconda divisione, da ciascun spermatocito secondario si formano due spermatidi.

c) *Terza fase*: è costituita dalla *spermioistogenesi*, processo mediante il quale ciascun spermatide, senza ulteriori divisioni cellulari, si trasforma in spermatozoo.

La durata della spermatogenesi, ossia il tempo necessario a una cellula staminale per differenziarsi in spermatozoo, è, nell'uomo, di 64 giorni. Per più ampi particolari, v. sopra, *spermatogenesi* (col. 2093), e soprattutto la voce GAMETOGENESI (VI, 2103).

Secondo le più recenti acquisizioni, le cellule del Sertoli sembrano mediare l'azione dell'FSH e del testosterone sulla spermatogenesi; esse, infatti, presentano recettori sia per l'FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*) che per l'LH (*Luteinizing Hormone*; nell'uomo indicato più propriamente con la sigla ICSH: *Interstitial-Cell Stimulating Hormone*).

Le cellule di Sertoli formano la cosiddetta *barriera ematotesticolare*: esse, infatti, sono unite da «giunzioni» che delimitano un compartimento «basale» (dove avvengono le mitosi spermatogoniali) e un compartimento «iuxtaluminale» dove hanno luogo le divisioni meiotiche e la spermioistogenesi. Questo secondo compartimento è posto al di là della barriera ematotesticolare ed è quindi «segregato».

Le cellule di Sertoli secernono, inoltre, numerose proteine; tra quelle caratterizzate ricordiamo:

l'ABP (*Androgen Binding Protein*), simile alla TeBP (*Testosteron Binding Protein*) la cui funzione sembrerebbe quella di trasportare gli androgeni per via canalicolare fino all'e., dove viene poi riassorbita;

l'attivatore del plasminogeno, una proteasi che sembra modulare il passaggio degli spermatociti in ambito luminale (ossia permette loro di superare la barriera ematotesticolare);

la transferrina, importante per la sintesi di enzimi respiratori da parte delle cellule germinali.

Le cellule di Sertoli sembrerebbero inoltre secernere altri due importanti «fattori proteici»:

a) il MIH (*Müllerian Inhibiting Hormone*) che contribuisce alla differenziazione dell'apparato riproduttivo in senso maschile durante la vita embrionaria (v. sotto);

b) l'inibina, ossia un fattore capace di inibire specificamente la produzione di FSH.

In realtà altri «fattori» inibenti la produzione di FSH

ed by Google

sono stati evidenziati sia negli spermatidi che negli spermatozoi.

Le cellule di Sertoli hanno inoltre una funzione «trofica» nei confronti delle cellule germinali, fornendo piruvato e lattato alle cellule germinali prive degli enzimi della glicolisi. Tra l'attività leydigiana e l'attività sertoliana sembra esistere un sistema di controllo reciproco a livello testicolare. Infatti, se da un lato il testosterone modula l'attività sertoliana, dall'altro sembra che vi sia, oltre agli estrogeni, un fattore GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*)-simile in grado di stimolare la produzione androgenica leydigiana.

Le due funzioni testicolari sono comunque sotto il controllo delle gonadotropine ipofisarie. Esse sono l'LH (o ICSH) e l'FSH; sono contenute nelle cellule gonadotrope ipofisarie in forma di deposito e vengono secrete sotto stimolo ipotalamico (v. GONADOTROPI ORMONI; IPOFISI; IPOTALAMO; SESSUALI ORMONI; TESTOSTERONE).

L'LH controlla la steroidogenesi mediante lo stimolo di enzimi coinvolti nelle reazioni di ormonosintesi. Quando viene usato uno stimolo «farmacologico» si ha una ridotta capacità delle cellule di Leydig di rispondere a successive stimolazioni per un certo periodo di tempo. Questo fenomeno, definito «effetto desensibilizzante», costituisce, probabilmente, un meccanismo di difesa cellulare contro eccessive stimolazioni. Questo aspetto dipende dal fatto che l'ipofisi funziona da «centro di smistamento» di informazioni ipotalamiche al sistema endocrino periferico, per cui essa deve rispondere in maniera più pronta ed elastica di quanto non sia richiesto agli ormoni circolanti.

Da tempo è nota la fluttuazione nelle concentrazioni ematiche di LH (ritmometria dell'LH), forse in dipendenza dello stimolo ritmico del GnRH (in media si ha un picco ogni 2 h) (v. sotto). In realtà esiste una fluttuazione anche nella secrezione di testosterone. La pulsatilità è molto meno evidente per l'FSH.

Si tratta di aspetti di cui bisogna tener conto quando si vogliano utilizzare i dosaggi di gonadotropine plasmatiche per uso diagnostico. Gli ormoni ipofisari sono sprovvisti di un'azione tessutale specifica, in quanto i loro «recettori» specifici sono situati sulle cellule bersaglio delle varie strutture endocrine periferiche. La quantità dei recettori è regolata in parte dallo stesso LH, ma anche dall'FSH, dalla prolattina (PRL) e dal cortisolo.

La secrezione di LH è controllata, a sua volta, dal livello degli androgeni con un meccanismo di *feedback* negativo. Cioè, se aumenta il tasso di testosterone e/o estrogeni, diminuisce il tasso di LH; viceversa, se diminuisce il tasso di testosterone e/o estrogeni, vi è un innalzamento dell'LH.

L'azione inibitoria sull'LH è esercitata, con meccanismo diverso, dagli androgeni (che riducono la frequenza dei picchi di LH) e dagli estrogeni (dopo aromatizzazione del testosterone a livello ipotalamico) che ne riducono l'ampiezza. L'azione inibitoria nei confronti dell'FSH è invece argomento tuttora controverso. Sembra quindi che nell'inibizione dell'FSH abbia un ruolo importante un fattore proteico di origine testicolare, detto *inibina* (nei confronti della quale sono in corso numerosi studi, dal momento che potrebbe rappresentare nel futuro un possibile contraccettivo maschile); (v. anche: INIBINA).

Altri fattori inibenti la secrezione di FSH sono gli estrogeni, prodotti dalla conversione del testosterone nelle cellule di Sertoli, e un composto non steroideo di origine testicolare (1,4difenilbutano-2,3diolo; DPB). La secrezione endocrina dell'ipofisi è controllata, oltre che da segnali di *feedback* degli steroidi circolanti, anche dai neurormoni ipotalamici del livello superiore. L'ormone ipotalamico del controllo ipofisario è un polipeptide (10 aminoacidi) a struttura nota detto LH-RH (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*).

Il Gn-RH induce la produzione e la dismissione da parte dell'ipofisi sia di LH che di FSH (anche se con minore intensità), con successiva azione sulle gonadi. Vi è, in realtà, la possibile esistenza di un altro fattore ipotalamico specificamente deputato al controllo della secrezione di FSH (FSH-RF). L'attività del sistema ipotalamo-ipofisi-gonadi è regolata, nel suo complesso, da meccanismi bioritmici non ancora del tutto chiari e da influenze sopraipotalamiche legate all'attività del S.N.C.

È stato inoltre dimostrato che sia lo stress fisico che lo stress riproduttivo sono in grado, mediante stimoli emozionali specifici, di modificare la secrezione ormonale dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo.

Nello stress acuto, vi è infatti, nell'uomo, una transitoria caduta della testosteronemia, mentre durante lo stress riproduttivo (eccitamento sessuale) si è osservato, sempre nel maschio, un aumento del testosterone circolante (anche se non si è rilevato un parallelo incremento di gonadotropine).

La regolazione neurormonale dipende, oltre che dai fattori sopraipotalamici prima menzionati e dal tasso di steroidi circolanti (*feedback* lungo) anche dalla concentrazione plasmatica delle gonadotropine ipofisarie (*feedback* corto) e addirittura da quella degli stessi neurormoni (*feedback* ultracorto).

Funzioni dell'epididimo

Una volta completato il processo spermatogenetico e spermioistogenetico, gli spermatozoi dal lume dei tubuli seminiferi, attraverso i tubuli retti e intercalari, giungono nella *rete testis*.

Da quest'ultima si originano quindi 10-12 canali (canalicoli efferenti), i quali divengono progressivamente tortuosi e circonvoluti (coni vasculosi) e confluiscono finalmente nel canale dell'e. (v. sopra: *anatomia*).

Descriviamo ora le principali funzioni epididimarie.

Funzione di secrezione androgenodipendente di sostanze specifiche. – Essa viene svolta attraverso un duplice meccanismo:

a) formazione di vacuoli e successiva dispersione del materiale citoplasmatico nel lume duttale;

b) trasformazione del citoplasma apicale in un materiale amorfo (una modalità analoga a quella delle cellule secernenti muco).

Le cellule epiteliali principali dell'e. hanno sicuramente un ruolo di sintesi di numerose sostanze che poi sono secrete nel lume epididimario. Tra le varie sostanze sono da segnalare:

la glicerilfosforilcolina (GPC): essa avrebbe un effetto stabilizzante sulla membrana dello spermatozoo e sembra contribuire al mantenimento della pressione osmotica nel lume canalicolare; nell'uomo il corpo dell'e. è particolarmente ricco di tale sostanza;

la carnitina: essa è presente nell'e. di numerose specie animali, compreso l'uomo.

Gli spermatozoi testicolari contengono una scarsa quantità di carnitina, ma ne accumulano una notevole quantità durante il transito epididimario (soprattutto nella coda dell'e.): il tutto fa pensare a una connessione con il processo di maturazione. Infatti il sistema C-AC-CAT carnitina-acetilcarnitina-carnitina-acetiltransferasi svolge un'azione fondamentale nel metabolismo degli acidi grassi (la cui ossidoriduzione sembra essenziale nel metabolismo energetico degli spermatozoi epididimari).

L'e. è inoltre ricco di numerosi enzimi per la sintesi e il metabolismo dei carboidrati.

Nel fluido epididimario sono inoltre filtrate dal sangue numerose proteine, per cui non sembra esistere, a livello epididimario, una barriera come quella ematotesticolare.

Funzione di deposito di spermatozoi e processo di maturazione nemaspermica. – Il transito epididimario da parte degli spermatozoi ha una durata variabile (nell'uomo 5-12 giorni) ed è influenzato dalla testosteronemia e, almeno nell'uomo, dalla frequenza delle eiaculazioni.

Gli spermatozoi non progrediscono nell'e. per un meccanismo di semplice pressione (infatti la legatura dei canali efferenti del t., che impedisce l'arrivo di nuovi spermatozoi, non modifica assolutamente la progressione di quelli che sono già nel condotto): quest'ultima sembra in realtà dovuta a contrazioni spontanee a «ritmo lento»,

che sono frequenti nelle regioni prossimali dell'e. fino a essere quasi assenti a livello della coda, dove gli spermatozoi si accumulano come in un serbatoio di riserva.

Al momento dell'eiaculazione, gli spermatozoi vengono spinti nelle vie genitali periferiche mediante una stimolazione adrenergica da parte dei nervi ipogastrici, che provoca delle contrazioni della coda epididimaria e del deferente. Tutto ciò è reso possibile dalla diversità di innervazione della testa e del corpo dell'e. rispetto alla coda.

Nel corso del passaggio intraepididimario, lo spermatozoo va incontro a una serie di modificazioni strutturali e biochimicometaboliche rappresentate dal processo di 1ª maturazione; esse possono essere schematizzate in:

a) scivolamento della goccia protoplasmatica (che deriva dall'apparato di Golgi ed è situata nello spermatozoo immaturo all'estremità prossimale del pezzo mediano) verso la parte distale fino al suo completo distacco dallo spermatozoo: questo processo è probabilmente dovuto all'azione di alcuni enzimi litici;

b) stabilizzazione della cromatina e delle proteine nucleari;

c) modificazioni morfologiche e biochimiche dell'acrosoma e della plasmamembrana;

d) effetto di stabilizzazione della plasmamembrana per mezzo della negativizzazione della carica elettrica di superficie.

Strettamente correlata al processo di maturazione è l'acquisizione, da parte dello spermatozoo, di un'importantissima proprietà, rappresentata dalla motilità. Lo spermatozoo, infatti, a livello testicolare, è del tutto privo di motilità, ma già a livello del capo epididimario cominciano a esserci movimenti circolari; la motilità diventa invece tipica a livello della coda epididimaria.

Tra i fattori più importanti che contribuiscono allo sviluppo della motilità, vi sono: l'aumento dell'osmolarità e la diminuzione del pH, la stabilizzazione e rigidità di numerose strutture dello spermatozoo (flagello, guaina mitocondriale del pezzo mediano, membrane esterne dei mitocondri, fibre dense accessorie dell'assonema) mediante la formazione di ponti disolfuro, l'aumento intraspermatico di ioni calcio e di AMPc. Infine nel plasma seminale bovino è stata evidenziata una proteina stimolante la motilità nemaspermica, apparentemente secreta dalle cellule epiteliali dell'epididimo. Si tratta di una glicoproteina termostabile completamente inattivata dalla tripsina e parzialmente inattivata da alcuni enzimi glicolitici. Essa si lega agli spermatozoi durante il passaggio nell'e. e sembra impedire le frequenti inversioni di direzione che caratterizzano la motilità dello spermatozoo immaturo.

Con il processo di 1ª maturazione (epididimaria), lo spermatozoo acquisisce dunque la potenzialità fecondante.

La capacità fecondante definitiva verrà acquisita durante il passaggio nel tratto genitale femminile, dove lo spermatozoo subisce ulteriori modificazioni, risultato di processi intrinseci, ma anche di interazioni con le secrezioni del tratto genitale femminile che costituiscono il fenomeno della capacitazione (2ª e 3ª maturazione). Tale processo può essere riprodotto sperimentalmente *in vitro* mediante ripetuti lavaggi e risospensione degli spermatozoi in opportuni *media* sostitutivi del plasma seminale (quali, soluzione di Earle, di Tyrode, di B.W.W., di Ham, etc.) con albumina e successiva incubazione in termostato a CO_2 1% per almeno 3-4 h a 36 °C.

Tali metodiche si sono rivelate fondamentali per lo sviluppo delle tecniche di *fertilizzazione in vitro* con successivo *Embrio Transfer* (FIV-ET) o della più recente *Gametes Intra Fallopian Transfer* (GIFT).

Fenomeni di riassorbimento di sostanze dal lume canalicolare all'interstizio (metabolizzazione di composti macromolecolari o di spermatozoi in degenerazione). – La durata del periodo in cui gli spermatozoi sono «in deposito» a livello epididimario non è conosciuta.

Esiste una discordanza tra produzione spermatica giornaliera e spermatozoi eiaculati. In via di massima, con una media di 3 eiaculazioni a settimana, viene eiaculato circa il 50% degli spermatozoi prodotti.

Gli spermatozoi non eiaculati possono essere eliminati: *a*) nelle urine (nell'uomo non più del 2% quando vi è una normale attività sessuale); *b*) mediante un meccanismo fagocitario: sembra particolarmente importante nell'uomo anziano; aumenta dopo la vasectomia e sembra essere più frequente a livello della *rete testis* e dei canali efferenti che nell'e.; *c*) mediante degradazione nel canale deferente.

Il testicolo nel feto e nel soggetto prepubere

La definizione del sesso cromosomico si ha al momento della fecondazione. Il successivo sviluppo embriologico, a seconda del cromosoma dello spermatozoo che ha fecondato, porterà alla formazione di gonadi di tipo femminile in feti con cariotipo XX (sesso gonadico femminile) e di gonadi di tipo maschile in feti con cariotipo XY (sesso gonadico maschile).

La differenziazione in senso maschile della gonade sembra essere determinata dall'azione dell'antigene H-Y, un antigene di istocompatibilità (p. m. 18.000) il cui gene regolatore si trova appunto a livello del cromosoma Y: esso sarebbe in grado di attivare i geni strutturali per l'H-Y siti in altri cromosomi (v. SESSO E SESSUALITÀ).

La gonade maschile in pratica deve differenziarsi precocemente perché l'embrione, indipendentemente dal sesso, si accresce in un ambiente dominato dagli ormoni femminili materni; pertanto il piano di sviluppo dell'embrione è di tipo femminile e lo sviluppo extragonadico maschile è possibile solo in presenza di un'induzione ormonale a opera del t. embrionale.

Gli abbozzi primordiali delle gonadi sono le creste genitali, un paio di rilievi longitudinali situati nella parete posteriore della cavità celomatica medialmente al mesonefro; esse derivano dalla proliferazione dell'epitelio celomatico e dalla condensazione del mesenchima sottostante.

Le cellule germinali primordiali (gonociti) sono originariamente localizzate nella parete posteriore del sacco vitellino in prossimità dell'allantoide (embrione umano alla III settimana di sviluppo). Successivamente esse migrano, lungo il mesentere dorsale dell'intestino posteriore, verso le creste genitali dove entrano alla VI settimana di sviluppo.

In questo stadio la gonade appare identica nei due sessi (gonade indifferente); le cellule dell'epitelio celomatico, proliferando, formano dei cordoni cellulari (cordoni primitivi), che, rimanendo connessi all'epitelio superficiale, vanno a circondare i gonociti posti nel mesenchima.

La differenziazione testicolare inizia nella VI settimana di vita embrionaria con la formazione dei cosiddetti cordoni spermatici e subito dopo continua con la comparsa delle cellule interstiziali di Leydig responsabili della secrezione di testosterone.

Appena la gonade si differenzia in t., le cellule di Sertoli cominciano a secernere un fattore antimülleriano (una glicoproteina dal p. m. di 200.000-300.000, detta *Müllerian Inhibiting Substance*: MIS) che inibisce la differenziazione dei dotti di Müller nelle vie genitali femminili. Le cellule di Leydig secernono, invece, testosterone, che consente ai dotti di Wolff di differenziarsi nelle vie genitali maschili e di assumere quindi uno sviluppo fenotipico maschile (processo di virilizzazione).

La differenziazione dei genitali interni ed esterni si completa nel I trimestre di gestazione.

Il t. rimane un organo intraddominale per quasi tutta la vita intrauterina: la sua discesa si compie in 2 fasi successive: nella prima (III-VI mese di gestazione) esso, dalla regione lombare, si porta all'anello inguinale interno; nella seconda, il t. attraversa il canale inguinale e raggiunge la sua sede fisiologica, andando a fissarsi al fondo dello scroto. Sembra che in questa discesa abbia una certa funzione la MIS.

In circa lo 0,5% dei bambini che hanno superato il 1° anno di età, uno o entrambi i t. si trovano al di fuori dello scroto; in tal caso di parla di criptorchidismo (v.). La mancata discesa del t. nello scroto può essere imputabile a fattori anatomici e a fattori endocrini, come la deficiente stimolazione del t. da parte delle gonadotropine materne e fetali o una sua incapacità di rispondere a tale stimolo.

Durante la vita fetale e nel 1° decennio della vita extrauterina, i gonociti rimangono in una fase di quiescenza; solo al momento della pubertà, in coincidenza dell'aumentata secrezione di testosterone, cominciano a trasformarsi in spermatogoni.

Nei primi anni di vita, l'aumento di volume del t. avviene assai lentamente. Dopo il 6° anno di vita, comincia ad aumentare il diametro tubulare e il numero delle mitosi a carico degli spermatogoni.

Per l'instaurarsi di una necrosi a carico delle cellule centrali dei cordoni, si assiste a una progressiva trasformazione dei cordoni testicolari in tubuli. Ma il cambiamento vero e proprio si ha al momento della pubertà (v.), che può essere definita come «quel complesso di modificazioni di natura psico-endocrino-somatica che portano, nell'individuo di ambo i sessi, alla comparsa dei caratteri sessuali secondari, al completamento della crescita scheletrica e, in definitiva, all'acquisizione della capacità riproduttiva».

Rapporti con le altre ghiandole endocrine

Abbiamo visto come la regolazione dell'attività steroidogenetica e spermatogenetica del t. sia sotto il controllo delle gonadotropine ipofisarie e dei centri ipotalamici e diencefalici superiori.

Ma la funzione testicolare complessiva è regolata anche dalle altre tropine ipofisarie e dalle altre ghiandole endocrine.

La prolattina e l'ormone somatotropo svolgono un'azione favorente sui recettori testicolari per l'LH. Non ancora chiari sono, peraltro, i meccanismi patogenetici dell'iperprolattinemia nel determinismo di alcune forme di oligozoospermia e impotenza.

Gli ormoni della neuroipofisi (ossitocina e vasopressina) hanno un effetto antigonadotropo correlato con l'effetto vasopressore e antidiuretico, mediante inibizione degli enzimi 17α-idrossilasi e 17-20-desmolasi.

Le ghiandole surrenaliche concorrono con i propri ormoni ad attività androgenica al trofismo delle vie seminali (infatti, nell'età adulta, alla castrazione non segue l'involuzione degli organi sessuali accessori). Il cortisolo ha invece un'azione inibitoria sull'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo, provocando una riduzione della produzione di gonadotropine e di testosterone (mediante inibizione dell'enzima 17β-idrossilasi). Una riduzione dell'insulinemia provoca una diminuzione dei recettori per l'LH e quindi della steroidogenesi in senso lato. È da considerare, infine, l'influenza positiva degli ormoni tiroidei sulla funzione gonadica, prevalentemente sulla spermatogenesi e nel processo di maturazione nemaspermica a livello epididimario, mediante un incremento dei processi di ossidoriduzione.

Cenni sugli ipogonadismi e ipergonadismi

Gli ipergonadismi e gli ipogonadismi sono degli stati morbosi in cui si ha, rispettivamente, un'iperfunzione o un'ipofunzione gonadica.

Mentre nella donna le due funzioni gonadiche (ormonosintetica e riproduttiva) sono intimamente connesse, nell'uomo esiste, in condizioni patologiche, la possibilità di una dissociazione, almeno parziale, tra le attività riproduttiva e ormonosintetica.

Sempre per quanto riguarda la terminologia, bisogna fare una netta distinzione tra *iper-* e *ipogonadismo* e:

iper- e *ipogenitalismo*, che sono relativi al solo sviluppo genitale: nell'iperincrezione di steroidi sessuali dal corticosurrene si può, ad es., avere ipergenitalismo e ipogonadismo;

iper- e *iposessualismo*, che riguardano solo il comportamento sessuale, e alla cui base, oltre a fattori neurormonali e organici, sono da prendere in considerazione fattori psicologici (sfera della psicosessualità).

Ipogonadismi

Gli ipogonadismi possono essere suddivisi in:

a) primitivi e secondari (a seconda che siano a partenza gonadica o extragonadica);

b) prepuberali e postpuberali;

c) parziali e totali (a seconda della compromissione di una sola o di entrambe le funzioni testicolari).

In realtà questa suddivisione appare oggi del tutto insoddisfacente, dal momento che «storicamente» l'ipogonadismo è stato sempre inteso soprattutto come deficit dell'attività endocrina del t. ossia della produzione di ormoni (cui è sempre associato un deficit dell'attività riproduttiva), mentre si tende a riservare il termine di *infertilità* ai casi precedenti e a tutte quelle altre situazioni, della più svariata natura, in cui si ha, come prodotto ultimo, una dispermia più o meno grave.

Proprio alla luce di queste considerazioni, può essere utilizzata la seguente classificazione:

a) ipogonadismo prepuberale;

b) ipogonadismo postpuberale;

c) infertilità con normale funzione endocrina testicolare.

1. Ipogonadismo prepuberale. – Esso può essere suddiviso in primitivo e secondario.

Il quadro clinico è caratterizzato essenzialmente dai segni di femminilizzazione somatica o «abito eunucoide» (bisogna a tal riguardo distinguere il significato di *eunuco*, ossia soggetto privo di t., da *eunucoide*, ossia soggetto con t. presenti, ma privi di funzione): *a*) ipogenitalismo; *b*) segmento inferiore del corpo (pube-suolo) notevolmente maggiore del segmento superiore (vertice-pube); *c*) disposizione del grasso cutaneo con prevalente accumulo nel cingolo pelvico; *d*) pelle liscia e sottile; *e*) disposizione pilifera di tipo femminile (in particolare disposizione a triangolo rovesciato della peluria pubica e scarso o assente sviluppo della barba; *f*) a volte ginecomastia ossia ipertrofia dei corpi mammari.

Nelle *forme primitive* (congenite o acquisite) si ha, in genere, una statura superiore alla norma (per la mancata saldatura delle cartilagini di accrescimento) e reperti ormonali caratterizzati da ipotestosteronemia e aumento delle gonadotropine. Solitamente è compromessa del tutto anche l'attività riproduttiva (anche se, in realtà, sono descritti casi di «eunuchi fertili»), come pure assente o ridotta è l'attività sessuale. Alcune peculiarità cliniche sono presenti nelle varie forme primitive congenite.

Nelle *forme secondarie*, invece, il quadro ormonale è caratterizzato da ipotestosteronemia e ipogonadotropinemia. Il quadro clinico è invece strettamente correlato con la causa primaria dell'ipogonadismo.

Tutte queste forme vengono chiamate «prepuberali», nel senso che il deficit si ha dal periodo prepuberale; ma l'estrinsecazione clinica si ha, in realtà, dopo l'età in cui si ha normalmente la pubertà, e quindi almeno dopo i 15 anni.

2. Ipogonadismo postpuberale. – È un quadro clinico in genere più sfumato e consiste in una progressiva involuzione dei caratteri sessuali maschili. Ma soprattutto non vi è il notevole accrescimento in altezza, dal momento che in questo caso le cartilagini di accrescimento si sono normalmente saldate nel periodo puberale.

Le cause sono le stesse degli ipogonadismi prepuberali, a eccezione, naturalmente, delle forme congenite.

3. *Infertilità.* – Si tratta di una serie di quadri patologici in cui, in ultima analisi, vi è compromissione delle strutture tubulari, e quindi dispermia, con riduzione della potenzialità fecondante, ma con funzione leydigiana conservata. Anche in questo caso si hanno forme congenite e forme acquisite.

a) *Forme congenite*: tipico esempio è l'aplasia germinale, o *sindrome a sole cellule del Sertoli*, con fenotipo e genotipo normali, ma con assenza di epitelio germinativo nei tubuli seminiferi, che contengono, appunto, soltanto le cellule del Sertoli.

Quadri particolari sono da considerare gli arresti maturativi e il criptorchidismo mono- o bilaterale non trattati.

b) *Forme acquisite*: da cause flogistiche, infettive, endocrine, vascolari (varicocele mono- o bilaterale), metaboliche (diabete mellito), immunologiche, tossiche, farmacologiche, etc.

Si ricorda che la capacità fecondante presuppone: *a*) una normale spermatogenesi; *b*) normalità anatomicofunzionale delle vie escretrici; *c*) capacità di deporre il seme in vagina.

Vi possono quindi essere dei casi di infertilità, con una perfetta normalità delle gonadi, sia per l'aspetto endocrino che per quello spermatogenetico (v. STERILITÀ; IMPOTENZA).

Rientrano in questo capitolo le infertilità escretorie (da ostruzioni) e l'impotenza non endocrina (v. STERILITÀ).

Ipergonadismi

1. *Ipergonadismi prepuberali.* – La *forma primaria* è costituita: *a*) dal quadro della pubertà precoce vera idiopatica, in cui si ha, generalmente, un progressivo, uniforme, lento e bilaterale ingrandimento dei t.; *b*) leydigioma funzionante del t. (incremento di volume monolaterale, mentre l'altro t. rimane ridotto).

Al contrario dell'ipogonadismo, in questo caso l'estrinsecazione clinica del quadro si ha proprio in età prepuberale, con la comparsa progressiva di segni tipici della pubertà. In genere vi è bassa statura per la precoce saldatura delle cartilagini di accrescimento.

La *forma secondaria* è dovuta, in prima istanza, a ipersecrezione gonadotropinica. Da un punto di vista patogenetico potrebbe essere dovuta a precoce «innesco» della secrezione gonadotropinica da parte del sistema ipotalamo-ipofisario. Inoltre questo quadro può essere secondario a:

a) lesioni ipotalamiche (di tipo neoplastico o infiammatorio);

b) neoplasie della pineale (con ipergenitalismo dovuto a ipersecrezione gonadotropinica) a etiopatogenesi sconosciuta; forse da mancata produzione, in questi tumori, di melatonina e altri secreti che, normalmente, sembrano avere un'azione inibente sulla produzione di gonadotropine;

c) sindrome di Albright (che colpisce però soprattutto le bambine), con complesse lesioni malformative scheletriche associate a precocità puberale, probabilmente dipendenti da un'esaltata sensibilità delle strutture bersaglio all'azione degli steroidi sessuali;

d) iperproduzione di gonadotropina paraneoplastica, in cui vi sono valori eccezionalmente alti di gonadotropine.

2. *Ipergonadismi postpuberali.* – L'unica condizione morbosa responsabile di ipergonadismo nel maschio adulto è il *leydigioma funzionante del t.*, il cui substrato anatomico è, in genere, una neoplasia testicolare monolaterale di piccole dimensioni. Vi è una notevole produzione di testosterone ed estrogeni (con oligozoospermia e ginecomastia).

Non sono rilevabili clinicamente ipergonadismi secondari postpuberali. Per la verità vi possono invece essere dei problemi per l'attività spermatogenetica se l'iperincrezione di testosterone blocca la secrezione gonadotropinica.

Per quanto concerne una più ampia descrizione degli ipergonadismi e degli ipogonadismi, si rinvia alle voci EUNUCOIDISMO (VI, 439); KLINEFELTER, SINDROME DI (VIII, 897); IPERGONADISMO E IPOGONADISMO (VIII, 38; 44); MORRIS, SINDROME DI (IX, 1967); GONADICHE DISGENESIE (VII, 556).

Bibliografia

Aiman J., *Infertility: Diagnosis and Management*, 1984, Springer, New York.
Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, 1977, SEU, Roma.
Conti C., Isidori A., *Trattato di andrologia*, 1984, Piccin, Padova.
Fabbrini A., Santiemma V., *Andrologia*, 1985, Masson Italia, Milano.
Giorgino R., Abbaticchio G., *Attualità in andrologia*, in *Atti 4° Congr. Naz. Soc. Ital. Andrologia, Bari, 1984*, 1985, Monduzzi, Bologna.
Guyton A. C., *Trattato di fisiologia medica*, 1987, Piccin, Padova.
Isidori A., *Arch. Med. Mut.*, 1975, **75**.
Mauvais-Jarvis P., *Médecine de la réproduction masculine*, 1984, Flammarion, Paris.
Mishell D. R. jr., Davajan V., *Reproductive Endocrinology, Infertility and Contraception*, 1979, Davis, Philadelphia.
Molinatti G. M., Camanni F., *Andrologia e fisiopatologia della riproduzione*, 1984, Field Educ. Italia, Acta Medica, Roma.
Pancheri P., *Trattato di medicina psicosomatica*, 1984, UTET, Torino.
Rosemberg E., Paulsen C. A., *The Human Testis*, 1970, Plenum, New York.
Shulman S., Dondero F., Nicotra M., *Immunological Factors in Human Reproduction*, 1982, Academic Press, New York.
Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1981, Saunders, Philadelphia.

FRANCO DONDERO E FERNANDO MAZZILLI

CENNI DI SEMEIOTICA

La semeiotica fisica e funzionale del t. e dell'e. è stata trattata nella voce GENITALE MASCHILE APPARATO, alla quale si rimanda.

A complemento è opportuno riferire su alcuni attuali concetti riguardanti la *semeiotica scintigrafica del t.*, ricordando, innanzi tutto, che lo scopo fondamentale della scintigrafia scrotale è quello di differenziare la torsione da tutte le affezioni dolorose scrotali «non chirurgiche», prima fra le quali è, in ordine di frequenza, l'epididimite acuta.

La scintigrafia viene realizzata in posizione supina e l'apparecchiatura necessaria consiste in una gammacamera collegata con un computer. Dopo l'iniezione per via e. v. del tracciante (0,2 mCi/kg di pertecnato ^{99m}Tc) si registra, su ciascun emiscroto, una fase dinamica volta a evidenziare il tempo di comparsa e di distribuzione del tracciante in entrambi i t. L'accumulo del radionuclide è funzione diretta della perfusione ematica testicolare. Dopo la fase dinamica, vengono ottenute alcune immagini statiche. In entrambe le fasi, una scintigrafia normale dimostra la captazione del tracciante, che è simmetrica bilateralmente, sia per tempo di comparsa che per entità di captazione, e la cui intensità è simile a quella della coscia adiacente (Tumeh *et al.*, 1986).

Nella torsione acuta, si nota inizialmente un flusso ridotto, con ritardata comparsa del tracciante dal lato dolente. Le immagini tardive dimostrano un'«area fredda» nelle zone centrali dell'organo affetto. Nei casi di diagnosi effettuata tardivamente, dopo alcuni giorni dall'inizio della sintomatologia, il quadro suole essere diverso, dimostrando un aumento del flusso e un accumulo periferico del radionuclide. Ciò è l'espressione di un'iperemia scrotale reattiva, per la presenza di un circolo collaterale attraverso i rami periferici dell'arteria pudenda che rimangono normalmente pervi. In questa fase, però, l'aspetto scintigrafico non è patognomonico, e un ascesso testicolare può produrre immagini analoghe.

I processi infiammatori, come le epididimorchiti, mostrano incremento del flusso ematico durante la fase dinamica, nonché accumulo del radionuclide dal lato affetto. La presenza concomitante di un voluminoso idrocele o di una formazione ascessuale può rendere il quadro di difficile interpretazione e difficilmente

distinguibile da quello di una torsione in fase tardiva, con iperemia da circolo collaterale. Come è ovvio, la scintigrafia scrotale non fornisce dati utili in caso di torsione delle appendici del t. Scarsa utilità essa riveste anche nello studio della patologia tumorale.

Pertanto, l'utilità della scintigrafia scrotale è legata quasi esclusivamente alla diagnosi della torsione *in fase acuta*. Se effettuata molto precocemente dopo l'insorgenza dei primi sintomi, essa presenta una sensibilità del 95% e una specificità del 100% per la diagnosi differenziale della torsione testicolare acuta da altre affezioni del contenuto scrotale (Kogan *et al.*, 1979).

È essenziale, però, che i pazienti con diagnosi dubbia di torsione possano avere immediato accesso alle apparecchiature, in qualunque momento del giorno o della notte, entro e non oltre un paio d'ore dall'esordio dei sintomi.

PATOLOGIA

SOMMARIO

ANOMALIE CONGENITE

Ectopia testicolare

Si definisce *ectopia testicolare* la dislocazione congenita della gonade al di fuori del normale tragitto di discesa durante lo sviluppo fetale. Il *gubernaculum testis*, oltre al fascio principale scrotale, possiede fasci accessori, di norma poco evidenti, che raggiungono la regione pubica, la regione inguinale superficiale, la regione della guaina femorale, il perineo. Se il fascio principale scrotale è poco sviluppato, la gonade può seguire ciascuna delle 4 divisioni accessorie o addirittura il fascio principale eterolaterale.

A ciascuna di queste situazioni corrisponde una variante anatomica dell'ectopia testicolare; in ordine decrescente di frequenza vengono descritte le seguenti varianti: ectopia inguinale interstiziale, ectopia femorale, ectopia perineale, ectopia pubica (o pubopeniena) ed ectopia trasversale. In tali forme, il t. è, rispettivamente, palpabile: superficialmente al muscolo obliquo esterno; nel canale femorale; lateralmente al rafe anoscrotale (piccola massa facilmente dolente per traumatismi ripetuti: sella della bicicletta, etc.); sulla regione pubica o sulla faccia dorsale della base del pene. Nell'ectopia trasversale si palpano in un emiscroto due formazioni testicolari con due deferenti che imboccano lo stesso anello inguinale esterno. Nelle ectopie un emiscroto risulterà vuoto e generalmente iposviluppato. Molto frequentemente esse si associano a ernie inguinali congenite.

Il t. ectopico, a parte il problema estetico, se trascurato va incontro alle stesse modificazioni istologiche del t. ritenuto. Non sembra che aumenti l'incidenza delle neoplasie testicolari, come avviene per il criptorchidismo. La terapia è chirurgica e consiste nella riposizione scrotale del t. ectopico e nella riparazione dell'ernia, frequentemente associata.

Anomalie del mesorchio

Un abnorme sviluppo del «mesentere testicolare» determina la predisposizione alle torsioni intravaginali della gonade (v. sotto: *torsione del testicolo*; *torsione degli annessi testicolari*).

Appendici del testicolo

Queste vestigia embrionali, mesonefriche e mülleriane, possono (soprattutto l'idatide del Morgagni) assumere uno sviluppo peduncolato, con possibilità di torsione acuta (v. sotto: *torsione del testicolo*; *torsione degli annessi testicolari*).

Anomalie di numero

1) *Poliorchidia*: è una rara condizione caratterizzata dalla presenza in un emiscroto di più di una formazione testicolare. Ben conosciuta è la triorchidia, condizione determinata dalla duplicazione della cresta genitale, la quale genera 2 abbozzi testicolari che scenderanno nello stesso emiscroto avvolti da una comune vaginale. L'e., piuttosto allungato, è unico e può essere dissociato dal t. minore (essendo questo il soprannumerario), il quale non contribuisce alla funzione spermatogenetica. Viene spesso (e doverosamente) posta diagnosi iniziale di sospetta neoplasia: esposto chirurgicamente il t. accessorio, esso verrà asportato se ha provocato sintomatologia dolorosa e appare ipotrofico.

2) *Monorchidia*: è una condizione relativamente rara, caratterizzata dall'effettiva assenza di un t. (per agenesia o per precoce atrofia intrauterina da torsione). La diagnosi differenziale nei confronti del criptorchidismo unilaterale, che è di gran lunga più frequente, si affida abitualmente all'esplorazione chirurgica.

Alcuni AA. hanno osservato tuttavia che è possibile una diagnosi differenziale preoperatoria basata su una diversa risposta della testosteronemia alla somministrazione di HCG (gonadotropina corionica umana); la testosteronemia è meno elevata che di norma in entrambi i casi, ma, dopo il 4° giorno, si nota un persistente incremento nei monorchidi, ma un decremento nei criptorchidi unilaterali. Inoltre, va ricordato che, se nel sacco scrotale vuoto è presente il deferente, si tratta di monorchidia, poiché, se esiste un t., il deferente non può «scendere» senza la gonade. La monorchidia rappresenta soltanto un problema estetico, ben risolvibile con l'inserzione di una protesi testicolare in Silastic®.

3) *Anorchidia*: è una condizione rara, determinata dall'assenza di sviluppo dei t. Notiamo che tale condizione permette al feto uno sviluppo fenotipico maschile alla nascita. La diagnosi differenziale va posta nei confronti del criptorchidismo bilaterale. In caso di vera agenesia testicolare, non vi sarà alcun innalzamento del testosterone dopo somministrazione di HCG. Anche per l'anorchidia, alcuni AA. ritengono che la presenza di deferenti nel sacco scrotale indichi, *ipso facto*, un'agenesia testico-

Digitized by Google

lare. Il paziente non trattato mostrerà un quadro di eunucoidismo e, endocrinologicamente, un quadro di ipogonadismo ipergonadotropo. La terapia consiste dunque nella somministrazione di testosterone per determinare la crisi puberale in età opportuna.

Altre anomalie

I t. possono eccezionalmente trovarsi fusi in posizione retroperitoneale. Molto curiosa è la fusione con la milza (fusione splenotesticolare). Ricordiamo, per inciso, la possibilità di reperire, lungo il deferente, milze accessorie ectopiche. Rari i casi di ermafroditismo vero: in tale condizione il paziente presenta un ovotestis, cioè una gonade anomala con fusione di tessuto testicolare e ovarico. L'ovotestis può essere bilaterale, ovvero si può rinvenire da un lato un t. e dall'altro un ovaio. L'e. può essere soggetto a varie anomalie anatomiche, sia in t. ortotopico, sia in t. ritenuto. Ricordiamo sommariamente le seguenti possibilità: eccessiva lunghezza dell'e., sua angolatura, sua atresia di porzioni più o meno estese, cisti congenite, distacco dell'e. (in caso di esplorazione addominale non bisogna confondere un e. «dissociato» con un t. atrofico), sua inversione nei confronti dell'ovoide testicolare. Tali anomalie sono spesso scoperte all'esplorazione chirurgica dello scroto, nello studio di condizioni di azoospermia. Meno frequentemente esse vengono messe in evidenza mediante epididimografia. Il tentativo di correzione chirurgica è sovente molto difficoltoso pur ricorrendo a tecniche di microchirurgia.

CRIPTORCHIDISMO

Come più dettagliatamente riferito nella voce CRIPTORCHIDISMO, si definisce con questo termine l'incompleta discesa del t. nel sacco scrotale durante lo sviluppo fetale. Il t. può arrestare la sua discesa in qualunque punto del tragitto del fascio principale del *gubernaculum testis*. La condizione di criptorchidismo va differenziata dal cosiddetto «testicolo retrattile» (o «in ascensore») che può essere spinto con le dita nello scroto, senza immediata risalita, nonché dall'ectopia testicolare, in cui la gonade viene a trovarsi in un punto distante dal tragitto di discesa. Ovviamente il criptorchidismo va differenziato anche dalle condizioni di monorchidia e anorchidia (v. sopra: *anomalie congenite*).

L'incidenza del criptorchidismo è tale che circa il 3% dei nati a termine presenta tale condizione, per lo più monolateralmente. I fattori chiamati in causa nella mancata discesa testicolare sono sia ormonali che meccanici.

Il t. ritenuto va incontro a modificazioni istologiche, già presenti nel 3° anno di vita (alterazioni dei tubuli con fibrosi peritubulare); può andare incontro a torsione con quadro di addome acuto, o può subire, con un'incidenza 30 volte superiore rispetto al t. ortotopico, la trasformazione neoplastica, essendo il seminoma l'oncotipo più frequentemente riscontrato. La fertilità può essere compromessa anche dopo l'orchidopessi. Il criptorchidismo bilaterale fa anche parte della complessa sindrome congenita del «ventre a prugna» (*prune belly syndrome*).

Il t. intraddominale può essere localizzato con le seguenti indagini: T.A.C., TRMN, ecografia addominale, flebografia dei vasi spermatici (o arteriografia), laparoscopia, chirurgia esplorativa.

La terapia è medica (HCG o LH-RH) e/o chirurgica (orchidopessi). L'orchiectomia è indicata in caso di torsione, di sospetta cancerizzazione, e di ectopia alta, benché, in quest'ultima evenienza, sia stato attuato con successo l'autotrapianto con tecniche di microchirurgia, anastomizzando l'arteria testicolare con l'arteria epigastrica inferiore. L'età più opportuna per intervenire è molto controversa: essa varia in genere dai 2 ai 5 anni.

In questa sede crediamo opportuno fare riferimento a una particolare condizione morbosa che appare trasmessa come carattere recessivo legato al sesso, costituita dalla *sindrome di Morris*. I soggetti hanno un cariotipo maschile, ma fenotipicamente hanno un caratteristico aspetto femminile. In questa sindrome è di norma la presenza di t. ritenuti, che pertanto vanno eliminati chirurgicamente, data l'alta incidenza di forme tumorali. V. MORRIS, SINDROME DI (IX, 1967).

TRAUMI

I traumi del t. sono relativamente rari, data la mobilità del contenuto scrotale, ma non eccezionali, potendo essere prodotti da oggetti contundenti o penetranti, come coltelli o proiettili.

Traumi non penetranti

I traumi non penetranti (traumi contusivi) sono dovuti a forze contundenti che non riescono a provocare soluzioni di continuo delle regioni anatomiche interessate. Il problema diagnostico è spesso ovvio, ma a volte è difficile, nel caso dei traumi chiusi, specialmente se l'evento traumatico è stato di modesta entità e non viene riferito (o ricordato) dal paziente.

Soprattutto bisogna tenere presente che a modesti traumi scrotali (che frequentemente avvengono) potrebbero essere attribuite tumefazioni o manifestazioni dolorose dovute a torsione, a flogosi o a tumori. I principali criteri per la diagnosi differenziale sono schematizzati nella tab. I. A quanto indicato in essa deve aggiungersi un'esplorazione rettale, per la possibile associazione di prostatite con una flogosi orchiepididimaria. Il substrato anatomopatologico dei traumi contusivi scrotali è inizialmente caratterizzato dall'edema e dall'emorragia. Quest'ultima, per la caratteristica lassità dei tessuti scrotali, può, scollando i vari piani fasciali o trovando la via del sacco vaginale, assumere proporzioni notevoli, con possibile estensione al pene, al perineo e alle strutture fasciali della parete addominale anteriore. Il sintomo più notevole è il dolore. Frequentemente le zone mortificate dal trauma contusivo vanno incontro a infezione, che può assumere aspetti di notevole gravità. L'ematoma può essere superficiale, fra dartos e *fascia superficialis* e può estrinsecarsi nelle strutture del setto scrotale. Se vi è lacerazione della tunica albuginea, il versamento emorragico si produce entro la cavità vaginale (ematocele). Esso può subire un'evoluzione in pachivaginalite, che raramente diventa di tipo «colesterinico». Il parenchima testicolare è quasi sempre interessato dal trauma contusivo; al dolore, spesso riferito inizialmente all'addome (il t., anche per le sue vie nervose, presenta molti caratteri di un organo «retroperitoneale»), si associano sintomi riflessi, come il vomito o la sincope.

I postumi dei traumi contusivi del t. possono condurre alla sua atrofia. La rottura del t. e l'ematocele possono essere ben visualizzati in ecografia «a immersione». Raramente, il t. può «lussarsi» nel sottocutaneo delle regioni viciniori o nello stesso canale inguinale (specialmente se preesiste un'ernia inguinale): in tal caso, l'emiscroto appare lasso e disabitato (segno di Brockman). Il trauma può essere inoltre l'evento scatenante di una torsione o può offrire l'occasione diagnostica per mettere in evidenza una massa scrotale in precedenza inavvertita dal paziente. Esisterebbe un nesso etiopatogenetico tra traumi ripetuti del t. e neoplasie dello stesso, molto difficile da accertare e da comprendere.

La terapia può essere conservativa (borsa di ghiaccio, riposo, elevazione scrotale) solo in caso di traumi modesti, con moderato dolore, ma senza tumefazione, né alterazioni ecografiche, né dubbi nella diagnosi differenziale.

TAB. I. DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA TRAUMA TESTICOLARE, TUMORE, ORCHIEPIDIDIMITE E TORSIONE
(da Thompson, 1975, modificata)

Indagine	Trauma	Tumore	Orchiepididimite	Torsione
Esame di urina	Normale	Normale	Frequenti piuria e batteriuria	Normale
Palpazione	Dolore e tumefazione (talora ematoma) di entità variabile secondo il trauma	Massa localizzata al testicolo, o tumefazione generalizzata. Indolore, salvo in caso di emorragia	Tumefazione che coinvolge nettamente l'epididimo. Testicolo di consistenza ridotta (in fase precoce)	Dolore. Strutture non ben delimitabili. Testicolo sollevato o malrotato
Esordio	Improvviso	Graduale, salvo trauma o emorragia	Graduale, con dolore irradiato all'inguine, a volte preceduto da funicolite	Improvviso. Precedenti simili episodi
Scintigrafia	Variabile secondo il tipo di trauma	Per lo più normale	Aumentata captazione	Ridotta captazione
Ecografia con sonda *small parts*	Lesioni testicolari spesso visibili	Ecostruttura complessa	Aumento di volume dell'epididimo	Aumento di volume
Doppler	Variabile	Normale	Normale	Riduzione del flusso

In tutti gli altri casi è imperativa l'esplorazione chirurgica, tenendo presente che anche un trauma chiuso può produrre la rottura del t. e che la conservazione dell'organo e il benessere del paziente saranno tanto più probabili quanto più precoce sia stato l'intervento. Troppi t. debbono essere asportati secondariamente per ritardi nella esplorazione chirurgica.

Traumi penetranti

I criteri classificativi delle ferite in generale valgono anche per lo scroto e per il suo contenuto, potendo esistere ferite da punta, da taglio e lacerocontuse. Al solito, la gravità della ferita dipenderà da numerosi elementi: profondità, velocità e caratteristiche del proietto (in caso d'arma da fuoco), lesioni concomitanti (addome, pene, cosce, etc.). Nei casi di ferite da arma bianca o da arma da fuoco o da altri oggetti penetranti, la diagnosi è di solito evidente, sia per il dato anamnestico che per l'esame obiettivo locale. Se vi è un'ampia lacerazione dello scroto e delle tuniche, con lesione di continuo dell'albuginea, si notano, frammisti al sangue e ai tessuti necrotici, i tubuli seminiferi che protrudono dalla ferita, con il loro caratteristico aspetto e colore giallastro. In tali casi, l'unica terapia è chirurgica e consiste nello sbrigliamento con resezione delle parti necrotiche, nell'asportazione dei tubuli fuoriusciti attraverso la lacerazione della tunica albuginea, nella chiusura di quest'ultima con punti staccati o con sutura continua di catgut, nell'inserimento di un drenaggio aspirativo nella cavità vaginale (considerando la ferita potenzialmente infetta) e nella ricostruzione a strati della parete scrotale, facendo attenzione a effettuare un'accurata sutura della tunica dartos, per evitare la formazione di ematomi.

Una lesione traumatica più grave, con spappolamento del t., renderà necessaria l'orchiectomia e l'esplorazione del funicolo, in modo da legare il peduncolo vascolare abbastanza in alto ed evitare un possibile ematoma scrotale postoperatorio. È possibile, infine, che la ferita abbia prodotto un'ampia perdita di sostanza della parete scrotale, pur con lesioni relativamente modeste del t., per cui può essere necessario riporre un t. (o entrambi) in tasche cutanee create nella faccia interna delle cosce. Si può ricorrere, in un secondo tempo, alla ricostruzione dello scroto e alla riposizione dei t. nella nuova sede scrotale (McDougal, 1983).

FLOGOSI

Le affezioni flogistiche del t. e dell'e. sono già state esaurientemente trattate nelle voci: ORCHITE ED EPIDIDIMITE; TUBERCOLOSI UROGENITALE. In brevi cenni addizionali ci sembra opportuno sottolineare alcuni punti di particolare interesse e accennare ad alcune recenti acquisizioni.

Epididimiti acute

Le epididimiti acute febbrili sono relativamente frequenti in soggetti giovani, dal raggiungimento della maturità sessuale fino a 35 anni. Fino a pochi anni fa queste forme venivano classificate come «idiopatiche» ed era stata perfino proposta l'ipotesi che esse fossero dovute a reflusso retrogrado di urina sterile lungo l'intera lunghezza del deferente. La patogenesi di quest'ultimo fenomeno è stata attribuita a un ipertono dello sfintere striato, per cui soggetti che urinano «forzando il getto» per superare l'ostacolo sfinterico, produrrebbero una eccessiva pressione idrostatica urinaria nell'uretra prostatica, tale da favorire la risalita dell'urina lungo i dotti eiaculatori, le ampolle deferenziali e i deferenti. Pur in presenza di un modello sperimentale canino (Graves ed Engel, 1950) a conferma di tale ipotesi, fu facile rilevare, con elettromiografia sfinterica, che la frequenza di dissinergie o contrazioni spastiche dello sfintere striato è molto bassa. È risultato, invece, sempre più evidente che la causa più frequente delle epididimiti in questa fascia di età è rappresentata da malattie sessualmente trasmesse e, in primo luogo, dalla *Chlamydia trachomatis*, che ne è responsabile in circa 2/3 dei casi (Berger, 1981). È intuibile, d'altronde, poiché le epididimiti rappresentano abitualmente una complicazione di infezioni uretrali o vescicali, che gli agenti etiologici più frequenti siano quelli responsabili delle predette infezioni nei diversi gruppi di età. Ne deriva che, benché le epididimiti siano molto rare nei bambini, esse, se presenti, sono prevalentemente dovute a *Escherichia coli*. Corrispondentemente, nell'uomo di oltre 35 anni di età, diventando relativamente rare le uretriti sessualmente trasmesse e sempre più frequenti le batteriurie da uropatie ostruttive, gli agenti etiologici delle epididimiti tornano ad essere quelli più frequentemente responsabili delle infezioni urinarie e delle uretriti da catetere: l'*E. coli*, altri bacilli gramnegativi e l'enterococco. Nei pazienti fra i 18 e i 35 anni, le epididimiti acute presentano quindi alcuni aspetti particolari: oltre a un'urinocoltura, è necessario richiedere uno striscio uretrale colorato secondo Gram (per escludere un'uretrite gonococcica), un esame colturale della

Digitiz

Chlamydia trachomatis o una sua ricerca su strisci di secrezione uretrale o prostatica, adoperando anticorpi policlonali o monoclonali fluorescenti. Se negativo, l'esame colturale (su cellule di McCoy) andrà effettuato anche sullo sperma e nelle prime urine emesse al mattino. In alcuni casi di dubbia diagnosi, dovrà effettuarsi una diagnosi differenziale nei confronti di neoplasie testicolari a esordio acuto o di torsioni del funicolo. L'ecografia a immersione sarà utile per evidenziare eventuali masse testicolari, mentre la scintigrafia o, in sua assenza, l'ecografia Doppler dello scroto rappresentano, se precocemente effettuate, preziosi ausili diagnostici. Va sottolineato, infine, che per le epididimiti da *Chlamydia*, accertate o fortemente sospette, è necessario esaminare e trattare simultaneamente la partner sessuale. I farmaci di scelta sono la minociclina o la doxiciclina, 100 mg 2 volte al dì *per os*, o l'eritromicina, 500 mg 4 volte al dì *per os*. La durata della terapia dovrà essere di almeno 10 giorni. Anche farmaci di impiego più recente (miocamicina, josamicina, norfloxacina) e quelli tradizionali, come il cotrimossazolo o altre combinazioni di sulfamidici e trimetoprim, possono essere efficacemente adoperati in alternativa, rispetto alle tetracicline o all'eritromicina. Recentemente, è stata descritta una particolare forma di epididimite acuta non batterica (chimica o mediata da un poco chiaro meccanismo di ipersensibilità) e che interessa solamente la testa dell'e., in pazienti trattati con un antiaritmico, l'amiodarone. In tali casi, la malattia non è associata a infezione urinaria o genitale, non risponde agli antibiotici, ma tende a regredire spontaneamente dopo la sospensione del farmaco o dopo la riduzione del dosaggio.

Epididimiti croniche

Per quanto riguarda le epididimiti croniche, vorremmo sottolineare come persista tuttora la tendenza ad abusare della diagnosi di epididimite tubercolare. È necessario ribadire che tale diagnosi deve essere dimostrata, batteriologicamente o istologicamente, prima di iniziare qualsiasi forma di terapia specifica. Qualora la diagnosi venga accertata, la tbc genitale maschile deve essere trattata esattamente con gli stessi criteri che regolano la terapia delle localizzazioni tubercolari in altri settori dell'organismo. Va quindi data la preferenza alla combinazione di rifampicina, isoniazide ed etambutolo, e la terapia andrà protratta per 9-12 mesi, pur essendo possibile il passaggio a una terapia duplice, anziché triplice, dopo il 1° trimestre. È da condannare energicamente l'impiego alla cieca di rifampicina o di altri farmaci aventi azione antitubercolare, sospendendone la somministrazione dopo poche settimane di terapia (v. TUBERCOLOSI UROGENITALE).

Orchiti

Le orchiti che colpiscono solamente il t. sono una rara evenienza in urologia. Molto più frequenti sono le epididimorchiti, nelle quali il t. è coinvolto secondariamente a una flogosi delle vie seminali. Nel campo delle orchiti propriamente dette, classificate classicamente in: piogeniche, micotiche, parassitarie, virali, luetiche, traumatiche, chimiche e idiopatiche, non sono stati compiuti, in tempi recenti, sostanziali progressi diagnostici o terapeutici. Merita, tuttavia, un cenno l'orchite parotitica, data la sua frequenza e i suoi possibili esiti in atrofia testicolare e sterilità. La parotite virale si complica con un'orchite in circa il 18% dei casi. È eccezionale prima della pubertà. L'orchite compare, in genere, da 4 a 6 giorni dopo l'esordio della parotite. È possibile, ma rara, l'orchite da virus parotitico senza apparente compromissione parotidea. Talvolta tali manifestazioni compaiono con carattere epidemico. L'orchite è unilaterale nel 70% dei casi, in almeno la metà dei quali il t. affetto va incontro a ipotrofia o perfino a grave atrofia. La sterilità è un evento relativamente raro, che si manifesta in percentuale inferiore al 10%, ma talora anche in pazienti con orchite apparentemente unilaterale. Non è raro un interessamento flogistico secondario dell'e. omolaterale. L'affezione tende a risolversi spontaneamente in 7-10 giorni.

La terapia si avvale dei classici mezzi generici e aspecifici, cioè: immobilità, riposo a letto, uso del sospensore o di altro supporto scrotale e applicazioni calde o fredde (queste ultime soprattutto nella fase di maggior acuzie). Il paziente suole trarne sollievo, ma il decorso della malattia ne è probabilmente poco influenzato. In tempi recenti è stato propugnato l'impiego di gammaglobuline, di estrogeni, di ACTH o di prednisone. Uno studio randomizzato, prednisone verso *placebo* (tiamina), non ha confermato l'utilità della terapia steroidea. Le gammaglobuline, gli estrogeni e gli steroidi sembrano tuttavia ridurre l'entità delle manifestazioni flogistiche, riducendo la sintomatologia soggettiva, se somministrati precocemente all'inizio della parotite. I benefici di tali terapie sono ancora controversi, specie per quanto riguarda estrogeni e steroidi. Pochi sono i sostenitori di terapie chirurgiche. Ragionevole appare lo svuotamento aspirativo di un idrocele, al fine di ridurre la compressione sul t. Alcuni AA. consigliano un'incisione ad H sulla tunica albuginea, per ridurre la tensione intratesticolare e diminuire il rischio di atrofia. I risultati sono migliori se l'intervento viene eseguito entro 48 h dall'inizio dell'orchite, riservandone l'indicazione a casi in cui il t. affetto è particolarmente rigonfio e dolente.

TORSIONE DEL TESTICOLO E DELL'IDATIDE DEL MORGAGNI

Torsione del testicolo

Etiopatogenesi

La tunica vaginale ha il significato embriologico e morfologico di «peritoneo testicolare». Il t., nella sua migrazione dall'addome allo scroto, trascina con sé una tasca peritoneale, che, dopo l'obliterazione del dotto peritoneovaginale, rimane isolata, costituendo la tunica vaginale. Come tutte le sierose, la vaginale presenta un foglietto parietale, un foglietto viscerale e una linea di riflessione. Normalmente il t. rimane sprovvisto di sierosa per una larga parte del suo margine posteriore, vero ilo vascolare del complesso epididimo-testicolare. Quando, per un'anomalia di sviluppo, il t. retroperitoneale viene completamente rivestito da sierosa, che può formare un vero e proprio meso, questa situazione si manterrà nel t. scrotale. Questa è la condizione predisponente alla torsione intravaginale, di gran lunga la più frequente (94%). La maggior parte di questi eventi sono più propriamente delle torsioni del funicolo spermatico. Le torsioni del t. ritenuto si sviluppano con lo stesso meccanismo e possono essere favorite dall'aumento di volume della gonade, come accade se in questa si sviluppa una neoplasia. La torsione extravaginale è notevolmente più rara (6%), e avviene a livello dell'anello inguinale esterno. Essa è tipicamente neonatale, mentre, in generale, il picco di incidenza delle torsioni si ha attorno ai 14 anni. Molto meno frequenti sono le torsioni dell'e.

Diagnosi

La torsione testicolare suole presentarsi (con qualche eccezione) come «scroto acuto».

Per «scroto acuto» intendiamo una condizione iperalgica riferita allo scroto, che può osservarsi nei seguenti eventi patologici: torsione acuta del t., orchite ed epididimite acute (comprese le forme virali complicanti la parotite, la varicella, la mononucleosi infettiva), edema scrotale idiopatico, torsione delle appendici testicolari ed epididimarie, ematoma scrotale, idrocele acuto, presentazione acuta di neoplasia testicolare, puntura d'insetti.

Il più comune problema è la differenziazione di una torsione da un'orchiepididimite (tab. I). L'anamnesi,

l'insorgenza del dolore, l'eventuale presenza di disuria, edema scrotale, leucocitosi o leucocituria, il segno di Prehn (dolore al sollevamento del t.), la temperatura del paziente e l'esame con lo stetoscopio Doppler sono stati presi in considerazione nel tentativo di porre la giusta diagnosi, ma si sono dimostrati poco attendibili. Soltanto l'esame scintigrafico con pertecnetato sodico sembra dotato di una buona attendibilità nel differenziare i due quadri. La diagnosi deve essere posta il più precocemente possibile, e comunque non oltre 12 h dall'esordio della sintomatologia. Un ulteriore ritardo fa diminuire notevolmente la possibilità di salvare chirurgicamente il t. A volte la torsione assume carattere subacuto recidivante, con episodi di modesta orchiodinia di difficile valutazione.

Terapia

La torsione può avvenire in entrambi i sensi, rendendo spesso aleatorio un tentativo di detorsione manuale alla cieca. Il trattamento d'elezione è chirurgico e consiste nella detorsione del t. e nel suo ancoraggio alle tuniche scrotali. Se il t. non si dimostra vitale, si procede all'orchiectomia. Per giudicare della vitalità del t., oltre che dell'ispezione o della biopsia estemporanea ci si può avvalere del test alla fluoresceina (Schneider e coll.): la somministrazione e. v. di 10 ml di una soluzione al 5% di fluoresceina sodica dona ai tessuti vitali una fluorescenza verde alla lampada di Wood, che compare entro 10 min dall'iniezione. Alcuni AA. non resistono alla tentazione di riposizionare nello scroto anche t. probabilmente non vitali, per cercare di salvare almeno le cellule interstiziali del Leydig, le quali sono più resistenti all'insulto anossico. Esiste tuttavia il rischio di scatenare una reazione autoimmunitaria capace di produrre danni irreversibili nel t. sano. In caso di torsione intravaginale si effettua, di regola, anche l'orchidopessi controlaterale, giacché si ritiene che l'anomalia anatomica di base che ha dato luogo alla torsione sia presente anche nell'altro t. In caso di torsione extravaginale (neonatale), la possibilità di salvare il t. rimane molto piccola e l'orchidopessi controlaterale è teoricamente superflua, mancando l'anomalia anatomica predisponente. Ricordiamo tuttavia che in età neonatale è possibile anche la torsione intravaginale.

Torsione degli annessi testicolari

Gli annessi testicolari sono 5: l'appendice del t. (o idatide del Morgagni), l'appendice dell'e., il paradidimo (o organo di Giraldés), il vaso aberrante superiore di Haller e il vaso aberrante inferiore di Haller. Il primo è il più frequente, essendo presente in circa il 30% dei soggetti. Gli altri sono molto più rari (almeno come formazioni ben peduncolate). La torsione di una di queste appendici provoca un quadro sintomatologico simile a quello delle altre forme di torsione (e, più in generale, di «scroto acuto»).

La diagnosi preoperatoria è molto difficile. Tuttavia Dresner descrive il cosiddetto «segno del punto blu»: si tratta di una piccola zona bluastra visibile attraverso la cute scrotale, nella regione di maggiore dolorabilità. Tale segno è visibile soltanto nella fase iniziale della malattia. La terapia è chirurgica e consiste nell'asportazione, tramite breve incisione scrotale, dell'appendice ritorta. Non è necessaria l'esplorazione dell'emiscroto controlaterale.

TUMORI DEL TESTICOLO

Numerose informazioni riguardanti i tumori del t. sono già state riportate nella voce SEMINOMA, alla quale rimandiamo per quanto riguarda la classificazione, la diffusione metastatica, l'istogenesi, l'etiologia, l'epidemiologia, i *markers*, il quadro clinico e la diagnosi, pur aggiungendo in questa sede alcune considerazioni integrative.

Epidemiologia

I tumori testicolari sono rari, rappresentando il 2-3% di tutti i tumori maligni nel sesso maschile. La loro incidenza varia da valori di 0,1 casi/100.000/anno in Africa a valori superiori a 4 casi/100.000/anno nei paesi Scandinavi. Pur potendo insorgere a qualunque età, il picco di incidenza è compreso tra i 20 e i 40 anni; in particolare, il picco relativo ai seminomi è compreso tra i 30 e i 40 anni, mentre quello dei non seminomi è compreso tra i 20 e i 30 anni; si tratta dunque di giovani individui, donde la drammaticità di questa patologia, per fortuna oggi curabile e guaribile in un'elevata percentuale di casi (v. sotto: *prognosi*). L'etiologia di questi tumori è sconosciuta, riflettendo le incertezze etiopatogenetiche dell'oncologia in generale, e facendo così supporre eventi mutazionali e immunitari ancora poco noti. Non vi sono fattori di rischio sicuramente accertati per questi tumori, a eccezione del criptorchidismo (dove prevale l'istotipo seminomatoso).

Classificazione istopatologica

Esistono storicamente numerose classificazioni istologiche dei tumori del t. (specialmente per quelli germinali).

L'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS) ha adottato ufficialmente la classificazione di Mostofi e Sobin (1977) che rielabora e amplia il classico schema proposto nel 1952 da Dixon e Moore. Tale classificazione è ormai generalmente accettata, benché in Gran Bretagna prevalga ancora la classificazione di Pugh (1976). Secondo quest'ultima, tutti i tumori germinali non seminomatosi vengono raggruppati nel termine di «teratoma». Questo comprende le seguenti forme di teratoma: differenziato, intermedio, indifferenziato e trofoblastico. Tali forme corrispondono, rispettivamente, ma in modo assai imperfetto, ai seguenti istotipi: teratoma maturo, teratoma immaturo o con trasformazione maligna, o teratocarcinoma, carcinoma embrionale, coriocarcinoma. In realtà la classificazione di Pugh non tiene conto della frequente commistione di diversi istotipi ed è quindi caduta in progressivo disuso.

La classificazione di Mostofi e Sobin (tab. II), differenzia tumori a un solo tipo istologico da quelli con più di un tipo istologico. Gli oncotipi di base sono 7: seminoma (compresa la variante denominata «ad alto indice mitotico»), seminoma spermatocitico, carcinoma embrionale, tumore del seno endodermico (detto anche «carcinoma embrionale di tipo infantile» o *yolk sac tumor*, «tumore a cellule del sacco vitellino»), poliembrioma, coriocarcinoma e teratoma. I 2/3 di tutte le neoplasie germinali del t. sono costituite da neoplasie a più di un tipo istologico. La classificazione di Mostofi, nella sua più recente formulazione (Mostofi e Sesterhenn, 1985), è quella che più si accorda con la presenza dei *markers* alfafetoproteina (AFP) e frazione beta della gonadotropina corionica (beta-HCG), dimostrabili non solo nel sangue, ma, con tecniche citochimiche, anche nei singoli elementi cellulari.

Dal punto di vista istologico, il *seminoma* classico, la sua variante anaplastica («a indice mitotico elevato») e il *seminoma spermatocitico* sono descritti e illustrati alla voce SEMINOMA (XIII, 2414).

Il *carcinoma embrionale* (fig. 11) è costituito da cellule di aspetto epiteliale, con bordi cellulari mal definiti, spesso polimorfe. I nuclei sono vescicolari e presentano frequenti figure mitotiche. L'istoarchitettura è variabile e può assumere aspetti acinari, tubulari, papillari e solidi, ma non quello lobulato caratteristico del seminoma. A differenza di quest'ultimo, mancano nello stroma l'infil-

TAB. II. CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEI TUMORI DEL TESTICOLO

Primitivi	germinali	un solo tipo istologico	seminoma (compresa la variante ad alto indice mitotico)	
			seminoma spermatocitico	
			carcinoma embrionale	
			tumore del sacco vitellino o tumore del seno endodermico	
			coriocarcinoma	
			poliembrioma	
			teratomi	maturi
				immaturi
				con trasformazione maligna
		più di un tipo istologico	combinazione dei suddetti (ad es.: teratocarcinoma = combinazione di teratoma e carcinoma embrionale)	
	non germinali	leydigioma		
		sertolioma		
		tumore a cellule della granulosa		
		connettivomi (benigni e varianti sarcomatose)		
		linfomi		
		carcinoma della *rete testis*		
	germinali misti a non germinali	gonadoblastoma		
		tumore misto di elementi germinali e di elementi della corda sessuale e dello stroma		
Secondari	solidi			
	infiltrazioni leucemiche			

trazione linfocitaria e gli aspetti granulomatosi. Macroscopicamente il tumore non è capsulato. Esso presenta, alla sezione, un aspetto variegato, con zone grigio-biancastre spesso alternate ad aree necrotiche ed emorragiche.

Il *tumore del seno endodermico* (fig. 12) mostra una caratteristica struttura con un'esile rete cellulare, variamente intrecciata, con aspetti pseudoendoteliali, che si alterna a strutture solide e cistiche. Le cellule sono piccole, appiattite, con citoplasma spesso vacuolizzato e piccoli nuclei. Raro come forma pura, esso si trova per lo più associato ad altri tipi istologici. È il più frequente tumore a cellule germinali dell'infanzia ed è tipicamente ricco di AFP.

Il *poliembrioma* (fig. 13) è molto raro ed è caratterizzato dalla presenza dei cosiddetti «corpi embrioidi», cioè da aggruppamenti cellulari a forma di disco, spesso contenenti una cavità e circondati da mesenchima.

Il *coriocarcinoma* è costituito esclusivamente da sinciziotrofoblasti e da citotrofoblasti, molto ricchi di HCG.

Va sottolineato che spesso (in oltre il 40% dei casi) sinciziotrofoblasti vengono reperiti in associazione alle cellule caratteristiche di altri istotipi. Ciò non autorizza a considerare queste neoplasie come tumori misti contenenti aree di corionepitelioma. Questa dizione sarebbe appropriata (con rilevanti risvolti prognostici) qualora, oltre a sinciziotrofoblasti, fossero presenti anche citotrofoblasti. È stato già ricordato come la presenza di sinciziotrofoblasti, HCG-positivi, nel seminoma non sembri rappresentare un aspetto prognostico sfavorevole.

Frequente è la tendenza all'emorragia intratumorale per la ricca vascolarizzazione (macroscopicamente il corionepitelioma è sovente di colore rosso similangiomatoso). Clinicamente, questo tumore ha una cattiva prognosi, a meno che non venga instaurata al più presto un'ap-

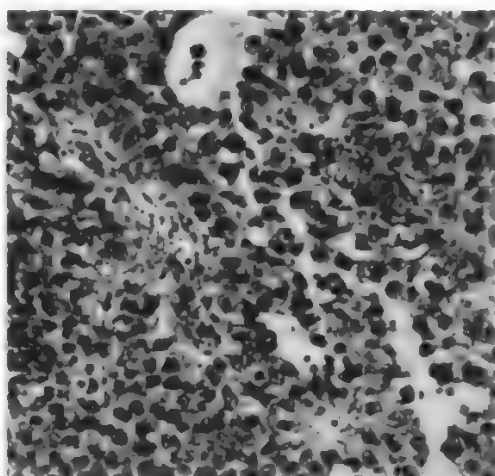
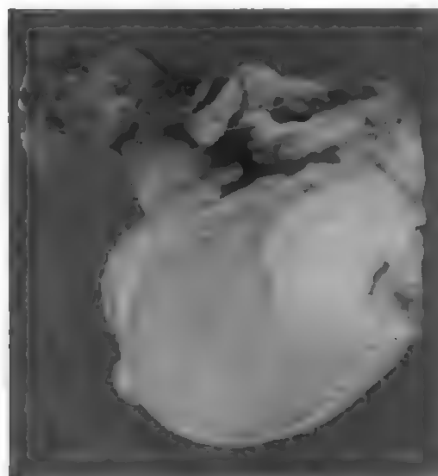



Fig. 11. Carcinoma embrionale. *A sinistra*: aspetto microscopico. (*Da L. Giarelli, M. Melato, G. Antonutto*). *A destra*: aspetto istologico. (*Da Mostofi e Sesterhenn*).

Digitized by Google

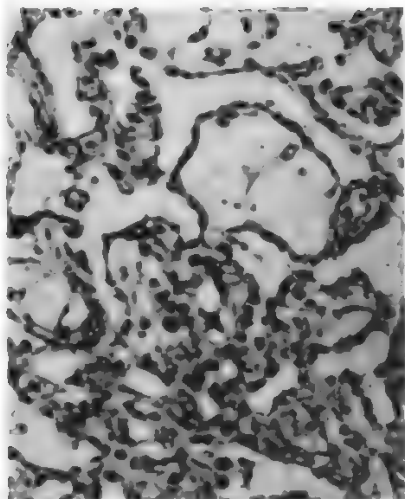



Fig. 12. Tumore del seno endodermico. (*Da Mostofi e Sesterhenn*).

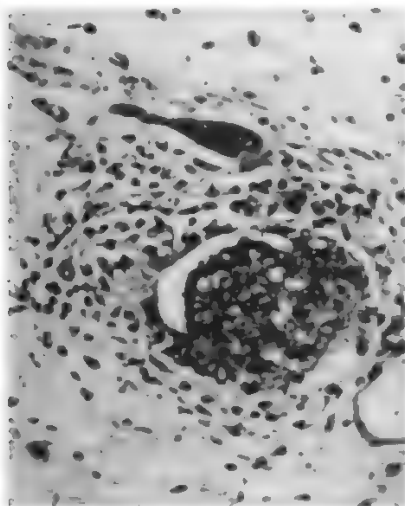



Fig. 13. Poliembrioma. Notare la presenza di un «corpo embrioide» e di un sinciziotrofoblasto. (*Da Mostofi e Sesterhenn*).

propriata chemioterapia. Precoce suole essere la metastatizzazione ai polmoni e al S.N.C.

Il *teratoma* è l'istotipo che ha dato luogo alle maggiori controversie basate su diverse teorie istogenetiche. Esso verrà trattato qui seguendo la concezione di Mostofi che lo considera come un tumore pluritessutale rappresentante i 3 foglietti embrionari. Il teratoma *maturo* (fig. 14, *a sinistra*) contiene strutture chiaramente organoidi (intestino, cartilagine, osso, annessi cutanei, occhio, prostata, etc.). Esso è di regola benigno nell'infanzia, ma nell'adulto ha comportamento imprevedibile. Il teratoma *immaturo* (fig. 14, *a destra*) contiene tessuti non completamente differenziati, come, ad es., strutture neuroectodermiche e intestinali primitive.

Il teratoma *con trasformazione maligna* è quello che mostra nella sua struttura tessuti nettamente atipici, che richiamano la morfologia di altre neoplasie non testicolari (adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, sarcoma, carcinoide). Macroscopicamente, il teratoma è caratterizzato dalla simultanea presenza di aree cistiche e solide.

Fra i tumori a più di un tipo istologico il più frequente è il cosiddetto *teratocarcinoma* (teratoma + carcinoma embrionale).

I tumori a derivazione dalle cellule non germinali sono rari, rappresentando globalmente il 4% delle neoplasie del t.: ricordiamo i *leydigiomi* (o tumori a cellule interstiziali) (fig. 15, *a sinistra*) e i *sertoliomi* (fig. 15, *a destra*), con quadri istologici che derivano, rispettivamente, dalle cellule interstiziali del Leydig e dalle cellule del Sertoli. Tali neoplasie sono quasi sempre benigne e producono spesso ormoni, con quadri di mascolinizzazione (pseudopubertà precoce isosessuale) nell'infanzia e ginecomastia. Esistono anche rare neoplasie contenenti elementi germinali ed elementi non germinali (cordoni sessuali): esse sono il *gonadoblastoma* (che si sviluppa in gonadi anomale) e il *tumore misto di cellule germinali e cellule della corda sessuale e dello stroma* (quest'ultimo è benigno e si sviluppa in t. normalmente sviluppati e discesi).

Esistono anche linfomi del t. e tumori secondari. I *linfomi* del t. rappresentano la neoplasia testicolare più frequente in soggetti di età avanzata. Essi possono costituire sia un focolaio primitivo che una manifestazione secondaria di malattia linfoproliferativa sistemica. Sono bilaterali in oltre il 20% dei casi. Vi predomina la varietà reticolare o istiocitaria, rarissima in sede linfoghiandolare, ove è più frequente la variante a linfociti B. La prognosi è di solito grave. Le manifestazioni sistemiche dell'infiltrazione del t. in corso di leucemia, relativamente frequente oggi nei bambini, vengono controllate dalla chemioterapia: essa è particolarmente frequente in bambini affetti da leucemia acuta linfoblastica.

Stadiazione dei tumori del testicolo

Citeremo 2 diverse classificazioni. Classificazione TNM (secondo la UICC) (tab. III): tale classificazione è valida per i tumori del t. propriamente detti e non per i tumori dell'e., del cordone spermatico o della vaginale. In tale

Fig. 14. *A sinistra*: teratoma maturo. *A destra*: teratoma immaturo. (*Da Mostofi e Sesterhenn*).

Digitized by Google

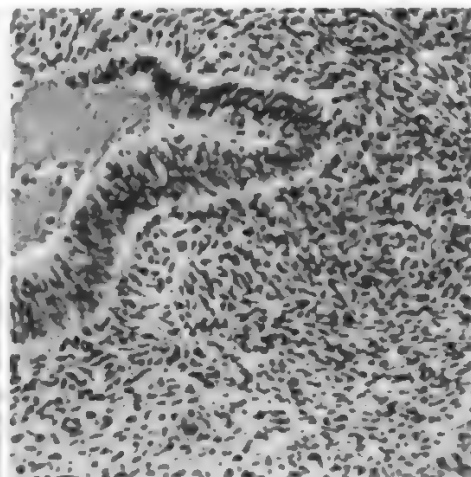
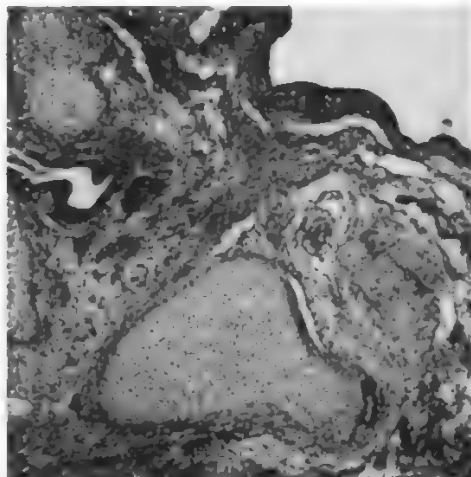
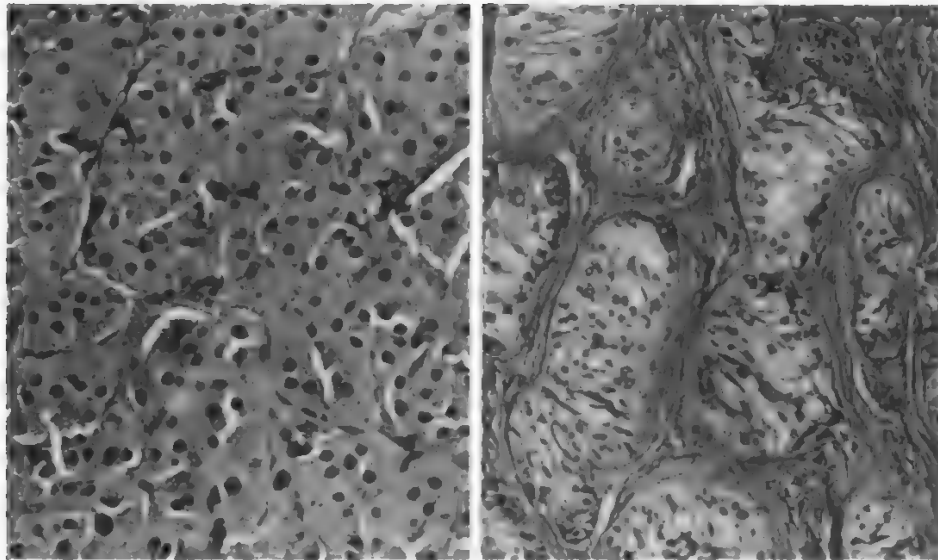



Fig. 15. *A sinistra*: leydigioma. *A destra*: sertolioma. (*Da Mostofi e Davis*).

classificazione non rientrano i tumori linfomatosi. Per linfonodi regionali si intendono: i paraortici e paracavali; per linfonodi iuxtaregionali si intendono quelli pelvici, quelli mediastinici, quelli sovraclaveari. Le altre stazioni linfonodali (ad es., quelle laterocervicali) sono da considerare metastasi a distanza a tutti gli effetti. La classificazione TNM non ha trovato vasta utilizzazione per il fatto che il valore prognostico delle varie categorie T (che in pratica equivalgono a categorie pT visto che la stadiazione locale è possibile solo dopo l'orchiectomia) è relativamente modesto, pur non essendo del tutto trascurabile. Più rilevante è il valore prognostico del numero delle metastasi e delle loro dimensioni (un fattore trascurato dalla suddetta classificazione).

Classificazione secondo Peckham (tab. IV): è la stadiazione di gran lunga più diffusa in letteratura. Ricordiamo

TAB. III. CLASSIFICAZIONE TNM DEI TUMORI DEL TESTICOLO

T *Tumore primitivo*
- T0 Non segni del tumore primitivo
- T1 Tumore limitato al corpo del testicolo
- T2 Tumore invadente oltre l'albuginea
- T3 Tumore invadente la *rete testis* o l'epididimo
- T4 Tumore infiltrante il dotto spermatico e/o la parete scrotale:
  - T4a Infiltrante il dotto spermatico
  - T4b Infiltrante la parete scrotale

N *Linfonodi regionali e iuxtaregionali*
- N0 Non segni di interessamento dei linfonodi regionali
- N1 Segni di interessamento di un singolo linfonodo regionale omolaterale
- N2 Segni di interessamento di linfonodi regionali controlaterali o bilaterali o multipli
- N3 Presenza di massa addominale palpabile
- N4 Segni di interessamento di linfonodi iuxtaregionali

M *Metastasi a distanza*
- M0 Non segni di metastasi a distanza
- M1 segni di metastasi a distanza

TX o NX o MX Non vi sono i requisiti minimi per definire la categoria

Le categorie postchirurgiche pT, pN, pM, equivalgono alle categorie T, N, M

TAB. IV. STADIAZIONE DEI TUMORI DEL TESTICOLO SECONDO PECKHAM

Stadio I
- Tumore non metastatizzato

Stadio II
- Tumore con metastasi linfonodali retroperitoneali
  - IIa) diametro delle metastasi < 2 cm
  - IIb) diametro delle metastasi 2-5 cm
  - IIc) diametro delle metastasi > 5 cm

Stadio III
- Tumore con metastasi linfonodali retroperitoneali e sopradiaframmatiche (sovraclaveari compresi)
  - IIIa) diametro delle metastasi < 2 cm
  - IIIb) diametro delle metastasi 2-5 cm
  - IIIc) diametro delle metastasi > 5 cm

Stadio IV
- Tumore con metastasi extralinfonodali (e/o con metastasi ai linfonodi non compresi nei precedenti stadi)
  - IVa) diametro delle metastasi < 2 cm
  - IVb) diametro delle metastasi 2-5 cm
  - IVc) diametro delle metastasi > 5 cm

qui che un salto prognostico importante si ha nel passaggio da IIb a IIc, essendo la prognosi nettamente migliore in IIb.

Sintomatologia e diagnosi

Le neoplasie maligne del t. hanno uno sviluppo alquanto subdolo; per molto tempo l'unico sintomo apprezzabile è quello di una massa scrotale (sovente scoperta dopo un traumatismo). Il paziente (o la madre, se il tumore insorge nell'infanzia) può riferire di avere notato una tumefazione scrotale. L'eventuale dolenzia della massa non ha valore diagnostico differenziale. Raro è l'esordio sintomatologico con il quadro di «scroto acuto» per necrosi massiva della massa tumorale o per torsione, favorita dalla presenza della massa stessa. Ancor oggi non è rara, in tali casi, un'errata diagnosi di orchite, successivamente smentita dall'insorgenza di metastasi (per la diagnosi differenziale cfr. tab. I). Il paziente può presentare una ginecomastia per produzione di HCG o di estrogeni da

Digitized by Google

parte della neoplasia. In caso di tumore a cellule del Leydig insorgente in età prepubere si può osservare un quadro di pseudopubertà precoce. Il tumore a cellule del Sertoli e il leydigioma dell'adulto possono dare un quadro di femminilizzazione.

Dal punto di vista diagnostico ogni massa scrotale deve essere considerata neoplastica fino a prova contraria. Di fronte a una massa scrotale, la semeiotica classica dà scarse informazioni. Occorre innanzitutto, con la transilluminazione scrotale, escludere una patologia cistica. L'ecografia scrotale a immersione permette non solo di dimostrare la patologia cistica, ma anche di documentare una massa solida a struttura disomogenea che fa subito sospettare una neoplasia, anche se non si può escludere un'orchite granulomatosa. L'ecografia è utile allorché un versamento della vaginale maschera la massa all'esame obiettivo. A questo punto il contenuto scrotale andrà esplorato chirurgicamente per via inguinale (mai per via scrotale, per evitare la disseminazione in territori linfatici ancora indenni e/o la recidiva *in loco*). Clampato il funicolo spermatico si procede al prelievo bioptico estemporaneo; avuta la risposta del patologo, si procederà all'orchifuniculectomia e a un prelievo ematico per il dosaggio iniziale dei *markers*. La diagnosi viene così posta. Ricordiamo che ogni tumore retroperitoneale in soggetto criptorchide è da considerare come probabile neoplasia testicolare.

Essendo note le vie anatomiche di disseminazione dei tumori del t., la stadiazione verrà effettuata con tutta una serie di indagini volte a evidenziare lo stato della malattia. L'ecografia addominale permette in genere di visualizzare eventuali metastasi epatiche o un'urostasi da compressione *ab extrinseco* da parte di masse linfonodali retroperitoneali; un'urografia può evidenziare il dislocamento ureterale e la pielocalicectasia generati da masse retroperitoneali; una radiografia del torace (in 2 proiezioni) è d'obbligo per le eventuali metastasi polmonari e/o per l'interessamento mediastinico; una scintigrafia scheletrica può evidenziare metastasi ossee.

Come già ampiamente discusso per il seminoma (v.), è fondamentale un accurato studio dei linfonodi regionali. L'attendibilità della linfografia pedidia (o di quella funicolare intraoperatoria) e quella della T.A.C. eseguite isolatamente sono ancora insufficienti ed è pertanto auspicabile effettuare entrambi gli esami, a meno che non si opti per un intervento chirurgico di principio in tutti i tumori degli stadi I e II di Peckham. Se il chirurgo farà una linfadenectomia retroperitoneale in ogni caso, è sufficiente la sola T.A.C. Se, invece, si opterà per l'astensione terapeutica, almeno per i tumori germinali non seminomatosi al I stadio, la ricerca delle piccole lesioni metastatiche regionali assume particolare importanza e la T.A.C. dovrà essere integrata da una linfografia.

In caso di ipertensione endocranica o di sintomi neurologici focali può essere necessario far ricorso alla T.A.C. cerebrale. È probabile che la tomografia a risonanza magnetica nucleare possa offrire, in futuro, vantaggi rispetto alla T.A.C., ma l'esperienza finora condotta non sembra deporre per una superiorità diagnostica in questo settore.

I *markers*

Diversi *markers* sono stati studiati nella valutazione clinica dei tumori testicolari: latticodeidrogenasi (LDH), fosfatasi alcalina placentare (PLAP), glicoproteina specifica della gravidanza (SP-1), alfafetoproteina (AFP), frazione beta della gonadotropina corionica umana (beta-HCG). Soltanto gli ultimi 2 hanno un'importanza clinica innegabile. L'AFP è una glicoproteina normalmente prodotta dal feto. La soglia di positività con metodiche radioimmunologiche è di 15 ng/ml (si consideri che a 1 anno di età si hanno valori di circa 30 ng/ml); un aumento dei valori di AFP può registrarsi nelle seguenti condizioni patologiche: neoplasie testicolari (carcinoma embrionale e tumore a cellule del sacco vitellino), epatomi, metastasi epatiche di qualunque neoplasia primitiva (comprese quelle del t.), processi patologici del fegato con rigenerazione epatocitaria (cirrosi, epatiti, rigenerazione postepatectomia) e altre neoplasie (carcinoma del colon, dei bronchi, del pancreas).

La gonadotropina corionica è una glicoproteina costituita da 2 subunità (alfa e beta); la subunità alfa è comune ad altre tropine (LSH e TSH); con metodo radioimmunologico si dosa in maniera specifica la subunità beta, la cui soglia di positività nel sangue è di 5 mU.I./ml. L'HCG è di norma prodotta a livello placentare dalle cellule del sinciziotrofoblasto. Essa può risultare aumentata nei tumori trofoblastici in generale (coriocarcinoma placentare e testicolare) e, molto più raramente, in altre neoplasie. È molto rilevante il significato clinico dei *markers* nell'ambito delle neoplasie testicolari: circa il 70% di tutte le neoplasie maligne del testicolo mostrano positività per almeno uno dei 2 suddetti *markers* (v. SEMINOMA, tab. II). Ammettendo che l'AFP indichi la presenza di cellule del sacco vitellino e l'HCG quelle del sinciziotrofoblasto, se ne deduce che il seminoma puro dovrebbe essere negativo per entrambi i *markers*. La negativizzazione dei *markers* dopo terapia può indicare l'effettiva «rimozione» della quota cellulare che li produceva, ma non è sinonimo di radicalità, essendo ignota l'eventuale persistenza di quote cellulari non produttrici di *markers*. Al contrario, la persistente positività dei *markers* (dopo terapia) è un cattivo segno prognostico, indicando la presenza di quote cellulari neoplastiche non «rimosse», e quindi la non radicalità dell'atto terapeutico. A maggior ragione, la ricomparsa dei *markers* dopo normalizzazione riveste cattivo significato prognostico. Ricordiamo, infine, il valore prognostico del tempo di dimezzamento dei *markers*. È importante, quindi, la conoscenza dei valori di partenza, essendo il tempo di dimezzamento biologico di circa 5 giorni per l'AFP e di circa 2 h per l'HCG.

Prognosi

Diversi sono gli elementi prognostici da prendere in considerazione; i più evidenti sono l'estensione della malattia, l'istotipo, i valori dei *markers* tumorali, i trattamenti precedenti, il *performance status* e la riserva midollare ossea. Studi analitici dei fattori variabili multipli (*multivariate analysis*) hanno dimostrato che i valori ematici di LDH, di AFP, di HCG, nonché il numero totale di localizzazioni metastatiche, rappresentano i singoli fattori prognostici dotati di maggior importanza (Stoter, 1985). Nella malattia metastatica, l'estensione della stessa presenta grande rilievo, come risulta dalla tab. V, che si riferisce a pazienti con non seminomi, trattati con chemioterapia.

TAB. V. RISULTATI DELLA TERAPIA, IN RELAZIONE ALL'ESTENSIONE DELLA MALATTIA, IN PAZIENTI CON TUMORI NON SEMINOMATOSI DEL TESTICOLO, IN FASE METASTATICA

(da Peckham, 1985)

Sottogruppo	Numero dei pazienti	Viventi ed esenti da tumore
Metastasi di piccolo volume	63	60 (95%)
Metastasi addominali voluminose ± piccole metastasi in altri siti	62	52 (84%)
Voluminose metastasi generalizzate	39	14 (36%)
Totale	164	126 (76,8%)

Analoghe osservazioni sono state effettuate per il seminoma (v.): negli stadi inferiori a IIc la sopravvivenza a 5 anni è dell'80-90%, mentre allo stadio IIc essa è solo del 60%. Il passaggio da IIb a IIc è quindi di grande importanza nella storia biologica di questa neoplasia. È evidente, del resto, come la diagnosi precoce sia molto importante e i giovani dovrebbero essere educati a rivolgersi al medico al primo sospetto di massa scrotale. Anche il tipo istologico riveste una notevole importanza, essendo la prognosi in genere migliore nel seminoma (puro) che non nei non seminomi. Ciò è dovuto essenzialmente alla grande radiosensibilità dell'oncotipo seminomatoso e alla sua tardiva metastatizzazione ematogena.

I non seminomi sono meno radiosensibili e metastatizzano per via ematogena più precocemente (specialmente il coriocarcinoma). Comunque, agli stadi III e IV le differenze prognostiche si attenuano e la prognosi peggiora qualunque sia l'istotipo. Inoltre, la prognosi del carcinoma embrionale è peggiore rispetto a quella dei teratomi immaturi e del teratocarcinoma. La presenza di elementi coriocarcinomatosi, infine, rappresenta un elemento prognostico sfavorevole, per la precoce tendenza alla metastatizzazione. Tuttavia, un appropriato trattamento chemioterapico può condurre alla guarigione circa il 60% di tali pazienti, sia che si tratti del raro corionepitelioma puro, sia che si tratti di elementi trofoblastici entro tumori di istotipi diversi.

Per quanto riguarda il valore prognostico da attribuire ai 2 principali *markers* (AFP e beta-HCG), rivestono grande importanza sia i valori preoperatori, sia la loro persistenza postoperatoria al di là del tempo di dimezzamento. Infine, va opportunamente sottolineato il grandissimo valore prognostico di una terapia ben condotta. Prima dell'avvento della moderna chemioterapia, la sopravvivenza a 3 anni dei pazienti agli stadi III e IV era solo del 10%. Con l'introduzione del PVB (v. sotto: *terapia*) la sopravvivenza è adesso del 70%. La chemioterapia è però altamente tossica e potenzialmente letale. È auspicabile, quindi, che i pazienti con neoplasie testicolari vengano trattati esclusivamente presso Centri altamente qualificati e dotati di elevata esperienza specifica.

Terapia

La terapia dei seminomi presenta alcune diversità rispetto a quella dei non seminomi. Essa è stata trattata sotto la voce SEMINOMA. Tratteremo qui solamente la terapia dei tumori germinali non seminomatosi. Ovviamente, le forme risultate benigne all'esame estemporaneo (leydigiomi, sertoliomi) sono suscettibili di terapia conservativa («tumorectomia», con preservazione del t.). La sola orchiectomia, senza ulteriori forme di terapia, è indicata per i teratomi maturi in età infantile.

La prima cosa da fare, in tutti gli stadi, è asportare il t. per via inguinale. Per i non seminomi allo stadio I, alcuni AA. consigliano, dopo l'orchiectomia, soltanto un regime di sorveglianza, mentre altri AA. praticano di routine, a questo stadio, la linfadenectomia retroperitoneale estesa; quest'ultimo intervento, oltre alle ovvie difficoltà tecniche, comporta spesso turbe definitive dell'eiaculazione per interessamento del simpatico lombare durante la dissezione linfonodale. Ciò può condurre a eiaculazione retrograda per mancata contrazione del collo vescicale o a una vera aneiaculazione per turbe dell'innervazione vesciculodeferenziale. Se il paziente desidera una futura paternità gli si proporrà di depositare lo sperma in apposita banca prima dell'intervento. Sono stati anche segnalati casi di anorgasmia postoperatoria.

In tempi recenti, vi è stata una riabilitazione della linfadenectomia unilaterale nei non seminomi al I stadio con linfonodi negativi all'ispezione intraoperatoria. Un recente studio di Fossà *et al.* (1985) ha dimostrato che, in tali casi, l'intervento limitato offre analoghe prospettive di successo rispetto a quello bilaterale, pur offrendo a circa il 60% dei pazienti di mantenere la normalità dell'eiaculazione. Va rilevato, però, che la fertilità è alterata per motivi poco chiari (autoimmunità, alterazioni endocrine?) nella maggior parte dei pazienti con tumori del t. prima ancora che venga effettuata alcuna terapia. La fertilità viene ulteriormente compromessa, seppure talvolta solo transitoriamente, sia dall'eventuale radioterapia, sia da varie forme di chemioterapia. Va chiarito, a questo punto, che la linfadenectomia retroperitoneale nei tumori germinali non seminomatosi al I stadio va considerata un metodo non solo potenzialmente curativo, ma anche capace di fornire una chiara documentazione dell'estensione del tumore. Cio consente di porre una prognosi più attendibile e di programmare in modo razionale l'eventuale ricorso alla chemioterapia. Se la maggior parte degli urologi americani rimangono fedeli alla linfadenectomia retroperitoneale (radicale bilaterale ed estesa a entrambe le regioni iliache) nei non seminomi allo stadio I (oltre che agli stadi IIa e IIb), sta però affermandosi, per questo stadio, il concetto della sorveglianza attiva dopo l'orchiectomia, inizialmente propugnato da Peckham *et al.* (1983). Secondo tale proposta, potrebbe essere evitata la linfadenectomia in questi pazienti a condizione che essi possano essere inseriti, almeno per i primi 2 anni, in un programma di sorveglianza intensiva comprendente controlli mensili dei *markers* e T.A.C. trimestrali. Alla base di questo programma (impegnativo, costoso e per il quale è richiesto il massimo impegno, anche psicologico, da parte del paziente) sta il fatto che, nei casi in cui compaiano metastasi a distanza, esse si presentano quasi sempre entro 1 anno. Se svelate in tempo, cioè quando sono di piccole dimensioni, esse possono essere guarite con la chemioterapia nella quasi totalità dei casi. Va notato però che, nell'esperienza di Fossà *et al.* (1985), circa 1/3 dei pazienti classificati clinicamente al I stadio presentavano metastasi retroperitoneali alla stadiazione chirurgica.

Il problema è ancora dibattuto e alcuni radioterapisti britannici (Hope-Stone, 1981) anche in tempi relativamente recenti continuano a propugnare la radioterapia come alternativa alla linfadenectomia retroperitoneale anche nei non seminomi agli stadi I e IIa. La controversia non può ancora considerarsi risolta, ma appare logico il programma di sorveglianza attiva, almeno per quei Centri che possano garantire precisione e sicurezza nei prescritti controlli ed esperienza nella eventuale «chemioterapia di salvataggio». Anche i pazienti dovrebbero essere selezionati e l'astensione con sorveglianza attiva dovrebbe essere offerta solamente a pazienti consapevoli e altamente motivati, probabilmente escludendo i carcinomi con fattori prognostici più sfavorevoli. Solo una più vasta esperienza potrà consentire una sicura identificazione di questi ultimi. La chirurgia (orchiectomia più linfadenectomia) è considerata dalla maggior parte degli AA. la terapia di scelta anche nei non seminomi allo stadio IIa.

Agli stadi IIb, IIc, III e IV, la terapia iniziale è di norma la chemioterapia. Lo schema più classico è rappresentato dal PVB (Platino + Vinblastina + Bleomicina): al 1° e al 2° giorno (ogni 3 settimane per 4 volte) cisplatino 20 mg/m^2 e. v. + vinblastina 0,20 mg/kg e. v.; la bleomicina va somministrata alla dose di 30 mg e. v. al 2° giorno e poi ogni settimana, per un totale di 12 settimane. Si tratta di farmaci tanto efficaci quanto tossici: la bleomicina è notoriamente tossica per i polmoni, tanto che, se questi sono stati già irradiati, essa dovrà essere

sostituita da altri farmaci. La vinblastina è tossica soprattutto a livello del midollo osseo e del sistema nervoso periferico. Secondo l'esperienza del gruppo urologico dell'EORTC (Stoter *et al.*, 1985) la tossicità può essere sensibilmente diminuita, senza perdita di efficacia, riducendo la dose di vinblastina da 0,20 a 0,15 mg/kg. Gli stessi AA. hanno dimostrato che, nei pazienti che presentano una risposta obiettiva completa, non è necessaria una chemioterapia di mantenimento dopo i 4 cicli iniziali. Ciò contribuisce a una ulteriore riduzione della tossicità.

La vinblastina può essere sostituita, con uguale efficacia e minore tossicità, dall'etoposide (o VP-16). Tuttavia, poiché quest'ultimo farmaco è utilissimo in caso di recidiva, molti AA. sono riluttanti a impiegarlo in prima istanza. Il cisplatino è nefrotossico, neurotossico e ototossico. Praticamente abbandonati sono alcuni farmaci, come l'actinomicina D, la mitramicina, il melfalan e altri alchilanti, largamente adoperati fino ad alcuni anni fa. Ricordiamo, incidentalmente, che il PVB ed il BEP (etoposide invece di vinblastina) sono le combinazioni di prima scelta anche per la chemioterapia dei seminomi.

Altre associazioni (VAB, ovvero vinblastina + actinomicina D + bleomicina e le successive varianti, fino al più recente VAB VI, che prevede l'aggiunta di cisplatino e ciclofosfamide) sono state impiegate negli U.S.A., ma non vi è alcuna dimostrazione della loro superiorità rispetto al classico PVB (De Lena, 1982). Il BEP sarebbe più efficace del PVB solo nei casi di masse residue voluminose (*bulky disease*).

Non vi è univocità di pareri circa le indicazioni della chemioterapia adiuvante dopo la linfadenectomia nei non seminomi allo stadio clinico IIa o in quelli allo stadio clinico I e postchirurgico II. Mentre alcuni AA. raccomandano 2 o più cicli di PVB nell'immediato periodo postoperatorio, per altri è sufficiente un'attenta sorveglianza, per ricorrere prontamente alla chemioterapia solo nei pazienti che manifesteranno recidive neoplastiche (Pizzocaro *et al.*, 1982).

Un'altra controversia riguarda la chemioterapia di prima istanza anche nei non seminomi agli stadi IIa e IIb, attualmente preconizzata allo scopo di evitare il ricorso alla linfadenectomia. Considerando l'elevata tossicità della chemioterapia, con occasionali «morti tossiche», tale approccio è probabilmente ingiustificato allo stadio IIa, in cui l'85% dei pazienti guarisce dopo chirurgia o radioterapia. Al contrario, circa il 40% dei pazienti con non seminomi allo stadio IIb presenta recidive neoplastiche dopo la linfadenectomia, e pertanto anche in questi casi sarebbe consigliabile iniziare il trattamento con la chemioterapia. Sembra che ormai sia stato raggiunto il consenso sulla necessità di abbandonare la radioterapia delle metastasi linfoghiandolari e polmonari, per le quali è indicata la chemioterapia *d'emblée*, almeno per gli stadi IIc (*bulky disease*), III e IV. Una precedente irradiazione, in questi casi, danneggiando vaste aree (fino al 40%) del midollo osseo, compromette la possibilità di impiegare le alte dosi di farmaci necessarie per ottenere la guarigione. D'altronde, a questi stadi, la malattia deve essere sempre considerata come potenzialmente generalizzata.

I risultati ottenuti dalla chemioterapia nei cancri del t., sono da considerare eccellenti, pur variando in rapporto all'estensione della malattia. Basti ricordare il 90% di risposte complete ottenute allo Sloan Kettering Memorial Cancer Center in pazienti non pretrattati. Un significativo miglioramento della sopravvivenza è dimostrabile solo nei pazienti con risposta completa (fig. 16).

Nei pazienti con *bulky disease* retroperitoneale, nei quali la T.A.C. dimostra la persistenza di masse residue dopo chemioterapia, è d'obbligo la linfadenectomia secondaria. Lo stesso approccio viene esteso anche a qualsiasi massa chirurgicamente resecabile che rimanga visibile dopo un completo trattamento chemioterapico, anche in sedi diverse dal retroperitoneo. In circa 1/3 dei casi è presente tumore residuo, mentre negli altri casi sono dimostrabili solamente fibrosi o teratoma maturo. Anche in quest'ultimo caso occorre far ricorso all'exeresi radicale di ogni massa residua.

Fig. 16. Sopravvivenza attuariale, in rapporto alla categoria di risposta (RC: risposta completa; RP: risposta incompleta; NR: assenza di risposta) in 33 pazienti con carcinomi testicolari allo stadio III, trattati con chemioterapia. Significatività di RC contro RP e di RC contro NR: $p < 0{,}01$. (*Da Monfardini et al., ridisegnata*).

TUMORI DELL'EPIDIDIMO

I tumori dell'e. (detti anche *paratesticolari*) sono rari.

Si distinguono neoplasie benigne e maligne. Fra le benigne, la più frequente è il *tumore adenomatoide* (fig. 17): si presenta come una formazione nodulare più frequentemente localizzata in corrispondenza della coda, generalmente ben capsulata; la sua

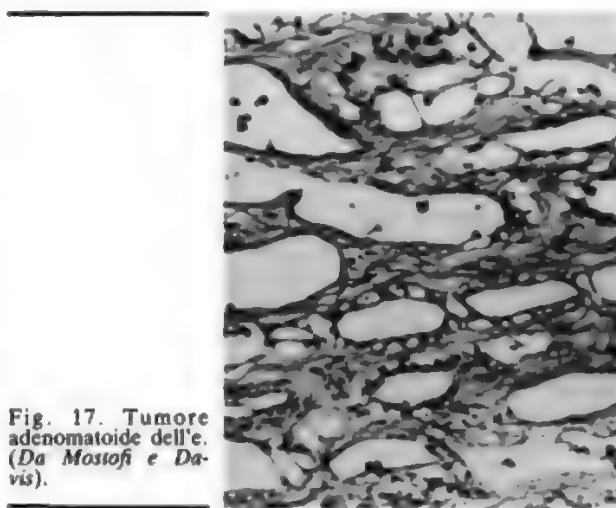



Fig. 17. Tumore adenomatoide dell'e. (*Da Mostofi e Davis*).

Digitized by Google

struttura istologica è prevalentemente tubulare con larghe cellule spesso vacuolate; controversa è la sua istogenesi, anche se oggi prevale la teoria della genesi mesoteliale. Il trattamento consiste nell'exeresi locale. Meno frequente è poi il *cistoadenoma papillifero*, che predilige la testa dell'e.; ha una struttura tipica, con spazi cistici occupati da fronde papillari con epitelio cilindrico o cubico; esso può far parte della malattia di von Hippel-Lindau. La terapia consiste nell'escissione locale.

Altri tumori benigni descritti in letteratura sono: fibromi, lipomi, leiomiomi, mixomi, angiomi, neurofibromi, osteomi, colesteatomi e forme miste.

Anche le neoplasie maligne dell'e. sono rare. La più nota è il rabdomiosarcoma, che si presenta come una massa scrotale, spesso dolente, a ecostruttura disomogenea; al taglio, il colore è rosso-brunastro; istologicamente è costituito da cellule di aspetto fusato, da cellule giganti plurinucleate e da cellule scarsamente differenziate; alcuni di questi elementi cellulari possono presentare nel loro citoplasma strutture fibrillari. Il rabdomiosarcoma è un tumore tipico dell'età infantile e giovanile. Più raro è il fibrosarcoma, che colpisce un'età più avanzata. Sono stati descritti anche mesoteliomi primitivi dell'e. Eccezionale è poi il carcinoma dell'e., la cui prognosi è sfavorevole. Segnaliamo anche la possibilità di metastasi epididimarie di tumori primitivi (ad es., da carcinomi della prostata o dello stomaco).

CISTI DEL TESTICOLO E DELL'EPIDIDIMO E DELLE TUNICHE TESTICOLARI

L'e., e più raramente il t., possono essere preda di affezioni cistiche. Le formazioni cistiche rientrano nel quadro diagnostico differenziale delle masse scrotali. Si differenziano piuttosto agevolmente dalle masse solide perché nettamente transilluminabili e perché danno quadri ecografici piuttosto caratteristici. Sono state descritte cisti sierose semplici, cisti da echinococco e pseudocisti (ematoceli incistati). Le due patologie cistiche più frequenti e note sono: la cisti epidermoide e la cisti spermatica (o spermatocele).

La *cisti epidermoide* presenta un rivestimento epiteliale pluristratificato e cheratinico simile all'epidermide, ma non contiene annessi cutanei; il suo contenuto è piuttosto torbido e ricco di cheratina; può rompersi e provocare una flogosi reattiva della vaginale.

Molto più frequenti sono le *cisti spermatiche*, o *spermatoceli*, che si sviluppano (probabilmente con meccanismo ostruttivo) a partire dai tubuli o *ductuli efferentes* della *rete testis*. Esse hanno forma, grandezza e sviluppo variabile; possono essere sepimentate, multiple e/o bilaterali. Sono di solito intravaginali, ma possono avere uno sviluppo extravaginale se originano dalla superficie dell'e. non rivestita dalla vaginale. Il loro contenuto è opalescente e di regola presenta spermatozoi immobili. Lo spermatocele colpisce l'età postpubere; la terapia (qualora esso provochi una sintomatologia dolorosa) è chirurgica e consiste nell'escissione delle cisti.

Bibliografia

Per la *bibl.*, v. col. 2139.

MICHELE PAVONE-MACALUSO E NICOLA CAVALLO

CHIRURGIA

SOMMARIO

Biopsia testicolare e dell'epididimo

È il più semplice atto chirurgico sul complesso epididimo-testicolare (fig. 18). La biopsia del t. trova la sua indicazione in motivi strettamente andrologici (dimostrazione di una effettiva spermatogenesi, in presenza di patologia ostruttiva delle vie spermatiche in soggetto infertile) o in motivi oncologici (dimostrazione istologica di neoplasia maligna). Nel primo caso la biopsia viene praticata per via scrotale: raggiunta, con breve incisione, la tunica albuginea testicolare si procede per mezzo di una leggera pressione al prelievo di parenchima testicolare; si procede poi ad accurata sutura dell'albuginea e degli involucri fino al piano cutaneo. Nel secondo caso è assolutamente vietato l'approccio trans-scrotale, per il pericolo di disseminazione neoplastica nel territorio linfatico inguinale; si esteriorizzerà il t. per via inguinale e dopo clampaggio atraumatico del funicolo si potrà procedere alla biopsia. Secondo il risultato dell'esame istologico estemporaneo si procederà, di volta in volta, alla chiusura, all'escissione della lesione sospetta, ovvero all'orchifuniculectomia con posizionamento di clip metallica sul moncone prossimale, che potrà servire come punto di repere per il radioterapista. La biopsia dell'e. viene in genere effettuata nel sospetto di neoplasia dello stesso: anche in questo caso l'approccio chirurgico sarà inguinale.

Interventi per idrocele

Frequentemente praticata è la plicatura della vaginale secondo Lord, eventualmente associata a sua parziale resezione. Praticata un'incisione di circa 4 cm della cute e del dartos, si procede allo svuotamento, con grosso ago, dell'idrocele. Si pratica un'accurata emostasi di questi primi piani incisi; si incide indi la vaginale parietale e si esteriorizza con delicatezza il t. Si effettua quindi, con punti staccati la plicatura della vaginale, creando una sorta di collaretto attorno al t. Si ripone infine il t. negli involucri scrotali. Segue la sutura molto accurata dei piani superficiali. L'intervento viene concluso dall'applicazione di bendaggio e borsa di ghiaccio nel tentativo di

A

B C

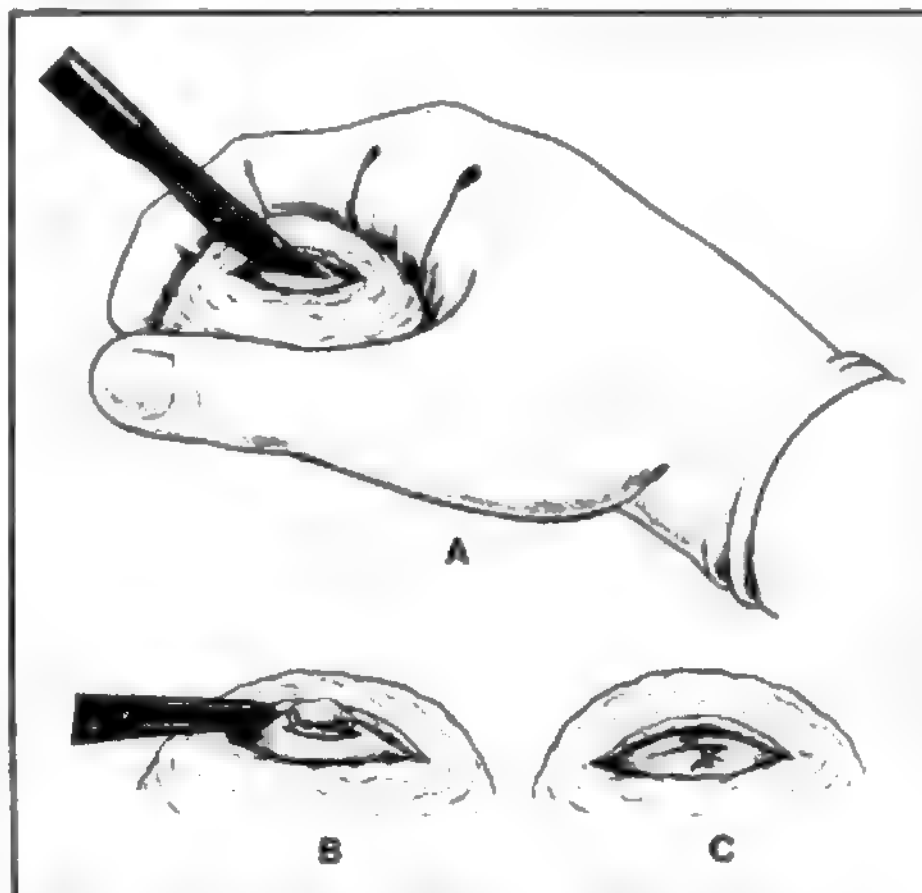



Fig. 18. Vari tempi della biopsia del t. Per la spiegazione cfr. testo. (*Da Blandy, 1984, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

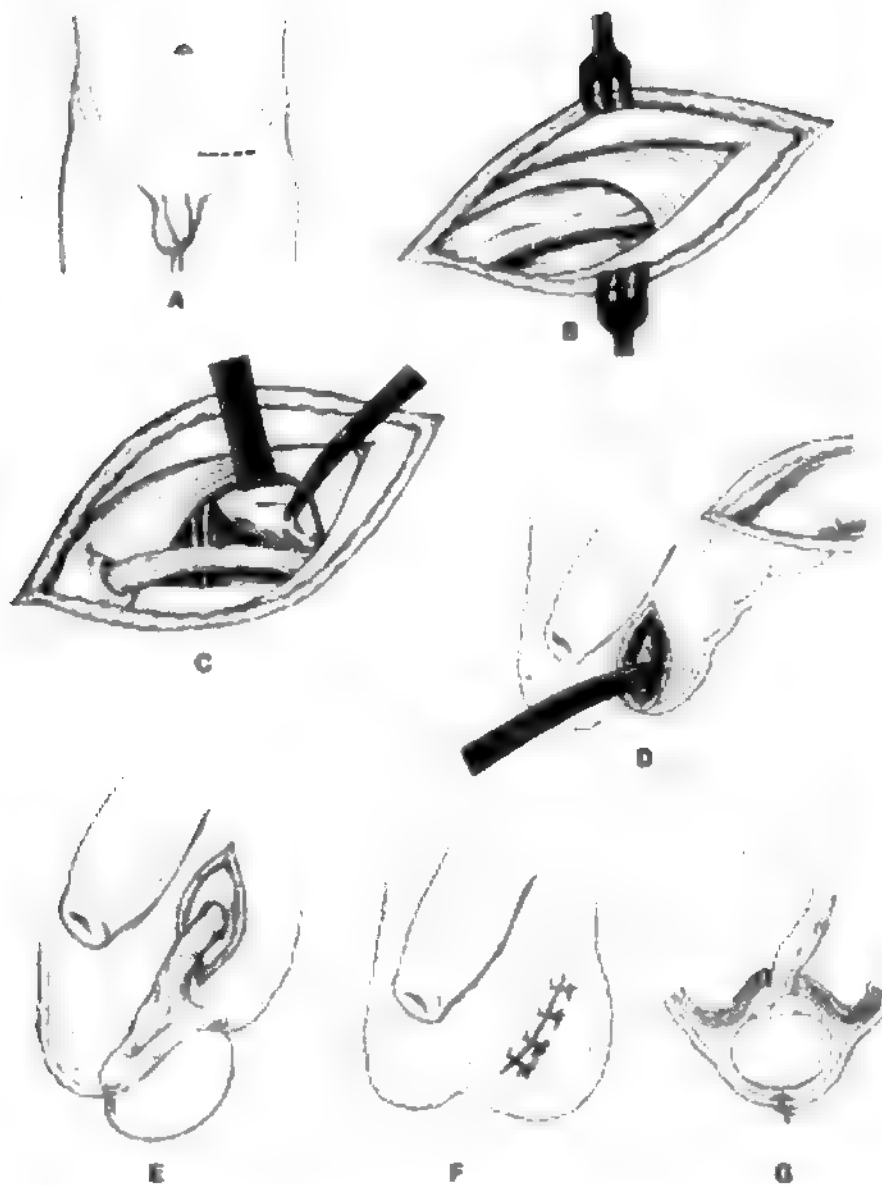



Fig. 19. Vari tempi della orchidopessi. Per la spiegazione cfr. testo. (*Da Blandy, 1984, modificata e ridisegnata*).

evitare l'ematoma, complicanza non rara che, oltre che fonte di dolore postoperatorio, va facilmente incontro a infezione. V. IDROCELE (VII, 1213).

Interventi per varicocele (idiopatico)

L'intervento chirurgico per varicocele (quasi sempre dal lato sinistro) viene per lo più effettuato nel tentativo di dare al paziente subfertile una migliore qualità del suo sperma. Tale intervento dovrà porsi come intento la legatura del «complesso» delle vene spermatiche dal lato interessato. La via scrotale è stata abbandonata essendo troppo numerosi i vasi venosi da legare a questo livello e per il pericolo di ledere i vasi arteriosi, che sono terminali. Viene attuato oggi in pratica uno dei 2 interventi descritti rispettivamente da Ivanissevich e da Palomo (per particolarità delle tecniche v. VARICOCELE).

Orchidopessi

L'intervento chirurgico (fig. 19) ha l'intento di riposizionare la gonade nella sua sede ideale, che è lo scroto. Nella maggior parte dei casi ciò è possibile, essendo il t. posto nel canale inguinale. La via di accesso chirurgica è quella inguinale: incisa l'aponeurosi del muscolo obliquo esterno, si raggiunge il t., il quale deve essere liberato, insieme al funicolo spermatico, da tralci fibrosi, sempre presenti in questa sede. Si seziona quindi il *gubernaculum testis*; durante tali manovre devono essere rispettati i delicati vasi gonadici. Inciso longitudinalmente il dotto peritoneovaginale e isolati accuratamente il t. e il cordone spermatico, si provvede a trasporre il didimo nello scroto

e a fissarlo. Il t. può essere trasposto all'interno del dartos o all'esterno di questo, creando una loggia tra dartos e piano cutaneo (per mezzo di una breve incisione cutanea separata).

Interventi per torsione del testicolo

Raggiunta la gonade per via scrotale, si effettua la detorsione del funicolo. Se i tessuti appaiono irrimediabilmente devitalizzati, si procede all'orchiectomia, altrimenti si effettua l'ancoraggio del t. alla vaginale parietale con pochi punti staccati, per evitare la recidiva. Analogo ancoraggio verrà effettuato a scopo preventivo nel t. controlaterale, raggiunto mediante un'incisione scrotale separata. Nel caso in cui esista una torsione dell'idatide, si procederà alla sua exeresi alla base.

Orchiectomia

Rimane sottinteso che vengono asportati, di norma, anche l'e. e una porzione più o meno estesa del funicolo spermatico. L'orchiectomia può essere effettuata per via scrotale o per via inguinale. L'*orchiectomia per via scrotale* andrà effettuata tutte le volte in cui non vi sia una sospetta patologia neoplastica. Raggiunto il t., questo viene esteriorizzato, si clampa il funicolo spermatico e vengono sezionati, con legature separate, il deferente e il

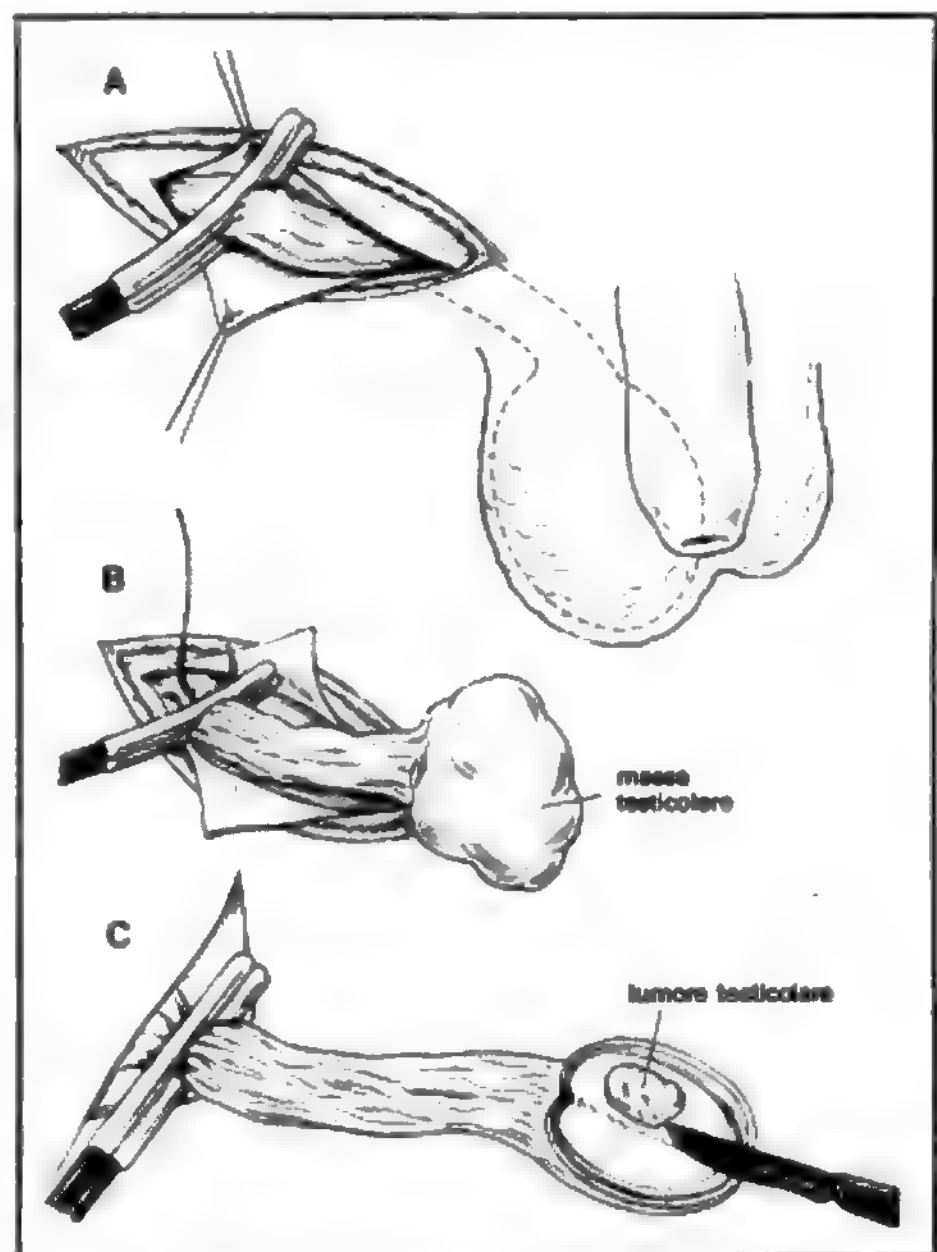



Fig. 20. Orchiectomia, attraverso una via d'accesso inguinale, per un tumore del t.: *A*) clampare il funicolo spermatico prima di scollare il t.; *B* e *C*) manovra di Chevassu: dopo il clampaggio del funicolo, il t., liberato dallo scroto ed esteriorizzato attraverso l'incisione inguinale (*B*), viene posato su un telo sterile che protegge la ferita e inciso, in modo da verificare la presenza del tumore e ottenere sezioni istologiche al congelatore, se clinicamente indicato (*C*). (*Da Blandy, 1986, modificata e ridisegnata*).

Digitized by Google

peduncolo vascolare. Si può anche, per motivi psicologici, impiantare una protesi testicolare. L'*orchiectomia per via inguinale* (fig. 20) è obbligatoria in presenza di massa scrotale; infatti, l'approccio inguinale permette un immediato clampaggio dei vasi gonadici (in attesa del risultato del prelievo bioptico estemporaneo) e soprattutto non determina, come avviene invece per la via scrotale, l'apertura delle vie linfatiche che drenano nelle stazioni linfoghiandolari inguinali. La via inguinale è inoltre la via di scelta in presenza di ernia inguinale, permettendo la contemporanea erniorrafia. Anche per via inguinale può essere impiantata una protesi testicolare.

Orchiectomia subcapsulare

Si intende per orchiectomia subcapsulare l'exeresi chirurgica del solo parenchima testicolare, ai fini di rimuovere il patrimonio cellulare leydigiano del paziente e di determinare così un notevole abbassamento della testosteronemia. Ciò rappresenta, come è noto, uno dei cardini della terapia del carcinoma prostatico ormonodipendente. Raggiunta la tunica albuginea, questa viene incisa ampiamente, indi si procede alla totale rimozione bilaterale della «polpa» testicolare e alla chiusura dell'albuginea con una sutura continua. Si ottiene lo stesso risultato endocrinologico anche con l'orchiectomia bilaterale tipica, ma con l'orchiectomia subcapsulare migliori sono il risultato estetico e l'accettazione psicologica: infatti la persistenza dell'albuginea e dell'e., nonché l'organizzazione fibrosa dell'ematoma che viene a formarsi nella cavità residua entro l'albuginea, determinano una minore riduzione del contenuto scrotale.

Linfadenectomia retroperitoneale (per neoplasie del testicolo)

Via di accesso: nonostante alcuni AA. abbiano propugnato una via toracoaddominale, la maggior parte dei

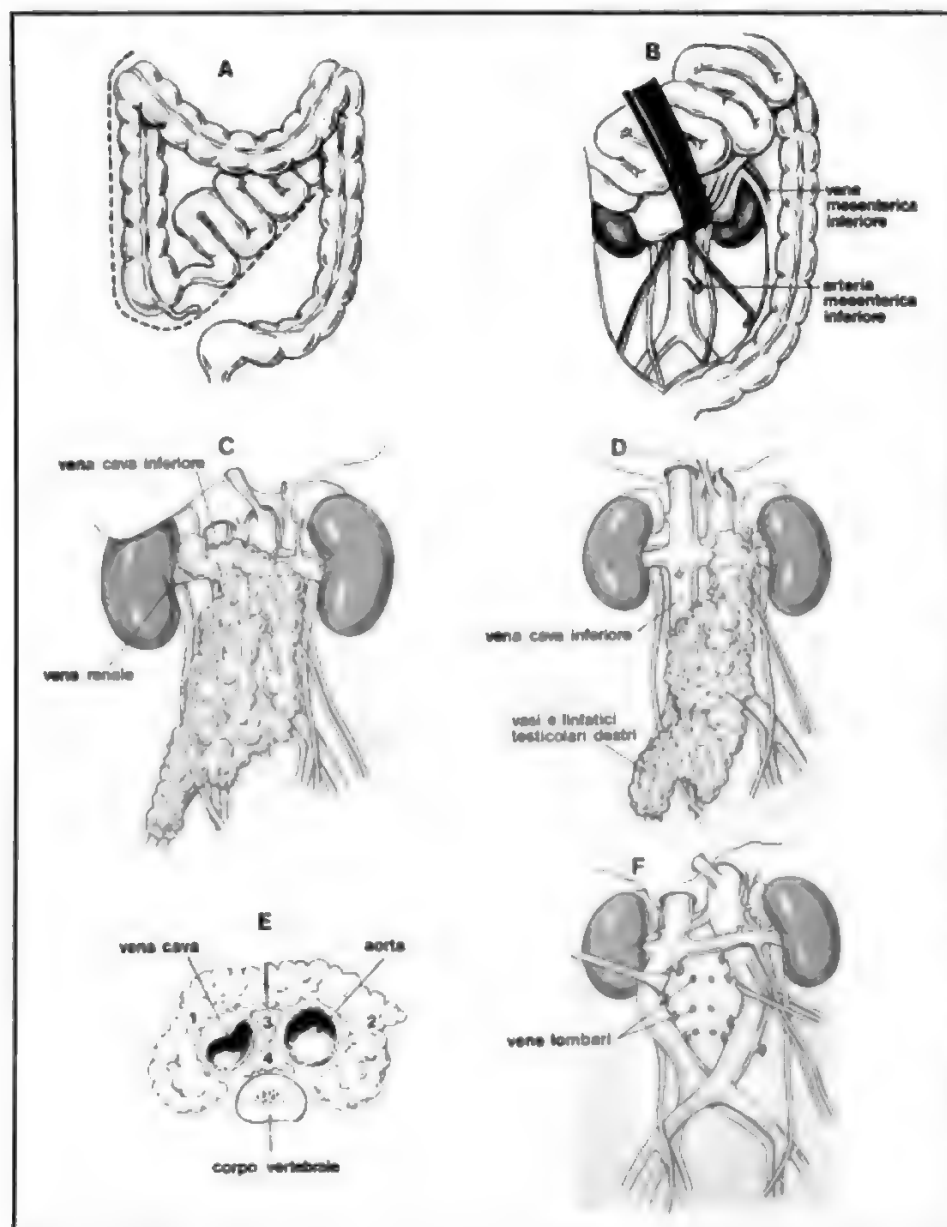
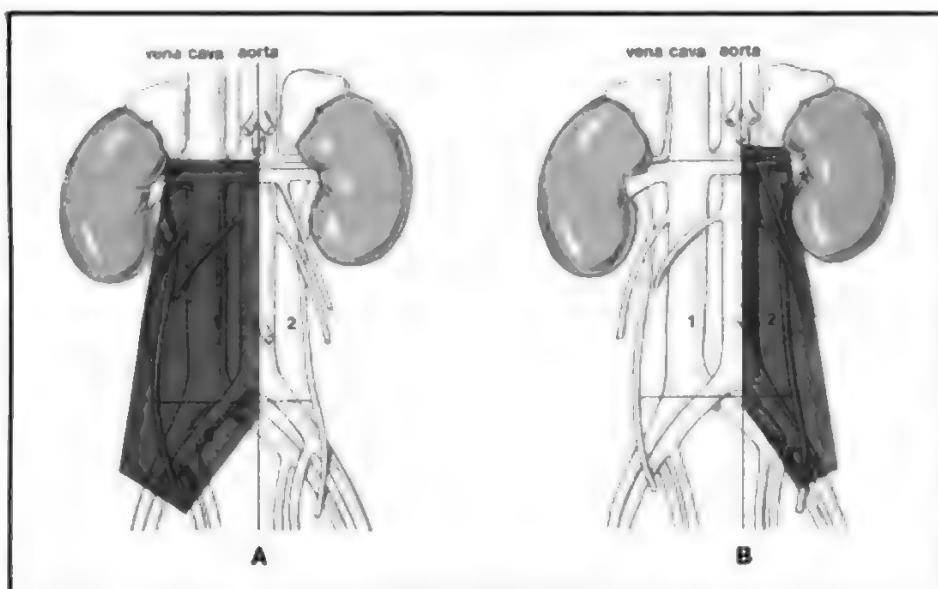



Fig. 21. Linfadenectomia retroperitoneale radicale. *A*) Incisione del peritoneo posteriore lungo la doccia parietocolica destra, attorno al cieco e lungo la radice del mesentere fino al legamento di Treitz. *B*) Il colon ascendente, il trasverso e tutto il tenue vengono ribaltati in alto, esponendo lo spazio retroperitoneale. *C*) Le strutture retroperitoneali che andranno completamente liberate sono ricoperte dal tessuto fibroadiposo comprendente i linfonodi. *D*) Liberazione del tessuto cellulolinfatico dalla vena renale destra e dalla vena cava. Il tessuto da dissecare occupa ancora lo spazio interaorto-cavale. *E*) I tessuti attorno all'aorta e la cava vanno rimossi in 4 distinte porzioni. *F*) Per asportare gli ultimi residui di tessuto celluloadiposo e linfatico, è necessario sezionare le vene lombari e spesso anche alcune arterie lombari. (*Da Blandy, 1986, modificata e ridisegnata*).

Fig. 22. Estensione della linfadenectomia retroperitoneale destra (*A*) e sinistra (*B*) in pazienti con carcinomi testicolari non seminomatosi, stadio I. 1) Regione cavale e interaorto-cavale; 2) regione pre- e para-aortica; 3) regione iliaca destra; 4) regione iliaca sinistra. (*Da Fossd et al., 1985, modificata e ridisegnata*).

chirurghi segue la tradizionale via di aggressione mediana xifopubica.

Descrizione (fig. 21): viene esplorato il contenuto addominale e si pratica l'appendicectomia. Si effettua quindi l'incisione del peritoneo parietale posteriore: si parte dal forame di Winslow, si scende lungo la doccia parietocolica destra, si aggira il cieco, si risale in alto e a sinistra lungo la radice del mesentere fino al legamento di Treitz; a questo livello si lega e si seziona la vena mesenterica inferiore, e si prolunga l'incisione lungo il margine inferiore della coda del pancreas; il pacchetto intestinale viene ora ribaltato (in apposito contenitore) sul torace del paziente. Inizia ora la dissezione del retroperitoneo, che si propone di rimuovere in blocco il tessuto cellulare perivascolare contenente le molteplici catene linfoghiandolari retroperitoneali. Si procede dapprima alla dissezione soprarenale (o soprailare): si inizia dall'esposizione dell'arteria mesenterica superiore (ben visualizzata sollevando il corpo e la testa del pancreas) e si continua in alto lungo la faccia anteriore dell'aorta fino ai pilastri del diaframma; si seziona la cisterna del Pecquet. Si procede ora a destra, seguendo la vena renale fino alla biforcazione ilare, e si passa quindi a sinistra seguendo il decorso della vena surrenalica che verrà sezionata, così come verranno sezionati i rami arteriosi surrenalici che originano dall'arteria renale e dall'aorta. Durante queste dissezioni lungo i vasi renali, è utile forzare la diuresi del paziente con mannitolo e iniettare nei vasi renali, per prevenirne lo spasmo, sostanze vasodilatatrici (ad es., xilocaina 1-2%). Si procede poi alla dissezione infrarenale (o aortocavale): i limiti anatomici laterali di tale dissezione sono gli ureteri; i limiti inferiori si trovano a livello dell'emergenza delle arterie iliache interne (o anche qualche centimetro più a valle); si procede così allo scollamento del tessuto cellulare e linfatico, isolando quasi del tutto l'aorta e la cava. Per fare ciò devono essere legati accuratamente tutti i vasi lombari, il che, nel giovane, non provoca lesioni ischemiche a carico del midollo spinale. Si seziona spesso anche l'arteria mesenterica inferiore, per facilitare la dissezione della regione iliaca sinistra.

Le vene gonadiche vengono asportate bilateralmente; la dissezione raggiungerà infine il cordone spermatico dal lato della pregressa orchiectomia inguinale, sezionando il deferente a livello della sua ampolla. Vengono così ottenuti dei «blocchi» di tessuto, che vanno inviati al patologo adeguatamente ordinati e numerati. Ricordiamo che tale intervento porta abitualmente alla mancata eiaculazione, benché la potenza sessuale rimanga indenne. Per ovviare a questi inconvenienti, alcuni AA. hanno propugnato una linfadenectomia retroperitoneale unilaterale: in questi casi, il limite seguito dall'operatore è la linea mediana sulla faccia anteriore dell'aorta (fig. 22); questa linfadenectomia limitata può essere ovviamente effettuata soltanto in pazienti allo stadio I.

Ricordiamo, infine, la possibilità di un approccio simultaneo al torace, prolungando l'incisione, sulla linea mediosternale, fino al giugulo (per asportare metastasi polmonari o mediastiniche che non abbiano risposto alle altre forme di terapia).

Epididimectomia

L'asportazione chirurgica isolata dell'e. (fig. 23) è indicata essenzialmente per processi flogistici cronici aspecifici e specifici, ma si rende talvolta necessaria in alcuni rari spermatoceli o in granulomi spermatici dolenti dopo una vasectomia.

La via di accesso è scrotale, a meno che non si debba procedere per via inguinale nel sospetto di neoplasia maligna, nel qual caso ci si comporta come per le neoplasie testicolari. Raggiunto il solco epididimotesticolare si dissocia agevolmente il corpo dell'e. dal t.; si seziona il deferente e si affronta poi la coda. A questo livello bisogna fare attenzione a non danneggiare l'arteria testicolare che abbraccia il polo inferiore del t. Segue poi la separazione della testa, momento delicato poiché occorre legare il ramo epididimario dell'arteria testicolare, rispettando quest'ultima. In alcune evenienze (soprattutto tbc urogenitale) tale intervento diventa piuttosto complicato, dovendosi, di volta in volta, resecare parte della vaginale, asportare tragitti fistolosi o resecare porzioni di t.

Intervento per spermatocele (e cisti epididimaria semplice)

Per mezzo di una breve incisione scrotale, si isola per via smussa la parete della cisti, la quale viene parzialmente

Digitized by Google

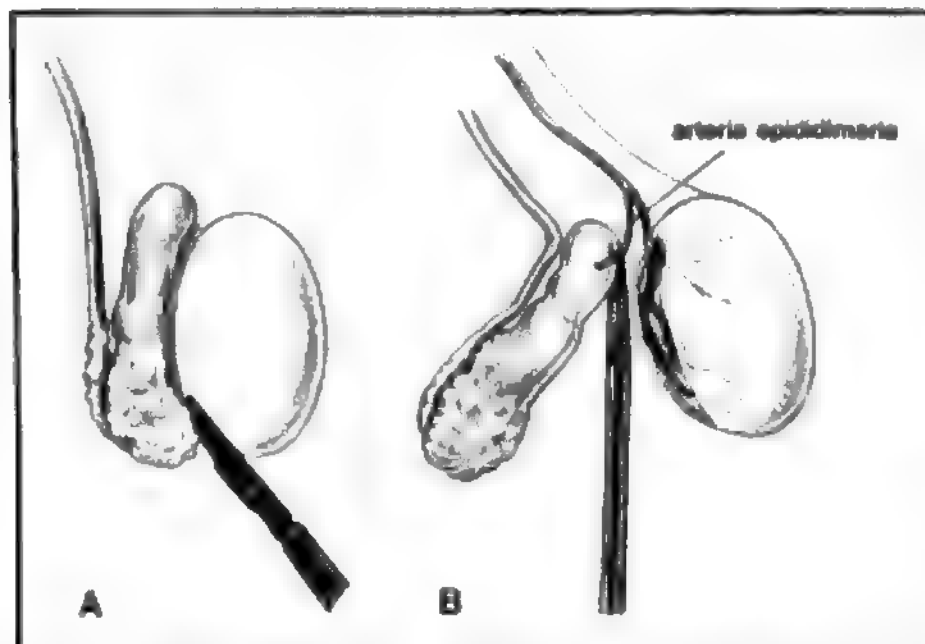



Fig. 23. Epididimectomia. *A*) Iniziare la dissezione al polo inferiore della coda dell'e., introducendosi nel piano fra e. e t. *B*) Nel completare la dissezione del polo superiore, far attenzione a risparmiare il ramo principale dell'arteria testicolare. L'arteria epididimaria va sezionata rasentando la testa dell'e. (*Da Blandy, 1986, modificata e ridisegnata*).

svuotata; si esteriorizza la formazione cistica, che trae a sé l'e. su cui è impiantata (i vasi della parete cistica provengono tutti dall'e. e sono facilmente identificabili); a questo punto è agevole dissociare la cisti dall'e.; infine si suturano i piani scrotali.

Vasoepididimostomia

Consiste nell'anastomosi tra e. e deferente per superare l'ostacolo alla progressione degli spermatozoi dovuto a cause congenite o acquisite (flogosi specifiche e aspecifiche, vasectomia).

Intervento tradizionale: consiste nell'incisione longitudinale per circa 2 cm del corpo dell'e., nell'incisione longitudinale del deferente e nella loro anastomosi laterolaterale. Può anche essere effettuata un'anastomosi laterоterminale epididimodeferenziale. La percentuale di successi con questa tecnica è molto bassa (circa il 5%): ciò è dovuto al fatto che, da un punto di vista strettamente anatomico, non è stata effettuata un'autentica anastomosi luminale e il successo della tecnica è affidato, in pratica, all'instaurarsi di una vera fistola spermatica tra e. e deferente.

Vasoepididimostomia con microscopio operatore: l'e. viene sezionato trasversalmente a partire dalla coda, finché non si rinviene, in una sezione così condotta, la parte del tubulo convoluto donde stilla un liquido ricco di spermatozoi. Ricordiamo, infatti, che l'e. contiene un solo tubulo, incredibilmente convoluto. Questo tubulo viene anastomizzato, con tecniche microchirurgiche, al lume del deferente; indi la tunica muscolare del deferente viene suturata alla tunica epididimaria. Con questa tecnica si sono registrati migliori risultati (Silber, 1978).

Bibliografia

Berger R. E., *Sex. Transm. Dis.*, 1981, **8**, 286.
Blandy J., *Urologia clinica*, 1984, Capozzi, Roma.
Blandy J., *Operative Urology*, 1986, 2 ed., Blackwell, Oxford.
De Lena M., *Farmaci antineoplastici nei tumori germinali del testicolo*, in Veronesi U., Lasio E. *et al.* eds., *I tumori urologici*, 1982, CEA, Milano, p. 401.
Dixon F. J., Moore R. H., *Tumors of Male Sex Organs. Atlas of Tumor Pathology*, 1952, AFIP, Washington.
Fosså S. D., Ous S. *et al.*, in Pavone-Macaluso M., Smith P. H., Bagshaw M. A., *Testicular Cancer and Other Tumors of the Genito-Urinary Tract*, 1985, Plenum, New York, p. 149.
Graves R. S., Engel W. J., *J. Urol.*, 1950, **64**, 601.
Hope-Stone H. F., *The Case for Radiotherapy in Early Cases of Malignant Teratoma*, in Anderson C. K., Jones W. G., Ward A. M., *Germ Cell Tumours*, 1981, Taylor & Francis, London, p. 271.
Kogan S. J., Lutzker L. G. *et al.*, *J. Urol.*, 1979, **122**, 223.
McDougal W. S., *J. Urol.*, 1983, **129**, 757.
Monfardini S., Villa S. *et al.*, *Trattamento integrato dei tumori del testicolo*, in Veronesi U., Lasio E. *et al.* eds., *I tumori urologici*, 1982, CEA, Milano, p. 401.
Mostofi F. K., Sesterhenn I. A., *Histopathological Classification of Testicular Tumors*, in Pavone-Macaluso M., Smith P. H., Bagshaw M. A., *Testicular Cancer and Other Tumors of the Genito-Urinary Tract*, 1985, Plenum, New York, p. 9.
Mostofi F. K., Sobin L. H., *International Histological Classification of Tumors of Testis*, 1977, WHO, Geneva.
Peckham M., *Surveillance after Orchiectomy for Testicular Non-Seminoma*, in Pavone-Macaluso M., Smith P. H., Bagshaw M. A., *Testicular Cancer and Other Tumors of the Genito-Urinary Tract*, 1985, Plenum, New York, p. 141.
Peckham M., Barrett A. *et al.*, *Br. J. Urol.*, 1983, **55**, 754.
Peters P. C., Sagalowsky A. I., *Genitourinary Trauma*, in Walsh P. C., Gittes R. F. *et al.* eds., *Campbell's Urology*, 1986, 5 ed., Saunders, Philadelphia, p. 1192.
Pizzocaro G., Zanoni F. *et al.*, *Terapia di salvataggio dei tumori germinali del testicolo*, in Veronesi U., Lasio E. *et al.* eds., *I tumori urologici*, 1982, CEA, Milano, p. 441.
Pugh R. C. B., *Pathology of the Testis*, 1976, Blackwell, Oxford.
Schneider H. C., Kendal A. R., Karafin L., *Urology*, 1975, **5**, 133.
Silber S. J., *Fertil. Steril.*, 1978, **30**, 565.
Stoter G., Bokkel Huinink W. W. *et al.*, *Tumors of the Testis. Induction and Maintenance Chemotherapy for Disseminated Non-Seminomas, The EORTC Experience*, in Pavone-Macaluso M., Smith P. H., Bagshaw M. A., *Testicular Cancer and Other Tumors of the Genito-Urinary Tract*, 1985, Plenum, New York, p. 215.
Stoter G., *Tumors of the Testis. Prognostic Factors*, in Pavone-Macaluso M., Smith P. H., Bagshaw M. A., *Testicular Cancer and Other Tumors of the Genito-Urinary Tract*, 1985, Plenum, New York, p. 115.
Thompson I. M., *Urol. Clin. North Am.*, 1977, **4**, 29.
Tumeh S. S., Treves S., Adestein S. J., *Radionuclides in Genito-Urinary Disorders*, in Walsh P. C., Gittes R. F. *et al.* eds., *Campbell's Urology*, 1986, 5 ed., Saunders, Philadelphia, p. 358.

MICHELE PAVONE-MACALUSO E NICOLA CAVALLO

TESTIMONIANZA, PSICOPATOLOGIA DELLA

F. *psychopathologie de la témoignage*. - I. *psychopathology of testimony*. - T. *Psychopathologie der Zeugnisablegung*. - S. *psicopatología de la testificación*.

Stern (1939) definisce la testimonianza [t.] come la riproduzione verbale o scritta di contenuti mnemonici, che si riferiscono a una particolare esperienza o a un particolare avvenimento precedente. L'importanza della t. varia a seconda delle situazioni fino a raggiungere rilevanza assoluta in campo giudiziario. In questo caso lo studio psicologico e psicopatologico del processo testimoniale è rivolto alla conoscenza delle fonti d'interferenza e delle deformazioni più frequenti, che possono portare a discrepanze o deformazioni della realtà obiettiva dei fatti nella loro rievocazione da parte del testimone.

La t. è condizionata da vari processi psichici, che entrano in azione quando il futuro testimone si trova a osservare un fatto, e terminano con la rievocazione del fatto stesso.

Si parla di *t. diretta* quando il testimone ha assistito al fatto in prima persona e di *t. di secondo grado* quando ne è venuto a conoscenza indirettamente attraverso il racconto di altri. In questo secondo caso, anche in assenza di elementi psicopatologici, è facile che esista una deformazione per reinterpretazione degli avvenimenti di cui si è venuti a conoscenza.

Musatti (1931) sottolinea che il contenuto di un ricordo testimoniale deve essere considerato «come qualcosa che non può

Digitized by Google

mai essere pura riproduzione fotografica di un fatto obiettivo, ma è sempre il prodotto di una molteplicità di coefficienti, in parte soltanto dati dagli elementi di quel fatto obiettivo, ma in parte costituiti dalla natura stessa della personalità psichica del testimonio, e da tutti gli elementi esteriori che hanno agito nel passato e che attualmente agiscono sul testimonio stesso». In quest'ottica, ogni t. è, in misura più o meno diversa, una deformazione della realtà.

Il processo testimoniale inizia sempre con una *percezione* (conoscenza o fissazione del fatto) e termina con una *rievocazione espressiva* del fatto stesso. Tra queste due fasi intercorre un periodo più o meno lungo di *conservazione mnestica del ricordo dei fenomeni percepiti*.

Tre sono quindi le funzioni psicologiche di base che costituiscono il processo testimoniale: 1) l'attività percettiva; 2) quella mnestica; 3) quella espressiva.

Tuttavia, queste tre funzioni, per l'età o per psicopatologia del testimone, possono subire alterazioni che deformano e invalidano il processo testimoniale.

Certamente l'età non può essere, di per sé, considerata un fattore patologico; ciò nonostante essa può contribuire all'alterazione della rievocazione di un fatto. Un quadro di immaturità è il caso più frequente che si riscontra nei minori d'età, in cui non è rara la presenza di un'ideazione magica, di facile suggestionabilità, di incapacità o difficoltà nel separare l'Io dal non Io, il soggettivo dall'obiettivo, l'accaduto dall'immaginato.

Barbara VanOss Marin *et al.* (1979) valutarono la capacità a ricordare e narrare in bambini di 5 anni rispetto a ragazzi di 22, accertando l'incapacità quasi totale dei bambini a restare fedeli a ciò cui avevano assistito rispetto ai soggetti adulti.

Cohen e M. A. Harnick (1980) trovarono che fra età e suggestionabilità esiste un rapporto inversamente proporzionale: più si è giovani e più si è facilmente suggestionabili, in special modo in situazioni in cui i fatti da ricordare hanno una particolare connotazione emotiva (aggressioni, rapimenti, rapine, etc.).

Yarmey *et al.* (1980, 1984), in una situazione sperimentale in cui veniva presentato il filmato di un'aggressione, trovarono una maggiore capacità, nei soggetti giovani rispetto a soggetti anziani, a ricordare e riportare con maggiore fedeltà il fatto.

Non bisogna dimenticare che nei bambini, ma anche negli anziani, in cui può essere presente un processo involutivo, la t. è direttamente connessa con la fissazione e l'evocazione del fatto quando questo è avvenuto da poco; col passare del tempo le lacune mnestiche possono essere colmate da elaborazioni fantastiche. In soggetti adulti la capacità di ricordare è migliore quantitativamente, ma non per questo è migliore la fedeltà del ricordo e quindi della t. resa.

Particolari quadri psicopatologici di personalità portano a particolari alterazioni nel processo testimoniale. Una prima situazione può essere quella che si presenta nelle psicosi esogene in cui sono costanti i disturbi della memoria. Le lacune mnestiche sono talvolta riempite da racconti immaginari, costruiti in maniera elementare (confabulazioni). Gli schizofrenici possono rievocare un avvenimento del passato attribuendogli un contenuto o un senso diversi da quelli reali, oppure possono riferire prodotti attuali dell'immaginazione come eventi realmente avvenuti in passato (paramnesia fantastica). Negli schizofrenici paranoidei possono verificarsi situazioni di «falso riconoscimento» per cui questi soggetti possono riconoscere in alcune persone altre persone conosciute che si sono travestite e/o trasformate. Un caso particolare avviene quando persone o situazioni fin troppo note al soggetto non vengono riconosciute: ad es., i genitori possono essere trattati freddamente perché in realtà non sono i genitori veri ma due «sosia» o degli attori travestiti in quel modo per trarre in inganno il soggetto.

A queste situazioni così chiaramente patologiche ne vanno aggiunte altre meno facilmente riconoscibili, o per mancanza di patologia o per particolari patologie meno evidenti sul piano comportamentale.

Una di queste situazioni è la *menzogna volontaria* che può essere definita come la manifestazione cosciente e utilitaristica di un'idea o il resoconto di un fatto non rispondenti al vero; di ciò il soggetto è perfettamente consapevole, ma in tale atteggiamento persevera nel tentativo di falsare la realtà e ingannare.

Esistono altri tipi di menzogna in cui l'aspetto intenzionale è da escludere mentre sono presenti situazioni di patologia più o meno grave.

Una situazione non rara è la *bugia psicogena*, che può essere considerata come il risultato di un conflitto psicologico affrontato falsando alcuni aspetti della realtà. Un conflitto conseguente a un «complesso d'inferiorità» può essere compensato con l'«invenzione» di situazioni o avvenimenti «eroici» mai accaduti; in questo caso il soggetto è cosciente della falsificazione, che, tuttavia, non è bilanciata con un atto di volontà.

La *bugia patologica* si può trovare negli stati di ritardo o insufficienza intellettivi, nelle psicosi, o in alcune alterazioni della struttura della personalità.

La *bugia nel debole di mente* è povera, poco verosimile; la versione dei fatti può cambiare spesso, senza ragione alcuna, o, al contrario, essere ostinatamente sostenuta contro ogni esame di realtà. Imitazione e suggestionabilità sono gli elementi che primariamente la sostengono.

La *bugia dello psicotico* si trova: nelle fasi di eccitamento maniacale della ciclotimia, e allora si tratta di menzogna fantastica, lucida, nella depressione endogena, in cui si può assistere ad autoaccuse calunniose; nella schizofrenia, come espressione di ambivalenza e autismo; nelle psicosi organiche, nelle quali i deficit di memoria vengono colmati dalle confabulazioni.

Nelle strutture abnormi di personalità la menzogna può essere improvvisata, scatenata anche da istanze di minima portata e rilevanza, oppure usata come arma di difesa e di offesa.

Talvolta si può osservare un comportamento particolare, che consiste in una condotta caratterizzata dalla tendenza sistematica e non problematizzata alla menzogna, alla simulazione e invenzione di fatti ed eventi in cui l'immaginifico e lo stupefacente sono elementi integranti il bisogno di attrarre su di sé l'attenzione e di eludere la realtà. Questa condizione, definita *mitomania* dagli AA. francesi, è un comportamento che si osserva in particolare negli isterici e nei deboli di mente, ma è comune e normale nei bambini.

In campo psichiatrico-forense la validità di una t. assume valore primario; in particolare, il codice di procedura penale stesso tratta in un capitolo apposito (cap. VII, artt. 348-364) l'argomento, e il giudice, con l'ausilio eventuale di un consulente, «è tenuto ad accertare la credibilità del testimone, anche, qualora sia opportuno, sotto l'aspetto delle condizioni psichiche dello stesso».

Bibliografia

Christiaansen R. E., *Law Hum. Behav.*, 1983, 7, 59.
Cohen R. L., Harnick M. A., *Law Hum. Behav.*, 1980, 4, 201.
Ferracuti F., *Appunti di psicologia giudiziaria*, 1959, Ed. Riserv. Scuola Ufficiali Carabinieri, Roma.
Fornari U., *Compendio di psichiatria forense*, 1984, EGES, Torino.
Hall D. F., Loftus E. F., *Research on Eyewitness Testimony: Recent Advances and Current Controversy*, in Muller D. J., Blackmann D. E., Chapman A. J. eds., *Psychology and Law*, 1984, Wiley, Chichester.
Melton G. B., *Law Hum. Behav.*, 1981, 5, 73.

Digitized by Google

Musatti C. L., *Elementi di psicologia della testimonianza*, 1931, CEDAM, Padova.
Stephenson G. M., *Accuracy and Confidence in Testimony: a Critical Review and Some Fresh Evidence*, in Muller D. J., Blackmann D. E., Chapman A. J. eds., *Psycology and Law*, 1984, Wiley, Chichester.
Stern W., *J. Abnorm. Social Psycol.*, 1939, **34**, 3.
VanOss Marin B. *et al.*, *Law Hum. Behav.*, 1979, **3**, 295.
Yarmey D. A., Kent J., *Law Hum. Behav.*, 1980, **4**, 359.
Yarmey D. A., Jones T. P., Rashild S., *Eyewitness Memory of Elderly and Young Adults*, in Muller D. J., Blackmann D. E., Chapman A. J. eds., *Psychology and Law*, 1984, Wiley, Chichester.

FRANCO FERRACUTI E LUIGI ABBATE

TESTOSTERONE

F. *testosterone*. - I. *testosterone*. - T. *Testosteron*. - S. *testosterona*.

SOMMARIO

Biochimica

Testosterone è il nome comune di uno steroide androgeno a 19 atomi di carbonio rappresentato dal 17β-idrossi-4-androsten-3one (4-androsten-17β-ol-3one).

La biosintesi di ormoni androgeni si svolge essenzialmente nel citoplasma delle cellule di Leydig, il cui studio è stato sempre problematico per il fatto che tali cellule costituiscono meno del 10% di tutta la popolazione cellulare del testicolo umano.

Come dimostrazione di «secrezione testicolare» va considerata la presenza di una concentrazione ormonale significativamente più alta nella vena spermatica efferente rispetto al sangue venoso sistemico.

Nel testicolo umano la biosintesi del t. e di altri ormoni steroidei parte dal colesterolo (in forma libera), prodotto *in situ* per condensazione delle molecole di acetato e successivamente di ac. idrossimetilglutarico.

Con l'azione di un enzima desmolasi e due successivi processi di idrossilazione, si genera il pregnenolone, con 21 atomi di carbonio, che rappresenta il capostipite degli steroidi; esso lascia i mitocondri per trasferirsi nel reticolo endoplasmatico liscio, per essere sottoposto alle successive reazioni metaboliche.

La sintesi del t. si attua attraverso due principali vie: la Δ4 e la Δ5 (tab. I).

Nel testicolo umano sembra essere preferita la via Δ5, tutti i composti avendo un doppio legame tra C5 e C6.

Tra gli androgeni circolanti solo il t., come anche il 17OH-progesterone, può essere considerato di esclusiva provenienza testicolare (oltre il 96%), mentre gli altri ormoni steroidei provengono dalla trasformazione periferica o dal surrene.

Pertanto solo nel caso del t. la *production rate*, o velocità di produzione testicolare, coincide con la *secretion rate*, o velocità di secrezione testicolare (4-10 mg/*die*); la *production rate* è la quantità di uno steroide prodotto in un determinato periodo di tempo rilevabile con il metodo della diluizione isotopica, che permette il calcolo della *metabolic clearance rate*, o velocità di clearance metabolica. La *secretion rate*, invece, è la quantità di uno steroide immessa in circolo da una ghiandola in un determinato periodo di tempo; essa viene ricavata dal prodotto tra flusso ematico e gradiente arterovenoso. Ai fini clinici, la testosteronemia (valori normali 350-1000 ng/dl) rappresenta quindi un indice fedele di secrezione testicolare.

Gli steroidi sono secreti nel torrente circolatorio con andamento pulsatile e circolano nel sangue sia in forma libera che in forma legata alle proteine.

Alcuni si legano a una globulina *Sex Hormone Binding Globulin*, o globulina legante gli ormoni sessuali, mentre altri si legano a un'albumina, forse in rapporto alla presenza di un gruppo OH in posizione 17.

Il t. è legato per il 30% alla *Testosteron Binding Globulin*, o globulina legante il t. (TeBG), per il 68% all'albumina e ad altre proteine, per il 2% è in forma libera.

La quota più attiva è certamente quella libera, meno attiva è quella legata all'albumina, mentre la quota legata alla TeBG funge soprattutto da riserva.

La secrezione di t., in realtà, anziché avere una vera e propria pulsatilità come l'LH, segue un ritmo circadiano, con valori massimi nelle prime ore del mattino e valori minimi la sera. L'abbassamento è di circa il 10-15% e tende a diminuire in età avanzata.

Inoltre è da considerare che una variazione ematica può essere dovuta a modificazioni di secrezione o di metabolismo.

Oltre il t., lo steroide dotato di più alta attività androgenica è il diidrotestosterone (DHT), che ha un'attività biologica di quasi 3 volte superiore a quella del t., ma è presente nel sangue nel rapporto di 1:15 rispetto a quest'ultimo.

Solo il 20% del DHT è di provenienza testicolare, probabilmente dalle cellule di Sertoli, giacché pare che non vi sia attività 5α-reduttasica a livello delle cellule del Leydig; il restante 80% proviene dalla conversione periferica del t.

TAB. I. BIOSINTESI DEL TESTOSTERONE

(via Δ5): Δ5-pregnenolone —1→ 17-α-idrossi-pregnenolone —2→ deidroepi-androsterone —3→ Δ5-androstenediolo —4→ testosterone

(via Δ4): Δ5-pregnenolone —1a→ progesterone —2a→ 17-α-idrossi-progesterone —3a→ Δ4-androstenedione —4a→ testosterone

1) 17 α-idrossilasi	1a) 3 β-ol-deidrogenasi e Δ5-Δ4 isomerasi
2) 17-20-desmolasi	2a) 17 α-idrossilasi
3) 17 β-idrossilasi	3a) 17-20-desmolasi
4) 3 β-ol-deidrogenasi e Δ5-Δ4 isomerasi	4a) 17-deidrogenasi

Digitized by Google

Dal testicolo viene secreta anche una certa quantità di estrone e 17-estradiolo (rispettivamente dal Δ4-androstenedione e dal t.) prodotti per aromatizzazione del t. da parte delle cellule di Leydig e/o di Sertoli.

Il legame proteico svolge un'importante funzione nella regolazione del metabolismo degli ormoni testicolari: infatti, la clearance epatica di uno steroide è inversamente proporzionale alla capacità legante delle proteine, per cui quanto più forte è il legame, tanto più lento è il metabolismo.

Inoltre, questi legami modulano l'entrata degli ormoni in ambito tessutale potendo penetrare nei tessuti solo l'ormone in forma libera.

Nell'uomo la clearance metabolica del t. dipende per il 50% dal distretto splancnico e per il 50% dal distretto extrasplancnico, con formazione di prodotti biologicamente attivi e inattivi.

Una consistente aliquota di DHT prodotta negli organi bersaglio subisce un'ulteriore trasformazione in 3α- e 3β-androstenediolo, mediante una 3α- e 3β-idrossisteroidodeidrogenasi.

La maggior parte del t., tuttavia, viene trasformata in prodotti inattivi che convergono nel *pool* dei 17-chetosteroidi.

Dopo infusione di t. marcato con isotopi, il 90% della radioattività compare nelle urine entro 48 h, mentre il rimanente 10% si ritrova nella bile e per metà è riassorbito a livello intestinale (circolo enteroepatico).

Meccanismo d'azione

Gli steroidi circolanti possono originare direttamente da una secrezione ghiandolare, ma anche per trasformazione periferica a partire da steroidi precursori.

A volte è possibile che uno steroide abbia un'azione diversa da quella del prodotto finale. Basti pensare che, ad es., nell'uomo lo stesso t. può trasformarsi, a seconda dell'azione enzimatica periferica, in un estrogeno, per azione di una aromatasi, oppure in un potente androgeno (DHT) in conseguenza dell'azione della 5α-reduttasi.

Assai ricchi di aromatasi sono il cervello, il tessuto adiposo, il fegato e la cute, che sono quindi responsabili della quota di estrogeni circolanti frutto della conversione periferica del t.

La 5α-reduttasi è stata particolarmente evidenziata nel tratto genitale e a livello cutaneo.

Il t. esercita i suoi effetti a livello di molteplici organi bersaglio legandosi ai recettori citoplasmatici specifici con successivo trasferimento del complesso recettore-ormone all'interno del nucleo. In altri organi bersaglio, invece, il t. può valicare la membrana cellulare e fissarsi ai recettori specifici soltanto dopo trasformazione in DHT.

Pertanto, il t. agisce come tale a livello del tessuto muscolare, dei deferenti e delle vescichette seminali (strutture derivanti dal dotto di Wolff), mentre agisce come preormone in altre sedi, come l'epididimo, la prostata, l'uretra e i genitali esterni.

In particolare, a livello testicolare, sono provviste di 5α-reduttasi le pareti dei tubuli seminiferi, come anche l'epididimo.

A livello epididimario l'ormone sembra arrivare soprattutto per via ematica. Nell'uomo l'epididimo contribuirebbe per almeno il 50% alle concentrazioni di DHT nel plasma seminale. Infatti, dopo vasectomia, il DHT diminuisce nettamente, mentre il t. nel plasma seminale rimane immutato; pertanto, l'origine di questi due ormoni nel plasma seminale sembra diversa.

Effetti biologici

Da un punto di vista morfologico, il t. sollecita lo sviluppo del pene e del sistema pilifero, favorisce il trofismo e la funzionalità prostatica, sostiene la *vis* e la *libido*.

Esso risulta indispensabile per la maturazione dell'epitelio seminifero; stimola, inoltre, la produzione sebacea, ma soprattutto l'anabolismo proteico.

Indicazioni terapeutiche

I principali androgeni usati in terapia sono costituiti da esteri del t. o androgeni sintetici.

Tra i primi, i preparati impiegati per via parenterale sono il propionato di t., in dosi 10-50 mg la settimana e l'enantato di t., con azione più prolungata (30-100 mg ogni 10-30 giorni).

Tra i composti impiegati per via orale ricordiamo il fluossimesterone, impiegato soprattutto quando si voglia sfruttare un effetto *rebound*, alla dose di 5-10 mg/*die*; il metiltestosterone, meno tossico per il fegato (20-30 mg/*die*); il testosterone undecanoato (80-160 mg/*die*); e il mesterolone (50-150 mg/*die*), con minore azione inibente sulla secrezione gonadotropinica.

Le principali indicazioni sono costituite dalla terapia delle disgenesie gonadiche (iniziare la somministrazione tempestivamente in età puberale) e dell'impotenza, soprattutto quando vi sia un lieve deficit dell'increzione testosteronica.

In caso di infertilità (oligozoospermia), viene sfruttata l'azione sulla permeabilità della parete tubulare e l'effetto *rebound* (dopo l'arresto della spermatogenesi dovuto al blocco gonadotropinico, col cessare della terapia si assiste a una ripresa della produzione e della maturazione seminale, talora ben superiore a quella preesistente).

In caso di infertilità su base immunitaria, la terapia provoca azoospermia e quindi caduta del titolo degli anticorpi spermioagglutinanti.

V. anche: SESSUALI ORMONI; STEROIDI; TESTICOLO ED EPIDIDIMO.

Bibliografia

Eik-Nes K. B., *Biosynthesis and Secretion of Testicular Steroids*, in *Handbook of Physiology*, Sect. 7, Greep R. O., Astwood E. B. eds., *Endocrinology*, vol. 5, 1975, American Physiologycal Society, Washington, p. 95.

Sciarra F., Tosti Croce C., Toscano V., *Steroidogenesi e metabolismo degli ormoni testicolari*, in Molinatti G. M., Camanni F., *Andrologia e fisiopatologia della riproduzione*, 1984, Field Educational Italia, Acta Medica, Roma, p. 75.

Serio M., Martini L., *Funzione secretoria del testicolo*, in Conti C., Isidori A., *Trattato di andrologia*, 1984, Piccin, Padova, p. 131.

Tronchetti F., Menchini Fabris G. F., *Terapia con androgeni*, in Conti C., Isidori A., *Trattato di andrologia*, 1984, Piccin, Padova, p. 513.

FRANCO DONDERO E FERNANDO MAZZILLI

TESTO UNICO DELLE LEGGI SANITARIE: V. LEGISLAZIONE E ORDINAMENTO SANITARI (VIII, 1358).

TETANIA

F. *tétanie*. - I. *tetany*. - T. *Tetanie*. - S. *tetania*.

SOMMARIO

Digitized by Google

Definizione e generalità

La tetania è una condizione di ipereccitabilità neuromuscolare che costituisce il sintomo tipico dell'ipocalcemia. È caratterizzata da esaltate risposte neuromuscolari a stimolazioni meccaniche ed elettriche (t. latente) o da manifestazioni spontanee obiettive e funzionali: dagli spasmi tonici di muscoli volontari e involontari alle convulsioni (t. manifesta). Sovente si associano turbe del carattere, del tono neurovegetativo di varia estrinsecazione funzionale (respiratoria, cardiovascolare, gastrointestinale) e della sfera sensitivo-sensoriale.

Le manifestazioni cliniche della t. non sono solo correlate con l'entità dell'ipocalcemia poiché altri fattori, come il pH ematico e la concentrazione sierica di elettroliti diversi dal calcio (v. sotto: *patogenesi*), possono influenzare l'eccitabilità neuromuscolare e quindi il quadro clinico. La durata di questo, il carattere brevemente episodico o protratto, l'eventuale ripetitività, al limite un suo decorso cronico, dipendono da disparate cause.

Sintomatologia

Come *t. latente* si definisce una condizione in cui l'ipereccitabilità neuromuscolare caratteristica della t. si rende palese solo se si sottopongono i nervi periferici a ischemia o a stimolazioni meccaniche o elettriche.

Contrazioni muscolari caratteristiche prodotte con opportune manovre sono le seguenti.

1) L'atteggiamento della mano a ostetrico nell'adulto e nel bambino oltre il primo biennio (nel bambino più piccolo la mano fa il «pugnetto»), per compressione sul fascio vascolonervoso che decorre nel solco bicipitale: segno di Trousseau. Di questo segno può ottenersi una valutazione quantitativa, determinando il tempo necessario perché si renda manifesto dopo compressione del fascio vascolonervoso con bracciale a una pressione che appena superi quella sistolica.

2) La brusca risposta dei muscoli della guancia e delle labbra determinata dalla percussione sul terzo medio della linea che va dalla commessura labiale al trago omolaterale (stimolazione del facciale): segno di Chvostek o segno del facciale. Percuotendo sull'angolo esterno dell'orbita, stimolando, cioè, la branca zigomatica del facciale, si determina la contrazione dell'orbicolare delle palpebre (segno di Weiss). Percuotendo sulla commessura labiale si determina lo spasmo tonico dei muscoli periorali (segno della smorfia di Lesné Turpin).

3) Un brusco movimento di abduzione (rotazione esterna) del piede, spesso con lieve flessione dorsale, viene provocato dalla percussione sul nervo fibulare superficiale (peroniero), appena sotto il capitello del perone: segno di Lust (o fenomeno del nervo peroniero).

Il complesso dei segni meccanici risulta notevolmente accentuato durante la prova dell'iperventilazione polmonare poiché lo stato di alcalosi, così indotto, favorisce l'eccitabilità neuromuscolare. L'iperventilazione, di per sé, può determinare l'insorgere di vari spasmi muscolari o favorire il rilievo del segno di Trousseau.

Oltre che alle manovre meccaniche, nella t. latente i nervi rispondono a stimolazioni di corrente faradica assai modeste. Del pari, la contrazione muscolare alla corrente galvanica si ottiene con stimoli assai deboli (<5 mA) che sarebbero insufficienti in condizioni normali (segno di Erb). Un EEG di tipo epilettico fa parte dell'ipoparatiroidismo cronico (v. sotto) e l'EMG può evidenziare un'«attività ritmica ripetitiva» anche a riposo (mancante nel soggetto normale). Nell'ECG può essere presente un allungamento del Q-T.

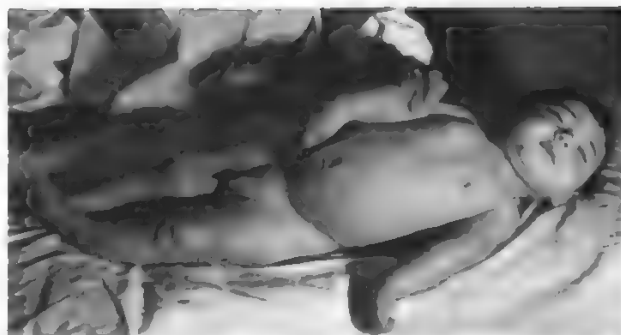



Fig. 1. T. rachitogena. Spasmo carpopedalico. (*Osservazione Burgio*).

Non di rado nella t. latente possono comparire alterazioni del carattere e/o del comportamento; nel bambino, come nell'adulto, sono frequenti: l'insonnia, l'instaurarsi di stati ansiosi, di ipereccitabilità, di depressione, d'instabilità dell'umore.

Lo stato di t. latente, qualunque ne sia l'etiopatogenesi, può facilmente sfociare nella t. manifesta, sia per un'accentuazione spontanea delle alterazioni biochimiche che stanno alla base della t. latente medesima, sia, invece, per l'intervento di fattori occasionali (febbre, traumi, polipnea, emozioni).

Il quadro clinico della *t. manifesta* si compone di numerosi segni e sintomi, fondamentalmente sostenuti da spasmi muscolari tonici e tonicoclonici che si appalesano singolarmente o combinatamente a seconda della gravità della forma morbosa. A volte sono preceduti da formicolii e parestesie alla lingua, alla regione periorale e alle estremità degli arti (si può parlare anche di «aura tetanica»). Tra gli spasmi di più frequente osservazione ricordiamo i seguenti.

1. *Spasmi carpopedalici* (fig. 1). – A carico delle mani si rilevano l'atteggiamento in semiflessione delle falangi prossimali delle dita (sulle articolazioni metacarpofalangee) e l'estensione delle falangi distali; questo atteggiamento, unitamente all'adduzione del pollice, richiama pertanto quello caratteristico della «mano a ostetrico». A carico dei piedi si determina atteggiamento in estensione, con la flessione (in senso plantare) delle dita e un'accentuazione della concavità dell'arcata plantare. Persistendo a lungo gli spasmi carpopedalici, si può pervenire a un lieve grado di edema del dorso delle mani e dei piedi a causa di rallentamento della circolazione venosa, determinato dagli spasmi muscolari medesimi.

2. *Laringospasmo*. – È sostenuto dalla contrazione tonica dei muscoli costrittori della laringe per modo che risulta difficoltosa e incompleta l'apertura della rima glottidea e pertanto l'inspirazione diviene rumorosa (stridula) e difficile: dispnea inspiratoria. Questa è solitamente accessionale, prevalentemente notturna (lenta e progressiva invece la dispnea, anche questa inspiratoria, delle laringiti stenosanti). L'attacco di laringospasmo si risolve spesso in breve tempo; ma può a volte divenire minaccioso accompagnandosi a cianosi e sfociare in asfissia, eventualmente seguita da convulsioni (convulsioni anossiche). Il decorso del laringospasmo è particolarmente grave se si associa lo spasmo del diaframma (frenoglottismo).

Digitized by Google

3. *Convulsioni*. – Trattasi di accessi convulsivi, prevalentemente tonici e anche tonicoclonici, generalizzati o circoscritti, anche a carico di un emisoma (emitetania). Gli accessi tonicoclonici non sono sempre facilmente distinguibili dalle convulsioni epilettiche, accompagnandosi anche a perdita di coscienza: sono caratteristici, però, delle convulsioni tetaniche il riscontro dei segni di t. latente negli intervalli fra le crisi e il ripetersi degli accessi nella medesima giornata senza che si determini uno «stato di male epilettico». Le convulsioni sono la manifestazione più importante dell'ipocalcemia nei lattanti.

4. *Contrazioni e tremori*. – Frequenti le contrazioni toniche della mimica facciale che danno luogo alla «faccia tetanoide», caratterizzata da protrusione della rima labiale («bocca a carpa», fig. 2), da corrugamenti della fronte e spasmi delle palpebre. I tremori, localizzati più spesso agli arti, si accompagnano a un certo grado di ipertono muscolare.

Questi sintomi rappresentano il quadro caratteristico della t. manifesta, ma altre sofferenze neurologiche si possono osservare in corso di ipocalcemia di lunga durata, specie se motivata da condizioni organiche: ritardo mentale nei bambini e demenza negli adulti, parkinsonismo, coreoatetosi, crisi oculogire, ansietà, depressione, allucinazioni, psicosi.

Patogenesi

Cenni di fisiopatologia del calcio

Un adulto normale di circa 70 kg contiene approssimativamente 1,1-1,2 kg di calcio di cui più del 99% si trova nello scheletro. Gli scambi di Ca tra l'osso e il liquido extracellulare avvengono con 2 meccanismi: 1) il rinnovo del tessuto osseo, che viene continuamente riassorbito e riformato lungo tutto l'arco della vita, ancorché molto più rapidamente nei bambini che negli adulti; 2) la regolazione omeostatica dei livelli ematici di calcio (Sutton e Dirks; Rindi e Manni).

Nel plasma sanguigno la concentrazione normale del Ca è di circa 10 mg/dl (5 mEq/l; 2,5 mmol/l). Di questo, circa il 40% è legato alle proteine (per i 3/4 all'albumina), circa il 10% è complessato con vari anioni tra cui citrati, bicarbonati e fosfati, e circa il 50% è sotto forma di calcio ionizzato (Ca^{2+}) che è la forma responsabile delle attività biologiche del Ca. I livelli ematici di Ca^{2+} vengono normalmente mantenuti dall'organismo entro un ambito ristretto (4-4,9 mg/dl; 1-1,2 mmol/l) (tab. I) nonostante possibili, ampie variazioni sia dell'assunzione alimentare del Ca che della sua liberazione dall'osso.

Fig. 2. T. rachitogena. Trousseau spontaneo, «bocca a carpa». (*Osservazione Burgio*).

TAB. I. DISTRIBUZIONE DEL CALCIO (mmol/l) NEL PLASMA UMANO NORMALE

Diffusibile	1,34
ionizzato (Ca^{2+})	1,18
complessato a bicarbonato, citrato	0,16
Non diffusibile (legato alle proteine)	1,16
legato all'albumina	0,92
legato alle globuline	0,24
Calcio plasmatico totale	2,50

N. B. 2,50 mmol/l = 5 mEq/l = 10 mg/dl.

L'omeostasi della calcemia è regolata principalmente dalla Vit. D., dal paratormone (PTH) e, in misura minore, dalla calcitonina (v. PARATORMONE; CALCITONINA; VITAMINE, *vitamina D*).

Calcio ed eccitabilità neuromuscolare

Il Ca^{2+} è essenziale per i processi di coagulazione del sangue, per la contrazione della muscolatura scheletrica, cardiaca e liscia, nei processi di secrezione di varie ghiandole esocrine ed endocrine e soprattutto modula l'eccitabilità nervosa e muscolare agendo sulla conduzione degli stimoli e sulla trasmissione dell'impulso nervoso.

La t. è l'espressione clinica dell'ipereccitabilità neuromuscolare e si manifesta quando la concentrazione ematica del Ca^{2+} scende sotto un livello critico.

Se non sono presenti alterazioni maggiori della concentrazione delle proteine plasmatiche (in particolare un'ipoalbuminemia), uno stato di t. latente si instaura quando il Ca ematico totale scende a valori attorno ai 7 mg/dl. In presenza di ipoprotidemia è il Ca legato alle proteine a diminuire, mentre il Ca^{2+} si modifica in misura assai minore. Poiché, come si è detto, è il Ca^{2+} (e non il Ca legato alle proteine) la frazione fisiologicamente importante, sono state ideate varie formule per cercare di «correggere» la calcemia in funzione dei livelli ematici di albumina; una di queste, tuttavia soltanto orientativa, consiste nell'addizionare (o sottrarre) 0,7-1 mg/dl di Ca per ogni g/dl di albumina al di sotto (o al di sopra) del valore di albuminemia di 4 g/dl: ad es. se vi è un'albuminemia di 2 g/dl, il valore della calcemia andrà aumentato di 1,4-2 mg/dl, cioè una calcemia di 7,5 mg/dl equivarrà, per quanto riguarda la quantità di Ca^{2+} circolante, a una calcemia di 8,9-9,5 in condizioni normali. Attualmente esiste anche la possibilità di determinare i livelli di Ca^{2+} nel siero.

Il pH ematico influenza il grado di ionizzazione del Ca. Uno stato di *alcalosi* riduce il Ca^{2+} aumentando il legame tra Ca e albumina; inoltre, con l'aumento dei bicarbonati plasmatici si ha anche una maggiore formazione di complessi Ca-bicarbonati.

In generale, si può dire che il Ca^{2+} varia di 0,16 mg/dl se il pH si modifica di 0,1 unità. Perciò, con questo, ma probabilmente anche con altri meccanismi, l'acidosi ha un ruolo protettivo contro l'insorgenza della t. e l'alcalosi ha viceversa un ruolo facilitante la sua insorgenza. Oltre all'equilibrio acido-base, la concentrazione ematica di alcuni altri elettroliti svolge un ruolo nell'esaltare o ridurre l'eccitabilità neuromuscolare; di questi il più importante è il magnesio (Mg) che agisce anche influenzando il metabolismo del Ca (v. sotto: *ipomagnesiemia*). Un effetto tetanigeno è anche proprio di un'iperkaliemia, ma per valori molto elevati. In sintesi: la «tendenza alla t.» viene espressa dalla classica formula:

$$\text{tendenza alla t.} = \frac{[K^+]\,[HCO_3^-]\,[HPO_4^{2-}]}{[Ca^{2+}]\,[Mg^{2+}]\,[H^+]}$$

in cui un incremento del numeratore o una diminuzione del denominatore esplica effetti tetanigeni.

Digitized by Google

I meccanismi con cui il Ca^{2+} influenza l'eccitabilità nervosa e muscolare sono molteplici. La diminuzione del Ca^{2+} nel liquido extracellulare provoca un'ipereccitabilità della membrana delle fibre nervose. Si riduce la resistenza elettrica della membrana, aumenta la permeabilità agli ioni Na, mentre vengono ridotti sia il potenziale di riposo che la capacità di accomodazione. In altri termini, le fibre divengono più eccitabili fino a scaricare impulsi spontaneamente. Lo stesso fenomeno si verifica anche a livello delle fibre muscolari. L'aumento della concentrazione di Ca^{2+} nel liquido extracellulare ha invece effetti opposti. In realtà, a livello sinaptico, la diminuzione del Ca^{2+} riduce la liberazione di acetilcolina alla terminazione presinaptica e ostacola la trasmissione dell'impulso, ma gli effetti di ipereccitabilità suddetti risultano funzionalmente prevalenti.

Cause e forme cliniche di tetania

Responsabili di t. possono essere le varie cause di ipocalcemia riportate nella tab. II: sono ovviamente a esse inerenti le relative forme cliniche. Poche altre forme di t. non sono francamente ipocalcemiche.

Ipoparatiroidismo

L'ipocalcemia è dovuta a un'insufficiente secrezione di PTH (i cui livelli nel siero sono valutabili con dosaggio radioimmunologico). Il quadro biologico è caratterizzato da ipocalcemia associata a iperfosfatemia; fosfatasi alcalina e funzione renale sono normali. La somministrazione di PTH determina un marcato aumento della fosfaturia, dell'escrezione di AMP ciclico nelle urine, nonché riduzione della fosfatemia e aumento della calcemia. Per una trattazione delle varie cause di ipoparatiroidismo, v. IPERPARATIROIDISMO E IPOPARATIROIDISMO (VIII, 105).

Pseudoipoparatiroidismo

Per lo pseudoipoparatiroidismo si rimanda alla voce: PSEUDOIPOPARATIROIDISMO E PSEUDO-PSEUDOIPOPARATIROIDISMO.

Ipocalcemia neonatale

Si ritiene sia secondaria a una fisiologica immaturità delle paratiroidi (che rispondono in maniera insufficiente allo stimolo ipocalcemico) e forse, in parte, a un'immaturità delle cellule bersaglio del PTH. Se ne possono distinguere 2 forme: *a*) l'una che insorge entro il 2° giorno di vita (e sarebbe più genuinamente ipoparatiroidea), che si osserva soprattutto nei prematuri e nei nati da un parto laborioso o da madre diabetica; *b*) l'altra, che si sviluppa dal 5° giorno in poi e fino a poche settimane di vita, risulta secondaria all'alimentazione con latte vaccino ricco di fosfati. Un ipoparatiroidismo transitorio si può anche osservare nei nati da madri iperparatiroidee. Si consideri comunque che nella prima settimana di vita il valore limite inferiore normale della calcemia è di 7,4 mg/dl.

La manifestazione clinica più importante dell'ipocalcemia nel neonato è rappresentata dalle convulsioni; vi può essere laringospasmo. Il quadro può essere anche dominato da sintomi aspecifici, come scarso appetito, vomito, sonnolenza (Burgio e Perinotto).

Tetania del rachitismo (*tetania rachitogena*)

Il *rachitismo carenziale*, legato a un'insufficienza di Vit. D secondaria a scarsa esposizione al sole o a scarso apporto alimentare, è caratterizzato, oltre che dalle lesioni scheletriche, da un'ipofosfatemia secondaria all'iperparatiroidismo di compenso e da un aumento della fosfatasi alcalina (conseguente all'aumentata attività degli osteoblasti); la calcemia, nonostante il patrimonio calcico dell'organismo sia fortemente ridotto, si mantiene in genere ai limiti inferiori della norma per l'effetto compensatorio di liberazione di Ca dall'osso da parte del PTH e per l'effetto dell'ormone sul rene. In alcuni casi, tuttavia, si può avere una franca ipocalcemia. La t. può essere latente ed essere riconosciuta solo in base ai caratteristici segni dell'ipereccitabilità meccanica (Chvostek e Trousseau, soprattutto). Se è manifesta, si potranno avere convulsioni, spasmo carpopedalico, isolato o associato a contrattura dell'orbicolare delle labbra (bocca a carpa), o ancor più ad aggrottamento delle sopracciglia e restringimento della rima palpebrale (*facies* tetanoide), atteggiamento della mano a ostetrico (Trousseau spontaneo), laringospasmo.

La t. del rachitismo è divenuta di osservazione sporadica nei Paesi, come il nostro, in cui è stata introdotta su larga scala la profilassi del rachitismo con Vit. D.

TAB. II. PRINCIPALI CAUSE DI IPOCALCEMIA

A) Ipoparatiroidismo e turbe funzionali inerenti al paratormone
- 1) Da insufficiente produzione ormonale da parte delle paratiroidi (ipoparatiroidismo)
  - a) aplasia, ipoplasia
  - b) postoperatorie
  - c) metastasi, infiltrazione
  - d) autoimmuni
- 2) Da resistenza dei recettori periferici (pseudoipoparatiroidismo)
  - a) pseudoipoparatiroidismo tipo I
  - b) pseudoipoparatiroidismo tipo II
  - c) pseudoipoparatiroidismo con osteite fibrosocistica
- 3) Da relativa immaturità delle paratiroidi
  - a) ipocalcemia neonatale (ipoparatiroidismo transitorio)

B) Ipovitaminosi D e dismetabolismi della Vit. D:
- 1) Per carenza alimentare e/o di irradiazione solare
  - a) rachitismo carenziale
- 2) Per carente assorbimento di Vit. D
  - a) malassorbimenti
- 3) Per alterazioni della 25-idrossilazione epatica
  - a) malattie epatiche
  - b) terapia con farmaci antiepilettici
- 4) Per alterazioni della 1-idrossilazione renale
  - a) rachitismo Vit. D-dipendente tipo I
  - b) insufficienza renale (in parte)
  - c) tubulopatie renali (in parte)
- 5) Per insensibilità dei recettori periferici
  - a) rachitismo Vit. D-dipentente tipo II

C) Ipoprotidemia
- 1) Sindrome nefrosica

D) Iperfosfatemia
- 1) Eccessivo apporto alimentare
- 2) Chemioterapia iniziale delle leucosi
- 3) Interventi chirurgici estesi

E) Ipomagnesiemia

F) Pancreatite acuta

G) *Hungry Bones Syndrome*

H) Sostanze esogene

(colchicina, estrogeni, citrato, bicarbonati, albumina)

In alcune di queste condizioni la calcemia totale può rimanere normale; si tratta quindi di forme di *tetania non ipocalcemica*, mentre diminuisce la concentrazione del Ca^{2+}. A parte la «tetania cronica familiare» o «spasmofilia costituzionale» (Klotz), molte «*tetanie normocalcemiche* dell'adulto» definite in passato, volta a volta, come: idiopatiche, neurogene, psicogene, occasionali hanno perduto gran parte del loro credito. Anche queste forme potrebbero riconoscere un'alcalosi o qualche diselettrolitiemia tetanigena diversa dall'ipocalcemia.

Digitized by Google

Il rachitismo ipofosfatemico Vit.D-resistente non si accompagna a ipocalcemia, che è invece caratteristica dei *rachitismi Vit.D-dipendenti* (o pseudocarenziali). Il quadro biologico e scheletrico di queste ultime forme è simile a quello di un rachitismo carenziale grave e precoce e si caratterizza per una grave ipocalcemia con t. e disturbi respiratori (minacciosi per la vita), secondari, probabilmente, al broncospasmo. La Vit. D, alle dosi abitualmente sufficienti per correggere un rachitismo carenziale (5000 U./*die* per 2 mesi), è inefficace. I «rachitismi Vit.D-dipendenti» possono essere sporadici o familiari. Il *tipo I* è dovuto a un'insufficiente capacità della cellula tubulare renale a idrossilare in posizione 1 il 25(OH)D. I livelli circolanti di $1,25(OH)_2D$ sono bassi e la sua somministrazione è in grado di risolvere la malattia. Nel *tipo II*, spesso associato ad alopecia, i livelli ematici di $1,25(OH)_2D$ sono alti e la somministrazione di un siffatto preparato non ha effetto terapeutico. Il difetto, infatti, risiede in un'insensibilità dei recettori periferici all'$1,25(OH)_2D$.

Malattie gastrointestinali con difettoso assorbimento della Vit. D

Ipocalcemia, ipofosfatemia e osteomalacia possono comparire, in genere a distanza di parecchi anni, dopo interventi di gastrectomia subtotale o di gastrodigiunostomia. La sintomatologia è, in alcuni casi, legata a un malassorbimento della Vit. D, in altri a un insufficiente apporto alimentare di essa. Lo stesso quadro si può osservare in malassorbimenti intestinali inerenti a malattia celiaca o a resezioni intestinali.

Malattie epatiche

Le malattie epatiche possono causare ipovitaminosi D, quindi quadri rachitici e di eventuale t., con differenti meccanismi: per insufficiente idrossilazione della Vit. D in posizione 25, per insufficiente produzione della proteina che lega e veicola la Vit. D, per diminuzione della formazione di sali biliari con conseguente malassorbimento della Vit. D (che è liposolubile) a livello intestinale.

Farmaci antiepilettici

Ipocalcemia e rachitismo possono essere rilevati nei soggetti in terapia cronica con farmaci antiepilettici. Si ritiene che questi farmaci interferiscano con il processo di 25-idrossilazione epatica della Vit. D o che possano causare resistenza degli organi bersaglio alla vitamina (Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.*).

Malattie renali

Le malattie renali possono produrre ipocalcemia con differenti meccanismi.

Nella *sindrome nefrosica* l'ipocalcemia è di rilievo costante. Tuttavia, nonostante vi sia una perdita urinaria di 25(OH)D e della sua proteina vettrice, l'ipocalcemia è raramente sintomatica in quanto inerente, in massima parte, a una diminuzione del Ca legato alle proteine plasmatiche.

Nell'*insufficienza renale*, ipocalcemia e osteodistrofia sono dipendenti sia dalla ritenzione dei fosfati (con conseguente iperparatiroidismo secondario) che dall'insufficiente idrossilazione in posizione 1 della Vit. D a sua volta conseguente alla perdita di tessuto renale funzionante. In generale, la contemporanea presenza di uno stato di acidosi esercita un ruolo «protettivo» che rende le crisi di t. abbastanza rare; queste possono però insorgere in seguito a una troppo rapida correzione dell'acidosi («tetania postacidotica»). Numerose *malattie tubulari* possono dare ipocalcemia e rachitismo od osteomalacia. Oltre al già citato rachitismo Vit. D-dipendente tipo I, che può essere considerato una tubulopatia, sono soprattutto responsabili di gravi turbe del metabolismo del Ca la *sindrome di de Toni-Debré-Fanconi* e l'*acidosi renale tubulare distale*. Nella prima (già definita anche come *diabete glicofosfoaminico*), rachitismo e ipocalcemia sono attribuiti alla perdita urinaria di Ca e fosfati, all'acidosi (che favorisce la demineralizzazione dell'osso) e probabilmente a un'insufficiente 1-idrossilazione della Vit. D; nella seconda, l'acidosi sembra svolgere un ruolo determinante, probabilmente interferendo con la 1-idrossilazione.

Iperfosfatemia

L'iperfosfatemia costituisce, come si è visto, una delle cause di ipocalcemia, per es. nell'insufficienza renale o nella t. neonatale secondaria all'assunzione di latte vaccino ricco di fosfati. Può infatti influenzare il metabolismo del Ca con diversi meccanismi, tra cui la ridotta produzione di $1,25(OH)_2D$. Oltre che nel neonato, un'ipocalcemia secondaria all'iperfosfatemia si può anche osservare comunque in seguito ad assunzione eccessiva di fosfati e in fase iniziale di chemioterapia della leucemia, probabilmente per liberazione di grandi quantità di fosfati da parte delle cellule neoplastiche in via di distruzione. La ipocalcemia che è stata descritta in pazienti sottoposti a interventi chirurgici maggiori riconosce probabilmente anch'essa una transitoria iperfosfatemia (da distruzione di tessuti).

Ipomagnesiemia

Una condizione di ipomagnesiemia può, indipendentemente dalle sue cause, essere alla base di un'ipocalcemia poiché il Mg è necessario sia per la produzione di PTH sia per la sensibilità delle cellule bersaglio all'ormone.

Si tratta, quindi, di un'ipocalcemia secondaria, in parte, a un'alterazione della mobilizzazione del Ca dall'osso e può verificarsi anche in soggetti in cui il patrimonio calcico è normale. Questa ipocalcemia è refrattaria alla terapia con PTH, Vit. D o Ca, mentre risponde alla somministrazione di Mg. Fra le cause più importanti di ipomagnesiemia nell'adulto vi è l'alcolismo. Nel bambino sono note condizioni ereditarie di abnorme «trasporto» del Mg sia a livello intestinale, con un autentico «malassorbimento selettivo per il Mg» (autosomico recessivo, mortale se non tempestivamente riconosciuto e specificamente trattato con Mg), sia a livello tubulorenale con deficit di riassorbimento (Bickel e Brenner). Il livello critico («tetanigeno») della magnesiemia è <1 mg/dl (valori normali 1,6-2,6 mg/dl). Occasionalmente una t. (di meccanismo patogenetico sconosciuto) può manifestarsi in pazienti con ipomagnesiemia e calcemia normale.

Pancreatite acuta

In corso di pancreatite acuta l'ipocalcemia è un sintomo di frequente riscontro. I meccanismi patogenetici comprendono, probabilmente, una diminuzione del PTH, forse per distruzione da parte degli enzimi proteolitici passati in circolo, e una precipitazione di saponi di Ca a livello pancreatico e peripancreatico (con sottrazione di Ca da altri settori del metabolismo).

Hungry Bones Syndrome (sindrome delle «ossa affamate»)

È una condizione in cui il processo di deposizione del Ca nell'osso è largamente prevalente rispetto al riassorbimento da esso. Si manifesta con una grave ipocalcemia associata a ipomagnesiemia e ipofosfatemia e si può osservare soprattutto dopo interventi chirurgici di correzione dell'iperparatiroidismo con grave osteite fibrosocistica. Forme più lievi si possono verificare nelle fasi precoci della guarigione del rachitismo o dell'osteomalacia o per diffuse metastasi ossee osteoblastiche da carcinomi della mammella, della prostata o del polmone.

Altre cause

Varie sostanze che inibiscono il riassorbimento di Ca dall'osso e quindi la sua mobilizzazione possono provocare ipocalcemia (per

es., colchicina o estrogeni). In teoria la calcitonina potrebbe espletare un simile effetto ma il suo ruolo è, in questo senso, assai debole. L'infusione di quantità rilevanti di sangue o di plasma citratato (exsanguinotrasfusioni, plasmaferesi) diminuisce i livelli di Ca^{2+}, per cui si rende necessaria la contemporanea infusione di sali di Ca. Analoghi effetti esplica l'intossicazione da bicarbonati. Anche l'infusione di grandi quantità di albumina priva di Ca in corso di plasmaferesi può causare una diminuzione del Ca^{2+} per via del legame del Ca con la proteina.

Criteri diagnostici

L'anamnesi e/o l'esame obiettivo saranno di ovvia importanza nell'indirizzare la diagnosi. Andranno di volta in volta valorizzate: una storia di precedenti interventi chirurgici sulla tiroide, di carenze dietetiche, di malassorbimento, di assunzione di antiepilettici (patologia a carico della Vit. D), di alcolismo (ipomagnesiemia), o la presenza di una moniliasi cronica come quella di turbe trofiche cutanee, dei denti, delle unghie, del cristallino (ipoparatiroidismo), nonché di particolari caratteristiche somatiche (pseudoipoparatiroidismo).

Alcuni esami di laboratorio sono di particolare utilità. Un'iperfosfatemia suggerisce un ipoparatiroidismo, uno pseudoipoparatiroidismo, un'insufficienza renale, un'assunzione eccessiva di fosfati. Un'ipofosfatemia è frequente nella patologia metabolica della Vit. D (insufficienza di idrossilazione: rachitismi Vit.D-dipendenti; carenza: rachitismo Vit.D-sensibile). La fosfatasi alcalina è elevata ove esista rachitismo od osteomalacia (radiogrammi dello scheletro). Una poliuria, un'acidosi renale, una sindrome di de Toni-Debré-Fanconi orientano verso una tubulopatia renale. Se esiste ipomagnesiemia, ne andrà ricercata la causa. La determinazione radioimmunologica dei livelli ematici di PTH, come pure la valutazione dell'escrezione urinaria di AMP ciclico dopo infusione di PTH (test di Ellsworth-Howard), permetteranno di differenziare le condizioni di carente secrezione (ipoparatiroidismo) da quelle dovute all'insensibilità degli organi bersaglio (pseudoipoparatiroidismo).

La determinazione dei valori sierici dei metaboliti della Vit. D è utile particolarmente nella diagnosi dei rachitismi Vit.D-dipendenti.

Per ciò che concerne la diagnosi differenziale fra ipoparatiroidismo e pseudoipoparatiroidismo v.: IPERPARATIROIDISMO E IPOPARATIROIDISMO; PSEUDOIPOPARATIROIDISMO E PSEUDO-PSEUDOIPOPARATIROIDISMO.

Terapia

L'ipocalcemia acuta «tetanigena» richiede un trattamento urgente con somministrazione e. v. lenta di Ca. Si possono impiegare il Ca gluconato al 10% (4,5 mEq o 90 mg di Ca per 10 ml) o il Ca cloruro al 10% (18 mEq o 360 mg di Ca per 10 ml). Il Ca gluconato è meno irritante del Ca cloruro. Si può iniziare con 200-300 mg di Ca (5-10 mg/kg nel bambino) seguiti nelle successive 6 h da 10-15 mg/kg. Specie nel neonato, una somministrazione rapida di Ca può provocare bradicardia e aritmia. Il Ca non va mai somministrato assieme al bicarbonato perché precipita. Se, durante la perfusione, fuoriesce dalla vena (specie il cloruro di Ca) provoca infiltrato e necrosi tessutale. La perfusione e. v. di Ca potenzia, oltre agli effetti terapeutici, anche quelli nocivi della digitale, per cui un eventuale contemporaneo trattamento digitalico va particolarmente controllato (o sospeso).

Se è presente iperfosfatemia, questa va corretta, sia con restrizione dietetica dei fosfati che con l'impiego di chelanti intestinali del P come l'idrossido di alluminio. L'organismo, infatti, tende a mantenere il prodotto Ca × P il più possibile costante, per cui, in presenza di una iperfosfatemia, non solo è difficile normalizzare la calcemia, ma è anche pericoloso (rischio di precipitazione).

La magnesiemia normale è di 1,4-1,9 mEq/l (1,6-2,6 mg/dl): se la t. è dovuta a deficit di Mg la magnesiemia è in genere inferiore a 0,8-0,9 mEq/l. Si dovrà allora somministrare immediatamente solfato di Mg per via e. v. alla dose di 1-2 mEq/kg/h.

È concetto ben noto che la t. inerente all'ipoparatiroidismo cronico non va trattata con paratormone. In alternativa all'1,25 $(OH)_2D$ serve egregiamente il diidrotachisterolo (AT 10) in una posologia idonea a riportare la calcemia a livelli di 8,5-9 mg/dl. Nell'adulto si propongono: 4 mg/*die* per 2 giorni, 2 mg/*die* per altri 2 giorni e poi 1 mg/*die*; si impone un attento monitoraggio seriato della calcemia e della calciuria (Arnaud).

Per il trattamento differenziato delle altre singole malattie responsabili di ipocalcemia, per la posologia della Vit. D in terapia e profilassi si rimanda, in particolare, alle rispettive voci.

Bibliografia

Arnaud C. D., in Wyngaarden J. B., Smith L. H. jr. eds., *Cecil Textbook of Medicine*, 1985, Saunders, Philadelphia, p. 1431.
Aurbach G. D., Marx S. J., Spiegel A. M., in Wilson J. D., Foster D. W. eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 1985, Saunders, Philadelphia, p. 1137.
Bickel H., Bremer H. J., in Betke K., Kunzer W. eds., *Lehrbuch der Kinderheilkunde*, 1984, Thieme, Stuttgart.
Burgio G. R., Perinotto G., *Pediatria Essenziale*, 1982, UTET, Torino.
Chase L. R., Melson G. L., Aurbach G. D., *J. Clin. Invest.*, 1969, **48**, 686.
Ganong W. F., *Review of Medical Physiology*, 1985, 12 ed., Lange, Los Altos, California.
Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York.
Harrison H. E., in Behrman R. E., Vaughan V. C. eds., *Nelson Textbook of Pediatrics*, 1983, Saunders, Philadelphia, p. 249.
Klotz H. P., *Presse Méd.*, 1959, **67**, 1184.
Pasargiklian E., Barbarino A., in Teodori U. ed., *Trattato di Patologia Medica*, 1980, Universo, Roma, p. 2703.
Rindi G., Manni E., *Fisiologia Umana*, 1985, UTET, Torino, p. 510.
Sutton R. A. L., Dirks J. H., in Brenner B. M., Rector F. C. eds., *The Kidney*, 1986, Saunders, Philadelphia, p. 551.
Zanussi C., Schlechter P., Cantalamessa L., *Endocrinologia*, collana Zanussi C. ed., *Medicina Interna*, 1981, UTET, Torino.

G. ROBERTO BURGIO E ALBERTO MARTINI

TETANO

F. *tétanos*. - I. *tetanus; lockjaw*. - T. *Starrkrampf; Tetanus*. - S. *tétano*.

SOMMARIO

Definizione e cenni storici

Il tetano è una grave malattia dell'uomo e di molti animali, caratterizzata da sintomatologia neurologica che si estrinseca in contratture muscolari tonicocloniche, per azione della tossina prodotta nei tessuti dell'ospite da parte del *Clostridium tetani*, in seguito alla contaminazione di una ferita.

Nota fin da tempi molto antichi la malattia è chiaramente descritta da Ippocrate e da Areteo di Cappadocia; in passato essa

Digitized by Google

ha destato, per la sua spettacolarità, speciale interesse nei cultori della medicina, che fecero ricorso a tentativi terapeutici fantasiosi e coniarono una particolare terminologia patognomonica (*risus sardonicus*, «opistotono», «emprostotono», «pleurototono», etc.) tutt'oggi conservata.

Le prime conoscenze su base scientifica risalgono però alla fine del secolo scorso, dopo che Carle e Rattone (1884) dimostrarono sperimentalmente la trasmissibilità del t. in conigli per iniezione di materiale da ferita proveniente da un malato di t.; nello stesso anno, a Gottinga, Nicolaier riprodusse la malattia per inoculazione di terriccio in animali e nei successivi studi ne riconobbe l'agente etiologico in sottili e lunghi bacilli che, coltivati attraverso vari passaggi su siero coagulato e di nuovo inoculati, risultavano tetanigeni. Egli constatò inoltre la limitata invasività del microrganismo e la sua moltiplicazione esclusivamente in sede locale e avanzò perciò l'ipotesi che la sindrome neurologica fosse da riportare alla produzione e diffusione di un veleno stricninasimile, che fu infatti dimostrato nei filtrati colturali da Faber nel 1890. Intanto Rosenbach, nel 1886, aveva osservato la presenza di spore rotonde e terminali nel microrganismo, mentre Kitasato fornì la prova definitiva del suo ruolo etiologico, dopo averlo isolato in coltura pura da materiale patologico, previa distruzione delle forme vegetative con riscaldamento a 80 °C per circa 1 h.

Tra il 1890 e il 1893, Roux e Vaillard attenuarono preparazioni di tossina per mezzo di soluzione iodoiodurata, e Von Behring e Kitasato ottennero il primo siero antitossico per immunizzazione di conigli. Con tossina iodurata furono fatti tentativi di vaccinazione umana nel corso della I guerra mondiale, ma fu solo nel 1923 che fu preparata da Ramon, per prolungato trattamento con formolo, l'anatossina o tossoide, che dal 1926 rappresenta il vaccino antitetanico di comune impiego nell'uomo.

Sono poi dei successivi decenni, fino ai tempi attuali, le maggiori acquisizioni sulle caratteristiche fisicochimiche e biologiche della tossina tetanica e sul suo trasporto per via nervosa, nonché sull'epidemiologia e profilassi della malattia.

Epidemiologia

Il t. è malattia cosmopolita, la cui incidenza geografica è correlata con vari fattori di ordine ecologico, socioeconomico, culturale e sociosanitario, che rendono conto del fatto che la malattia è largamente frequente nei paesi in via di sviluppo dell'Africa, Asia e America latina, e assai meno nelle nazioni progredite dell'Europa e dell'America del Nord ove è caratterizzata da comparsa sporadica.

È ovvio infatti, data la patogenesi dell'infezione, che questa abbia notevoli possibilità di insorgenza in tutte quelle condizioni nelle quali, di fronte a una zootecnia primitiva e non controllata, con ampia contaminazione da spore tetaniche dei comuni ambienti di vita (villaggi, capanne, etc.), si faccia ricorso a pratiche cruente per riti tribali (perforazioni di labbra, setto nasale, lobi auricolari, genitali, etc.), seguite anche da trattamenti del tutto antigienici, come quello dell'impiego di fango o di sterco animale per tamponare l'emorragia nel sito delle ferite. Situazioni di questo tipo fanno sì che il t. debba essere annoverato ancor oggi tra le 10 principali cause di morte in alcuni paesi tropicali e che, anche in anni recenti, il numero dei decessi per questa malattia nel mondo sia stato stimato ammontare a circa 1 milione all'anno. Non è però agevole disporre di indici precisi circa l'effettiva morbosità e mortalità per t. nei vari continenti, dato che in molti paesi la malattia non è sottoposta all'obbligo di notifica.

Un forte tributo è pagato, nelle nazioni in via di sviluppo, dai bambini in età neonatale e dalle donne in età feconda, date le gravi carenze di assistenza al parto che, svolgendosi in ambienti insalubri e con modalità tutt'altro che asettiche, porta all'insorgenza della malattia nelle puerpere (t. puerperale) e all'infezione dei neonati. La forma nota come *t. ombelicale* o *tetanus neonatorum*, la cui patogenesi risale a infezione durante il taglio del cordone ombelicale, è di ben più elevata frequenza, rispetto al t. delle puerpere, essendo, secondo alcune statistiche, causa di morte, in paesi in via di sviluppo, dell'8% dei nuovi nati.

È da notare che, in confronto ai tassi annuali di mortalità specifica, stimati per tali paesi intorno a 4-32 e più per 100.000 abitanti, già nel decennio 1951-60 si contrapponevano, nelle nazioni progredite, quozienti di 0,5-2 per 100.000. Alla base di questa forte differenza sono da porre i più elevati standard igienici dei paesi industrializzati, e anche la messa in atto, in questi paesi, di varie misure di immunoprofilassi e terapia fin dall'inizio di questo secolo, nonché l'impostazione, con precise disposizioni legislative, di un'appropriata strategia vaccinale, mirata a singole categorie di lavoratori e allargata poi a tutti come provvedimento di massa. Tali misure di prevenzione hanno fatto sì che nelle nazioni evolute, non sia quasi più registrato, ormai, il t. neonatale e che solo eccezionalmente sia segnalato quello puerperale e quello postabortivo, conseguente a pratiche clandestine.

Per quanto riguarda il nostro Paese, la malattia è da tempo in fase di netto declino sia come mortalità che come morbosità.

Da un indice di *mortalità* di 350 morti su 100.000 abitanti del 1887, si arrivò a una riduzione a 140 decessi per 100.000 nel 1910, verosimilmente riferibile all'affermarsi della pratica della sieroprofilassi. Da allora, a parte gli eccezionali rialzi in occasione degli anni corrispondenti alle due guerre mondiali, l'indice di mortalità rimase sostanzialmente invariato fino al 1952, quando iniziò una sua ulteriore e rapida flessione indicata dai valori di 1,04 morti su 100.000 abitanti nel triennio 1956-58; di 0,5 morti su 100.000 negli anni 1966-67; di 0,3 nel periodo 1975-78 e ancor meno successivamente.

Al raggiungimento di tale progressiva riduzione della mortalità per t. contribuirono certamente, nella prima metà del nostro secolo, le migliorate pratiche igieniche e una più idonea assistenza al parto, che determinarono una forte caduta della mortalità specifica nel 1° mese di vita (dal 20% delle morti totali per t. nel triennio 1928-30 al 9% in quello 1955-57); successivamente vennero ad incidere favorevolmente gli effetti della protezione immunitaria attiva che si era fatta progressivamente strada su base volontaria e che era stata peraltro introdotta per i maschi, in occasione del servizio militare, agli inizi della II guerra mondiale. Anche l'andamento della *morbosità* per t. in Italia ha seguito analoga evoluzione; essa può però essere descritta con buona attendibilità solo dal 1955, anno in cui fu stabilito per questa malattia l'obbligo della notifica. Da una media di circa 700 casi annui notificati nel decennio 1955-1964, corrispondente a un indice di morbosità di circa 1,5 casi per 100.000 abitanti si è così scesi ai circa 400 casi del 1969 (0,7 per 100.000), ai poco più di 200 del 1979 (0,3/100.000) e ancor meno negli anni successivi. Alta resta invece la *letalità* del t. (numero dei decessi/casi di malattia × 100) che, pur con la variabilità riscontrabile nelle casistiche dei diversi ospedali, anche in rapporto alle più o meno efficienti dotazioni assistenziali, può essere valutata come superiore mediamente al 50%.

La malattia, che in passato colpiva in misura prevalente il sesso maschile, ha presentato un'inversione di tendenza a partire dagli anni '70 con un rapporto femmine/maschi di 1,2:1, almeno per le fasce di età intermedie, comprese, cioè, tra i 20 e i 60 anni. Con l'estensione della pratica della vaccinazione e il conseguente potenziamento dell'immunità di larghi strati della popolazione, viene a verificarsi attualmente il fenomeno che il maggior tributo alla patologia tetanica è pagato dalla fascia degli ultrasettantenni, rappresentata in massima parte da soggetti mai vaccinati. Per lo stesso motivo sono più esposte a rischio le casalinghe e in generale le donne nate prima del 1963 per il fatto che esse sono sfuggite sia all'obbligo della vaccinazione mirata a determinate categorie professionali, a prevalente composizione maschile, sia a quello della vaccinazione di massa.

Il rigoroso rispetto delle norme di profilassi e in particolare di quelle di ordine immunitario lascia prevedere

che la situazione epidemiologica del t. in paesi quali il nostro sarà caratterizzata nei prossimi anni da un ulteriore decremento della morbosità e della mortalità con tendenza verso valori estremamente bassi, quasi vicini al livello zero.

Etiopatogenesi

L'agente etiologico del t. è un bacillo anaerobio, sporigeno, collocato nel genere *Clostridium* con la denominazione di *C. tetani* (v. CLOSTRIDIUM GENERE). Il microrganismo era stato già citato da Flügge e da Nicolaier con il nome di *Bacillus tetani* e poi da Fischer con quello di *Plectridium tetani* in riferimento alla sua tipica forma a bacchetta di tamburo (fig. 1): infatti, al microscopio esso appare sotto forma di esile bastoncello (0,5 × 2,4-5 μm), grampositivo, che può mostrare a un'estremità l'endospora tipicamente rotonda (o lievemente ovoidale) e deformante, assumendo così la suddetta morfologia a plettro o a racchetta da tennis.

Se osservato in preparati microscopici allestiti da colture giovani, non ancora pervenute alla fase di sporificazione, o da materiali patologici (essudati e tessuti mortificati), può non essere differenziabile da altri bastoncelli grampositivi.

Il microrganismo è fornito di numerosi flagelli a disposizione peritrica ed è pertanto mobile; pur essendo anaerobio stretto, può tollerare basse tensioni di ossigeno. Sono noti alcuni ceppi aerotolleranti, ma compromessi nella loro proprietà tossigena. Cresce bene in terreni colturali liquidi per anaerobi (brodo al fegato di Tarozzi, *cooked meat*, *viande-foi*, terreno di Rosenow, etc.) dando luogo a intorbidamento uniforme con liberazione di sostanze volatili fetide dal tipico odore di corno bruciato. Nei terreni solidi, quali l'agar-sangue, utilizzati in apparecchiature per anaerobi, dà luogo a colonie larghe (4-6 mm), circolari, con margini irregolari, piatte, traslucide, emolitiche per produzione di una tetanolisina, e con aloni di sciamaggio (su superficie umida). La temperatura ottimale per la crescita del microrganismo è di 37 °C; il pH è quello neutro o lievemente alcalino.

Per il suo isolamento da focolai di infezione si deve procedere all'insemenzamento diretto del materiale; parte di quest'ultimo va inoculato dopo trattamento a 80 °C a diversi tempi (da 5 a 20 min) per distruggere ogni forma vegetativa, senza inattivare le spore tetaniche.

Il *C. tetani* viene attualmente collocato nel gruppo IV del genere *Clostridium* in base alla posizione terminale della spora e alla capacità di liquefare, sia pur lentamente, la gelatina. Alle sue proprietà biochimiche non viene attribuita grande importanza ai fini identificativi, sia perché non rappresentano caratteri differenziali di sicuro riferimento rispetto ad altri clostridi, sia perché sono variabili da ceppo a ceppo. L'identificazione poggia sostanzialmente sulla dimostrazione della tossinogenesi mediante inoculazione in animali (topolini, cavie) di filtrati di brodocolture nelle quali sia stata elaborata la potentissima tossina.

Nella fase di spora esso è dotato di lunga resistenza all'invecchiamento e ai vari agenti naturali di disinfezione, e ciò è alla base, come per altri microrganismi sporigeni, della sua larga diffusione nell'ambiente esterno. Le spore tetaniche sono altamente resistenti anche all'azione di molti disinfettanti e antisettici, dei raggi U.V. e del calore: esse sopravvivono al calore umido per tempi variabili da ceppo a ceppo, ma mediamente alcune ore fino a 90 °C e pochi minuti nell'acqua bollente. Trattamenti sicuri per la loro distruzione sono senz'altro l'esposizione in autoclave per 20 min a 120 °C e in stufa a secco per 1 h a 160 °C. La sporulazione è inibita dalle condizioni di modificazione del pH per acidificazione dei terreni di coltura, mentre è stimolata dalla presenza di determinati ioni.

Fig. 1. *Clostridium tetani* con tipiche spore terminali che conferiscono al germe l'aspetto a bacchetta da tamburo.

Spore e forme vegetative di *C. tetani* possono essere presenti nell'intestino dell'uomo e di vari animali, tra cui in particolare bovini ed equini. Le spore, eliminate con le deiezioni, vengono a essere diffuse nell'ambiente contaminando il suolo e la loro presenza è più elevata in aree rurali, specialmente nei luoghi di pascolo, allevamenti, stalle, ippodromi, etc. Per la loro persistenza nel terreno a tempo indeterminato e il loro facile trasporto, soprattutto a opera degli agenti atmosferici, le spore possono essere, però, presenti anche nel suolo degli ambienti urbani e persino nella polvere domestica, sicché il rischio di contrarre l'infezione sussiste praticamente ovunque.

Data l'ubiquitarietà delle spore tetaniche è da presumere che frequentemente esse vengano in contatto con superfici mucose o con ferite superficiali dei tegumenti senza che necessariamente ne consegua la malattia. La loro penetrazione nell'organismo per via digestiva a mezzo di alimenti e bevande non pone, per quanto sappiamo, alcun problema e può tutt'al più rappresentare la base di un'esocrescita a livello intestinale; per tale aspetto, ad es., il concetto stesso di pastorizzazione del latte prescinde dall'inattivazione delle spore tetaniche. Se queste, d'altra parte, pervengono attraverso ferite in tessuti vitali sono molto spesso eliminate dall'azione dei fagociti, tanto che non è facile riprodurre il t. in animali sensibili per inoculazione sperimentale di sospensioni di spore, a meno che non si provveda contestualmente alla mortificazione (meccanica o chimica) dei tessuti.

L'evento stesso dell'infezione naturale, infatti, si verifica solo quando, con la penetrazione delle spore attraverso soluzioni di continuo, di solito vistose e profonde, ma anche di minima entità tanto da passare pressoché inavvertite (punture da spine di rosa, di cardo, di insetti, etc.), vengano a coincidere, a livello dei tessuti lesi, particolari situazioni che facilitano la germinazione delle spore, la moltiplicazione delle forme vegetative e la pro-

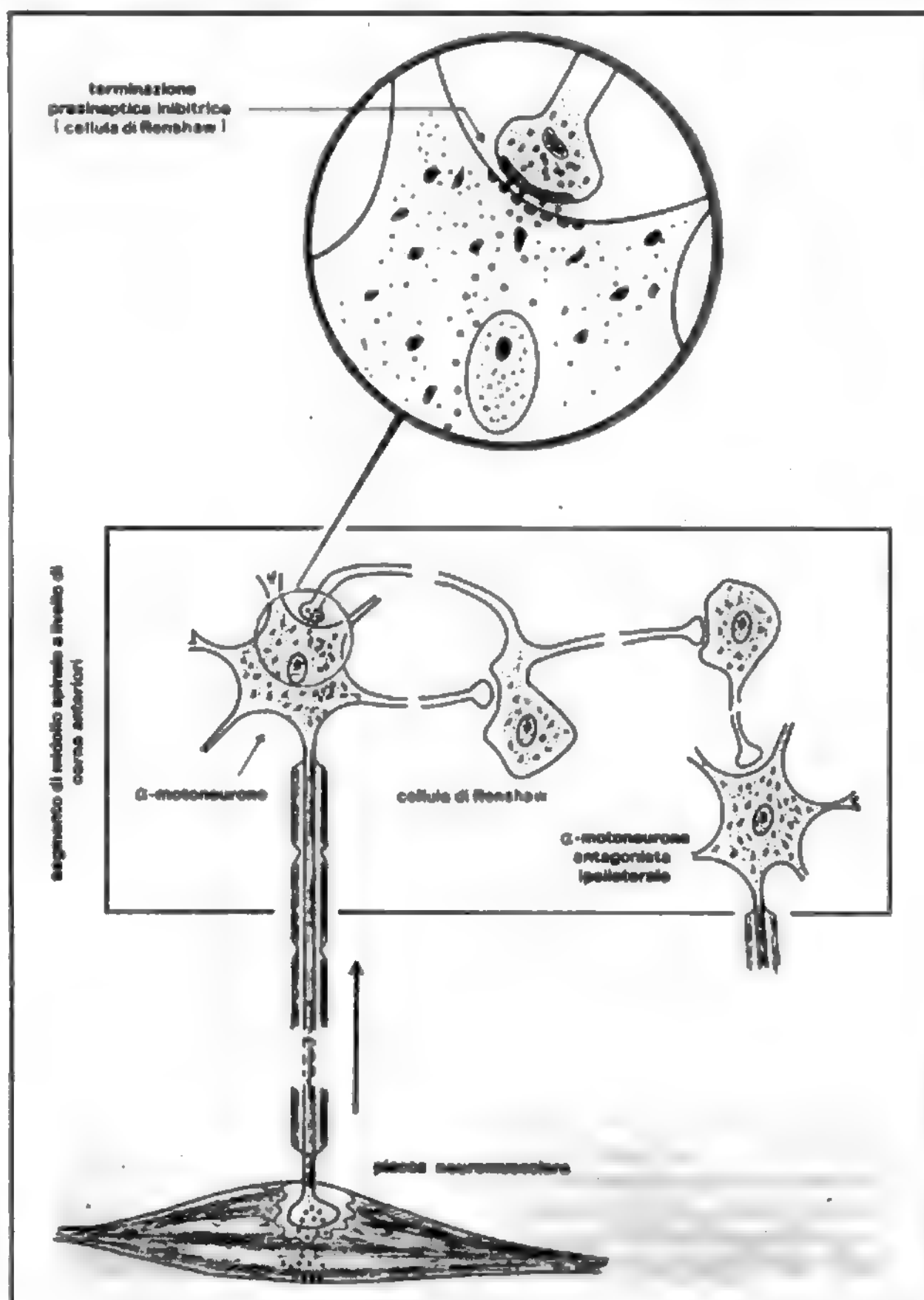
Digitized by Google

duzione della tossina. Tra tali condizioni è in primo luogo da sottolineare la presenza di terriccio, polvere o altro materiale estraneo che distragga l'azione dei fagociti, la presenza di coaguli e di tessuto necrotico o mortificato che determini anaerobiosi e modificazioni del pH nel focolaio; anche l'accumulo di prodotti infiammatori, dovuti all'infezione concomitante di altri microrganismi, contribuisce al determinismo del microambiente anaerobio. La moltiplicazione microbica rimane però localizzata alla sede della ferita, non essendo il *C. tetani* caratterizzato da invasività; è invece la tossina, fattore della patogenicità del microrganismo ed effettore unico della sintomatologia del t., a passare in parte nel torrente circolatorio determinando tossiemia e al tempo stesso a iniziare, dal sito di produzione, la sua progressione diretta verso i centri nervosi. Tale tossina, detta *tetanospasmina*, è una proteina pura del p. m. di circa 150.000, che sembra contenere 6 gruppi sulfidrilici liberi e 2 ponti disolfuro; essa viene sintetizzata come singola catena polipeptidica, risolvibile per riduzione in 2 catene: una del p. m. di circa 100.000, cui è sostanzialmente riferibile l'affinità per il recettore, e una seconda, del p. m. di circa 50.000, che appare responsabile della funzione tossica. La tossina viene prodotta soprattutto dopo la fine della fase logaritmica di crescita e viene poi liberata all'esterno (tossina esocellulare) per autocitolisi; è stato però riconosciuto un precursore intracellulare (tossina endocellulare) estraibile con vari metodi, che viene forse attivato per via naturale da varie proteasi, in maniera analoga a quanto ottenuto sperimentalmente a mezzo di tripsina e papaina.

La tetanospasmina ha spiccato neurotropismo e affinità verso recettori rappresentati da complessi insolubili di cerebrosidi e di- o trisialogangliosidi; risultano infatti completamente atossiche per gli animali da esperimento miscele ottenute *in vitro* tra tossina tetanica e omogenato di tessuto nervoso.

Nell'evento naturale di t. le molecole di tossina, a conferma di quanto già prospettato da Bruschettini nel 1892, iniziano il cammino a ritroso verso i centri nervosi, legandosi ai gangliosidi della membrana delle terminazioni

Fig. 2. Rappresentazione schematica della progressione della tossina tetanica dal focolaio di ferita al midollo spinale (in rosso le molecole di tossina).

Digitized by Google

dei nervi motori presenti nella zona interessata e progrediscono per via intrassonica fino ad arrivare, attraverso le radici ventrali del midollo, nelle corna anteriori dei rispettivi segmenti spinali, ove si accumulano (fig. 1). Ivi si verifica un passaggio trans-sinaptico che permette alla tossina di esplicare la specifica azione a livello presinaptico interferendo con il rilascio dei neurotrasmettitori prevalentemente inibitori (glicina e ac. γ-aminobutirrico); la sua azione è paragonabile a quella di un altro potente veleno, la stricnina, che però agisce a livello postsinaptico, bloccando, oltre che l'effetto inibitorio sinaptico, anche quello inibitorio della glicina.

Il risultato dell'azione tossica della tetanospasmina è rappresentato, in definitiva, dalla disinibizione dei motoneuroni spinali, per cui si verifica un passaggio non selezionato di tutti gli impulsi eccitatori; ne conseguono le caratteristiche contrazioni spastiche di tutta la muscolatura dipendente da quel segmento spinale, sia dei muscoli agonisti che di quelli antagonisti. Se questo meccanismo patogenetico giustifica le manifestazioni tetaniche locali (t. locale) e anche la frequente presenza di trisma tra i segni prodromici del t. umano (per la brevità delle fibre motrici interessate), è però da considerare l'importante contributo alla genesi del t. generalizzato offerto dalla diffusione linfoematica di parte della tossina dal focolaio di infezione; la tossina passata in circolo perviene anch'essa al S.N.C., non però attraverso la barriera ematoliquorale, ma per via assoplasmica, a partire dalle terminazioni nervose motrici di ogni altro distretto corporeo.

Anatomia patologica

A prescindere dagli aspetti anatomopatologici del focolaio tetanigeno, nel quale possono essere osservati segni di edema, di necrosi e stato infiammatorio più o meno localizzato, non sono in generale evidenti all'autopsia alterazioni particolari dal punto di vista macroscopico, né lesioni caratteristiche all'esame istologico.

Un riscontro assai frequente è il colore di «carne lessa» al taglio delle masse muscolari, nelle quali possono essere rilevate lacerazioni di fibre con microemorragie.

Talora sono presenti focolai di rammollimento e zone di iperemia in varie sedi del S.N.C.

Manifestazioni emboliche a livello polmonare possono poi essere riscontrate in soggetti anziani.

In rari casi, come conseguenza della violenza degli spasmi della muscolatura paravertebrale, possono anche essere osservate fratture delle vertebre, soprattutto dorsali, con segni di emorragia a livello articolare.

Forme cliniche e sintomatologia

L'infezione tetanica riconosce come «porta d'ingresso» ferite vaste, ma anche modeste, di solito penetranti, caratterizzate da mortificazione tessutale e contaminate da spore contenute in materiale estraneo (terriccio, polvere, etc.); le ferite con tali caratteristiche risultano più facilmente tetanigene se siano stati omessi, o tardivamente effettuati, gli opportuni interventi di antisepsi e di toilette chirurgica, come può avvenire in occasione di incidenti stradali e più ancora di catastrofi naturali e nel corso di eventi bellici.

A volte, però, il t. insorge in assenza di un evidente nesso con soluzioni di continuo, ma piuttosto come conseguenza di contusioni o iniezioni di farmaci in sede di masse di tessuto cicatriziale, o a seguito di operazioni ortopediche e chirurgiche correttive eseguite nel sito di un trauma di antica data (t. criptogenetico o idiopatico). In queste situazioni è necessario ammettere che spore tetaniche allora penetrate siano persistite in stato quiescente fino a che il rimaneggiamento del focolaio ne abbia favorito la germinazione. In alcuni casi possono anche porsi questioni di responsabilità professionale e valutazioni di ordine medicolegale, venendo a essere la malattia definita impropriamente come «t. chirurgico», quasi alla stregua delle forme che in passato erano riconducibili all'uso di strumentario non sterile e soprattutto al catgut, materiale per sua natura non facilmente sterilizzabile. Il periodo di incubazione viene allora a essere mal definibile o comunque eccezionalmente lungo, mentre ordinariamente esso varia da 2 giorni (t. precoce) a 30 giorni o più (t. tardivo), con una media di 10 giorni; la diversa durata del periodo di incubazione può essere correlata a fattori molteplici, tra i quali non secondaria la diversa tossigenicità dei ceppi in causa, come denotato dal fatto che il t. precoce è anche a evoluzione più rapida e a esito più spesso infausto rispetto al t. tardivo. L'incubazione può poi superare di gran lunga i 30 giorni nei casi di t., tutt'altro che eccezionali, riguardanti soggetti sottoposti a sieroprofilassi (t. postsierico), che sono anche caratterizzati da alta letalità.

La variabilità del periodo di incubazione è anche correlabile, secondo quanto già prospettato da Marie (1897) e Morax (1902) e sostenuto da Descombey negli anni '30, con la lunghezza del «tragitto nervoso» dal sito di infezione ai centri nervosi, come risulta particolarmente evidente nell'infezione sperimentale e nel cosiddetto «t. localizzato» che interessa i muscoli della zona del focolaio di infezione.

La sintomatologia inizia talora con segni prodromici vaghi (cefalea, ansia, iperestesie locali, etc.); ordinariamente, nel t. tipico, compaiono come primi sintomi iperreflessia, trisma (contrattura dei muscoli masticatori), rigidità degli altri muscoli della faccia, del collo e della nuca, come risultato del rapido arrivo della tossina ai centri rispettivi, attraverso vie particolarmente brevi. Gli spasmi di questi gruppi muscolari determinano l'assunzione, da parte del malato, di un caratteristico atteggiamento dei muscoli del volto, di spiccata drammaticità, definito come *risus sardonicus*; la progressiva contrattura della muscolatura del dorso e degli arti impone poi al malato una caratteristica posizione con corpo ad arco, in iperestensione, poggiante sull'occipite e sui talloni (opistotono).

Diversamente da questa forma più comune di t. (t. discendente), si possono riscontrare casi con interessamento progressivamente ascendente delle varie masse muscolari (t. ascendente) e anche situazioni nelle quali le contratture possono manifestarsi a carico dei vari gruppi muscolari senza alcun rapporto di contiguità, fino a generalizzarsi.

Il paziente resta di solito lucido, con espressione atterrita e implorante soccorso e presenta in genere febbre, non sempre elevata. Mentre, in rari casi, il malato non avverte dolori in rapporto allo stato di contrattura (t. analgesico), più spesso geme per i forti dolori (t. doloroso) che si esacerbano per spasmi provocati anche da stimoli modesti (luminosi, sonori, meccanici, etc.). Infatti, su uno stato basale di contrattura tonica si impiantano accessi tetanici e si alternano a brevi contratture cloniche (t. convulsivo). Durante gli accessi si verifica copiosa sudorazione; gli atti respiratori sono frequenti e accompagnati da sibili per spasmo della glottide; spesso vi è cianosi per le difficoltà respiratorie dovute a contrattura del diaframma; talora si hanno sintomi di insufficienza cardiaca; anche il polso è di solito frequente. La diuresi appare fortemente ridotta.

Talora, nella sintomatologia clinica vengono ad assumere particolare rilievo segni di iperattività del simpatico, come tachicardia ed aritmie miocardiche, crisi acces-

suali ipertensive, vasocostrizione periferica, iperpiressia e aumento delle catecolamine nelle urine; la concomitanza di tali sintomi, definita anche come *sindrome di Kerr*, ha valore prognostico di particolare gravità.

Nei casi a più rapida evoluzione, la sintomatologia si aggrava nei giorni successivi, con elevazione della temperatura corporea fino a valori di 40-41 °C e si arriva alla morte per asfissia da paralisi spastica della muscolatura respiratoria e laringea o per sincope cardiaca. La temperatura si eleva ulteriormente dopo la morte.

Il decorso è invece diverso in alcuni casi che si avviano alla guarigione attraverso un lungo periodo di stazionarietà (qualche settimana) seguito da progressiva, lenta risoluzione dello stato di contrattura.

Sono inoltre da citare le forme di t. clinicamente atipiche, per sintomatologia prevalentemente locale, come il t. splancnico, quello addominotoracico, quello monoplegico, quello diplegico e quello paraplegico e, particolarmente caratteristico, anche perché legato a ferite del capo, il t. cefalico di Rose nelle sue varie forme per interessamento di distretti diversi (forma disfagica, idrofobica, oftalmoplegica, da paralisi del facciale, dell'ipoglosso, etc.).

La gravità del t. appare tanto più spiccata e la prognosi più sfavorevole, quanto più frequenti e intensi sono gli spasmi, più alta è la temperatura e la frequenza del polso e del respiro e, soprattutto, quanto più breve è il periodo di incubazione e più rapida la generalizzazione.

Diagnosi

Il t. in atto, così caratteristico nelle sue forme tipiche, non pone particolari problemi di diagnosi differenziale, eccezion fatta per la tetania paratireopriva, per alcuni avvelenamenti, soprattutto quello da stricnina, e per meningiti di diversa natura. Il t. puerperale può far sorgere, poi, problemi di diagnosi differenziale con la eclampsia gravidica, e il t. cefalico di Rose con la rabbia. È da tener presente, inoltre, che nei casi iniziali, di fronte al trisma e alla rigidità della muscolatura del capo, si possono porre problemi di diagnostica differenziale nei confronti di altre cause di trisma e di altre cause di difficoltà all'apertura della bocca (flemmoni retrofaringei, artriti temporomandibolari, angine, etc.).

Per la diagnosi di t. non risultano di particolare utilità gli accertamenti laboratoristici. Per le indagini peritali di ordine medicolegale, richieste per l'accertamento della causa di morte, può essere svolta la ricerca colturale, peraltro non facile, del clostridio dal materiale del sito di ferita, con successiva dimostrazione biologica e immunologica della tossigenicità del ceppo.

Terapia

La terapia della malattia in atto può essere distinta in terapia etiopatogenetica e terapia sintomatica e di sostegno, le quali si estrinsecano in vari trattamenti medicochirurgici volti allo scopo di mantenere in vita il paziente fino al completo esaurimento degli effetti della tetanospasmina.

La terapia etiologica poggia in primo luogo sulla generosa somministrazione di antitossina tetanica per neutralizzare la tossina non ancora fissata al recettore del S.N.C., dal quale sembra invece del tutto inamovibile quando ormai legata. Un tempo attuata a mezzo di siero antitossico di cavallo o di altro animale previamente immunizzato, pratica non esente da rischi di reazioni anafilattiche, la terapia antitossica viene oggi realizzata con immunoglobuline umane specifiche per via i. m. o sottocutanea in dosi totali, nel corso della malattia, comprese tra 3000 e 30.000 U. I. (U. I. = Unità Internazionale, corrispondente alla quantità di antitossina che neutralizza praticamente 1000 dosi minime letali di tossina, per la cavia, pari a 0,0003094 g dello standard internazionale); alcuni AA. consigliano l'impiego di immunoglobuline umane specifiche (10.000 U. I.) per infusione e. v. lenta e anche per via endorachidea, magari come integrazione della terapia sistemica, sulla base del presupposto, non del tutto verificato, di un'azione più rapida ed efficace. Viene anche ammessa generalmente l'utilità di associare alla terapia immunitaria passiva la somministrazione di una o più dosi di anatossina tetanica (o tossoide) per un'ipotizzata azione di interferenza con i complessi tossina-recettore e più ancora per stimolare la risposta immunitaria specifica nell'ospite al fine di evitare la comparsa del t. postsierico e di recidive a distanza.

Ugualmente di valore terapeutico etiologico è da considerare la pratica frequentemente attuata in passato, ma in realtà non sempre proponibile, e del resto piuttosto discussa, dell'escissione chirurgica del focolaio tetanigeno, mentre è importante la sua accurata detersione anche a malattia iniziata, onde ostacolare l'ulteriore sviluppo microbico e la produzione di altra tossina. Allo stesso scopo può essere praticata l'infiltrazione di immunoglobulina antitetanica intorno al sito di infezione e il trattamento locale con antibiotici.

L'uso di antibiotici, quali le tetracicline e le penicilline (ad es., penicillina G in dosi elevate fino a 10.000.000 U. *pro die*) per via generale, rientra pure nel criterio terapeutico etiologico, in quanto può inibire la moltiplicazione del *C. tetani*, e controllare la superinfezione da parte di altri microrganismi che, interferendo con la tensione dell'ossigeno, favoriscono l'anaerobiosi e perciò la moltiplicazione dell'agente del t. nel sito della ferita.

Per quanto riguarda la terapia sintomatica e di sostegno notevole importanza ha assunto il trattamento sedativo e miorilassante grazie alla disponibilità di composti efficienti che hanno contribuito in anni recenti a una riduzione della letalità specifica. Tra i farmaci sedativi sono di corrente impiego i barbiturici, i derivati della fenotiazina e i composti benzodiazepinici, tra i quali la preferenza è accordata al *diazepam*, in dose di 1 mg/kg ogni 6 h. Molti schemi terapeutici prevedono l'associazione di sedativi e miorilassanti come pure «cocktail» di questi ultimi (il cloruro o lo ioduro di sussametonio, il bromuro di pancuronio). Con l'impiego di questi farmaci curarici o della stessa D-tubocurarina si impone ovviamente il controllo della funzione respiratoria a mezzo di respiratori automatici, eventualmente dopo tracheotomia e in condizione di elevata tensione di ossigeno, nonché un rigoroso controllo delle funzioni cardiocircolatorie; in via alternativa possono essere impiegati farmaci pseudocurarici, quali la mefenesina, che, somministrati per fleboclisi lenta, possono prescindere dalla tracheotomia e dalla respirazione meccanica.

Per l'elevata perdita di liquidi e di elettroliti, soprattutto di potassio, a seguito della profusa sudorazione, si rende inoltre necessario provvedere alla loro reintegrazione per via e. v. Importante è anche il mantenimento di un adeguato apporto nutrizionale che viene realizzato per via parenterale. Nei liquidi di perfusione, alcuni AA. consigliano anche di includere la Vit. B_{12} per un suo presunto effetto di restauro del patrimonio colinesterasico; allo stesso scopo viene anche indicata la somministrazione di ossime (metilsolfato di pralidossima) in base al presupposto di analogie con sindromi da accumulo di acetilcolina (intossicazione da esteri fosforici).

È da ricordare, infine, che negli stati di eccessiva ipertermia trovano indicazione varie tecniche di raffreddamento meccanico del paziente, valide anche per controllare il sistema nervoso autonomo e per ridurre il metabolismo basale.

Profilassi

Due sono i provvedimenti più importanti per la prevenzione del t. e cioè la sieroprofilassi e la vaccinazione, entrambe misure di ordine immunitario. Se la prima è di esclusivo intervento sull'individuo dopo l'esposizione al rischio (misura di emergenza), la seconda offre invece la possibilità di agire a monte del rischio per conferire a singoli individui o a intere popolazioni un sufficiente e duraturo livello di protezione attiva.

Ancor oggi numerose sono le occasioni in cui è necessario il ricorso ad antitossina preformata, rappresentata dalle immunoglobuline umane specifiche, che costituiscono un gran passo avanti rispetto ai sieri antitossici eterologhi del passato, ai quali, peraltro, deve essere riconosciuto il merito di aver permesso, sin dalla fine del secolo scorso, un primo sostanziale successo nella prevenzione del t. Attualmente, però, ogni aspettativa di pervenire a un completo controllo della malattia nell'uomo è indiscutibilmente legata alla pratica estensiva della vaccinazione. Considerando infatti che nel corso della vita di ciascun individuo, specialmente per gli appartenenti a determinate categorie professionali, possono presentarsi occasioni di rischio a seguito di grossi eventi traumatici, ma che per tutti sussiste fin dalla nascita un rischio generico di infezione tetanica, è chiaro che la vaccinazione di massa, se attuata fin dalla nascita, rappresenta il più valido cardine profilattico.

La *vaccinazione antitetanica* viene praticata con il tossoide o anatossina preparata secondo Ramon, per trattamento con formolo al 4‰ e incubazione a 38 °C per un periodo di 4 settimane. Nelle preparazioni attuali il vaccino si ottiene facendo precedere al contatto con formolo un adeguato trattamento di purificazione della tossina ottenuta da filtrati colturali: ciò permette di evitare che durante le modificazioni strutturali della tossina per formazione di legami metilenici intra- e intermolecolari, restino inglobate nel tossoide proteine estranee, che potrebbero risultare responsabili di effetti collaterali indesiderabili.

Mentre sono in corso ricerche per la messa a punto di vaccini sempre più purificati, costituiti, ad es., da frammenti atossici ottenuti per clivaggio enzimatico della tossina o da oligopeptidi sintetici coniugati con un *carrier* conveniente, viene intanto fatto largo uso sul piano pratico del classico tossoide adsorbito ad adiuvanti minerali, tra i quali i più utilizzati sono ancora l'idrossido e il fosfato di alluminio. Per i vantaggi che offre il tossoide adsorbito, è sempre meno frequente l'impiego della cosiddetta anatossina fluida (idrosolubile), che in passato era ritenuta utile nei richiami di urgenza in considerazione di una sua presunta capacità di evocare più rapida risposta.

La vaccinazione antitetanica, che non provoca di regola reazioni locali o generali, viene praticata secondo uno schema di base consistente in 2 somministrazioni, ciascuna di 20 Lf (Lf = Limite flocculante) di tossoide adsorbito, per via i. m., intervallate da alcune settimane; una terza dose di rinforzo, identica alle precedenti, viene praticata a distanza di 6-12 mesi, seguita successivamente, nel corso della vita, da richiami ripetibili a distanza di anni. Questo schema di fondo è comune nell'applicazione pratica nelle varie nazioni, pur con una certa variabilità degli intervalli tra le successive somministrazioni di tossoide.

La legislazione italiana, con la Legge 292 del 5.3.63 introdusse la vaccinazione antitetanica obbligatoria per alcune categorie professionali a rischio e dilatò successivamente l'obbligo ad altre categorie con i decreti ministeriali del 22.3.75 e del 16.9.75, mentre già prima, con la Legge 419 del 20.3.68 ne aveva introdotto l'obbligo per tutti i nuovi nati.

Il protocollo italiano della vaccinazione primaria del bambino prevede la somministrazione di una prima dose di tossoide tetanico (T) adsorbito in associazione con tossoide difterico (D) al 3° mese di vita e la prosecuzione del trattamento vaccinale secondo il seguente prospetto, riportato da Cacciapuoti:

	età o intervallo	vaccino
I dose	3° mese	DT
II dose	dopo 6-8 settimane	DT
III dose (rinforzo)	dopo 6-12 mesi	DT
I richiamo	dopo 3-5 anni (entro il 6°)	DT
II richiamo	entro il 14° anno	T
III richiamo (per i maschi)	al servizio di leva	T
richiami successivi	ogni 10 anni	T

Nella vaccinazione primaria dell'adulto può essere seguito uno schema analogo con inoculazioni del solo tossoide tetanico.

Circa gli intervalli tra i richiami, data la variabilità della risposta individuale, è da tener presente che per assicurare la persistenza di un sufficiente livello ematico di antitossina (di solito indicato in ⩾ 0,01 U. I./ml) e per evitare d'altra parte il ricorso a somministrazioni troppo frequenti, non sempre innocue, sono attualmente disponibili test (di emoagglutinazione passiva, ELISA, etc.) per la titolazione degli anticorpi specifici. Il livello protettivo conferito dalla vaccinazione, di per sé durevole, può comunque essere restaurato, in condizioni di emergenza, attraverso un'iniezione di richiamo, giacché in tal caso la risposta alla nuova dose di tossoide sarà elevata e pronta, com'è tipico delle risposte secondarie.

La sieroprofilassi si esegue, in associazione con altri interventi di emergenza, nelle persone che presentino ferite sospette e che all'anamnesi non risultino protette attivamente (non o incompletamente vaccinate; vaccinate, ma che abbiano subito l'ultimo richiamo da oltre 10 anni).

La sieroprofilassi che si praticava in passato a mezzo di siero eterologo, con complicanze non rare, quali la malattia da siero e lo shock anafilattico, talora mortale (in soggetti ipersensibili, già trattati con siero della stessa specie animale), viene oggi attuata attraverso la somministrazione di immunoglobuline umane iperimmuni, praticamente senza alcun rischio, in dose rapportata al peso corporeo del soggetto (4-7 U. I./kg, cioè fino a 250 U. I. in totale nei bambini e in individui di peso inferiore a 50 kg; eventualmente 500 U. I. negli altri). Nelle persone non vaccinate viene al tempo stesso intrapresa anche la vaccinazione antitetanica per somministrazione della prima dose di tossoide; una dose di richiamo viene d'altra parte praticata, insieme alla sieroprofilassi, ai soggetti che presentino ferite particolarmente gravi, se l'ultima rivaccinazione risale ormai a tempi troppo lontani, secondo quanto suggerito da apposita circolare del Ministero della Sanità (n. 52 del 1982).

Con la somministrazione di immunoglobuline antitetaniche si mira ad assicurare in tempo rapido (già in poche ore) il livello anticorpale ritenuto protettivo, che non po-

trebbe essere evocato con immediatezza attraverso l'iniezione di una prima dose di vaccino, giacché la risposta immunitaria sarebbe in tal caso di tipo primario e perciò particolarmente lenta (circa 2 settimane). L'antitossina inoculata va gradualmente incontro a decadimento del titolo, per un'emitiva calcolata in circa 4 settimane (essa è di 10-15 giorni per i sieri eterologhi), e di ciò deve essere tenuto conto per la prevenzione del *t. postsierico*.

Dato che le immunoglobuline antitetaniche umane, piuttosto costose e di limitato rifornimento, potrebbero non soddisfare il fabbisogno, particolarmente elevato nei paesi in via di sviluppo, sono in corso studi che prospettano una rivalutazione di quelle estraibili dal siero di cavallo. Attraverso procedimenti di loro scissione in frammenti provvisti di elevata specificità (frammenti Fab), risulta possibile ottenere preparazioni dotate di spiccata attività neutralizzante (130-150 U. I./mg proteina), di elevata purezza e senza proprietà anafilattogene.

Nonostante la validità delle misure profilattiche di ordine immunitario sin qui descritte, il t. è una malattia talmente temibile e insidiosa da imporre, in sede di pronto soccorso, l'attuazione scrupolosa di altri interventi preventivi configurabili nella cosiddetta *profilassi medico-chirurgica locale*; essa, mirando ad abolire le condizioni favorevoli all'infezione, può infatti risultare anche da sola decisiva per scongiurare il t. È norma inderogabile procedere ad accurata toilette chirurgica della ferita per la rimozione di ogni corpo estraneo, dei coaguli, dei frustoli necrotici e a perfusione della stessa, per detersione e antisepsi, con soluzioni fisiologiche addizionate di sostanze antimicrobiche.

Allo scopo di evitare nel sito di ferita le superinfezioni batteriche, deve essere fatto poi ricorso ad appropriati antibiotici, anche per via generale.

Il tetano negli animali domestici

Le più varie specie animali sono state utilizzate per le sperimentazioni volte a chiarire la patogenesi del t., nonché per la titolazione delle preparazioni di tossina e di antitossina. È da queste esperienze, oltreché dall'osservazione degli eventi naturali di malattia, che è stato possibile definire, per varie specie animali, una scala di sensibilità verso il t., che vede al primo posto tra quelli domestici gli equini, seguiti da molti altri mammiferi tra cui i bovini e gli ovini e, in minor misura, i suini e i cani; tra gli animali da cortile è sensibile il coniglio, mentre sono più o meno refrattari piccioni, polli e uccelli in genere. Fra gli animali di laboratorio, infine, il topolino bianco risulta ancor più sensibile della cavia; in esso il t. può essere riprodotto per somministrazione della tossina attraverso le più disparate vie, a eccezione di quella orale.

È da sottolineare come il t. sperimentale sia caratterizzato dall'insorgenza delle contrazioni muscolari nella sede di inoculazione, prima che in altri distretti (t. locale).

. Indagini sierologiche attuate su animali di talune aree geografiche hanno recentemente scosso il vecchio aforisma secondo cui l'infezione tetanica non conferirebbe immunità, giacché sono stati riscontrati in esemplari di alcune specie, quali cavalli, bovini e cani, discreti livelli di anticorpi protettivi come conseguenza di stimoli naturali.

Animali diversi, pur sani sotto ogni aspetto, sono da riguardare anche alla luce del loro possibile ruolo nella trasmissione di spore tetaniche ad altri animali e all'uomo attraverso morsicature. Il meccanismo che può rendere tetanigeno un morso è ben diverso rispetto a quello della trasmissione del virus rabico con la saliva; esso dipende dal fatto che le spore tetaniche sono ampiamente presenti sulle superfici cutanee degli animali, sui denti e sulle labbra degli stessi e che possono ritrovarsi anche sugli abiti dei soggetti morsicati e venire perciò impiantate nella ferita da morso.

Per quanto riguarda la malattia naturale negli animali, essa ricalca in genere l'evoluzione di quella umana, risultando particolarmente spiccate le analogie di sintomatologia e decorso clinico nel cavallo.

La porta di entrata delle spore è rappresentata di solito da ferite alle zampe, da morsi, da manovre di inchiodatura, castrazione, amputazione della coda, etc.

Anche la prognosi, la terapia e la profilassi si modellano sugli stessi criteri relativi alla malattia umana, ma in pratica solo negli allevamenti di cavalli, e in particolare di quelli da competizione, si attua su vasta scala la profilassi vaccinale, secondo schemi analoghi a quelli applicati per l'uomo.

Bibliografia

Bizzini B., *Microbiol. Rev.*, 1979, **43**, 221.
Bizzini B., *Tetanus*, in Germanier R. ed., *Bacterial Vaccines*, 1984, Academic Press, Orlando, p. 37.
Cacciapuoti B., *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 1983, **62**, 555.
D'Antona D., *Il tetano*, 1951, Salpietra, Firenze.
Ribero M. L., Tagger A., Fara G. M., *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 1983, **62**, 543.
Smith J. W. G., *Tetanus*, in Wilson G. S., Miles A. A., Parker M. T. eds., *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*, II, 1983, 7 ed., Arnold, London.
Takano K., *Eur. J. Epidemiol.*, 1985, **1**, 193.
Veronesi R., Bizzini B. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 1983, **147**, 308.
Wellhoner H. H., *Immunology of Tetanus: Basic and Clinical Aspects*, in Veronesi R. ed., *Tetanus: Important New Concepts*, 1981, Excerpta Medica, Princeton, N. J., p. 40.

GIUSEPPE CAROLI E GIUSEPPE ARMANI

TETRACICLINE

F. *tétracyclines*. - I. *tetracyclines*. - T. *Tetracyclinen*. - S. *tetraciclinas*.

SOMMARIO

Struttura e meccanismo d'azione

Le tetracicline sono antibiotici originariamente derivati da colture di *Streptomyces*; tuttavia gran parte dei composti oggi impiegati in terapia sono derivati semisintetici dei prodotti naturali estratti da tali colture.

Il primo antibiotico di questo gruppo (clortetraciclina) è stato scoperto nel 1948, isolandolo dallo *Streptomyces aureofaciens*; la ossitetraciclina è stata introdotta nel 1950, isolandola dallo *Streptomyces rimosus*, e nel 1952 la *tetraciclina* (prodotto semisintetico della clortetraciclina); nel 1959 è stata preparata la demeclociclina (prodotta da un mutante di *S. aureofaciens*), nel 1961 la metaciclina (un derivato della ossitetraciclina), nel 1966 la doxiciclina e nel 1972 la minociclina. La metaciclina, la doxiciclina, la minociclina sono tutti derivati semisintetici.

Sono stati successivamente preparati altri composti tetraciclinici, come la rolitetraciclina (N-pirrolidinmetiltetraciclina, che viene impiegata per via e. v.) e la limeciclina (tetraciclina-L-metilenlisina).

La struttura chimica delle varie t. è simile, e l'aggiunta al nucleo comune, illustrato nella tab. I, di diversi gruppi chimici in posizione R_5-R_6-R_7, porta alla sintesi di derivati con caratteristiche diverse, talora terapeuticamente rilevanti, per quanto riguarda l'affinità per le proteine sieriche, per i cationi divalenti o trivalenti e per le caratteristiche d'assorbimento. L'attività antibatterica dei vari derivati risulta invece, in genere, modificata solo in modo marginale e clinicamente non rilevante.

TAB. I. STRUTTURA CHIMICA DEL NUCLEO TETRACICLINICO E PRINCIPALI DERIVATI

OH O HO OH O CONH₂ OH R⁷ R⁶ R⁵ H N(CH₃)₂

Derivati tetraciclinici

Composto	Sostituenti	Posizione
Clortetraciclina	—Cl	R7
Ossitetraciclina	—OH, —H	R5
Demeclociclina	—OH, —H; —Cl	R6; R7
Metaciclina	—OH, —H; $—CH_2$	R5; R6
Doxiciclina	—OH, —H; $—CH_3$, —H	R5; R6
Minociclina	—H, —H; $—N(CH_3)_2$	R6; R7

Il meccanismo d'azione antibatterica delle t. è probabilmente multiplo, ma il più importante è da riferire alla capacità, da parte dell'antibiotico, di legarsi reversibilmente alle subunità ribosomali 30S dei batteri suscettibili. In conseguenza di ciò l'aminoaciltransfer-RNA non può più legarsi ai ribosomi e viene così inibita la sintesi proteica batterica. Altri meccanismi d'azione riguardano il possibile legame anche alle subunità ribosomali 50S e l'alterazione delle membrane citoplasmatiche dei microrganismi sensibili. Essendo il meccanismo d'azione delle t. indipendente dall'inibizione della sintesi della parete cellulare batterica, esse risultano attive anche contro microrganismi privi di tale struttura protettiva (ad es., *Mycoplasma pneumoniae*).

Le t. sono batteriostatiche alle concentrazioni sieriche raggiungibili nell'uomo, e agiscono perciò solo sui batteri in attiva riproduzione.

A concentrazioni elevate sono in grado di inibire la sintesi proteica anche delle cellule dell'ospite, ma ciò non ha rilevanza alle concentrazioni terapeutiche in quanto le cellule umane, a differenza di quelle batteriche, mancano di un sistema attivo di trasporto e di accumulo endocellulare dell'antibiotico.

Spettro d'azione e resistenza

Le t. hanno uno spettro d'azione molto ampio risultando attive contro una grande varietà di batteri grampositivi e gramnegativi, aerobi e anaerobi, nonché contro spirochete, micoplasmi, rickettsie, clamidie e alcuni micobatteri e protozoi. Esse, invece, sono inattive contro funghi e virus.

Lo spettro d'azione è simile per i diversi composti e perciò spesso i test di sensibilità *in vitro* utilizzano, con la procedura di Kirby-Bauer, un unico dischetto contenente 30 μg di t. cloridrato. È opportuno però tenere presente che sia la doxiciclina che la minociclina possono risultare attive, sia pur raramente, contro alcuni ceppi batterici resistenti alle altre t. Ove ritenuto necessario, può essere perciò opportuno saggiare separatamente la sensibilità batterica a questi due composti.

Nel considerare lo spettro d'azione delle t. va tenuto conto non solo dell'evolversi delle resistenze batteriche a seguito dell'uso esteso di questi antibiotici, ma anche della concomitante disponibilità di altri farmaci ugualmente o maggiormente efficaci e/o meno tossici. Sottolineeremo perciò solo le caratteristiche di spettro più importanti dal punto di vista terapeutico.

Tra i grampositivi, la maggior parte degli streptococchi (*Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes* [gruppo A], *S. agalactiae* [gruppo B], viridanti e anaerobi) risulta sensibile alle t., ma ad esse vanno preferite le penicilline, generalmente più efficaci. Le stesse considerazioni valgono per gli stafilococchi, oggi spesso resistenti a questi antibiotici. Sensibili alle t. sono invece: *Bacillus anthracis, Erysipelothrix rhusiopathiae, Clostridium tetani* e *Listeria monocytogenes*, ma anche in questo caso le penicilline costituiscono valide alternative.

Tra i gramnegativi le t. risultano attive contro numerosi bacilli, risultando ancor oggi nei loro confronti i farmaci di scelta; tra essi ricordiamo: *Brucella, Francisella tularensis, Pseudomonas mallei* e *P. pseudomallei, Campylobacter foetus, Calymmatobacterium granulomatis, Haemophilus ducreyi* e *Vibrio cholerae*. Esse sono attive anche contro *Yersinia* sp., *Pasteurella multocida, Ceptotrichia buccalis, Spirillum minor, Bordetella pertussis*. Tra gli anaerobi risultano sensibili la maggior parte dei *Bacteroides* e *Fusobacterium*. La doxiciclina risulta la t. più attiva nei confronti del *Bacteroides fragilis*. Di rilevanza pratica è anche il fatto che una buona parte dei ceppi non nosocomiali di *Haemophilus influenzae* e di *Escherichia coli* risulta sensibile alle t. Anche la *Legionella* può risultare sensibile, ma l'antibiotico di scelta rimane, in questo caso, l'eritromicina.

Sensibili alle t. sono pure *Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Chlamydia* e *Rickettsia*: le t. rappresentano, nelle infezioni causate da questi microrganismi, gli antibiotici di scelta. Incluse nello spettro delle t. sono pure le spirochete (*Borrelia recurrentis, Treponema pallidum e pertenue*), *Actinomyces israelii* e *Nocardia asteroides* (minociclina), ma per queste indicazioni sono in genere preferibili le penicilline. Tra i micobatteri atipici, *Mycobacterium fortuitum* è sensibile alla doxiciclina mentre *M. marinum* lo è alla minociclina. Alte concentrazioni di t. sono in grado di inibire la crescita dell'*Entamoeba histolytica*.

Come già detto, lo spettro d'attività potenziale delle t. è venuto purtroppo contraendosi nel tempo a causa della comparsa sempre più frequente di ceppi batterici resistenti; due esempi per tutti possono bastare: l'alta incidenza di resistenze tra le neisserie e gli stafilococchi. A tale risultato sicuramente ha contribuito l'uso incongruo di questi e altri antibiotici.

La resistenza alle t. può essere infatti naturale o acquisita e può verificarsi per meccanismi molteplici: presenza di mutanti portatori di ribosomi tetraciclinoresistenti, batteri in grado di produrre enzimi che degradano l'antibiotico o incapacità della t. a penetrare attraverso la parete cellulare batterica e a legarsi quindi alla subunità ribosomale. Quest'ultimo meccanismo è sicuramente il più importante. Tale diminuita capacità di penetrazione del farmaco è legata a un'alterazione del normale sistema di trasporto attivo che consente di accumulare la t. all'interno del batterio. Solo alcuni batteri (in genere stafilococchi), pur in presenza di questo difetto, possono risultare ugualmente sensibili *in vitro* a doxiciclina e minociclina. Ciò è dovuto all'alta liposolubilità di questi due ultimi composti, che consente loro di penetrare ugualmente, in quantità adeguate, attraverso la parete cellulare. La resistenza può essere trasmessa da un organismo a un altro tramite plasmidi; in questo caso vi è spesso induzione di resistenza a molti antibiotici contemporaneamente. Altri meccanismi di trasmissione possibile sono quelli di coniugazione o tramite batteriofagi.

Va infine sottolineato il fatto che esiste una resistenza crociata pressoché completa tra le varie t. Fa eccezione a questa regola la possibile sensibilità dello *Staphylococcus aureus* nei confronti della minociclina e quella del *Bacteroides fragilis* nei confronti della doxiciclina.

Farmacocinetica

Le caratteristiche farmacocinetiche delle principali t. sono riassunte nella tab. II.

Tutte le t. sono bene assorbite dal tratto gastrointestinale, ma vi sono differenze importanti tra i vari derivati, nonché in rapporto alle modalità della loro assunzione *per os*. Con l'eccezione di doxiciclina e minociclina, che vengono assorbite pressoché completamente dal tratto gastrointestinale, le altre t., infatti, lo sono in percentuale variabile tra il 60 e l'80%, purché assunte a stomaco vuoto. Ove, invece, l'assunzione avvenga col cibo e, in ancor maggior misura, con il latte, il loro assorbimento si riduce del 50%. L'assorbimento di minociclina e doxiciclina viene invece inibito in misura molto minore e terapeuticamente irrilevante.

Va ricordato come tutte le t. possono legarsi facilmente a cationi bivalenti o trivalenti (alluminio, calcio, ferro, magnesio), per cui la somministrazione contemporanea di antiacidi o altri farmaci contenenti questi cationi comporta una diminuzione sostanziale dell'assorbimento dell'antibiotico. La somministrazione per via i.m. non è da consigliare, comportando un assorbimento irregolare e incompleto.

Dopo somministrazione orale e a stomaco vuoto, alle dosi usuali, si hanno picchi di concentrazione sierica, entro 2-4 h dalla somministrazione, compresi tra 1 e 4 μg/ml, con considerevoli variazioni interindividuali.

Le t. si distribuiscono ampiamente nei diversi organi e tessuti, ma non passano in modo significativo la barriera ematoliquorale. L'entità del legame proteico è notevolmente diversa tra i vari composti e variabile a seconda delle metodiche impiegate: ossitetraciclina 10-40%; clortetraciclina 20-67%; doxiciclina 25-93%; demeclociclina (o demetilclortetraciclina) 36-91%; minociclina 55-88%; metaciclina 75-90%. Le t. tendono a concentrarsi nel tessuto reticoloendoteliale, nella bile e nei tessuti tumorali e necrotici. Nell'osso esse formano dei complessi t.-calcio ortofosfato, stabili nelle sedi di neoformazione ossea e nella dentina del dente in formazione, privi di attività antimicrobica.

Le t. possono essere classificate a seconda della loro emivita in: «ad azione breve» (rolitetraciclina, ossitetraciclina, tetraciclina, clortetraciclina: 8-9 h); «ad azione intermedia» (demeclociclina, metaciclina: 12-14 h); «ad azione protratta» (doxiciclina, minociclina). L'escrezione dei composti a emitiva breve è prevalentemente renale, sotto forma di farmaco attivo, quella delle t. a emivita intermedia è solo parziale (30-60%) per via renale (cfr. anche la tab. II).

L'emivita in genere si allunga e le concentrazioni sieriche si fanno più elevate nei pazienti con insufficienza renale; fa eccezione importante la doxiciclina. Analogo andamento di questi parametri farmacocinetici si ha nei pazienti con grave danno epatico e ostruzione del coledoco.

Con l'eccezione di doxiciclina e minociclina, che vengono parzialmente metabolizzate ed escrete principalmente per via non renale, tutte le altre t. non vengono metabolizzate e vengono escrete immodificate nelle urine, per filtrazione glomerulare. Una parte delle t. è escreta tramite il tratto gastrointestinale, ove pervengono per via biliare e non biliare. Tutte le t. raggiungono comunque un'elevata concentrazione a livello biliare essendo soggette a un circolo enteroepatico.

Con la parziale eccezione dell'ossitetraciclina, le t. non sono dializzabili.

Indicazioni terapeutiche

Le t. mantengono un ruolo terapeutico di primo piano nella terapia di molte malattie infettive. Malgrado la scoperta di numerosi nuovi antibiotici e le modificazioni ecologiche della flora microbica avvenute in questi anni, le t. rimangono farmaci di prima scelta nelle affezioni seguenti: brucellosi, colera, febbre ricorrente, melioidosi, morva, rickettsiosi, granuloma inguinale, ulcera molle e infezioni da clamidie, *Mycoplasma pmeumoniae* e *Ureaplasma urealyticum*. Accanto a questo ruolo essenziale le t., inoltre, possono costituire una valida alternativa ad altri farmaci, spesso maggiormente impiegati in ragione di una maggiore efficacia e/o tollerabilità. È questo il caso del loro impiego nella terapia di actinomicosi, tularemia, carbonchio, peste, framboesia, nocardiosi (minociclina), listeriosi, tetano, angina di Vincent, sifilide, malattia di Whipple e alcune gastroenteriti (da *Yersinia* e *Campylobacter*).

Assieme ad altri farmaci, le t. possono essere impiegate anche nel trattamento della amebiasi intestinale, della shigellosi e della malaria da *Plasmodium falciparum*.

In aggiunta alle indicazioni sopra riportate, va però

TAB. II. CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DELLE PRINCIPALI TETRACICLINE

Derivato	Dose orale assorbita (%)	Emivita (ore)	Clearance renale Dose unica per via venosa (ml/min/1,73 m²)	Recupero urinario (%)	Volume apparente di distribuzione Dose unica per via venosa (litri)	Legame proteico (%)
A breve azione						
Ossitetraciclina	58	9	99	70	128	35
Tetraciclina	77	8	74	60	108	65
Ad azione intermedia						
Metaciclina	58	14	31	60	79	90
Demeclociclina	66	12	35	39	121	91
A lunga azione						
Doxiciclina	93	18	20	42	50	93
Minociclina	95	16	9	6	60	76

Digitized by Google

sottolineato come le t. mantengano ancora un ruolo importante anche nel trattamento di alcune forme infettive causate da germi comuni e di particolare rilevanza epidemiologica. Ci riferiamo al trattamento delle bronchiti croniche nella fase di riacutizzazione, delle sinusiti dell'adulto, delle prostatiti croniche, della diarrea da sovraccrescita batterica e della malattia infiammatoria pelvica.

La doxiciclina è stata impiegata con successo anche nella prevenzione della «diarrea del viaggiatore».

Un cenno particolare merita l'impiego delle t. per via orale nel trattamento dell'acne. Il meccanismo d'azione alla base di tale impiego è probabilmente duplice: da un lato le t. inibiscono la crescita del *Propionibacterium acnes* sulla cute, riducendo la concentrazione di acidi grassi liberi indotta dalle lipasi batteriche, dall'altro esse agirebbero anche inibendo direttamente la chemiotassi leucocitaria riducendo la componente infiammatoria delle lesioni. Il loro effetto è semplicemente soppressivo e non curativo, per cui risulta necessaria la loro somministrazione per tempi molto lunghi. L'impiego delle t. va comunque riservato al trattamento di forme acneiche croniche, gravi, con rilevante componente infiammatoria, resistenti ad altre terapie.

Le t. sono anche impiegate in forma topica nel trattamento di alcune patologie infettive dermatologiche e oculari. Va comunque sottolineato come, in questi casi, si tenda a preferire l'impiego di farmaci non utilizzabili per via sistemica.

Controindicazioni

Le t. sono controindicate nei casi di ipersensibilità all'antibiotico, nei bambini al disotto di 8 anni, in gravidanza e durante l'allattamento e in presenza di gravi insufficienze epatica e renale, fatte salve evenienze nelle quali il farmaco risulti essenziale per salvare la vita del paziente.

Effetti indesiderati e precauzioni d'uso

Le t., ove impiegate a dosi e con modalità corrette, risultano in genere ben tollerate. Si possono comunque avere numerosi effetti indesiderati a carico di vari organi e apparati.

Gastrointestinali

Sono in genere dose-correlati e quelli più frequenti sono rappresentati da pirosi, anoressia, nausea, vomito, flatulenza e diarrea. Quest'ultimo sintomo va ovviamente differenziato dalla possibile comparsa di una colite pseudomembranosa o stafilococcica. Forse doxiciclina e minociclina sono meno gravate da disturbi gastrointestinali di tipo diarroico, in quanto meglio assorbite. Più raro l'interessamento delle alte vie digestive (glossiti) e di quelle inferiori (proctiti). Da segnalare la possibilità di ulcerazioni esofagee, con conseguente sintomatologia caratterizzata da grave dolore e disfagia, a seguito dell'ingestione di t., doxiciclina in particolare. Queste, perciò, andrebbero sempre ingerite con abbondante quantità di liquidi e in stazione eretta, evitando di coricarsi immediatamente dopo l'assunzione del farmaco. Pazienti con ernia iatale sarebbero maggiormente predisposti a tale inconveniente.

Renali

Tutte le t. possono indurre un bilancio azotato negativo e un aumento dell'azotemia. Ciò, però, ha rilevanza clinica solo nei pazienti con insufficienza renale: in questi ultimi può essere impiegata la sola doxiciclina, che, avendo un meccanismo di escrezione gastrointestinale, non subisce modificazioni cinetiche in presenza di insufficienza renale. La demeclociclina può indurre un diabete insipido nefrogenico e questo effetto indesiderato ha fatto sì che il farmaco venisse impiegato anche nel trattamento della sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico.

L'impiego di *t. scadute* è invece in grado si causare una sindrome Fanconisimile, talora irreversibile, e una sindrome simil-luposa. L'uso concomitante del metossifluorano può potenziare il rischio di danno renale.

Sistema nervoso centrale

La minociclina si caratterizza per un'elevata frequenza (50-90% dei pazienti) di effetti indesiderati di tipo vestibolare. Vertigini, atassia e senso di stordimento possono essere talmente seri da costringere il paziente a interrompere il trattamento. Detti effetti indesiderati costituiscono il principale fattore limitante l'impiego della minociclina, per altri versi il derivato tetraciclinico più interessante. Tutte le t. possono indurre, sia pur raramente, un aumento della pressione endocranica. Ove somministrate e. v. ad alte dosi, le t. possono indurre un effetto di blocco neuromuscolare.

Cutanei

Fenomeni di fotosensibilità, con meccanismo fototossico o, più raramente, fotoallergico, si possono verificare con tutte le t., ma con frequenza diversa. Il rischio è minore con metaciclina e minociclina e massimo con la demeclociclina. Si possono avere anche onicolisi e altre forme discromiche cutanee (ad es.: pigmentazione blu-grigia o bruna con la minociclina).

Ematologici

Raramente sono state descritte alcune discrasie ematiche.

Epatici

I rari fenomeni epatotossici si manifestano con steatosi acuta e epatite, associata spesso a pancreatite, specie con l'impiego di dosi elevate, per e.v. e in donne gravide.

Allergici

Sono relativamente rari, ma in genere vi è una allergia crociata tra tutti i derivati. Le manifestazioni possibili sono le più varie (dai semplici *rashes* cutanei a gravi dermatiti esfoliative).

Locali

La somministrazione e.v. può comportare flebiti o tromboflebiti.

Effetti in gravidanza, allattamento e nei bambini

L'uso del farmaco è controindicato (fatte salve situazioni infettive gravi non altrimenti risolvibili) in queste situazioni, in quanto le t. sono in grado di indurre ritardo di accrescimento osseo e dei denti (in questi si ha anche una colorazione giallo-brunastra permanente). La tossicità epatica è particolarmente frequente in gravidanza. Particolare precauzione richiede il loro impiego in caso di insufficienza epatica grave.

Interazioni

Come già detto, l'uso combinato con cibo o farmaci ricchi in cationi bi- o trivalenti va evitato, in quanto tale associazione comporta la formazione di complessi insolubili e quindi una ridotta biodisponibilità dell'antibiotico.

L'effetto degli anticoagulanti orali risulta potenziato dal concomitante uso delle t. e ciò richiede un appropriato controllo e aggiustamento della posologia del warfarin.

Potenziali effetti si hanno con la combinazione tra t. e litio (aumento della tossicità del litio), metossifluorano (nefrotossicità), mentre si può avere una riduzione dell'attività dei contraccettivi orali. Barbiturici, carbamazepina e fenitoina riducono invece la concentrazione plasmatica della doxiciclina, ma non di ossitetraciclina, metaciclina e demeclociclina. Le t. possono infine interferire con alcuni semplici test di laboratorio per la determinazione del glicoso urinario, dando risultati falsamente negativi (Clinistix® e Testape®) o falsamente positivi (Clinitest®).

Dosaggi e vie di somministrazione

La via di somministrazione elettiva è quella orale. La via e. v. va utilizzata solo in casi di stretta necessità e per brevi periodi di tempo. La via i. m. è assai raramente indicata.

Doxiciclina e minociclina possono essere assunte a sto-

maco pieno e/o con il latte, al contrario delle altre t. che vanno assunte a distanza dai pasti (2 h). La dose e la durata di somministrazione variano ovviamente in funzione dell'affezione trattata e della potenza dei singoli derivati. Qui di seguito riportiamo le dosi per le singole t.:

Tetraciclina (Ambramicina®), ossitetraciclina (Terramicina®), clortetraciclina (Aureomicina®): *per os* 1-2 g/*die*, suddivisi in 4 somministrazioni. Per e. v.: 1 g/*die* suddiviso in 2 somministrazioni (infusione lenta).

Rolitetraciclina (Reverin®): per e. v. 700 mg/*die* suddivisi in 2 somministrazioni (infusione lenta).

Demeclociclina (Ledermicina®) e metaciclina (Brevicillina®, etc.): *per os* 600 mg/*die* suddivisi in 2 somministrazioni.

Doxiciclina (Bassado®): *per os* o per via e. v.; adulti e bambini (> 8 anni): 100 mg ogni 12 h il 1° giorno di terapia; in seguito 100 mg ogni 24 h (è preferibile la via orale).

Minociclina (Minocin®): *per os* adulti e bambini (> 8 anni): come per la doxiciclina.

Bibliografia

Sande M. A., Mandell G. L., *Antimicrobial Agents*, in Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.* eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York, p. 1170.

Standiford H. C., *The Tetracyclines and Chloroamphenicol*, in Mandell G. L., Douglas G. R. jr., Bennett J. E. eds., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1985, Wiley, New York, p. 206.

Tetracyclines, in *Drug Information 1986, American Hospital Formulary Service*, 1986, American Society Hospital Pharmacists, Washington, p. 274.

Tetracyclines, in *AMA Drug Evaluation*, 1983, American Medical Association, Chicago, p. 1667.

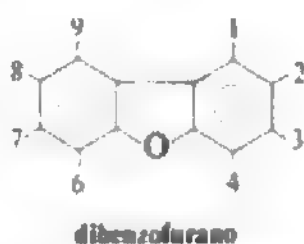
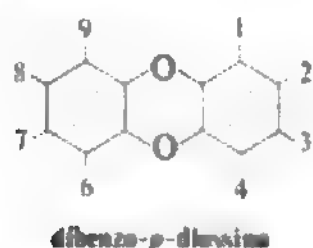
ALBANO DEL FAVERO

TETRACLORODIBENZOPARADIOSSINA

F. *tétrachlordibenzoparadioxine*. - I. *tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. - T. *Tetrachlor-dibenz-paradioxine*. - S. *tetraclordibenzoparadioxina*.

Chimica

La 2,3,7,8-tetraclorodibenzoparadiossina (2,3,7,8-TCDD) è il più noto membro di un eterogeneo gruppo di sostanze dette policlorodibenzo-*p*-diossine (PCDD) tutte derivanti dalla dibenzo-*p*-diossina per sostituzione di uno o più atomi di idrogeno con cloro. Le posizioni che possono essere sostituite dal cloro nella molecola di dibenzoparadiossina sono quelle 1,2,3,4,6,7,8 e 9. In totale vi sono 75 diverse dibenzoparadiossine clorurate. Una stretta correlazione di struttura e di proprietà esiste anche con il gruppo dei derivati clorurati del dibenzofurano (PCDF); complessivamente esistono 135 diversi dibenzofurani clorurati.

dibenzo-*p*-diossina   dibenzofurano

La 2,3,7,8-TCDD è divenuta nota alla comunità scientifica generale, alla stampa e all'opinione pubblica nel luglio 1976 quando una imprevista reazione esotermica ebbe luogo in un reattore dell'impianto ICMESA a Seveso (circa 20 km a nord di Milano) nel quale era in corso la sintesi di triclofenolo a partire da tetraclorobenzene. Lo sviluppo di calore fece aumentare la temperatura del reattore molto al di sopra di 200 °C (e forse anche di 400 °C) e la pressione del vapore a valori elevati. Tali anomale condizioni determinarono la formazione di una importante quantità di 2,3,7,8-TCDD. Allo stesso tempo, per effetto dell'aumentata pressione all'interno del reattore, la valvola a pressione cedette e la miscela fluida presente fuoriuscì sotto forma di una nube che si alzò fino a circa 50 m di altezza e quindi ricadde parzialmente al suolo sotto la spinta dei venti prevalenti in quel momento, in direzione sud-est. Di conseguenza, un largo territorio abitato da più di 100.000 persone fu interessato alla contaminazione veicolata dalla nube tossica che produsse effetti su persone esposte (quali lesioni cutanee note come *cloracne*), sulla fauna (quali numerosi eventi letali fra gli animali da allevamento), e sulla flora (quali danni al fogliame) (v. anche: INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE, VII, 2018).

TAB. I. ALCUNE FONTI DI CONTAMINAZIONE AMBIENTALE DA POLICLORODIBENZOPARADIOSSINE E POLICLORODIBENZOFURANI
(WHO, 1986, modificata)

1. Sostanze chimiche (prodotti tecnici e rifiuti)
- Policlorobifenili (generano solo policlorodibenzofurani)
- 2,4,5-T e 2,4-D
- Tri-, tetra-, e pentaclorofenolo
- Esaclorofene
- Clorobenzeni
- Erbicidi

2. Processi di combustione
- Inceneritori municipali, industriali, di fanghi, e ospedalieri
- Impianti di energia a carbone o a torba
- Bonifica di fili metallici
- Pasta e carta (probabilmente incenerimento degli effluenti)
- Combustione all'aperto di rifiuti legnosi e incendi in foreste
- Smaltimento delle traversine ferroviarie
- Emissioni dei veicoli a motore
- Fumo di sigarette
- Stufe a legno
- Fonderie a rame

Fonti di contaminazione ambientale da PCDD e da PCDF

Oggi sappiamo che, a parte gli incidenti chimici quali quello di Seveso, vi sono diverse sorgenti che contribuiscono a contaminare l'ambiente con PCDD e PCDF. Esse possono essere divise in due grandi categorie: le sostanze chimiche e i processi di combustione (tab. I). Come indica la tabella, vi sono diverse sostanze chimiche che possono essere contaminate da TCDD e composti correlati. Poiché alcune di queste (ad es., policlorobifenili e clorobenzeni) sono state prodotte in grandi quantità e hanno avuto usi dispersivi, è chiaro che esse possono essere importanti veicoli di TCDD e altre diossine e dibenzofurani clorurati nell'ambiente.

L'altra importante sorgente di contaminazione ambientale da PCDD e PCDF è rappresentata dai processi di combustione, particolarmente se effettuati in condizioni non controllate e se coinvolgono materiali contenenti precursori, quali i clorofenoli oppure sostanze organiche aromatiche e cloro o cloruri. Così, ad es., gli inceneritori di rifiuti solidi (tab. II), gli impianti che lavorano metalli e le emissioni dei veicoli a motore possono essere importanti sorgenti di PCDD e PCDF (tab. I).

L'importanza relativa delle diverse potenziali sorgenti ai livelli ambientali di TCDD e globalmente PCDD e PCDF è difficile da stabilire; essa varia da regione a regione.

Una volta immessi nell'ambiente le PCDD e i PCDF che hanno atomi di cloro sulle posizioni 2,3,7,8 tendono a persistervi per molti anni e ad adsorbirsi su particelle di

Digitized by Google

TAB. II. EMISSIONI DI POLICLORODIBENZOPARADIOSSINE E POLICLORODIBENZOFURANI DA INCENERITORI DI RIFIUTI SOLIDI URBANI
(WHO, 1986, modificata)

Sostanza emessa	Intervallo di concentrazioni misurate in emissioni da inceneritori diversi (ng/m^3)
2,3,7,8 - TCDD	0,1 - 7
1,2,3,7,8 - PCDD	0,3 - 70
1,2,3,4,7,8 - HxCDD	0,2 - 15
1,2,3,6,7,8 - HxCDD	0,6 - 280
1,2,3,7,8,9 - HxCDD	0,4 - 100
2,3,7,8 - TCDF	0,9 - 50
1,2,3,7,8/1,2,3,4,8 - PCDF	2,3 - 260
2,3,4,7,8 - PCDF	2,0 - 200
1,2,3,4,7,8/1,2,3,4,7,9 - HxCDF	1,1 - 240
1,2,3,6,7,8 - HxCDF	1,3 - 200
1,2,3,7,8,9 - HxCDF	0,06 - 260
2,3,4,6,7,8 - HxCDF	2,0 - 180

suolo e di sedimenti. La contaminazione del suolo può determinare la contaminazione di alimenti vegetali e animali, mentre quella di sedimenti è, in genere, associata alla contaminazione degli organismi acquatici.

Se l'immissione nell'ambiente avviene in forma aerodispersa le parti aeree della vegetazione possono essere contaminate anche dalla deposizione diretta del particolato. A causa della loro lipofilia le PCDD e i PCDF summenzionati hanno una forte tendenza a concentrarsi nel grasso e nel fegato degli animali che le ingeriscono e, a causa della loro elevata persistenza, a bioconcentrarsi nella catena alimentare.

Effetti tossici e meccanismi d'azione

Per quanto riguarda gli effetti tossici, la 2,3,7,8-TCDD è una delle sostanze più potenti che si conoscano. Sebbene i dati relativi a effetti sull'uomo siano difficili da interpretare e indicativi soprattutto di effetti cloracneici, epatotossici e neurotossici, vi è una larga quantità di studi su diverse specie di animali da laboratorio che mostrano che la 2,3,7,8-TCDD è anche cancerogena, embriotossica, teratogena e immunodepressiva. Gli effetti tossici della

TAB. III. POTENZA DELL'EFFETTO TOSSICO DI ALCUNE PCDD E ALCUNI PCDF ESPRESSA COME DL_{50} NELLA CAVIA

Composto	DL_{50} (μg/kg peso corporeo)
dibenzo-*p*-diossina clorurata nelle posizioni:	
2,3,7,8	2
1,2,3,7,8	3,1
1,2,3,4,7,8	72,5
1,2,3,7,8,9	60-100
1,2,3,6,7,8	70-100
1,2,3,4,6,7,8	>600
2,3,7	29,400
2,8	>300.000
dibenzofuranoclorurato nelle posizioni:	
2,3,7,8	>5-<10
2,3,4,7,8	>5-<10

TCDD sono ritardati e marcatamente cumulativi a seguito di esposizioni ripetute.

In genere, le informazioni tossicologiche disponibili per altre diossine e per i dibenzofurani alogenati sono di gran lunga minori di quelle disponibili per la 2,3,7,8-TCDD. Tuttavia, diversi studi di tossicità con tempi di esposizione degli animali relativamente limitati indicano che tutte le PCDD e i PCDF caratterizzati dalla presenza di atomi di cloro nelle posizioni 2,3,7,8 hanno proprietà tossiche simili, anche se notevoli differenze esistono per quanto concerne la potenza dell'effetto tossico (tab. III).

L'intensità dell'effetto tossico è stata correlata con l'efficacia di questi composti nell'indurre l'arilidrocarburoidrossilasi, che è uno dei molti enzimi indotti da vari composti aromatici a struttura planare, comprese le dibenzodiossine e i dibenzofurani polialogenati, la cui espressione è regolata dal *locus* Ah. La correlazione tra la tossicità e l'interazione con il *locus* Ah è stata confermata dalla scoperta di un recettore proteico presente nel citosol cellulare di animali suscettibili all'azione tossica della diossina, il quale mostra alta affinità specificamente per i composti planari, ne media il trasferimento cellulare e si lega al DNA solo in forma di complesso con l'induttore.

Non è tuttavia ancora chiaro se tale iniziale legame al recettore citosolico determina una correlazione causale tra induzione e tossicità. Anzi, studi più recenti, che suggeriscono l'esistenza di un secondo recettore simile al primo, sembrano favorire l'ipotesi che l'induzione enzimatica e la tossicità siano fenomeni coordinati ma indipendenti.

Conclusione

La molteplicità delle fonti di contaminazione, la stabilità di queste sostanze nell'ambiente, l'elevata tossicità di numerose PCDD e PCDF portano a considerare la contaminazione da PCDD e PCDF come una delle più temibili dal punto di vista sanitario, benché i livelli riscontrati nell'ambiente siano in genere bassi e dosabili con difficoltà. Tale preoccupazione è ulteriormente aumentata a seguito dei recenti studi che hanno messo in evidenza la presenza di PCDD e PCDF nel latte materno.

Bibliografia

Bandiera S. *et al.*, *Toxicology*, 1984, **32**, 131.
Bradlaw J. A. *et al.*, *Food Cosmet. Toxicol.*, 1980, **18**, 627.
Casarett and Doull's Toxicology, 1986, Macmillan, New York.
Moore J. A. *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1979, 151.
Poland A., Glover E., Kende A. S., *J. Biol. Chem.*, 1976, **251**, 4936.

VITTORIO SILANO E LUCIANO VITTOZZI

TETRACLORURO DI CARBONIO

F. *tétrachlorure de carbone*. - I. *carbon tetrachloride*. - T. *Tetrachlorkohlenstoff*. - S. *tetracloruro de carbono*; *tetraclormetano*.

Il tetracloruro di carbonio, CCl_4, è un liquido incolore, di odore dolciastro soffocante simile a quello del cloroformio, di sapore aspro-bruciante; bolle a +77 °C, solidifica a −24 °C. Si ottiene industrialmente per azione del cloro sul solfuro di carbonio in presenza di catalizzatori, come ferro o iodio:

$$CS_2 + 3Cl_2 = CCl_4 + S_2Cl_2$$

oppure per ulteriore clorurazione del cloroformio. Il CCl_4 ha trovato ampio impiego come solvente in vari processi industriali, avendo il vantaggio di non essere infiammabile. Già impiegato in terapia come antielminti-

Digitized by Google

co e in agricoltura come fumigante per la conservazione delle granaglie, il suo uso attuale appare notevolmente ridotto a causa della sua elevata tossicità.

Tossicologia

Oltre che per via polmonare il CCl_4 può essere assorbito anche per il tubo gastroenterico e passa in circolo più o meno rapidamente a seconda del contenuto intestinale: l'alcol e i grassi in genere ne facilitano l'assorbimento.

L'uso che si fa del CCl_4 come solvente nell'industria dà luogo molto spesso a intossicazioni croniche mentre l'intossicazione acuta è meno frequente.

I sintomi dell'*avvelenamento acuto* da inalazione di vapori sono soprattutto a carico del sistema nervoso e consistono in senso di pesantezza, capogiri, stato stuporoso e perdita di coscienza. In caso di ingestione di dosi eccessive per uso terapeutico, oltre ai disturbi a carico del sistema nervoso, si hanno sintomi di irritazione del tubo gastroenterico. Se il paziente supera lo stadio acuto sono sempre da temere complicanze tardive a carico del fegato e del rene.

L'*intossicazione cronica* da CCl_4 è caratterizzata da rimarchevoli danni epatici e renali. Istopatologicamente, l'epatotossicità da CCl_4 si manifesta con steatosi e necrosi centrolobulare. Queste lesioni non sono in realtà dovute al CCl_4, ma piuttosto a due radicali liberi ($\cdot CCl_3$) e ($Cl_3COO\cdot$), la cui sintesi dipende dall'azione catalitica delle monossigenasi epatiche dipendenti dal citocromo P-450. A causa della loro elevatissima reattività chimica, questi radicali liberi sono in grado di formare legami di tipo covalente con i gruppi funzionali di lipidi e proteine di membrana dell'epatocita. In particolare, si ritiene che i radicali liberi siano in grado di causare la perossidazione dei lipidi del reticolo endoplasmatico con conseguente formazione di ulteriori radicali liberi in un processo a catena che ha come risultato finale il danneggiamento irreversibile delle membrane cellulari (v. RADICALI LIBERI, PATOLOGIA DA).

Come già ricordato, il CCl_4 è in grado di causare anche danni renali. Clinicamente tali danni si manifestano con un'oliguria che può evolvere in una condizione di anuria rapidamente fatale. Nei casi più lievi, l'oliguria regredisce e vi è un lento recupero della funzione renale che si completa in un periodo di 100-200 giorni. Studi sperimentali condotti nel ratto mostrano che la lesione primaria indotta dal tossico è a carico del tubulo prossimale.

Non esistono antidoti specifici per il CCl_4 e la terapia dell'intossicazione, sia acuta che cronica, si basa essenzialmente su misure di sostegno delle funzioni vitali.

Bibliografia

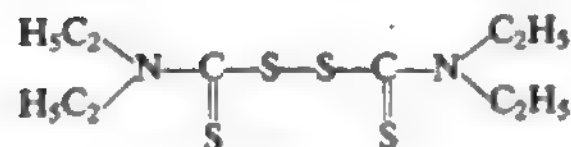
Goodman Gilman A. *et al.* eds., *The pharmacological basis of therapeutics*, 1985, Macmillan, New York.

VINCENZO G. LONGO

TETRAETILTIOURAME BISOLFURO

Sin.: disulfiram; TTB; TEDT. - F. *disulfure de tetraéthylthiourame*; *disulfirame*. - I. *tetraethylthiuram disulfide*; *disulfiram*. - T. *Tetraäthylthiuramdisulfid*; *Disulfiram*. - S. *disulfotetraetiltiouramo*; *disulfirame*.

Il tetraetiltiourame bisolfuro [TTB] (*bis* [dietiltiocarbamil] bisolfuro; tetraetiltiazolo bisolfuro; tetraetiltiuram disolfuro; disolfuro di *bis*-dietil tiocarbamide. D.C.I.: disulfiram. N.R.: Antabuse) è un composto corrispondente alla formula di struttura:

$$(H_5C_2)_2N-\underset{\underset{S}{\|}}{C}-S-S-\underset{\underset{S}{\|}}{C}-N(C_2H_5)_2$$

Formula bruta: $C_{10}H_{20}N_2S_4$; p. m.: 296,54; *d* 1,30; p. f. 70-71 °C.

Si presenta sotto forma di polvere bianca o grigiastra, inodora, insapora o leggermente amara, insolubile in acqua, poco solubile in alcol, facilmente solubile in etere e in cloroformio. È impiegato nell'industria della gomma come antiossidante.

Il disulfiram è stato proposto nella cura dell'alcolismo cronico (v. ALCOLISMO; ETILICO ALCOL) da Hald e Jacobsen, i quali, nel corso di ricerche sulla sua attività antielmintica, osservarono che esso provoca intolleranza nei confronti delle bevande alcoliche.

Il disulfiram viene assorbito dall'intestino abbastanza rapidamente e quasi completamente (circa 90%). A causa della sua notevole liposolubilità, tende ad accumularsi nel tessuto adiposo. A ciò, tuttavia, si oppone il rapido metabolismo che il disulfiram subisce già in circolo a opera della glutationereduttasi eritrocitaria con formazione di dietilditiocarbammato (DDC). Ulteriori tappe del processo metabolico consistono nella glicuronazione del DDC e nella formazione di vari composti, tra cui il solfuro di carbonio è particolarmente importante per i suoi effetti tossici.

Sia il disulfiram che il DDC sono potenti e versatili inibitori enzimatici. Di particolare interesse, per i suoi risvolti terapeutici e tossicologici, è l'inibizione dell'aldeidedeidrogenasi, dell'alcoldeidrogenasi e della dopamino-β-idrossilasi. Il meccanismo attraverso cui il disulfiram e il DDC svolgono la loro azione inibitoria è duplice. Nel caso di enzimi contenenti gruppi tiolici, quale l'aldeidedeidrogenasi, l'inibizione è di tipo irreversibile e il recupero dell'attività enzimatica dipende dalla sintesi di nuovo enzima. Ciò spiegherebbe la prolungata riduzione del contenuto in aldeidedeidrogenasi che si osserva particolarmente a livello epatico, dopo somministrazione di disulfiram. Il secondo meccanismo, che è reversibile, consiste in un processo di chelazione di metalli, quali lo zinco o il rame, indispensabili alla funzione catalizzatrice di metalloenzimi, quali l'alcoldeidrogenasi (contenente zinco) e la dopamina-β-idrossilasi (contenente rame).

Il disulfiram, di per sé, non esplica azioni farmacologiche caratteristiche, se si esclude una non rilevante attività antitiroidea, attribuibile alla presenza del gruppo NCS nella molecola del farmaco. Tuttavia l'ingestione di bevande alcoliche da parte di soggetti trattati, 12-24 h prima, con disulfiram provoca la comparsa di una sintomatologia tossica caratteristica, la cui gravità è in rapporto con la quantità di etanolo passato in circolo. Essa si manifesta dopo circa 15 min dall'assunzione dell'alcol e inizia con una viva sensazione di calore al viso e con eritema diffuso al corpo (la vasodilatazione, che raggiunge il massimo nella 1/2 h successiva, interessa, oltre che la faccia, la parte superiore del tronco): la pelle è spesso leggermente cianotica e si può avere edema della palpebra inferiore. Questa sintomatologia, che dura da 30 a 40 min nei casi leggeri e alcune ore in quelli più gravi, si accompagna a cefalea pulsante, a iniezione congiuntivale, a faringodinia, a tachicardia, a volte spiccata, e frequentemente a sapore metallico o simile all'aglio, a nausea e a vomito, senso di soffocamento, ansietà, difficoltà respiratoria, vertigine, disturbi del *visus*, dolore toracico; essa è seguita da senso di stanchezza e sonnolenza, per cui il soggetto tende ad addormentarsi; al risveglio, in genere,

i disturbi sono scomparsi; solo raramente il quadro tossico si aggrava tanto da poter portare a morte i pazienti; in tal caso si hanno: cefalea protratta, brusca caduta della pressione sanguigna, intensa tachicardia, aritmie e segni elettrocardiografici di ischemia cardiaca, nonché sensazione di morte immediata; si possono anche manifestare crisi convulsive e disturbi psichici (ansietà, confusione mentale, stati deliranti e allucinatori). In questi casi risultano utili l'inalazione di O_2 e la somministrazione parenterale di efedrina.

Questa sintomatologia costituisce la cosiddetta reazione alcol-disulfiram ed è essenzialmente dovuta alla capacità del disulfiram di interrompere l'ossidazione dell'alcol ad acetato. Come è noto, tale ossidazione procede attraverso la formazione di acetaldeide, quale prodotto intermedio, ad opera dell'alcoldeidrogenasi. A sua volta, l'acetaldeide è ossidata ad acetato per azione dell'aldeidedeidrogenasi. Sebbene il disulfiram sia in grado di inibire entrambe le deidrogenasi, l'inibizione dell'aldeidedeidrogenasi sembra essere il meccanismo determinante per il manifestarsi della reazione alcol-disulfiram. Tale inibizione è infatti irreversibile ed è quindi causa di un progressivo aumento dei tassi plasmatici dell'acetaldeide. A questo composto è probabilmente attribuibile gran parte della sintomatologia della reazione alcol-disulfiram, poiché essa è perfettamente riproducibile dalla somministrazione di acetaldeide. Tuttavia, altre azioni molecolari del disulfiram possono concorrere al suo manifestarsi. In particolare, l'inibizione della dopamina-β-idrossilasi, con conseguente riduzione della sintesi di noradrenalina nelle terminazioni nervose simpatiche, potrebbe essere causa dell'ipotensione che si manifesta in corso di reazione alcol-disulfiram.

La clamorosità della sintomatologia di tale reazione ne fa uno strumento particolarmente idoneo per indurre un comportamento condizionato di astensione dall'alcol in soggetti etilisti. Il protocollo terapeutico usualmente adottato per instaurare il comportamento condizionato contempla un iniziale periodo di astensione dall'alcol di circa 1 settimana, a cui segue la somministrazione giornaliera di disulfiram alle dosi di 100-500 mg. A partire da 1 settimana dall'inizio del trattamento e a intervalli compresi tra 1 e 7 giorni, il paziente assume piccole quantità di alcol, tali da provocare una modesta reazione alcol-disulfiram. Dopo un certo numero di tali assunzioni, il comportamento condizionato si instaura e l'alcol diventa per il paziente uno stimolo avversivo.

Almeno teoricamente, ciò dovrebbe causare un'estinzione del comportamento d'abuso. Sfortunatamente, i numerosi studi clinici condotti concordano nel non ritenere il disulfiram in grado di migliorare la prognosi dell'etilismo. Diversi fattori sembrano impedire l'esplicarsi delle potenzialità terapeutiche del disulfiram. Innanzi tutto, è stato osservato che l'acetaldeide può, in certi casi, aumentare gli effetti euforizzanti dell'alcol. Inoltre l'aderenza dei pazienti al protocollo terapeutico appare molto bassa. Per superare quest'ultimo inconveniente, è stato proposto l'impianto sottocutaneo di compresse di disulfiram nell'ipotesi di una loro efficacia protratta per mesi. In realtà, i livelli plasmatici di disulfiram che ne risultano sono erratici e ampiamente inefficaci. Pertanto solo soggetti altamente determinati a interrompere l'abuso d'alcol possono trovare nella necessità di evitare la reazione alcol-disulfiram un'*ulteriore* motivazione a tale interruzione. Inoltre, solo un ristretto numero di etilisti sono eleggibili per il trattamento con disulfiram. Infatti, il suo uso deve essere evitato in corso di gravidanza e in presenza di diabete, cardiopatie, arteriosclerosi clinicamente manifesta, ipertensione grave, epatopatie e nefropatie.

Nell'uomo, la somministrazione di dosi singole, anche elevate (6 g), di disulfiram è in genere ben tollerata, ma nel corso di trattamento prolungato possono comparire effetti collaterali di varia natura. Sono stati descritti casi di dermatite allergica, tremori, affaticamento, vertigini, cefalea e modesti disturbi gastrointestinali. Più seri appaiono gli effetti collaterali legati alla formazione di solfuro di carbonio e consistenti in neuropatie periferiche, psicosi ed epatopatie tossiche. Inoltre, il disulfiram potenzia gli effetti neurotossici dell'isoniazide e inibisce il catabolismo dei barbiturici, dell'antipirina, dei dicumarolici, del diazepam e della difenilidantoina.

Farmaci di impiego analogo a quello del disulfiram sono la calciocarbimide e il nitrefazolo.

Bibliografia

Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.
Encanya D. I., Bianchine J. R. *et al.*, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1981, **21**, 575.
Fried R., in *Currents in Alcoholism*, 1977, Grune & Stratton, New York.
Mannaioni P. F., *Le tossicodipendenze*, 1980, Piccin, Padova.
Stockwell T., Sutherland G., Edwards G., *Br. J. Addict.*, 1984, **79**, 403.
Towell J. F. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1983, **33**, 517.
Vallari R. C., Pietruzcko R., *Science*, 1982, **216**, 637.

EMILIO MARMO

TETRALOGIA DI FALLOT: V. CUORE (IV, 1766); CARDIOCHIRURGIA (III, 832).

TETRANITRATO DI ERITROLO: V. ERITROLO (VI, 94); NITRITI (X, 1201).

TETRAPLEGIA

F. *tétraplégie*. - I. *tetraplegia*. - T. *Quadruplegie*. - S. *tetraplejía*.

Definizione e generalità

Si designa come *tetraplegia* la paralisi dei quattro arti. In realtà, di regola, il disturbo motorio non è limitato agli arti, ma interessa anche il tronco e i rispettivi cingoli scapolare e pelvico; la paralisi degli arti si impone come il fatto più evidente a prima vista.

Forme cliniche

Distinguiamo una *t. flaccida*, caratterizzata da abolizione o riduzione del tono muscolare e dei riflessi muscolari, e una *t. spastica* con ipertonia muscolare e iperreflessia profonda. Al proposito valgono le consuete regole altrove esposte (V. PARALISI E PARESI; PARAPLEGIA). Una t. può essere determinata da lesioni centrali (del I neurone), o periferiche (II neurone) o miste (I e II neurone).

T. da lesioni centrali. – Queste possono aver sede nell'encefalo (lesioni bilaterali delle vie motorie); oppure nel midollo (per lesione a focolaio al disopra del rigonfiamento cervicale, o per estese degenerazioni dei fasci piramidali); oppure in entrambi, in focolai multipli disseminati. Come esempi si possono citare: la diplegia cerebrale, i tumori delle prime vertebre cervicali, la paralisi spinale spastica, le degenerazioni combinate del midollo, la sclerosi multipla.

La t. da lesioni centrali è ordinariamente spastica; nelle forme a insorgenza acuta può essere flaccida inizialmente. La sezione completa del midollo al di sopra del rigonfiamento cervicale non è compatibile con la vita per la paralisi del diaframma; la t. rimarrà flaccida fino all'*exitus*.

T. da lesioni periferiche. – Tali lesioni possono interessare le corna grige anteriori del midollo o le vie motorie,

a livello sia delle radici che dei nervi periferici. Ma, mentre una paraplegia può essere determinata da una lesione a focolaio (ad es. compressione della cauda), una t. di origine periferica è sempre prodotta da lesioni multiple. La t. da lesioni periferiche è sempre flaccida. Tali t. possono essere realizzate da estese poliomieliti, poliradicoliti, polinevriti, mieliti acute diffuse.

T. da lesioni miste (centrali e periferiche). – La distruzione del midollo cervicale per l'altezza di più segmenti si traduce in una paralisi di tipo periferico dei muscoli i cui centri motori si trovano nei segmenti distrutti e in una paralisi di tipo centrale dei muscoli innervati da segmenti midollari situati a valle della lesione, se questa ha interrotto le vie corticonucleari destinate a tali segmenti.

Invece di una distruzione massiva (che può essere causata da mieliti, emorragie, rammollimenti, compressioni), può trattarsi di alterazioni elettive dei sistemi motori, centrale e periferico, come accade tipicamente nella sclerosi laterale amiotrofica.

T. in altre condizioni: a) nella *paralisi periodica* (v. PARALISI FAMILIARE PERIODICA);

b) t. intermittenti sono state descritte nel corso della *malaria*, accompagnate o no da disturbi sensitivi e degli sfinteri; durano alcune ore, scompaiono con profusa sudorazione e risentono favorevolmente della somministrazione di antimalarici;

c) t. transitorie sono state osservate nella *miastenia grave*, come esacerbazioni dello stato miastenico permanente; ma qui si tratta di «pseudoparalisi», ossia di estrema astenia più che di vera paralisi;

d) t. possono riscontrarsi nello stadio terminale di *atrofie muscolari progressive* sia mielopatiche che protopatiche.

Bibliografia

De Jong R. N., *The Neurologic Examination*, 1967, 3 ed., Harper & Row, New York.
Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, 1980, SEU, Roma.
Mayo Clinic & Mayo Foundation, *Clinical Examination in Neurology*, 1963, Saunders, Philadelphia.

ROMEO VIRGILI*

THELAZIA GENERE

È un genere di nematodi filariformi di piccole dimensioni (6-19 × 0,3-0,8 mm le femmine, un poco più piccoli i maschi), appartenenti alla famiglia *Spiruroidea* (*Spirurida, Secernentea*), che comprende diverse specie parassite dei dotti lacrimali e della congiuntiva oculare di alcuni mammiferi, sia domestici che selvatici (cani, conigli, pecore, cavalli, buoi, volpi, daini, etc.) e di diversi uccelli. L'uomo è risultato occasionalmente parassitato da *T. callipaeda* in India, Burma, Cina e Russia e da *T. californiensis*, in California. Di *T. callipaeda* non si conosce ancora il ciclo, ma nel bestiame la trasmissione di alcune specie (*T. californiensis*, *T. gulosa*, *T. skrjabini*, *T. rhodesi*) avviene a opera di mosche domestiche (genere *Musca*), ospiti intermedi del parassita.

La presenza di vermi adulti causa in genere irritazione anche grave a carico del sacco lacrimale con lacrimazione intensa, dolore e talora edema accompagnato da ecchimosi della zona interessata. Nei casi più gravi, in relazione alla migrazione e alla massa dei parassiti, oltre a opacità corneale, si possono avere gravi manifestazioni nervose e paralisi dei muscoli oculari. La diagnosi si attua con l'identificazione dei vermi adulti, dopo la loro rimozione dall'occhio precedentemente anestetizzato.

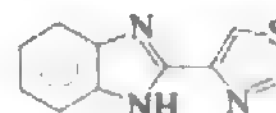
GIANFRANCO BORTOLETTI

THOMSEN, MALATTIA DI: v. MIOTOMIA CONGENITA (IX, 1782).

TIABENDAZOLO

F. *tiabendazole*. - I. *tiabendazol*. - T. *Tiabendazol*. - S. *tiabendazolo*.

Il tiabendazolo (Mintezol®) è un farmaco molto attivo contro le infestazioni di alcuni parassiti dell'uomo e di molte specie animali agendo non solo contro gli individui adulti ma anche contro le uova e le larve di alcuni di essi.

Il t. è un benzimidazolo-2 sostituito (nome chimico: 2-[4'-tiazolil]benzimidazolo), sintetizzato nel 1961 da Brown *et al.*, la cui formula chimica di struttura è la seguente:

Il t. è una sostanza estremamente stabile. È privo di odore e di colore. Sublima a 304-305 °C. Forma derivati acidi e basici. Ha buona solubilità in acidi e alcali diluiti.

Il t. ha un ampio spettro di azione con eccellente indice terapeutico. Viene considerato come importante antielmintico a largo spettro, ad attività sia ovicida che larvicida e utilizzabile in medicina sia umana che veterinaria. È considerato il farmaco d'elezione nel trattamento delle infestazioni da *Strongyloides stercoralis* ed è molto efficace anche nell'ossiuriasi e nelle infestazioni da *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Nematodirus*, *Ostertagia*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Enterobius vermicularis*, *Toxocara*, *Dracunculus medinensis*, trichiuri, ascaridi, su fasi migratorie di elminti (*larva migrans*).

È anche attivo nella fase invasiva della trichinosi, ma non è ancora dimostrato se sia in grado di eliminare completamente la *Trichinella spiralis* adulta. La sua azione nei confronti del *Necator americanus* è comparabile a quella del tetracloroetilene, mentre è superiore nei confronti dell'*Ancylostoma duodenale*.

Non è efficace nella tricocefalosi, contro i protozoi, i trematodi e i cestodi.

Sembra che agisca inibendo la fumaratoreduttasi dei parassiti senza influenzarne il contenuto in glicogeno.

Il t., così come altri antielmintici (levamisolo, cambendazolo), esplica anche attività immunopotenziante, influenzando la proliferazione dei linfociti T, la chemiotassi monocitaria e le funzioni dei macrofagi e dei linfociti T.

Il t. è prontamente assorbito per via orale e rapidamente e completamente metabolizzato a 5-idrossitiobendazolo. Tale metabolita inattivo è rapidamente eliminato dai reni sotto forma di gluconato o di fosfato.

Il tasso ematico più elevato di t. si ha dopo 1 h, mentre, dopo 8 h, esso è praticamente indosabile.

Il t. determina, come effetti indesiderati, anoressia, vomito, vertigini, dolori addominali, xantopsia, cefalea ed eruzioni cutanee che insorgono, in genere, dopo 1-4 h dall'ingestione del farmaco e possono durare 8-12 h. Generalmente non è necessario interrompere il trattamento. Per la comparsa dei suddetti effetti indesiderati sembra che abbiano importanza il tipo e il grado di infestazione, il cibo presente nell'intestino, lo stato generale dell'individuo; questi effetti collaterali, comunque, sono rari e si hanno generalmente dopo assunzione di dosi molto più elevate di quelle terapeutiche. Alcuni pazienti possono eliminare un metabolita che impartisce alle urine

Digiti

un odore molto simile a quello che si ha dopo ingestione di asparagi.

Molto raramente, nell'uomo, sono state osservate cheratocongiuntivite, epatopatie di tipo colestatico, con febbre, prurito, *rashes* ed eosinofilia (quest'ultima 2 settimane dopo l'inizio del trattamento); sono descritte anomalie transitorie dei test di funzionalità epatica; alcuni effetti collaterali indesiderati da t. potrebbero essere collegati alle sue proprietà immunomodulatrici oppure alla formazione di proteine apteniche e successive reazioni immunologiche.

Nell'uomo si somministra *per os* alla dose di 25-50 mg/kg, 1 o 2 volte al dì per 1-5 giorni.

Ottimi risultati si sono avuti contro le infestazioni locali da *larva migrans* (*creeping eruption*; v. ANCHILOSTOMIASI), mediante l'applicazione topica per 4 volte al giorno di una crema contenente il 10-15% di t. in una base idrosolubile.

Il t. è il farmaco di prima scelta nella strongiloidosi (v.), nella tricostrongiloidosi e nella trichinosi (v.). Anche nella dracunculosi (v.), nell'anchilostomiasi (v.), sia da *Ancylostoma* che da *Necator*, nell'ascaridiosi (v.), nella capillariasi (v.) e nell'ossiuriasi (v.), il t. è farmaco molto efficace. Per queste ultime infestazioni la scelta tra questo farmaco e gli altri usuali antielmintici è fatta in base a diverse considerazioni: ad es., dove vi è coesistenza di altre infestazioni è indicato il t. per la sua efficacia contro molte specie di parassiti.

Bibliografia

Brown H. D., Matzuk A. R. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 1764.
Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.
Fink *et al.*, *Ophthalmology*, 1979, **86**, 1892.
Marmo E., *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 1979, **1**, 5.
Marmo E., *Controllo farmacologico dell'infiammazione*, in *Aggiornamento sui problemi in O.R.L.*, 1983, Minerva Medica, Torino.
Meoni G., *Clin. Ter.*, 1971, **56**, 181.
Rex *et al.*, *Gastroenterology*, 1983, **85**, 718.
Sheth U. K., *Fortschr. Arzneimforsch.*, 1975, **19**, 147.
Zinnermann, *Hepatotoxicity*, 1984, Appleton-Century-Crofts, New York.

EMILIO MARMO

TIAMINA (Vit. B1): v. VITAMINE.

TIBIA: v. ARTO, *arto inferiore* (II, 1210); GAMBA (VI, 2073).

TIBIOPERONEOTIBIALI ARTICOLAZIONI: v. ARTO, *arto inferiore* (II, 1216).

TIBIOTARSICA ARTICOLAZIONE: v. ARTO, *arto inferiore* (II, 1217).

TIC

F. *tics*. - I. *tics*. - T. *Tics*. - S. *tics*; *tiques*.

Il termine *tic* indica particolari movimenti involontari, improvvisi, di breve durata, ricorrenti, inappropriati e spesso irresistibili. Riproducono movimenti che eseguiamo normalmente, come strizzare l'occhio, serrare le palpebre, alzare le spalle o schioccare la lingua e altri ancora, movimenti che nella persona ticcosa sono stereotipati e spesso caricaturizzati. La loro natura psicogena sembra confermata dal fatto che i t. possono essere momentaneamente controllati e inibiti dalla persona anche se ricompaiono non appena l'attenzione e il controllo vengono meno. La fatica, le emozioni e, più in generale, tutte le condizioni stressanti aggravano la sintomatologia ticcosa che, al contrario, trae giovamento dal riposo e dalla distensione psichica.

Un'importante caratteristica dei t., come già accennato, è quella di riprodurre, sia pure in maniera caricaturale, un normale movimento volontario, più o meno complesso. Pertanto non è tanto la fenomenologia del movimento che identifica i t., quanto la sua frequenza, cioè la sua ripetizione più o meno incessante. In genere un paziente ripropone sempre lo stesso atto motorio, anche se non mancano casi in cui i t. si modificano nel tempo, interessando, ad es., un diverso gruppo muscolare.

Oltre a quelli già citati, i t. possono consistere in movimenti di ammiccamento o di fissazione, masticazione, mordicchiamento delle labbra, raschiamento della gola, sollevamento delle spalle, proiezione del mento in avanti, abduzione e adduzione degli arti, inchino. Spesso il movimento ha le caratteristiche di un vero e proprio spasmo; ciò si può osservare, ad es., a carico del muscolo orbicolare dell'occhio o dell'elevatore della palpebra. Si parla, in questi casi, di *spasmi abituali*, per distinguerli dagli spasmi (v.) veri e propri, che, al contrario, sono del tutto involontari, anche se può avvenire che i secondi possano assumere nel tempo le caratteristiche dei primi. Non è infrequente osservare persone affette, ad es., da un blefarospasmo riflesso, provocato da una lesione oculare, che, dopo la positiva risoluzione del danno organico, continuano a presentare lo stesso movimento. Forse in questo senso si può ammettere, con De Jong, che i t. e gli spasmi abituali vanno considerati il più delle volte alla stregua di riflessi condizionati. Se interessano il diaframma e i muscoli della parete addominale, gli spasmi abituali possono simulare il singhiozzo.

In alcuni casi, particolarmente gravi, numerosi t. si associano a coprolalia, ecolalia, automutilazione, movimenti stereotipati e, più in generale, a disturbi del comportamento, tanto da configurare un quadro morboso a se stante, la cosiddetta «malattia dei t.», o sindrome di Gilles de la Tourette.

Nella gran parte dei casi la diagnosi dei t. non è difficile. Qualche confusione può nascere nel tentativo di distinguerli dai movimenti coreici, in particolare quando, nei casi più semplici, questi somigliano vagamente a quelli volontari. Peraltro, il più delle volte, i movimenti coreici non sono combinati tra loro in modo armonico tanto da ricordare un atto motorio coordinato e, inoltre, sono afinalistici, irregolari e del tutto involontari, diversamente dai t. Oltre a ciò, in caso di corea, si ha il più delle volte ipotonia della muscolatura scheletrica. Gli spasmi abituali vanno invece distinti da quelli veri, ma la diagnosi differenziale, anche in questo caso, non pone, in genere, particolari difficoltà; i secondi intervengono in seguito a una lesione e hanno, in ogni caso, una distribuzione topografica abbastanza precisa coincidente, ad es., con quella di un nervo.

Più frequenti nel sesso maschile e nelle nevrosi ossessive, i t. sono stati variamente interpretati in chiave psicoanalitica. Alcuni AA., hanno ritenuto di ravvisarvi uno «spostamento libidico» ad altre parti del corpo e non è mancato chi ha identificato i t. come equivalenti della masturbazione; altri, infine, ritengono che i t. esprimano una carica aggressiva repressa.

I t. e gli spasmi abituali compaiono spesso durante l'infanzia, tra i 5 e i 10 anni. In questi casi possono durare anche semplicemente alcune settimane, purché li si ignori.

Anche se non esiste una vera e propria terapia dei t., la persona ticcosa può trarre giovamento dall'uso di ansiolitici e dalla psicoterapia.

Bibliografia
Adams R. D., Victor M., *Principles of Neurology*, 1985, McGraw-Hill, New York.
Arieti S., *Manuale di Psichiatria*, 1969, Boringhieri, Torino.
De Jong Russel N., *The Neurological Examination*, 1979, Harper & Row, New York.

STEFANO CAGLIANO

TICLOPIDINA: v. PIASTRINICI ANTIAGGREGANTI (XI, 1912).

TIETZE, SINDROME DI

La sindrome di Tietze consiste nella comparsa di tumefazioni dolorose a livello delle cartilagini costali superiori o delle loro articolazioni con le costole e lo sterno. Le tumefazioni, più frequentemente unilaterali e uniche, hanno carattere di benignità, scomparendo spontaneamente anche se con possibilità di recidive.

L'etiologia della s. di T. non è nota e le alterazioni che sono alla base delle tumefazioni dolorose non appaiono tuttora sufficientemente caratterizzabili dal punto di vista anatomoistologico.

La diagnosi, ispettiva, è semplice, anche se le forme in cui il dolore è particolarmente intenso e irradiato alla spalla e al braccio possono comportare problemi di diagnostica differenziale con l'*angina pectoris*.

Il trattamento potrebbe limitarsi a rassicurare i pazienti, abitualmente particolarmente preoccupati dalla comparsa delle tumefazioni o dal quadro doloroso. Quando quest'ultimo è particolarmente intenso può essere indicato l'uso di terapia fisica, analgesici o infiltrazioni locali di anestetici o cortisonici.

RED.

TIFLITI E PERITIFLITI

F. *typhlites et pérityphlites*. - I. *typhlitis and perityphlitis*. - T. *Blinddarmentzündungen (Typhlitiden) und Perityphlitiden*. - S. *tiflitis y peritiflitis*.

Definizione

Con il termine *tiflite* deve intendersi (in accordo con l'etimo gr. *typhlòs* 'cieco') uno stato infiammatorio, acuto o cronico, che interessi, precipuamente se non esclusivamente, il tratto ciecale del colon; analogamente, il termine *peritiflite* indica una partecipazione elettiva della sierosa periciecale, di natura flogistica o anche postflogistica.

Considerazioni nosografiche

Allo stato attuale delle conoscenze, non vi sono dati per considerare il cieco e la sierosa periciecale come sedi di processi infiammatori autonomi. D'altronde, le ridotte dimensioni del sacco ciecale nell'uomo rendono difficile, se non impossibile, che una qualsiasi alterazione infiammatoria, mucosa, transmurale o sierosa, si mantenga limitata senza interessare i settori contigui del colon ascendente e dell'ileo terminale. Negli ultimi decenni, effettivamente, il termine *t.* è sporadicamente affiorato nella letteratura medica in combinazione con i termini *colite* (*tiflocolite*) o *ileite* (*ileotiflite*), chiara espressione della necessità di una visione nosografica più ampia e meno restrittiva. Nella singolare storia delle t. e p. vanno sottolineati i rapporti tra cieco e appendice, che indubbiamente hanno intime connessioni anatomofunzionali e morbose. Quando nel passato prese corpo clinico il quadro dell'appendicite acuta, che rapidamente polarizzò l'attenzione dei clinici e dei chirurghi, si ottenne in pochi anni l'obsolescenza quasi completa della t. come forma morbosa autonoma.

Considerazioni cliniche

Pur in mancanza di una reale autonomia nosografica, l'interessamento flogistico del cieco ha un'indubbia evidenza clinica, sia sintomatologica che obiettiva, semeiotica e strumentale, nell'ambito delle coliti segmentarie destre e delle ileocoliti.

La sintomatologia è strettamente legata all'influenza della flogosi parietale sulla funzione digestiva batterica della camera di fermentazione. L'aumento del flusso secretivo, con apporto di componenti essudatizie proteiche, e il difetto di assorbimento determinano una sregolazione del normale microbismo e un intralcio dei processi digestivi; l'accelerato tempo di transito, con conseguente estensione spaziale dei processi fermentativi, è certamente alla base dell'irregolarità dell'alvo, con evidenza di una diarrea secretiva, spesso di tipo fermentativo. Il quadro doloroso è raramente dovuto alla stasi ostruttiva e più spesso deriva dall'estensione transmurale dello stato infiammatorio con frequente interessamento delle stazioni linfatiche regionali e della sierosa. La peculiare topografia del cieco e gli stretti rapporti con le vie urinarie, l'apparato genitale femminile e l'ileo spiegano la particolare ricchezza sintomatica sistemica di tali affezioni.

La facile esplorabilità semeiotica del fondo ciecale rende spesso agevole e tempestivo l'accertamento di malattia; lo studio radiologico della regione è ricco di quadri iconografici abbastanza patognomonici, anche se non sempre di sicuro rilievo e spesso non chiari per una definizione di natura; sempre maggiore, quasi di routine, il ruolo diagnostico dell'endoscopia, che ha indubbiamente determinato un deciso progresso nell'accertamento di molte forme morbose acute o a evoluzione autolimitata e quindi ignorate dall'osservazione chirurgica.

Considerazioni etiologiche

Anche nel settore colico destro in generale e nel cieco in particolare, hanno importanza preminente le due più comuni malattie infiammatorie: la colite ulcerosa (v.; IV, 467) idiopatica e la malattia di Crohn (v. ENTERITE REGIONALE [V, 2168]). Mentre per quest'ultima la localizzazione destra resta tuttora la più frequente e la più tipica della malattia, le localizzazioni destre della colite ulcerativa sono state sempre un'esigua minoranza come forma autonoma della malattia e anzi, in questi ultimi anni, vengono anche messe in dubbio; in effetti, esse sono state descritte e riconosciute in epoca preendoscopica e senza le attuali possibilità di accertamento etiologico. Tra le forme più rare a etiologia ancora non definita, vanno ricordate le ileocoliti di Behçet e la ileocolite eosinofila.

Tra le forme a etiologia nota, va ricordata la forma da yersinia enterocolitica con elettiva localizzazione destra e di sempre più comune individuazione; rare, se non eccezionali, le altre forme batteriche (salmonelle, *Escherichia coli* enteropatogene). In evidente ripresa negli ultimi anni le forme micobatteriche (la tubercolare e le minori opportunistiche), micotiche (actinomicotiche, istoplasmosiche) e parassitarie (amebiche, balantidiosiche, anisachiasiche, strongiloidosiche).

Considerazioni anatomopatologiche

Tutte le forme a evoluzione acuta, autolimitata, assumono quasi sempre un aspetto morfologico aftoide, consistente, cioè, in lesioni isolate, esulcerative, con una reazione flogistica marginale, raramente estensiva; le forme più gravi finiscono invece per essere indistinguibili dalle forme ulcerative idiopatiche. La particolare conformazione del colon destro e del fondo ciecale in particolare, la

ricchezza delle strutture linfatiche della regione spiegano la tendenza all'estensione transmurale dei processi infiammatori protratti, la frequenza di aspetti alterativi granulomatosi, localmente esuberanti e ostruenti il lume e, infine, anche la frequenza della partecipazione sierositica di tutte le forme flogistiche del colon destro.

Bibliografia
Allan R. N., Keighley M. R. B. *et al.*, *Inflammatory Bowel Diseases*, 1983, Churchill Livingstone, Edinburgh.
Cooper M. J., Williamson R. C. N. *et al.*, *Surv. Dig. Dis.*, 1985, **3**, 114.
De Dombal F. T., Myren J. *et al.*, *Inflammatory Bowel Diseases*, 1986, Oxford Med. Publ., Oxford.
Goligher J. C., De Dombal F. T. *et al.*, *Ulcerative Colitis*, 1968, Baillière & Tindall, London.
Höchter W., Kühner W., Ottenjann R., *Hepatogastroenterology*, 1983, **30**, 211.
Hunt R. H., Waye J. D., *Colonscopy*, 1981, Chapman & Hall, London.
Rachet J., Busson A., Debray Ch., *Maladies de l'intestin et du péritoine*, 1965, Flammarion, Paris.
Schachter H., Kirsner J. B., *Crohn's Diseases of the Gastro-Intestinal Tract*, 1980, Wiley, New York.

GIORGIO NAVA

TIFO ADDOMINALE: v. FEBBRE TIFOIDE (VI, 948).

TIFO ESANTEMATICO O PETECCHIALE: v. RICKETTSIOSI (XIII, 1371).

TIFO MURINO: v. RICKETTSIOSI (XIII, 1374).

TIGLIO

Sin.: tiglio comune; tiglio riccio. F. *tilleul*. - I. *linden*; *lime-tree*. - T. *Lindenblüte*. - S. *tilo*.

Il tiglio è una droga costituita dalle infiorescenze di diverse specie di *Tilia* (famiglia Tiliacee): *Tilia macrophylla* Vent., *T. grandiflora* o *platyphylla* (Mill.) Ehrh. (molto frequentemente coltivata in Europa), *T. europea* H. Par. (L.) (t. d'Europa, a grandi foglie, t. comune), *T. microphylla* Vent., *T. europea* L. (t. d'Europa selvatico o dei boschi, t. maremmano, t. riccio), *T. intermedia* DC., *T. vulgaris* Hayne (t. d'Olanda), *T. tomentosa* Moench., *T. argentea* DC., *T. rotundifolia* Vent. (t. d'Europa sud-orientale, dell'Asia Minore, della Grecia, della Turchia e dell'Ungheria), *T. ulmifolia* o *parvifolia* (selvatica o dei boschi europei), *T. glabra* o *americana* (dell'America del Nord ma frequentemente coltivata anche in Italia), etc.

Le piante sono alberi alti fino a 25 m che fioriscono in giugno-luglio. I fiori sono riuniti in corimbi ascellari, sorretti da un lungo peduncolo accompagnato da una grande brattea ellittica, membranacea, giallo-verdastra, saldata sulla linea mediana e per tutta la sua metà prossimale al peduncolo, per cui questo sembra sorgere dal centro di essa. Ciascun fiore è costituito da un calice tomentoso di 5 sepali caduchi, da 5 petali giallini, da 30-40 stami divergenti, lunghi quanto i petali, da un ovaio supero a 5 logge, peloso, con lungo stilo e stimma pentalobato. Freschi hanno odore molto gradevole che perdono con l'essiccamento. Il sapore è dolciastro e mucillaginoso. I fiori più ricchi di essenza e di mucillagine sono quelli delle specie *T. macrophylla*, *T. microphylla* e *T. intermedia*. I fiori delle specie *T. americana* e *T. tomentosa* presentano odore intenso, ma meno gradevole. La droga, costituita dai fiori essiccati e mondati delle brattee, contiene un olio essenziale ricco in farnesolo (alcol sesquiterpenico alifatico); inoltre eterosidi, mucillagine, tannino, zucchero e una saponina; i fiori di *T. platyphylla* contengono lo 0,05% di olio essenziale.

Al t. sono state attribuite proprietà sedative, diaforetiche, diuretiche, antispastiche e ipotensive.

Il t. si usa specialmente in forma di infuso o di estratto fluido *ad libitum*.

Bibliografia
Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.
Popesco M., *Bull. Acad. Med. Roum.*, 1942, **12**, 22.

EMILIO MARMO

TIGNA

F. *teigne*. - I. *tinea; ringworm*. - T. *Flechte*. - S. *tiña*.

SOMMARIO

Classificazione

Con il termine di *tigna* o *tinea* si intendono le affezioni della cute e/o degli annessi cutanei dovute a dermatofiti dei generi *Microsporum*, *Trichophyton* ed *Epidermophyton*. A seconda delle varie localizzazioni, si distinguono le *tineae*: *capitis*, *barbae*, *corporis*, *pedis*, *cruris* e *unguium*. In senso più stretto, soprattutto in Italia, il termine di *t.* senza altre specificazioni è talvolta usato per indicare la sola forma del cuoio capelluto.

La *tinea pedis* viene descritta a parte alla voce PIEDE DELL'ATLETA (XI, 1944), la *tinea cruris* o *epidermofizia inguinale* alla voce EPIDERMOFIZIE (V, 2370), la *tinea unguium* alla voce ONICOMICOSI (X, 1722) e la *tinea barbae* alla voce SICOSI TRICOFITICA. Ci occuperemo quindi qui soltanto della *tinea capitis* e della *tinea corporis*.

Tinea capitis

Definizione

La *tinea capitis* (o *tinea tonsurans* o *t. del cuoio capelluto*) è una micosi del cuoio capelluto dovuta a invasione dei capelli da parte di dermatofiti e caratterizzata da chiazze di alopecia con desquamazione.

Etiopatogenesi ed epidemiologia

Si distinguono una t. microsporica, una t. tricofitica e una t. favosa. La *t. microsporica* è dovuta a miceti del genere *Microsporum* (v. MICROSPORUM GENERE [X, 1277]), in Italia soprattutto *M. canis*, raramente *M. gypseum*. La *t. tricofitica* è causata da funghi del genere *Trichophyton* (v. TRICHOPHYTON GENERE); nel nostro paese la specie di più frequente osservazione è il *T. violaceum*, ma possono trovarsi anche *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* e *T. verrucosum*. Il *T. schoenleini* (già denominato *Achorion schoenleini*) è responsabile della *t. favosa*.

La t. microsporica rappresenta la maggior parte dei casi di t. del cuoio capelluto; molto meno frequente è la t. tricofitica. Del tutto eccezionale sia in Italia che in Europa, la t. favosa, peraltro ancora abbastanza diffusa in Medio Oriente.

Il contagio nelle varie forme di *tinea capitis* è quasi sempre interumano (dermatofiti antropofilici) ed è frequente osservare piccole epidemie scolari o familiari. Molto più di rado il contagio può derivare da animali (dermatofiti zoofilici, tra cui, in particolare, il *M. canis*) o, del tutto eccezionalmente, dal suolo (dermatofiti geofilici): in queste circostanze si hanno, di regola, casi sporadici. Sono colpiti quasi sempre i bambini e più frequentemente quelli di sesso maschile, mentre negli adulti la *tinea capitis* è di osservazione eccezionale. Perché il cuoio

Digitized by Google

capelluto dell'adulto sia molto più resistente all'infezione da dermatofiti non è stato ancora del tutto accertato, ma si ritiene che ciò possa dipendere da un aumento postpuberale degli acidi grassi ad azione antimicotica presenti nel sebo.

Le spore fungine, giunte negli strati cornei dell'epidermide, si dividono, attaccano le parti cheratinizzate del pelo e penetrano verso il basso fino a raggiungere il limite della zona cheratogena del pelo stesso. A questo punto la crescita delle ife si arresta formando una specie di frangia a forma di imbuto rovesciato, detta *frangia di Adamson*. A seconda di come viene parassitato il pelo, si distinguono varie modalità di invasione. Nelle infezioni microsporiche si forma una guaina continua di piccole spore «attorno» al capello (tipo *ectothrix*), il quale continua la sua crescita portando il micete fuori del follicolo pilifero; il capello è però fragile e si spezza poco dopo la sua fuoriuscita dall'ostio follicolare. La t. tricofitica, invece, è in genere *endothrix*, cioè le spore, che sono più grandi di quelle microsporiche, si moltiplicano all'interno del fusto, fino a riempire completamente il capello, che spesso diviene più largo del normale. Questi capelli tendono a rompersi appena oltre l'ostio follicolare, dando luogo, come vedremo, all'aspetto di «punti neri». La t. tricofitica, però, può essere anche *ectothrix*, assomigliando così alla forma microsporica, da cui si differenzia, in tal caso, solo per la presenza di spore più grandi. Nella t. favosa si notano all'interno del pelo filamenti miceliali e spazi vuoti dovuti alla degenerazione di miceli, ma il parassitamento è meno abbondante. Per questo motivo i peli sono più resistenti e meno facilmente tendono a frammentarsi.

Sintomatologia

Il periodo di incubazione è di circa 15-20 giorni.

La *t. microsporica* si manifesta con chiazze eritematodesquamative di forma rotondeggiante, di 2-6 cm di diametro («a piccole spore grandi chiazze»), irregolarmente sparse sul cuoio capelluto, di regola isolate (fig. 1), raramente confluenti in formazioni di aspetto policiclico, presenti in numero variabile, ma in genere limitato a poche unità. I capelli sono quasi tutti spezzati qualche centimetro oltre l'orifizio follicolare e presentano caratteristicamente un aspetto polveroso e un colore grigiastro. È presente una desquamazione furfuracea. Solo di rado possono associarsi fenomeni infiammatori profondi, a carattere granulomatoso, tipo *cherion Celsi* o coesistere manifestazioni cutanee a distanza, anch'esse da miceti (*tinea corporis*). La t. microsporica tende alla guarigione spontanea all'epoca della pubertà e non lascia alopecia cicatriziale.

Fig. 1. T. microsporica. (*Da Panconesi*).

La *t. tricofitica* dà luogo anch'essa a chiazzette eritematosquamose, di regola più piccole (0,5-3 cm) e più numerose di quelle della forma microsporica. La desquamazione è in genere più abbondante e tende a inglobare i monconi dei capelli parassitati, spesso visibili sulla chiazza come «punti neri» (*black dot tinea capitis* degli AA. di lingua inglese). Questo aspetto, leggermente diverso da quello della t. microsporica, è dovuto alla maggiore fragilità dei capelli che, parassitati dall'interno, tendono a spezzarsi più vicino all'orifizio follicolare. In realtà le due forme sono spesso molto simili e non facilmente differenziabili sul piano clinico.

La t. tricofitica può talvolta evolvere verso un *cherion Celsi*. Questo si manifesta come una chiazza rilevata, molle, ricoperta da pustole e formazioni crostose. Con la spremitura può ottenersi fuoriuscita di materiale purulento contenente capelli tronchi. La t. tricofitica può associarsi a *tinea corporis* tricofitica.

Anche questa forma di t., lasciata a se stessa, tende, verso l'età puberale, alla guarigione spontanea senza residua alopecia.

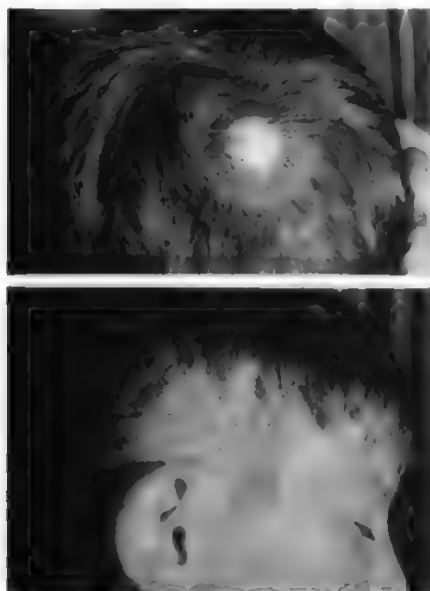
Nella *t. favosa* la lesione dermatologica elementare è lo «scutulo», formazione rotondeggiante, di 1-2 mm di diametro, di colore giallo-solfo, friabile, incassata nella pelle, depressa al centro, con aspetto a scodella, emanante un odore di urina di topo, spesso centrata da un capello. Lo scutulo è formato da filamenti di micelio, spore e materiale corneo. Per confluenza di più scutuli si formano chiazze pseudocrostose, anche grandi, in cui gli scutuli sono riconoscibili solo in periferia. I peli presenti sono opachi, scolorati, fragili. Più raramente la t. favosa può assumere una forma pitiriasica (notevole desquamazione psoriasiforme di tutto il cuoio capelluto) o impetiginoide (chiazze ricoperte da formazioni crostose giallastre simili a quelle dell'impetigine).

Contrariamente alle altre due forme di t., quella favosa non tende alla risoluzione spontanea all'epoca della pubertà. Per tale motivo può essere osservata anche nell'adulto. Casi insorti direttamente in età adulta sono però molto rari.

La t. favosa, quando guarisce, lascia chiazze permanenti di alopecia cicatriziale, su cui spesso persistono, isolati, alcuni ciuffi di capelli. La t. favosa può associarsi a manifestazioni cutanee a distanza (favo della cute glabra) e ungueali.

Diagnosi

L'aspetto clinico di chiazze alopeciche con desquamazione e capelli spezzati è in genere abbastanza indicativo di una t. microsporica o tricofitica. La diagnosi differenziale deve porsi nei confronti: dell'*area Celsi* o alopecia areata, nella quale manca sempre la desquamazione; della dermatite seborroica, caratterizzata da chiazze eritematose rossastre con capelli integri; della cosiddetta «pseudotigna amiantacea», in cui i capelli appaiono normali. Anche la psoriasi e l'impetigine sono in genere di facile discriminazione e così le varie forme di alopecia, da quella dipendente dalla tricotillomania alle forme di alopecia cicatriziale (lupus eritematoso, pseudoarea, etc.).

Digitized by Google

Per confermare la diagnosi clinica possono essere utili l'esame delle lesioni con la luce di Wood, l'esame microscopico diretto e quello colturale. La *luce di Wood* (luce U.V. filtrata da un vetro speciale, detto appunto di Wood, che esclude le radiazioni visibili) è di notevole aiuto nella t. microsporica, nella quale evoca una fluorescenza verdastra intensa dalle lesioni, mentre è poco utile nella t. tricofitica, nella quale si ha, in genere un risultato negativo. I capelli parassitati da *T. schoenleini* evidenziano una modesta fluorescenza giallo-verdastra, mentre lo scutulo non è affatto fluorescente. Con l'*esame microscopico a fresco* si possono facilmente evidenziare i capelli parassitati con spore *endothrix* o *ectothrix*. Tale reperto è sufficiente per suffragare la diagnosi di t. Per identificare la specie è però necessario ricorrere all'esame colturale su terreno di Sabouraud.

Terapia

La terapia della *tinea capitis* è stata completamente rivoluzionata dopo la scoperta della griseofulvina (v., VII, 944), che ha soppiantato i vecchi trattamenti depilatori con acetato di tallio o roentgenterapia associati a farmaci antimicotici locali.

Si ritiene che la griseofulvina venga incorporata nel pelo man mano che si forma, rendendolo così inattaccabile dai miceti. La parte già parassitata verrebbe eliminata per il normale processo di crescita del capello stesso.

La griseofulvina viene assorbita più facilmente e più completamente se viene usata in particelle micronizzate, nel qual caso il dosaggio può essere dimezzato. Viene assorbita meglio se somministrata dopo i pasti. La dose normale è di 10 mg/kg di peso corporeo al giorno; nell'adulto, quindi, di 0,5-1 g al giorno.

La griseofulvina si è dimostrata un farmaco sicuro, che non dà fenomeni secondari, tranne, talvolta, cefalea e, meno frequentemente, disturbi gastrointestinali. Rarissimamente sono stati osservati leucopenia, trombocitopenia, fotosensibilità. Il farmaco non deve essere peraltro somministrato durante la gravidanza.

Viene in genere associata anche una terapia locale con vari prodotti antimicotici, la cui effettiva necessità è però alquanto contestata.

Tinea corporis

Definizione

La *tinea corporis* (o t. circinnata o t. della cute glabra) è una micosi della cute glabra dovuta a invasione dermatofitica dello strato corneo dell'epidermide, con eventuale colonizzazione anche dei follicoli piliferi. Per definizione sono escluse le micosi di sedi particolari, e cioè dei piedi (*tinea pedis* o piede dell'atleta) e degli inguini (*tinea cruris* o epidermofizia inguinale).

Etiopatogenesi ed epidemiologia

Tutti i dermatofiti dei vari generi (*Microsporum, Trichophyton, Epidermophyton*) possono essere causa di *tinea corporis*, con prevalenza di una specie o dell'altra a seconda del paese. In Italia i più frequentemente in causa sono *Microsporum canis, Trichophyton rubrum, Epidermophyton floccosum*, seguiti da *T. mentagrophytes, M. gypseum, T. violaceum, T. verrucosum, T. tonsurans*. Del tutto eccezionali sono le infezioni da *T. schoenleini* (favo della cute glabra). Il contagio deriva in genere da animali, in particolare cani e gatti (specie zoofiliche, ad es. *M. canis*), ma può anche essere interumano (specie antropofiliche, quali *T. violaceum, T. rubrum*, etc.) e molto di rado dal terreno (specie geofiliche, quali *M. gypseum*).

La *tinea corporis* è una affezione largamente diffusa in tutto il mondo. Può essere colpita ogni età, anche se la micosi è più frequente nell'infanzia, senza distinzioni di sesso. Il clima caldo-umido costituisce un fattore predisponente.

Dopo l'arrivo, su una cute suscettibile, di ife o spore viventi, l'infezione si estende centrifugamente attraverso lo strato corneo epidermico; l'eliminazione del micete dalla parte centrale della lesione spiega l'aspetto anulare della stessa. È però frequente una seconda ripresa dal centro, responsabile della formazione di anelli concentrici. Può esserci o meno un parassitamento dei peli.

Sintomatologia

La chiazza di *tinea corporis* si manifesta come una lesione di forma rotonda, eritematodesquamativa, di colore rosa, con un bordo di regola rilevato, ben evidente, su cui spesso si trovano piccole vescicole, più di rado piccole pustole (fig. 2). Rapidamente la chiazza tende a estendersi centrifugamente raggiungendo vari centimetri di diametro. La zona centrale tende di regola verso la guarigione divenendo meno rosa e meno desquamante, pur potendo persistere l'aspetto eritematodesquamativo su tutta la lesione. Spesso all'interno della chiazza si formano uno o due anelli più piccoli concentrici, realizzando così un aspetto detto «a coccarda». I bordi delle chiazze non avanzano però sempre uniformemente: è facile osservare contorni circinnati, policiclici, i quali possono realizzarsi anche per confluenza di lesioni vicine. I bordi hanno la caratteristica di essere sempre ben netti e, in genere, sormontati da piccoli elementi vescicolari (fig. 3).

Si può osservare un'unica chiazza o più lesioni, in rari casi anche diverse decine. La *tinea corporis* si osserva soprattutto sulla cute scoperta (volto, mani, arti) ma può

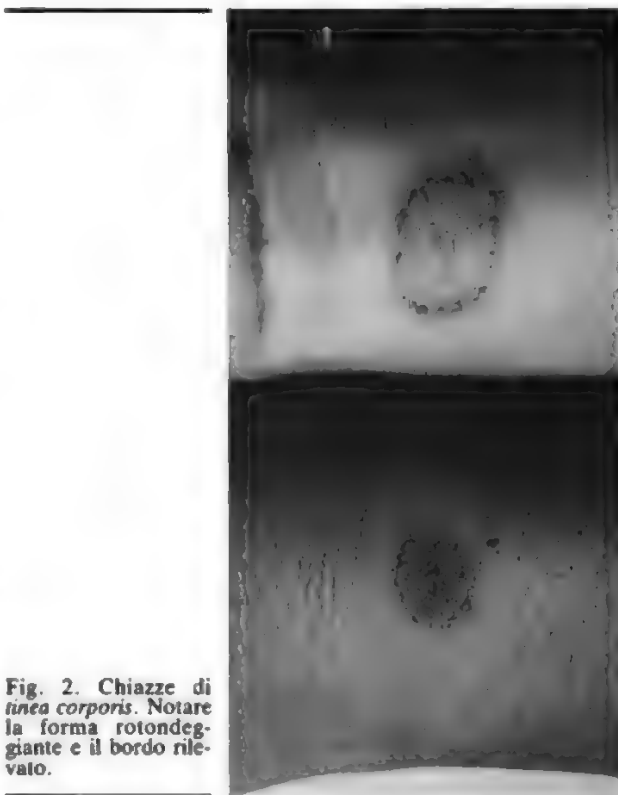



Fig. 2. Chiazze di *tinea corporis*. Notare la forma rotondeggiante e il bordo rilevato.

Digitized by Google

Fig. 3. *Tinea corporis* con contorni policiclici, verosimilmente per confluenza di lesioni vicine. Il bordo è rilevato e netto. Altre lesioni sono presenti su naso, mento e collo.

essere colpito ogni distretto cutaneo. La localizzazione anche a livello dei follicoli piliferi dà luogo a manifestazioni più infiammatorie.

Oltre alle forme classiche, sopra descritte, che in effetti rappresentano la maggioranza dei casi, esistono anche forme meno tipiche, scarsamente infiammatorie, in cui il bordo delle lesioni non è rilevato, e forme modificate dal grattamento e dalla conseguente lichenificazione. Manifestazioni molto estese con bordi ben definiti ma senza risoluzione centrale possono osservarsi in corso di malattie sistemiche, oppure per uso topico di cortisonici, ma talvolta senza causa apparente. Raramente si hanno lesioni granulomatose, specie sulle gambe e nelle donne (granuloma tricofitico), con aspetto pustoloso che simula quello delle follicoliti batteriche.

L'evoluzione naturale della *tinea corporis* è variabile; alcune lesioni tendono alla guarigione spontanea nell'arco di qualche mese, ma altre, ad es. quelle da *T. rubrum*, persistono, se non trattate, e anche per diversi anni.

Solo un accenno merita la *tinea corporis* favosa, ormai del tutto eccezionale, caratterizzata dalla presenza sulla cute di scutuli favici (v. sopra: *tinea capitis*).

Diagnosi

Di regola la diagnosi di *tinea corporis* è abbastanza facile. Clinicamente può essere necessario differenziare l'affezione dalla pitiriasi rosea, dalla psoriasi, dall'eczema seborroico, dall'impetigine, dall'eritema anulare centrifugo, della neurodermite.

L'esame microscopico a fresco, rilevando la presenza di ife e di spore, permette di confermare la diagnosi clinica. L'esame colturale permetterà altresì l'identificazione della specie micotica in causa.

Terapia

Nel caso di una o poche lesioni, può essere sufficiente la terapia topica. Questa viene effettuata o con i vecchi trattamenti (pomata solfosalicilica, unguento di Whitfield) o, meglio, con uno dei vari antimicotici del commercio (tolnaftato, miconazolo, econazolo, ketoconazolo, ciclopiroxolamina).

Per le lesioni molto essudanti, che controindicano la terapia con antimicotici locali, e per le forme molto estese si ricorre alla terapia orale con griseofulvina, alle stesse dosi usate nella *tinea capitis* ma, di regola, per periodi più brevi.

Bibliografia

Caprilli F., Mercantini R., Palamara G., Belardi M., Crescimbeni F., *Distribution and Frequency of Dermatophytes in the City of Rome between 1978 and 1983*, *Mykosen*, 1987, **30**, 86.
Demis D. J., Dobson R. L., McGuire J., *Clinical Dermatology*, 1982, Harper & Row, Philadelphia.
Graham J. H., Johnson W. C. *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 1964, **89**, 528.
Kligman A. M. J., *Invest. Dermatol.*, 1952, **18**, 231.
Kligman A. M. J., *Arch. Dermatol.*, 1955, **71**, 313.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venerologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1979, 3 ed., Blackwell, Oxford.

FRANCESCO BASSETTI

TIMO

Sin.: timo dei giardini, erba pepe, frugola, erba salterella, serpillo. F. *thyme*; *thym commun*; *tin*; *frigoule*; *pote*; *thimi herba*. - I. *common garden thyme*; *thyme*; *mother of thyme*. - T. *Thymian*. - S. *tomillo*.

Noto e usato dall'antichità, dagli egiziani (è citato nel papiro di Ebers) e dai cartaginesi (tra l'altro per l'imbalsamazione dei cadaveri), dai medici greci e latini a scopo antisettico, stomachico, carminativo, balsamico, diaforetico, etc., il timo cadde quasi in disuso durante il medio evo, ma poi tornò ad affermarsi nel rinascimento e in seguito è stato impiegato con continuità, e spesso anche coltivato, specialmente in Inghilterra fino ai nostri giorni. La medicina popolare gli attribuisce proprietà abortive. Nel 1725 Neumann, farmacista di Berlino, isolò da esso l'essenza di timo.

La droga è la pianta fiorita del *Thymus vulgaris* L. (t. volgare) o del *Th. serpylum* L. (t. serpillo) o del *Th. capitatus*, appartenenti alla famiglia delle Labiate. Il t. volgare è un piccolo arbusto suffruticoso, cioè legnoso alla base, cespuglioso, alto 15-30 cm, perenne, con *fiori* rosei o porporini, violacei o quasi bianchi, riuniti in fascetti ascellari che nella parte superiore del ramo si dispongono a forma di spicastri terminali, lunghi anche 4-5 cm. Fiorisce in aprile-maggio. Tutta la pianta ha odore caratteristico e sapore aromatico. Si tratta di una pianta ginodioica, cioè possiede fiori ermafroditi e femminili su piante distinte.

È spontaneo e frequente nei luoghi aridi e sassosi ben soleggiati, dal mare alla zona submontana, dai paesi circostanti il Mediterraneo.

Il t. volgare contiene olio essenziale (0,5-0,9% nella droga fresca, 0,5-1% sino a 2,6% nella droga secca) che si presenta come liquido incolore o giallino, leggermente levogiro, neutro, di odore forte e caratteristico, di sapore canforaceo in cui si trovano composti fenolici (20-30% sino al 60%), costituiti specialmente da timolo e da carvacrolo (isomero del timolo). Nell'olio essenziale si trovano inoltre derivati terpenici (quali borneolo [8%], linalolo [5%], cimolo sia libero che esterificato, mentene [15%],

Digitized by Google

terpeni, quali cimene e L-pinene, un eteroside [0,18%], una saponina acida [0,19%]), composti triterpenici, quali l'ac. ursolico (17%), e l'ac. oleanolico (0,6%), tannino (10%), flavoni, un principio amaro, pectine, etc. Le ceneri non sono superiori al 12%, di cui non più del 4% acidoinsolubili. Il carvacrolo talvolta può sostituire il timolo anche completamente.

Il t. serpillo contiene un olio essenziale (0,1-0,6%), che sembra essere costituito in prevalenza da cimolo e inoltre da carvacrolo, timolo, D- e L-pinene.

Il t. è dotato di proprietà antisettiche, balsamiche, antielmintiche, spasmolitiche e diaforetiche. È stato usato come antisettico intestinale, come antispasmodico nella pertosse, come balsamico delle vie respiratorie e come amaro.

Il t. si usa in terapia, ma assai raramente, nella cura della tosse e della pertosse. Si somministra in forma di infuso al 7-15:1000 (a cucchiai), di estratto fluido (5-15 g *pro die*), di sciroppo al 15% (a cucchiai) e di tisana all'1%.

Bibliografia

Benigni R., *Fitoterapia*, 1948, **19**, 1.
Capasso F., Donatelli L., *Farmacognosia*, 1982, Piccin, Padova.
Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.

EMILIO MARMO

TIMO

F. *thymus*. - I. *thymus*. - T. *Thymus; Thymusdrüse*. - S. *timo*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia	TIMO
Atrofia del timo	TIMO
Chirurgia	TIMO
Displasia del timo	TIMO
Fattori timici	TIMO; TIMOSINE E ALTRI FATTORI TIMICI
Filogenesi	TIMO
Fisiologia	TIMO
Immunologia	TIMO; IMMUNITÀ (VII, 1412); IMMUNODEFICIENZE (VII, 1463); LINFATICO TESSUTO (VIII, 1847; 1849); LINFOCITI (VIII, 1868)
Involuzione del timo	TIMO
Iperplasia del timo	TIMO
Ipertimismo	IPERTIMISMO E IPOTIMISMO (VIII, 251)
Ipertrofia del timo	TIMO; MEDIASTINO (IX, 570)
Ipotimismo	IPERTIMISMO E IPOTIMISMO (VIII, 251)
Patologia	TIMO; IPERTIMISMO E IPOTIMISMO (VIII, 251); MIASTENIA (IX, 1106)
Sindrome di DiGeorge	IMMUNODEFICIENZE (VII, 1463); TIMO; IPERTIMISMO E IPOTIMISMO (VIII, 253)
Sindrome di Nezelof	IMMUNODEFICIENZE (VII, 1463); IPERTIMISMO E IPOTIMISMO (VIII, 253)
Sviluppo	TIMO
Timoma	MIASTENIA (IX, 1106); TIMO; MEDIASTINO (IX, 621-628)
Tumori	MIASTENIA (IX, 1106); TIMO; MEDIASTINO (IX, 621-628)

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA, FILOGENESI E ONTOGENESI

SOMMARIO

Anatomia

Morfologia

Il t. è un organo linfoepiteliale di forma conico-piramidale, situato nel mediastino anteriore per la maggior parte in sede retrosternale (porzione toracica) e in minor misura in sede giugulare (porzione cervicale). L'organo comprende 2 lobi rivestiti da una sottile capsula connettivale che invia all'interno alcuni sepimenti a suddividere incompletamente il parenchima sottostante in unità lobulari di 0,5-2,0 mm di diametro (fig. 1). Attraverso tali setti interlobulari giungono vasi sanguigni e diramazioni nervose che hanno distribuzione e decorso piuttosto irregolari. I due lobi principali hanno lunghezza media di 50 mm e spessore di 8-10 mm; essi sono inglobati in una tenue atmosfera di connettivo lasso che sconfina nel tessuto adiposo circostante sino alla parete posteriore dello sterno, al sacco pericardico e alle diramazioni dei grossi vasi.

La parte cervicale del t. è costituita dai due corni lobari, spesso asimmetrici e variabili per forma e dimensioni; essi possono superare il manubrio dello sterno e raggiungere la tiroide in forma di cordoni sottili o, più di rado, frammentarsi in organuli (cosiddetti t. accessori), disposti lungo le direttrici craniali.

Le arterie timiche, piccole ma numerose, sono fornite dall'arteria tiroidea inferiore e dalla mammaria interna. Vi è inoltre, seppure non costante, un'arteria timica posteriore che può derivare dall'arco aortico, o dall'anonima, o dalla carotide comune sinistra.

La maggior parte delle piccole vene reflue del t. si versano nella vena anonima o brachiocefalica sinistra, nelle vene mammarie interne e tiroidee inferiori.

Il t. non possiede una vera rete afferente/efferente di vasi linfatici. È segnalata solo la presenza di spazi di probabile natura linfatica nei setti e nella capsula che drenerebbero verso i linfonodi mediastinici anteriori e tracheobronchiali. I nervi, spettanti all'orto- (dal ganglio stellato o dall'ansa succlavia) e al parasimpatico (nervo vago), derivano dal plesso cardiaco, oppure penetrano nel t. con le guaine avventiziali delle arterie.

Alla nascita il peso medio del t. è di 12 g e aumenta entro un anno sino a 27-30 g. Contrariamente a quanto ritenuto in passato, l'organo non si accresce sino alla pubertà, ma si stabilizza attorno a 22,8 g ± 12,5 per tutta la vita (Steinman, 1986), anche se al suo interno si verificano profonde modificazioni istologiche (v. sotto).

Struttura

Al taglio, l'organo mostra una struttura compatta, grigio-rosea, di consistenza molle-elastica. All'osservazione mi-

Digitized by Google

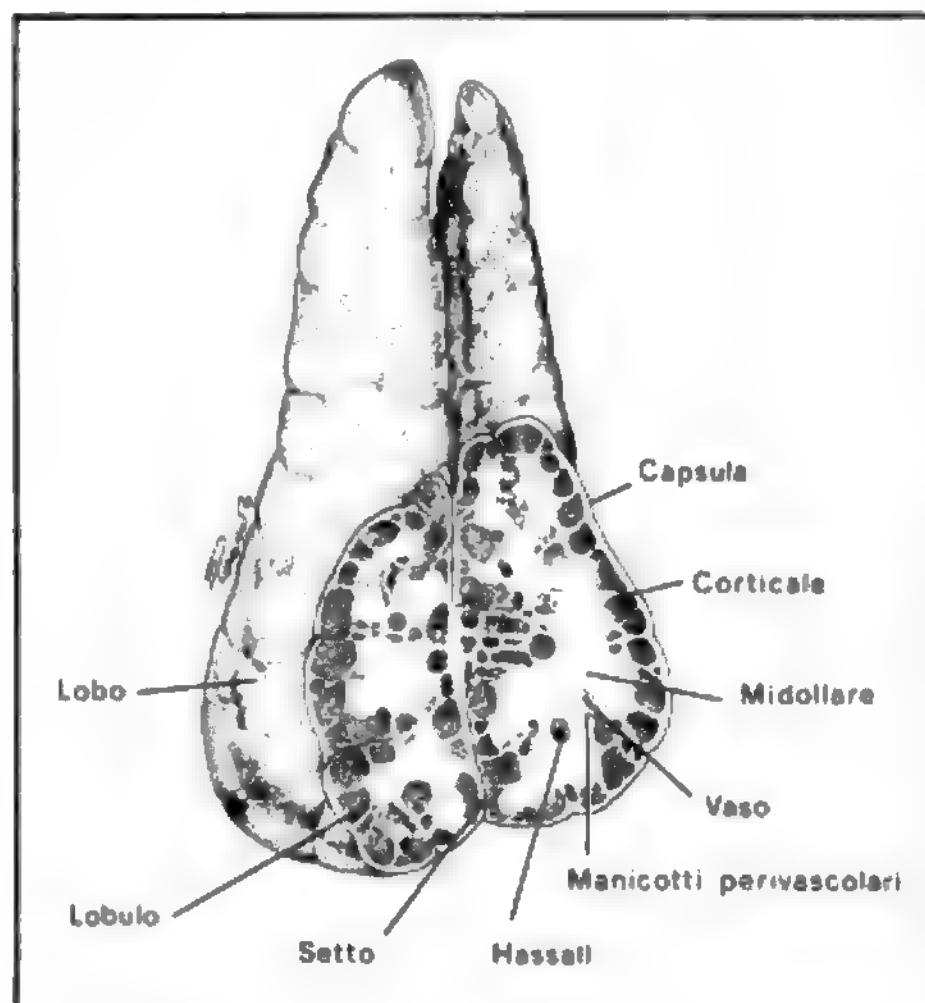



Fig. 1. Struttura del t. umano.

croscopica i singoli lobuli mostrano un'area più esterna o *corticale*, densamente popolata di timociti (citotipo corrispondente alle iniziali fasi maturative dei linfociti timodipendenti o linfociti T), e un'area interna o *midollare* ove tali cellule sono meno affollate e lasciano meglio intravvedere la componente epiteliostromale, in realtà presente in tutto l'organo in forma di irregolare reticolo. A livello midollare l'epitelio costituisce anche i *corpi di Hassall*, agglomerati concentrici di incerto significato funzionale e i *manicotti perivascolari* ai quali si attribuisce il ruolo di barriera anatomofunzionale interposta fra t. e circolo. Infine, tra la matrice linfoepiteliale, si raccoglie una minoranza di altri elementi cellulari (cellule dendritiche, cellule mioidi, macrofagi, cellule «nutrici») di varia natura e significato (v. sotto).

Filogenesi e ontogenesi

Filogenesi

Strutture organizzate largamente corrispondenti al t. dei mammiferi (fig. 2), sono riconoscibili in numerosi vertebrati (Cooper, 1976).

Nella *Rana pipiens* e nello *Xenopus laevis*, anuri poichilotermi, il t. si individua già come organo bilaterale nella regione craniale posteriore sovrauricolare, immediatamente sotto il rivestimento cutaneo (Du Pasquier, 1976). La sua struttura è riconducibile a quella presente nei vertebrati superiori; si riconosce, infatti, il disegno corticomidollare nelle aree lobulari, determinato dalla diversa commistione di elementi linfoidi ed epiteliali; nella midollare si possono apprezzare agglomerati epiteliali simili ai corpi di Hassall e cellule mioidi. In questi anfibi è accertata la presenza di linfociti timodipendenti a funzione analoga a quella dei mammiferi. Questi elementi, infatti, possono dar luogo a rigetto di trapianto incompatibile e a tipiche reazioni da coltura mista. La componente epiteliale del t. si sviluppa in forma di gettone solido, già evidenziabile al III giorno dello sviluppo larvale, in diretta continuità con l'epitelio della II tasca branchiale (nell'uomo da tale zona prende origine la tonsilla palatina). Al IV giorno le cellule staminali, provenienti da un abbozzo protorenale (protonefridio) colonizzano il t. epiteliale per dar luogo a linfociti, analoghi, per alcune funzioni, ai linfociti T dei mammiferi. La timectomia attorno a tale data riduce o abolisce il rigetto di allotrapianto, la reazione da coltura mista e più tardi la reattività ai mitogeni e la formazione degli analoghi dei linfociti T *helper*.

Negli uccelli, il t. è un organo disposto bilateralmente in forma di 6-7 minuti lobuli sgranati lungo il tratto cervicale, in vicinanza delle vene giugulari; la struttura e le funzioni in esso maturate sono sovrapponibili a quelle dei mammiferi. La componente epiteliale ectoendodermica prende origine dalla III e IV tasca branchiale attorno al V giorno di incubazione. Il gettone epiteliale si isola dal rimanente epitelio (faringeo) attorno al VI giorno ed è provvisto di membrana basale. L'abbozzo viene colonizzato dalle cellule staminali, provenienti dall'endoderma del sacco vitellino, attorno al VII-VIII giorno; le cellule linfoidi proliferano attivamente e il disegno corticomidollare appare attorno

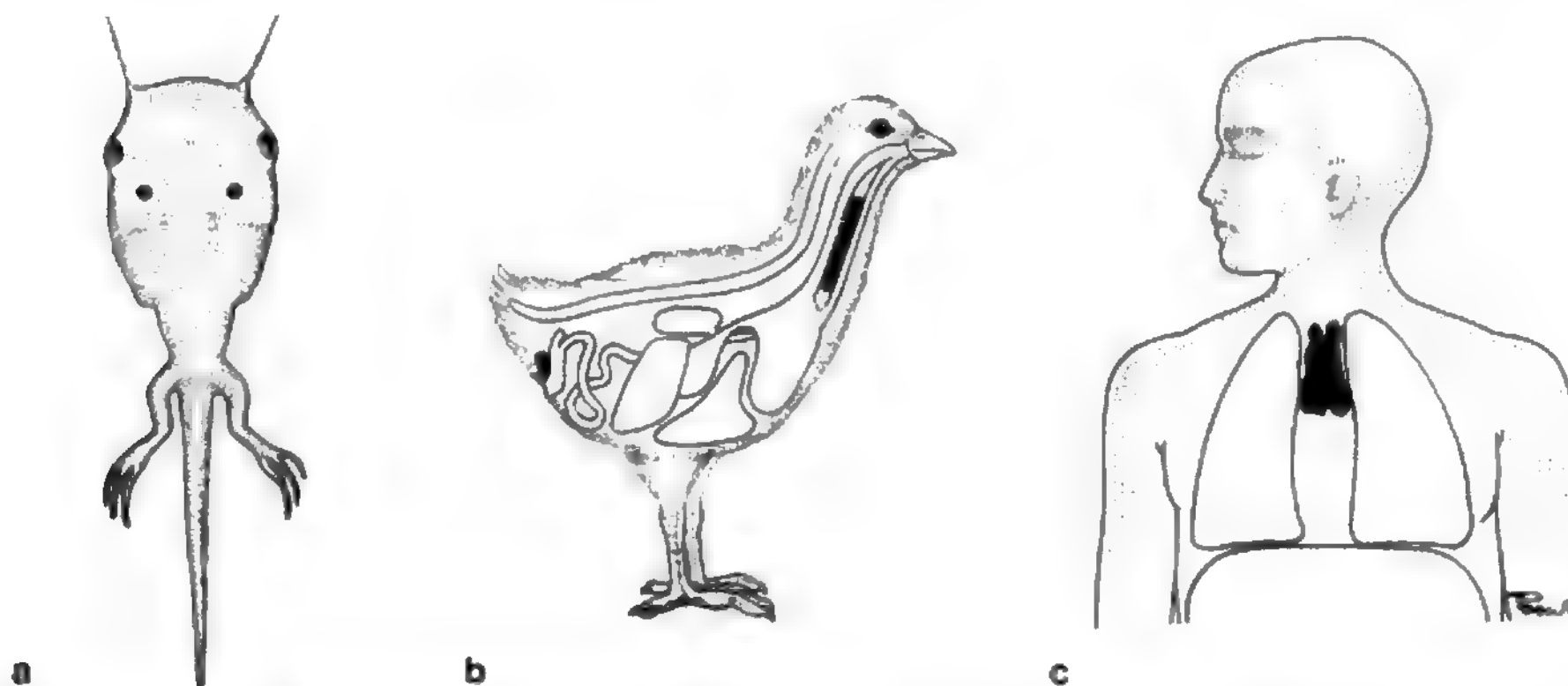



Fig. 2. Il t. (*in rosso*) negli Anfibi (*Xenopus laevis*: *a*), negli Uccelli (pollo: *b*) e nei Mammiferi (uomo: *c*). Nel pollo la *borsa di Fabrizio* (*in verde*) controlla la differenziazione dei linfociti B.

Digitized by Google

Fig. 3. Sviluppo della componente epiteliale del t. umano. L'ectoderma (*rosso violaceo*) si organizza in una vescicola primitiva e prende contatto con l'endoderma (*azzurro*) della III tasca branchiale, che successivamente viene avvolto dalla componente ectodermica a costituire l'abbozzo timico primitivo. Le due componenti epiteliali si collocano in diversi settori del t. postfetale e verosimilmente svolgono funzioni diverse.

al XII giorno. Nell'adulto, dopo il 2-3° mese di vita, l'organo subisce un'involuzione ma, contrariamente a quanto avviene nei mammiferi, tale processo è reversibile e segue variazioni stagionali legate al ciclo sessuale. È interessante notare che, in età più avanzata, il t. degli uccelli mostra una quota crescente di linfociti B (la cui maturazione, in questa specie, è sotto il controllo di un secondo organo linfoepiteliale, denominato *borsa di Fabrizio*), e di plasmacellule, che si organizzano anche in follicoli in sede midollare. Tale condizione è presente nell'uomo solo in alcune situazioni patologiche quale la miastenia grave.

La colonizzazione iniziale del t. sembra avvenire per ondate successive e limitate (24-36 h) a un determinato periodo di sviluppo fetale, superato il quale l'organo appare inaccessibile per giorni a ulteriori massicce immissioni di cellule staminali.

Nei mammiferi il t. epiteliale prende origine dalle porzioni ventrali della III tasca branchiale. Nell'uomo (fig. 3), esse prendono contatto con una vescicola ectodermica del III arco branchiale attorno al XXIII giorno di gestazione (Gaudecker, 1986). Tale contatto persiste successivamente e sembra indispensabile alla formazione di un t. epiteliale ectoendodermico, capace di accogliere e far maturare le cellule staminali (di provenienza dal sacco vitellino, dal fegato fetale e, nella vita postfetale, dal midollo emopoietico) in linfociti T. Le porzioni epiteliali corrispondenti ai solchi branchiali di queste regioni si dissolvono durante l'organogenesi, mentre le rispettive strutture (t., paratiroidi) si vanno autonomizzando.

In un mutante murino privo di t. funzionante e di mantello pilifero (cosiddetto «topo nudo»), la componente epiteliale timica sembra svilupparsi normalmente sino all'XI giorno, ma successivamente la vescicola ectodermica degenera e perde il contatto con la quota endodermica, che non si differenzia ulteriormente, e non si popola di linfociti.

Sviluppo

Nell'uomo, l'abbozzo timico epiteliale è individuabile nell'VIII settimana di gestazione ed è costituito da cellule poligonali con prolungamenti citoplasmatici ingranati fra loro, delimitate in periferia da una fila di cellule prismatiche giustapposte e provviste di una lamina basale. Tale disposizione sembra confermare anche per l'uomo un'origine ectoendodermica della componente epiteliale del t. In particolare, le cellule di derivazione ectodermica si dispongono in sede sottocapsulare su tutta la superficie dell'organo e si affondano a rivestire gli spazi perivascolari; esse sono adagiate su di una lamina basale continua. Elementi più voluminosi, con nucleo prominente fornito di nucleoli, sono disseminati nella corticale e più isolatamente nella midollare, ove vanno a costituire anche i corpi di Hassall.

Questi ultimi sono ben definiti attorno alla XVI settimana di gestazione e hanno fenotipo analogo ai cheratinociti cutanei (Lobach e coll., 1985). L'epitelio di derivazione endodermica, invece, è costituito da elementi provvisti di lunghi prolungamenti citoplasmatici e nucleo eterocromatico, presenti prevalentemente nella midollare a formare una rete più esile (fig. 3).

A partire dalla IX settimana l'abbozzo timico viene invaso progressivamente da precursori linfoidi (o cellule pre-T) di origine emopoietica, che si distribuiscono uniformemente tra le cellule epiteliali; a partire dalla XII settimana di gestazione comincia a delinearsi il disegno corticomidollare che viene definito entro la XVII settimana; i linfociti di minori dimensioni si raccolgono verso il centro dei lobuli e quelli di maggior volume nelle zone più esterne, in contatto con cellule epiteliali morfologicamente simili alla quota di derivazione ectodermica.

L'abbozzo di t. epiteliale è circondato inizialmente da mesenchima (che deriva dalla cresta neurale), dal quale originano la capsula connettivale e i setti interlobulari, visibili tra la IX-XII settimana di gestazione. L'ablazione di piccole porzioni di cresta neurale produce, in embrioni di uccelli e roditori, alterazioni nell'organogenesi e nella migrazione dei precursori linfoidi. All'interno dei gettoni settali corrono i vasi e compaiono cellule voluminose con nucleo irregolare, a cui si attribuisce il ruolo di precursori delle cellule dendritiche visibili in epoche più tardive nella midollare del t.

Dalla quota epiteliale ectodermica che riveste i setti si costituiscono successivamente i manicotti perivascolari, che si affondano nel parenchima, più evidenti nel periodo postnatale a livello della giunzione corticomidollare. Essi sono costituiti da epitelio ectodermico, compreso in una trama argirofila, disposto su una lamina basale a delimitare spazi perivascolari che rapidamente si riempiono di linfociti prevalentemente midollari. Le venule postcapillari sono considerate il luogo di transito (per diapedesi ed emperipolesi) dei linfociti, tra circolo ematico e t. I primi aspetti di passaggio di linfociti dal t. nel circolo sono evidenziabili attorno alla XIV settimana di gestazione. Durante lo sviluppo fetale aree di proliferazione emopoietica (essenzialmente granulopoiesi) sono temporaneamente visibili in vicinanza degli spazi perivascolari.

È dubbia la presenza di vasi linfatici nei setti, che comunque sono assenti nel parenchima.

Le cosiddette «cellule nutrici» (*nurse cells*: NC) compaiono, nel topo, attorno al XVII giorno di gestazione dopo la differenziazione corticomidollare (equivalente approssimativamente alla XIV settimana di gestazione dell'embrione umano) e sono costituite da elementi epiteliali di tipo corticale che contengono da 20 a 200 linfociti ben conservati, prevalentemente di tipo corticale (Wekerle e coll., 1980). A livello settale, ma anche più in profondità, si colgono talora macrofagi, monociti, mastcellule e plasmacellule. Il numero di queste ultime e dei linfociti B è trascurabile in condizioni normali, ma può aumentare notevolmente ed essi possono comparire nella midollare in condizioni patologiche.

Alcuni elementi dell'epitelio sottocapsulare e dei manicotti perivascolari reagiscono con anticorpi antiactina e anti-miosina di muscolo liscio. Altri elementi più voluminosi e rotondeggianti, dispersi prevalentemente nella midollare, reagiscono fortemente con anticorpi antiactina e anti-miosina di muscolo striato. Questi elementi «mioidi» sono simili a cellule muscolari immature e degenerate; essi sono individuabili sin dall'VIII settimana di gestazione e posseggono miofilamenti, per lo più disorganizzati.

I macrofagi e le cellule dendritiche colonizzano il t. at-

traverso i setti all'epoca della comparsa dei precursori linfoidi, a partire dalla X settimana di gestazione.

Di recente, alcuni studi sull'innervazione del t. hanno rivelato che numerose fibre noradrenergiche sono disposte nelle zone sottocapsulari e lungo il decorso dei vasi in forma di plessi e si spingono anche nel parenchima corticale, a perdersi tra campi di timociti con terminazioni libere (Felten, 1985). L'innervazione dell'organo inizia già verso l'XI settimana di gestazione e stabilisce collegamenti con le corna spinali ventrali, il nucleo retrofacciale e il nucleo ambiguo (Bullock e Moore, 1981). La loro ricca presenza intraparenchimale costituisce una conferma anatomica all'ipotesi di interazioni tra sistema nervoso e sistema immunitario (Tridente, 1986). La simpaticectomia nel topo altera la costellazione antigenica di membrana di diverse classi di linfociti.

Bibliografia

Per la *bibl.*, v. col. 2230.

GIUSEPPE TRIDENTE

FISIOLOGIA E IMMUNOLOGIA

SOMMARIO

Introduzione

Dal punto di vista funzionale, il t. è un organo linfoide primario, ovvero il luogo di maggiore espansione e maturazione funzionale dei linfociti T. Analoga funzione e denominazione è attribuita alla *borsa di Fabrizio* (organo linfoepiteliale pericloacale) che negli uccelli è la sede di differenziazione dei linfociti B. Nei mammiferi tale funzione è attribuita allo stesso midollo emopoietico e/o ai tessuti linfoidi associati al tratto gastroenterico. Agli organi linfoidi secondari (linfonodi, milza, placche di Peyer, etc.) spetta il compito di accogliere in aree ben definite la due popolazioni di linfociti che elaborano in tali sedi le loro specifiche attività.

In particolare, i linfociti differenziati nel t. (linfociti T) esprimono 2 funzioni principali: *a*) una funzione regolatrice della risposta immunitaria attraverso le sottoclassi di linfociti induttori (linfociti *helper* o Th) e di linfociti soppressori (Ts); *b*) una funzione effettrice mediata da alcune linfochine e da linfociti citotossici (CTL), capaci di aggredire e distruggere un bersaglio cellulare riconoscibile attraverso antigeni di superficie.

L'espressione di tali proprietà è regolata da fattori solubili (peptidi) capaci di attivare singole categorie di linfociti (interleuchine, IL) o di mediare numerose funzioni effettrici (linfochine, LK). Le prime sono prodotte da macrofagi (IL-1) e linfociti Th (IL-2) e hanno come bersaglio elettivo gli stessi linfociti T; le seconde sono prodotte da linfociti T, ma hanno come bersaglio cellule non necessariamente appartenenti al sistema immunitario.

Nel microambiente timico, attraverso molteplici meccanismi ancora conosciuti solo parzialmente, i precursori immaturi (linfociti pre-T) raggiungono la corticale, maturano rapidamente le loro funzioni, penetrano nella midollare e lasciano l'organo immettendosi nel circolo ematico, dopo aver attraversato gli spazi perivascolari e la parete delle venule postcapillari.

Di recente, l'introduzione degli anticorpi, monoclonali ha reso possibile l'individuazione di antigeni di superficie correlati al raggiungimento di particolari stadi maturativi (antigeni di differenziazione) e all'espressione di determinate funzioni linfocitarie (ad es., recettore per l'anti-

TAB. I. PRINCIPALI FATTORI E ORMONI TIMICI

Denominazione	Provenienza	Peso molecolare	Caratteristiche chimicofisiche	Attività biologica	Specie	Test
Timosina (fraz. 5)	Timo vitello	1000-15.000	Polipeptidi termo- e acidostabili	Differenziazione T, aumento della risposta immunitaria	Topo, uomo	*in vitro*
Timosina (alfa-1)	Timo vitello Sintesi	3108	Polipeptide 28 aminoacidi, termostabile	Aumento della risposta ai mitogeni, della produzione di MIF e di interferone, del numero di cellule T, della TdT	Topo	*in vitro* *in vivo*
Timosina (alfa-7)	Sintesi	2500	Polipeptide acido	Aumento dell'attività T soppressoria		*in vitro*
Timopoietina	Timo vitello	5562	Polipeptide 49 aminoacidi	Differenziazione dei pre-T in T		*in vitro*
Timostimolina (TP1)	Timo vitello	>12.000	Miscela di polipeptidi	Induzione di marcatori e funzioni T	Topo, uomo	*in vitro* *in vivo*
Timopentina (TP5)	Sintesi	240	Residuo 32-36 della timopoietina	Differenziazione pre-T in T e di funzioni T		
Timulina* (fattore timico sierico; FTS)	Siero (topo, maiale) Sintesi	857	Residui 9 aminoacidi, termolabile	Aumento dei T citotossici Inibizione della ipersensibilità da contatto	Topo, uomo	*in vitro* *in vivo*
Fattore Umorale Timico (THF)	Timo vitello	3200	Polipeptide 31 aminoacidi, termolabile	Aumento della risposta ai mitogeni e della GvH (*Graft-versus-Host*)	Topo	*in vitro* *in vivo*

(*) Attivo in presenza di Zn.

Digitized by Google

gene, per IL-2, etc.). Tale approccio ha reso possibile la ricostruzione della sequenza di maturazione intratimica dei linfociti T e l'attribuzione di particolari funzioni a determinati fenotipi cellulari.

Nel suo complesso il microambiente timico provvede: a) alla differenziazione delle singole sottoclassi di linfociti T, attraverso interazioni fra componente epiteliale e timociti, anche mediate da fattori ad azione similormonale; b) alla loro selezione clonale attraverso l'educazione al riconoscimento della propria individualità, o *self*, dalle specificità antigeniche estranee, o *non-self*, anche attraverso interazioni con cellule accessorie (cellule dendritiche, macrofagi) particolarmente ricche, in superficie, di antigeni di istocompatibilità (HLA) sia di classe I (A, B, C) che di classe II (DR).

Fattori e ormoni timici

Il t. produce una serie di polipeptidi che mostrano di possedere azioni similormonali dirette prevalentemente, ma non esclusivamente, a indurre la maturazione di funzioni immunitarie. Tali polipeptidi differiscono fra loro per struttura e funzione. La tab. I riporta in sintesi le loro caratteristiche e alcune funzioni accertate. Tra i fattori meglio caratterizzati vi sono la timosina, frazione V (TF5), la timosina alfa-1, il fattore timico umorale (THF), la timopoietina, la timostimulina (TP1) e il fattore timico sierico (FTS). Per alcuni di questi fattori è stata identificata la sequenza aminoacidica ed è stata ottenuta la sintesi artificiale (tab. II). Il gruppo delle timosine è costituito da almeno 13 peptidi differenti, con p. m. compreso tra 1000 e 15.000; in circa la metà di essi sono state identificate funzioni biologiche analoghe, ma non strettamente sovrapponibili.

Molte delle proprietà attribuite a tali fattori sono legate alla loro capacità di indurre la maturazione di linfociti T *in vitro*, evidenziata attraverso lo studio di marcatori di differenziazione o l'incremento di particolari funzioni biologiche. Alcuni ormoni timici sembrano operare solo a corto raggio, verosimilmente all'interno dell'organo. Altri fattori, quali la timosina alfa-1, FTS e TP5 sono quantificabili nel siero; il loro livello varia con l'età (Zatz e Goldstein, 1985) o in presenza di deficit immunologici che coinvolgono il t., o a seguito di timectomia.

TAB. II. SEQUENZE AMINOACIDICHE DELLA TIMOSINA ALFA-1 (28 AMINOACIDI) E DELLA TIMOPENTINA (5 AMINOACIDI; SITO ATTIVO DELLA TIMOPOIETINA)

Timosina alfa-1

5 10 15
Ac-Ser-Asp-Ala-Ala-Val-Asp-Thr-Ser-Ser-Glu-Ile-Thr-Thr-Lys-Asp
/
OH-Asn-Glu-Ala-Glu-Glu-Val-Val-Glu-Lys-Lys-Glu-Lys-Leu
25 20

Timopentina

Arg-Lys-Asp-Val-Thr
32 36

La timosina alfa-1 è presente specificamente nell'epitelio sottocapsulare e midollare, ma non nell'epitelio corticale, mentre la frazione beta-3 è presente esclusivamente nell'epitelio sottocorticale (Hirokawa e coll., 1982).

Anche se ancora parzialmente studiate, alcune di queste molecole sono disponibili come farmaci e sono state impiegate, in corso di immunodeficienze primitive e secondarie, infezioni recidivanti e patologie dismetaboliche, con risultati variabili e contrastanti (v. anche: TIMOSINE E ALTRI FATTORI TIMICI).

Marcatori dei timociti

La sequenza di differenziazione dei timociti può essere seguita attraverso l'individuazione di enzimi, glicoproteine di superficie e recettori specifici (fig. 4). Alcuni marcatori (ad es., la TdT), sono presenti già nei precursori pretimici, ma scompaiono con il procedere della differenziazione; altri (ad es., CD3) compaiono più tardivamente e sono presenti anche quando questi lasciano il t. quali linfociti T maturi; altri ancora (ad es., CD4, CD8) compaiono simultaneamente in stadi intermedi della maturazione (timociti corticali), ma successivamente sono pre-

Marcatore | Peso Mol. | pre-T | corticali | midollari | periferici | Anticorpi Monoclonali
TdT 60 anti-TdT
Ki67 - Ki67
CD1 45,12 OK-T6,Leu-6,IOT-6,NEI-012,T6
CD2 50 OK-T11,Leu-5,IOT-11,NEI-016,T11
CD3 19,20 25 OK-T3,Leu-4,IOT-3,NEI-037,T3
CD4 60 OK-T4,Leu-3,IOT4,NEI-038,T4
CD8 32,33 OK-T8,Leu-2,IOT-8,NEI-039,OK-T5,T8
CD25 55 attivazione OKT-26a,IL-2R,IOT-14
CD38 45 OK-T10,Leu-17
T1 50,45 WT-31

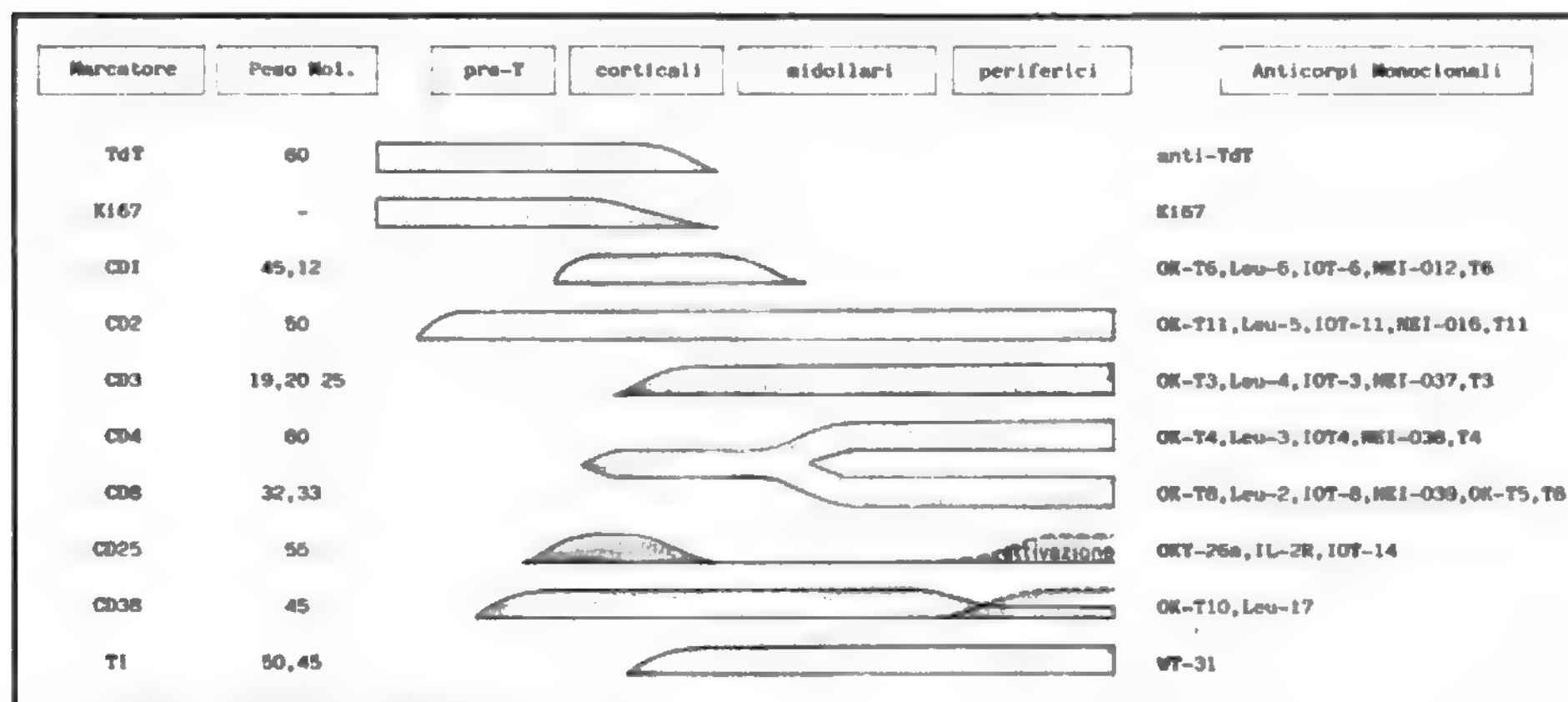



Fig. 4. Principali marcatori di differenziazione e proliferazione dei linfociti T.

Digitized by Google

senti singolarmente su fenotipi midollari e periferici. In particolare, la specificità CD4 viene espressa dai cosiddetti linfociti *helper* o Th, mentre la specificità CD8 è presente sul fenotipo funzionale soppressore (Ts) e citotossico.

Le principali glicoproteine di superficie identificate con anticorpi monoclonali hanno p. m. compreso tra 20.000 e 80.000. La specificità CD2 corrisponde al cosiddetto recettore per gli eritrociti di montone (rosette E) ed è tra le prime strutture a comparire, dopo che i precursori T hanno raggiunto il t. durante la seconda metà della vita fetale; la sua positività viene già individuata nel 95% dei timociti.

La specificità CD1, assente nei timociti più immaturi, compare su quelli corticali e scompare gradatamente con il comparire della specificità CD3, ancor prima che le specificità CD4 e CD8, presenti contemporaneamente alla CD1, si autonomizzino a livello dei timociti midollari. Altre specificità, quale la CD38, presente sulla larga maggioranza dei timociti, vengono gradualmente perse dai linfociti T periferici, ma ricompaiono se questi sono attivati. La specificità CD2, corrispondente al recettore per le rosette E, compare precocemente e viene conservata anche in sede extratimica. Infine, alcuni recenti anticorpi monoclonali (ad es., Ki 67; Gerdes e coll., 1984) identificano cellule in qualunque fase del ciclo, a eccezione dell'interfase (stadio G0), e consentono di valutare più precisamente la sede e l'entità del *pool* intratimico in divisione (Steinman, 1986).

In stretta associazione con la comparsa del CD3 si evidenzia il recettore specifico per l'antigene (fig. 5), analogo funzionale del recettore immunoglobulinico presente sui linfociti B. Nel topo il recettore Ti compare verso la XVII giornata di gestazione (Snodgrass e coll., 1985); nell'uomo è possibile una comparsa più tardiva. Il complesso CD3-recettore sembra infatti costituire un'unità funzionale capace di riconoscere l'antigene e di attivare la cellula ospite (Meuer e coll., 1983; Reem e coll., 1986), con il contributo della specificità CD4 o CD8 (v. sotto).

Infine, particolare importanza funzionale assume la comparsa del recettore per IL-2 (CD25). Nel topo, almeno il 30% dei timociti corrispondenti al fenotipo più immaturo e il 50% dei timociti immaturi fetali possiedono tale recettore, che, nelle successive fasi maturative, tende a scomparire, per ricomparire in sede extratimica a seguito di stimolazione antigenica o mitogenica (Raulet, 1985). Tali elementi non sembrano essere localizzati nel t. in sedi preferenziali (Ceredis e coll., 1985).

Marcatori epiteliali

Anche la componente epiteliale del t., analizzata con numerosi marcatori (tab. III), è distribuita nell'organo in maniera non uniforme; anzi, si ritiene che la differente compartimentazione zonale del t. rifletta la diversa capacità della quota non linfoide di influire diversamente sulla differenziazione dei timociti (Janossy e coll., 1986).

Si è già detto che la componente epiteliale, di derivazione ectodermica ed endodermica, è presente in vaste aree del t. a costruire una complessa rete (*network*); la prima derivazione prevale nella porzione corticale, la seconda nella midollare. In effetti, i fenotipi cellulari, e verosimilmente le funzioni, dei due epiteli appaiono differenti. Ad es., l'epitelio sottocapsulare reagisce specificamente con alcuni anticorpi monoclonali (RFD/4, A2B5, anti-Thy 1), mostra affinità di legame con la tossina tetanica (TT; Heynes e coll., 1983), possiede citocheratine a basso peso molecolare e polipeptidi di tipo ormonale (timosina alfa-1, timosina beta-4, timopoietina). Analogamente, una quota dell'epitelio midollare esprime molte di queste caratteristiche, ma non possiede l'antigene Thy-1, né la timosina beta-4. L'epitelio corti-

Fig. 5. Complesso recettoriale del linfocito T. Il recettore per l'antigene (Ti) è costituito da due catene polipeptidiche (α, β) capaci di legarsi all'antigene e di inviare un segnale di attivazione all'interno del linfocito. Tale segnale è condizionato sia dal riconoscimento delle specificità MHC di classe II (linfociti T *helper*, T4), oppure di classe I (linfociti soppressori e citotossici, T8), sia dal complesso trimerico (γ, δ, ε) T3 (CD3), che genera a sua volta un segnale di attivazione operando su un canale ionico Ca^+.

TAB. III. MARCATORI EPITELIALI DEL TIMO UMANO

Epitelio	Anticorpi monoclonali						Anticheratina		Thy 1	Ormoni			DRC	GE2
	TPA	MHC	RFD/4	MR3	A2B5	TT	I e II	III		α 1	β 4	Timopoietina		
Sottocapsulare	+	+/−	++	+/−	++	++	++	−	++	+++	++	++	−	+
Corticale	−	+++	−	+++	−	−	+/−	−	−	−	−	−	−	+++
Midollare	++	+/−	++	+/−	+	+	++	−	−	++	−	+	−	−
Corpi di Hassall	++	−	−	−	−	−	−	++	−	+/−			−	+

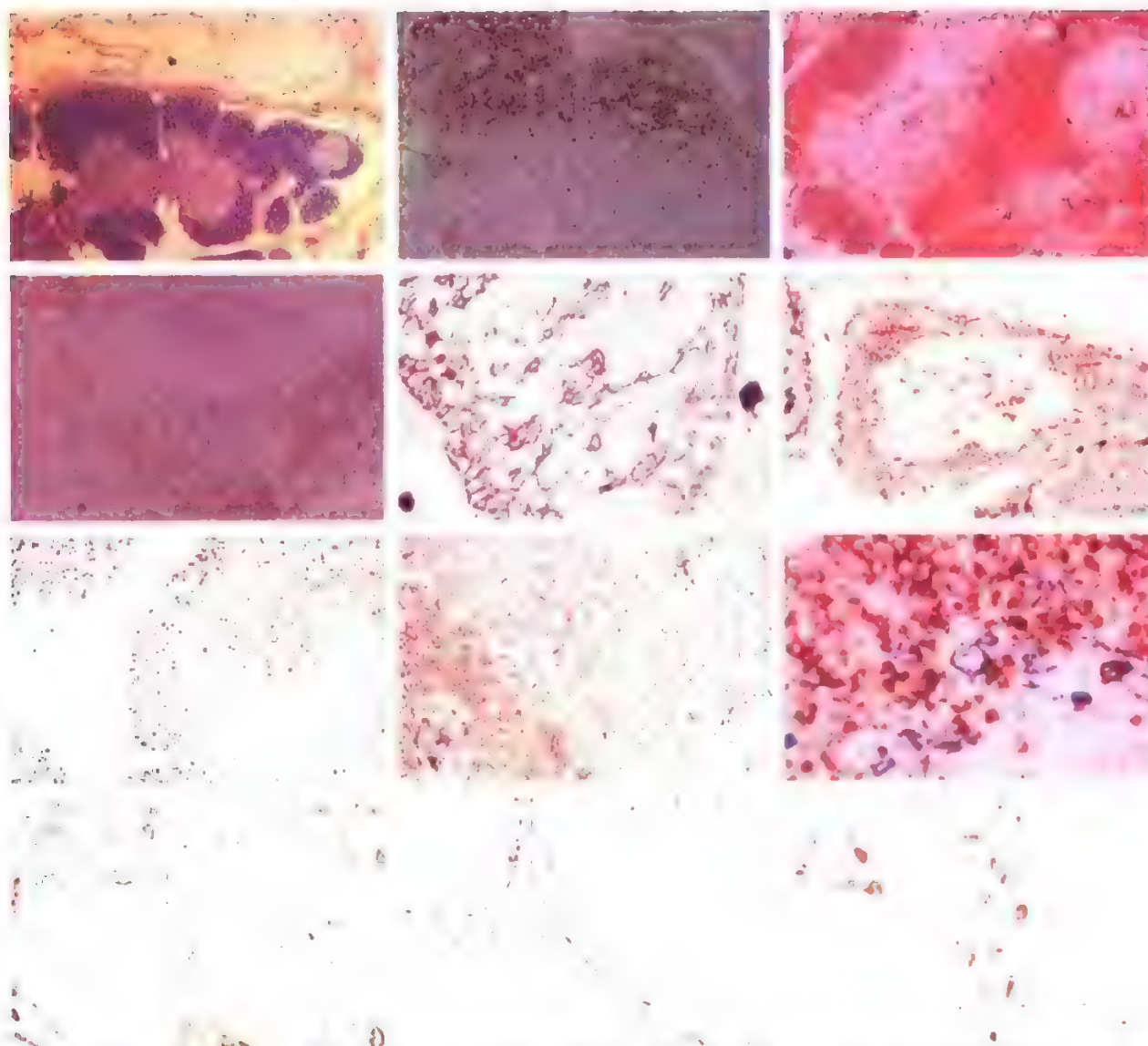



Fig. 6. Struttura del t. umano analizzata mediante marcatori specifici. 1: struttura evidenziata con ematossilina-eosina; 2: timociti corticali positivi alla TdT; 3: timociti corticali; 4: timociti midollari; 5: *network* epiteliale del lobulo timico; 6: epitelio corticale; 7: timociti corticali in proliferazione; 8: distribuzione degli antigeni di classe II (prevalenza midollare); 9: assetto della giunzione corticomidollare; 10: disegno vascoloconnettivale lobulare; 11, 12: epitelio timico secernente timosina.
(*Segue alla pag. a fronte*).

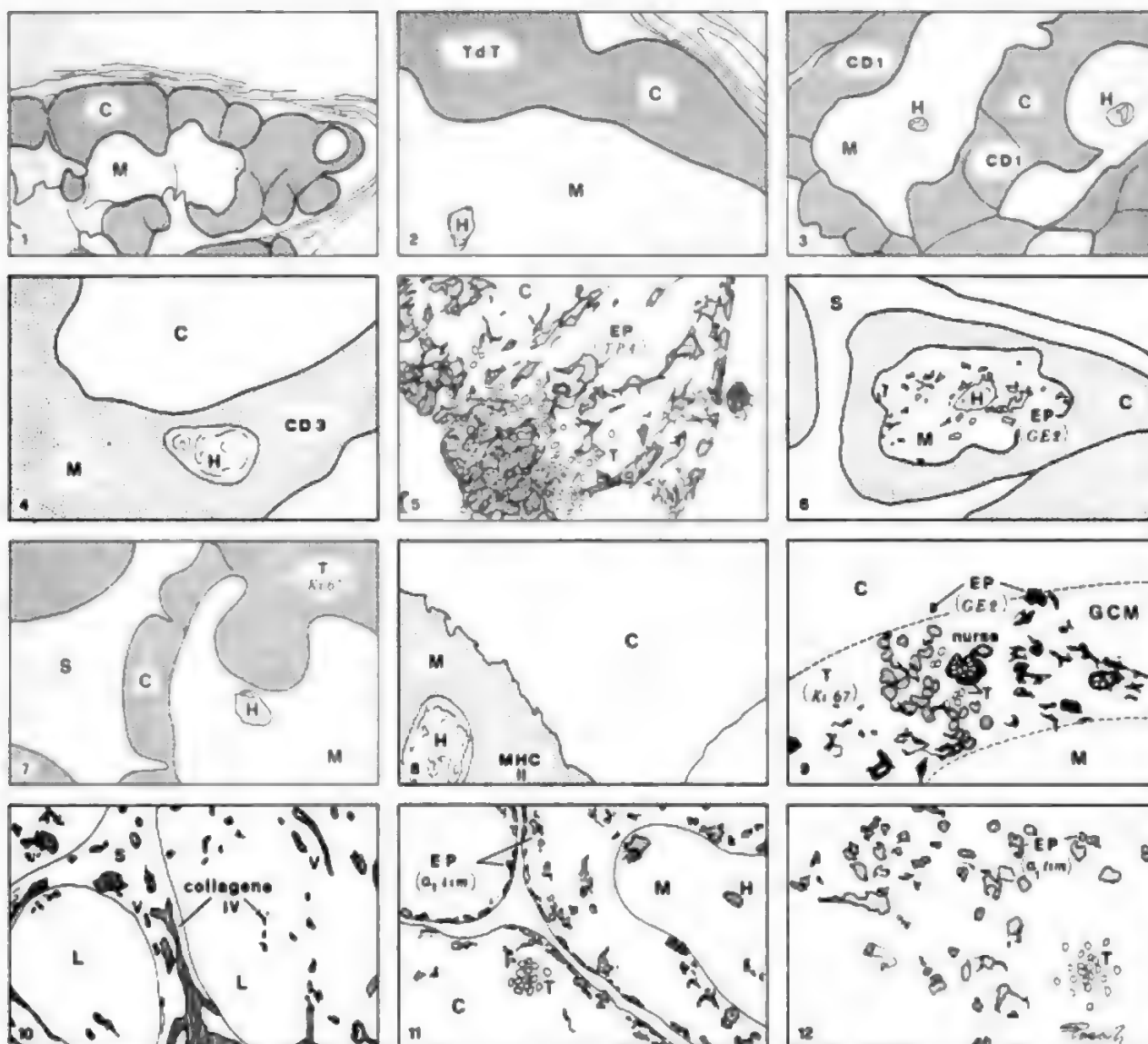
cale mostra ulteriori differenze con i precedenti; interagisce più spiccatamente con altri anticorpi monoclonali (MR3, GE2), è povero di cheratine e non mostra al suo interno polipeptidi ad azione similormonale. È ragionevole pensare che, pur in presenza di dati parziali, tali differenze siano indicative non solo della diversa origine degli epiteli timici, ma anche di una diversa funzione differenziatrice sui timociti, interagendo con essi in zone diverse del t. e in stadi differenti del loro processo maturativo.

Educazione e selezione dei linfociti T

Si afferma oggi che il t. non sia solo la principale sede di differenziazione dei linfociti T, ma anche il luogo in cui essi siano educati a riconoscere il *self* dal *non-self* attraverso interazioni cellulari con gli epiteli timici e con cellule dendritiche e macrofagi (Kyewski, 1985; Houssaint e coll., 1986).

Tale funzione verrebbe assolta attraverso l'eliminazione (o selezione) di un gran numero di cloni cellulari non idonei (ad es., autoaggressivi). A conforto di tale ipotesi viene riportata l'alta attività replicativa dei timociti, che tuttavia lasciano l'organo in numero notevolmente inferiore a quello delle cellule prodotte. La zona corticale viene considerata la sede ove l'accumulo di prodotti del metabolismo purinico crea un ambiente particolarmente tossico per i timociti. Solo una quota esigua riuscirebbe a sfuggire a tale effetto, grazie all'azione protettiva di nicchie di epitelio timico, di influenze ormonali o delle cellu-chie di epitelio timico, di influenze ormonali o delle cellule nutrici (NC) capaci di custodire quote minoritarie di timociti corticali sino alla midollare (Kyewski, 1986).

La possibilità di educazione al riconoscimento del *self* viene attualmente legata all'interazione con superfici cellulari ricche di antigeni di istocompatibilità. In effetti, sia

Digitized by Google

C: corticale; M: midollare; H: corpi di Hassall; EP: epitelio; GCM: giunzione corticomidollare; S: setto interlobulare; L: lobulo; T: timociti; TdT: nucleotidiltrasferasi terminale; CD1, CD3: specificità identificate con anticorpi monoclonali su timociti; *Ki 67*: marcatore di ciclo cellulare dei linfociti; *TPA*: marcatore panepiteliale (policlonale); *GE2*: marcatore epiteliale corticale (monoclonale); MHC II: antigeni di istocompatibilità di classe II; α_1*tim*: ormone timico (timosina).

le cellule epiteliali che le cellule accessorie del t. esprimono specificità del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) sia di classe I che di classe II. La loro espressione qualitativa e quantitativa varia notevolmente nelle diverse zone del t. e sulle cellule di diversa origine: tale presenza si fa evidente nel topo attorno alla XIV giornata di gestazione, all'epoca della colonizzazione dell'abbozzo timico da parte di macrofagi e cellule dendritiche (Lo e Sprent, 1986a). La classe I (HLA, A, B, C) è ubiquitaria, mentre la classe II (DR) è espressa nella corticale dall'epitelio e dai macrofagi, mentre nella midollare è prevalente sulle cellule dendritiche.

Un buon numero di esperimenti indica che nel t. gli antigeni del MHC inducono tolleranza al *self* e selezionano i cloni T «ristretti geneticamente», capaci, cioè, di reagire contro antigeni estranei, solo quando espressi in associazione con i propri antigeni di classe II. In particolare, utilizzando sistemi di selezione distruttiva delle cellule epiteliali, è stato dimostrato che la «restrizione genetica» nasce dal confronto dei timociti con le cellule epiteliali, verosimilmente già nelle zone sottocorticali, mentre la tolleranza al *self* sembra essere operata dai macrofagi e dalle cellule dendritiche a livelli corticomidollari (Ready e coll., 1984; Lo e Sprent, 1986b).

Anatomia funzionale

Dallo studio complessivo dei marcatori enzimatici, glicoproteici e recettoriali delle varie componenti del t., grazie soprattutto all'apporto delle nuove tecnologie basate sull'impiego di anticorpi monoclonali in immunoistochimica, è possibile operare una vera dissezione del t. umano (fig. 6) e ricostruire schematicamente (Tridente, 1985) l'architettura di 3 compartimenti anatomofunzionali (fig. 7), che si identificano con le seguenti zone.

Digitized by Google

La *zona sottocapsulare* (SC), sottile area comprendente cellule epiteliali ormonosecernenti nonché linfociti immaturi (5% circa dei timociti) immessi dal compartimento emopoietico staminale e in attiva proliferazione. Alcuni dei marcatori linfocitari, come la TdT e la specificità CD38, sono presenti già nei precursori linfocitari del midollo emopoietico, mentre altri (CD1, etc.) compaiono per la prima volta nel t. verosimilmente per interazione con la compagine epiteliale di quest'area, che inizia anche l'educazione per il *self*.

La *zona corticale* (C), affollata di linfociti (oltre il 70% dei timociti), di minori dimensioni e capacità proliferativa, compresi in un reticolo epiteliale che mostra differenze fenotipiche, e probabilmente funzionali, dall'epitelio sottocapsulare; nella corticale sono presenti anche macrofagi, spesso carichi di detriti cellulari, e NC, più affollate alla giunzione corticomidollare; i timociti corticali sono ancora positivi per TdT, ed esprimono la specificità CD1, nonché, simultaneamente, le specificità CD4 e CD8. Essi legano in misura ridotta i marcatori di ciclo. In una discreta percentuale (20%) si evidenzia già la comparsa della specificità CD3, inizialmente ritenuta presente solo su timociti midollari negativi per CD1. In effetti, a un esame citofluorimetrico più sofisticato capace di individuare un ampio spettro di positività, risulta che la gran parte dei timociti corticali mostra una debole positività per il CD3, che gradualmente rinforza sugli elementi più maturi (Lanier e coll., 1986). I linfociti, prodotti prevalentemente in zona sottocapsulare, vengono accumulati e selezionati nella corticale anche attraverso il confronto con i macrofagi. Da questa prima ampia selezione residuerebbe una minoranza di elementi che migrano, grazie anche alle NC, verso la giunzione corticomidollare, ricca di epitelio, e nella midollare.

La *zona midollare* (M), nella quale un minor numero di linfociti fenotipicamente maturi è disperso in una compagine eterogenea costituita da cellule epiteliali ecto- ed endodermiche (secernente alcuni ormoni), cellule dendritiche e più rari macrofagi; i timociti midollari (circa il 20%) mostrano intensa positività per CD3, assenza di CD1 e dissociazione tra CD4 e CD8 su due popolazioni funzionalmente distinte. In tale zona termina la differenziazione e gli elementi maturi si affollano negli spazi perivascolari per immettersi in circolo.

Involuzione del timo

È noto da tempo che numerose funzioni immunitarie timodipendenti tendono a ridursi con l'età, mentre le funzioni dei linfociti B e dei macrofagi si mantengono più stabili. È noto anche che, in molte specie animali, il t. subisce profondi mutamenti involutivi che precedono, in ordine di tempo, il decadere di alcune funzioni dell'immunità cellulare. Nel topo, il peso e il volume dell'organo continuano ad aumentare nelle prime settimane di vita extrauterina per diminuire progressivamente in età adulta e avanzata sino al 10% del peso massimo, pur conservando sostanzialmente la propria architettura. Nell'uomo, l'involuzione del t. non produce sensibili mutamenti ponderali, ma spiccate modificazioni istologiche causate da una progressiva sostituzione adiposa del parenchima (corpo adiposo retrosternale; Steinman, 1986).

Recenti osservazioni hanno consentito di escludere la esistenza di correlazioni sia tra il cosiddetto *stato timico-*

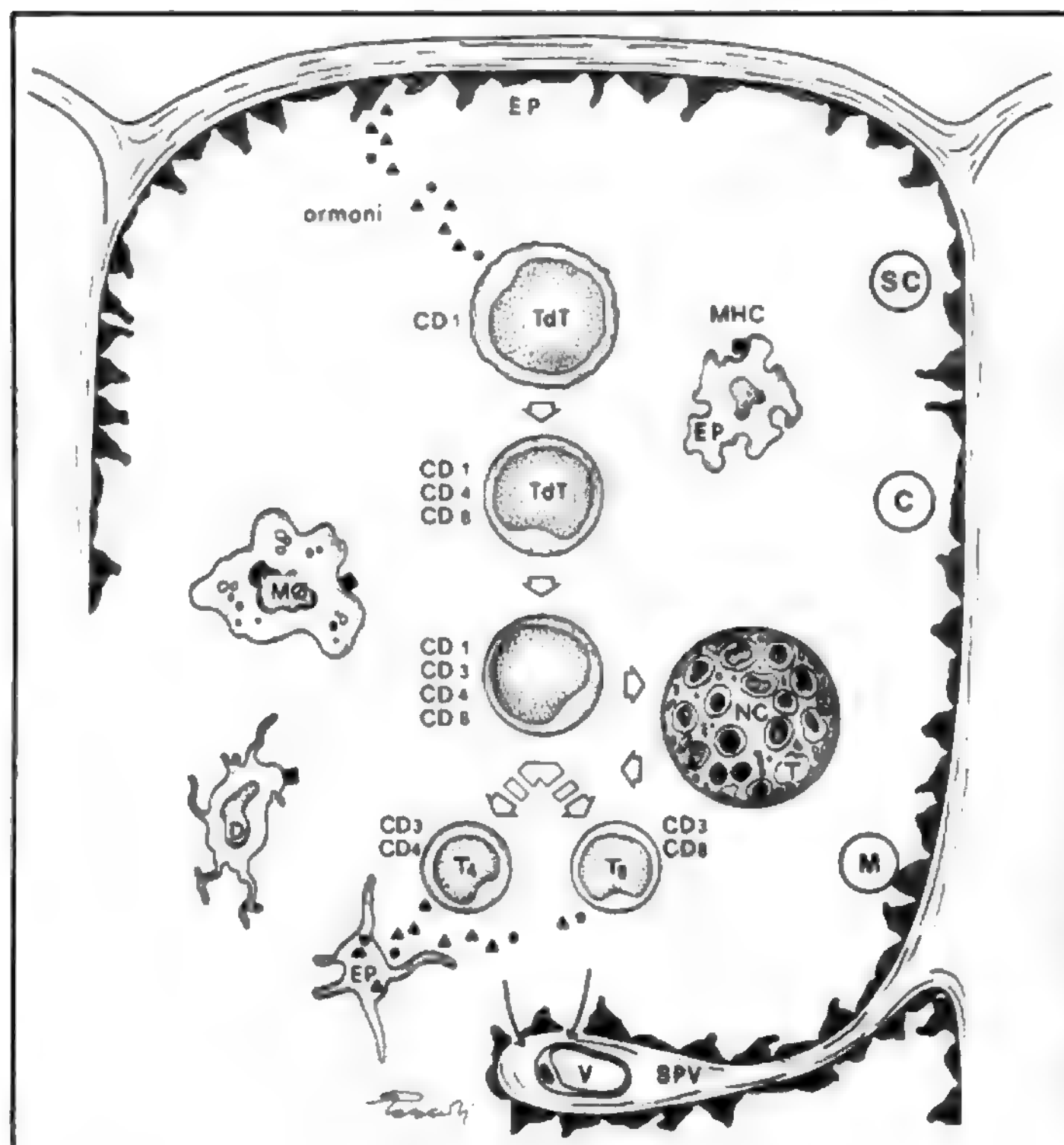



Fig. 7. Cellule e marcatori del t. umano. SC: area sottocapsulare; C: corticale; M: midollare. L'epitelio (EP) sottocapsulare secerne ormoni (▲, ●) che inducono la differenziazione dei precursori T, sui quali compare la specificità CD1 accanto alla presenza endonucleare della deossinucleotidiltrasferasi terminale (TdT), già presente nei precursori pretimici. Nella corticale prosegue la maturazione cellulare (comparsa di nuove specificità CD) in presenza di cellule epiteliali e macrofagi (M Ø) ricche di antigeni MHC (■). A livello della giunzione corticomidollare le *nurse cells* (NC) contribuiscono al procedere maturativo che termina nella midollare con il contributo ormonale di provenienza epiteliale e delle cellule dendritiche (D). Gli elementi maturi (T4, T8) escono dal t. attraverso gli spazi perivascolari (SPV) immettendosi nelle venule postcapillari (V).

Digitized by Google

linfatico (supposta iperplasia timica infantile ritenuta causa di maggiore suscettibilità a infezioni e di gracilità) che tra *morte improvvisa neonatale* e iperplasia dell'organo. Tali ipotesi, oggi ritenute del tutto infondate, avevano condotto anche a tentativi di riduzione volumetrica del t. mediante l'impiego di radiazioni ionizzanti, pericolose quanto inutili. In realtà, condizioni di stress di varia natura riducono notevolmente il volume del t.; al tavolo autoptico, quindi, in condizioni di morte improvvisa il volume dell'organo appare di maggiori dimensioni se paragonato a quello, di più frequente osservazione autoptica, proveniente da individui deceduti per malattia anche della durata di pochi giorni. Tali differenze, tuttavia, sono rilevabili fra t. di soggetti di età inferiore a 40 anni, non in età più avanzata. Pertanto, dopo una rapida crescita, contenuta nel 1° anno di vita, il t. mantiene caratteristiche ponderali e volumetriche pressoché costanti per tutta la vita, modificandosi tuttavia nella sua struttura.

La sostituzione adiposa costituisce il fenomeno più evidente dell'involuzione del t. umano, ma rappresenta solo lo stadio terminale di più precoci e selettive modificazioni parenchimali. Già a partire dai primi anni di età la corticale si riduce progressivamente; gli spazi perivascolari si estendono, e da essi, più tardi, inizia una progressiva sostituzione adiposa. Tale processo differisce dall'infiltrazione adiposa in quanto gli adipociti non invadono il parenchima, ma aumentano nei setti senza superare la membrana basale, né la capsula dell'organo; i lobi risultano compressi tra setti adiposi sempre più larghi. Anche la midollare si riduce progressivamente, a fronte di un iniziale aumento della quota connettivale e successivamente della quota adiposa sempre più prevalente (fig. 8).

Tali processi non avvengono a ritmo costante durante l'arco della vita; si distinguono, infatti, diverse fasi di involuzione caratterizzate come segue.

I fase: da 1 a 10 anni di età. Il tessuto linfatico si riduce a un ritmo approssimativo del 5% per anno. I rapporti complessivi corticomidollari sono conservati e si assiste a un incremento degli spazi perivascolari.

II fase: da 10 a 25 anni. In questo periodo i rapporti reciproci rimangono costanti; inizia la comparsa di adipociti negli spazi perivascolari.

III fase: da 25 a 40 anni. Il ritmo involutivo ritorna al 5% annuo; prevale la trasformazione adiposa, la zona sottocapsulare si fa povera di cellule e di mitosi; si riducono gli spazi perivascolari e la midollare.

IV fase: oltre 40 anni. Il ritmo involutivo cala allo 0,1% per anno. Isole di tessuto timico si riconoscono, tuttavia, in ogni età. La progressiva riduzione corticale e il prevalere di spazi perivascolari e midollari a minore cellularità fornisce immagini istologiche di «inversione» strutturale (isole di corticale circondate da vaste aree midollari) con alterazione del disegno corticomidollare. Anche se tutto il parenchima si riduce a meno del 10% di quello iniziale, il volume dell'organo è mantenuto. L'estrapolazione delle curve di involuzione porterebbe all'esaurimento totale dell'organo all'età di 120 anni. Infatti, isolotti organizzati di parenchima sono stati rinvenuti sino all'età di 107 anni.

I corpi di Hassall crescono di numero in età giovanile, poi decrescono, ma aumentano di dimensioni e degenerano in cisti cornee. Nonostante le suddette profonde modificazioni istologiche, nel t. si colgono solo modeste modificazioni fenotipiche sia della componente linfocitaria che di quella epiteliale. Infatti, pur in presenza di severa involuzione dell'organo, la caratteristica sequenza differenziativa, analizzata con i marcatori linfocitari, non muta qualitativamente. Tutti gli antigeni di differenziazione sono riconoscibili, con leggere fluttuazioni numeriche (leggero aumento dei linfociti positivi per CD8) o di intensità (la specificità pan-T CD5, identificata con anticorpo monoclonale Leu-1, è meno marcata in giovane età). Timociti «immaturi», positivi per TdT e CD1, si rinvengono in isole corticali anche in età molto avanzata.

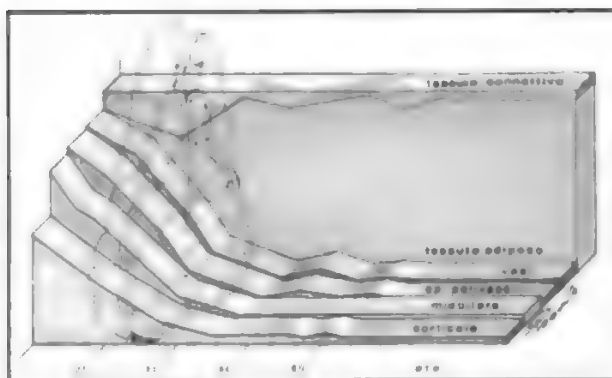



Fig. 8. Involuzione fisiologica del t. umano.

Il livello sierico di ormoni timici, quali la timosina alfa-1, la TP5 e l'FTS, si riduce con l'età. Nel t. le cellule positive per la timosina alfa-1, presenti nella zona sottocapsulare e nella midollare si riducono progressivamente a cominciare dai 10 anni di età, specie nella midollare. Tuttavia, cellule positive a questi ormoni sono riconoscibili in ogni età (Hirokawa e coll., 1982).

Per quanto riguarda la complessa rete epiteliale, si osservano modificazioni relative alla disposizione delle cellule, che tendono a perdere il contatto reciproco attraverso i prolungamenti citoplasmatici e, soprattutto, tra questi e i timociti. È stata anche segnalata una modesta riduzione degli antigeni HLA correlata all'età. Infine, la capacità proliferativa dei timociti, analizzata mediante il conteggio delle mitosi, l'incorporazione di precursori radioattivi (timidina) del DNA e, più di recente, con monoclonali ciclospecifici (Ki67), è più elevata nella sottocapsulare e nella zona corticale alta, si riduce progressivamente con l'età, ma non scompare (Steinman, 1986). I dati relativi alla quantità di linfociti che lasciano il t. con il circolo o che muoiono in sede rimangono ancora controversi, anche se prevale l'opinione che una quota consistente non lascia comunque l'organo. La capacità di rispondere alla IL2 dei timociti umani sembra sostanzialmente inalterata. Contrariamente a quanto osservato nel topo, la risposta ai mitogeni dei timociti umani non muta sostanzialmente nella qualità durante le varie età; la risposta alla PHA diminuisce temporaneamente dopo la nascita, rispetto al feto, per poi risalire progressivamente sino all'età adulta.

In definitiva, durante l'involuzione del t. perdura la stimolazione alla proliferazione dei timociti, pur in presenza di una ridotta capacità di ripopolamento da parte dei precursori midollari e di un progressivo decadimento del *network* epiteliale. Tali fenomeni iniziano in epoca relativamente giovanile, ma la loro velocità diminuisce con l'avanzare dell'età, così che isole di t. funzionante sono rinvenibili per tutto l'arco della vita.

Bibliografia

Per la *bibl.*, v. col. 2230.

GIUSEPPE TRIDENTE

Digitized by Google

PATOLOGIA

SOMMARIO

Premessa

Nella patologia del t. si distinguono schematicamente lesioni che interessano prevalentemente la componente linfocitaria, quali l'atrofia e l'iperplasia, da alterazioni prevalenti della componente epiteliale, quali la displasia e il timoma. Le prime sono secondarie ad azioni che incidono sull'organo essenzialmente durante la vita extrauterina; le seconde sono considerate lesioni primitive (tab. IV).

I rapporti tra t. e aborto costituzionale e tra t. e varie patologie, oggetto in passato di particolare attenzione in gran parte ipotetica e speculativa, non hanno ricevuto conferme scientifico-sperimentali. Le importanti acquisizioni sul ruolo immunologico del t. hanno invece di recente richiamato l'interesse sui rapporti tra la patologia del t. e numerose malattie del sistema immunitario, quali, ad es., i deficit immunologici e la miastenia grave.

Atrofia

L'atrofia del t. è parte integrante e importante della *sindrome da stress* (Dourov, 1986). Al tavolo autoptico, condizioni patologiche della durata anche di sole 36 h, provocano una profonda deplezione timocitaria, caratteristica dell'atrofia acuta. In pratica, con la sola eccezione delle morti improvvise, qualunque situazione che conduca a morte riduce rapidamente la cellularità dell'organo. È ragionevole sospettare, quindi, che ripetuti episodi di stress influenzino sensibilmente l'involuzione naturale del t., contribuendo alla grande variabilità di dimensioni dell'organo che si osserva nella nostra specie.

L'atrofia da stress ha trovato precise dimostrazioni sperimentali che hanno rivelato l'elevato effetto carioclastico dell'ACTH sul t., effetto mediato dalla corteccia surrenale, e dalla notevole sensibilità dei timociti corticali all'azione *in vivo* e *in vitro* dei corticosteroidi. Analoghe alterazioni sono prodotte da radiazioni ionizzanti, tioacetamide, ciclofosfamide e da infezioni virali (polioma) nell'animale da esperimento.

È anche noto che il t. subisce variazioni analoghe durante eventi fisiologici, quali la gravidanza, l'allattamento e lo svezzamento; si ritiene che queste variazioni siano reversibili. Infine, la malnutrizione produce quadri di atrofia tra i più marcati, che possono condurre a uno stato di immunodeficienza, funzionalmente simile ad alcuni difetti congeniti o alla timectomia in giovani animali.

La dinamica dell'atrofia indotta da corticosteroidi nel topo rivela che già dopo 2 h dall'iniezione, essi provocano picnosi nucleare in circa il 30% dei timociti corticali. Entro 10 h i macrofagi mostrano segni di attivazione e di fagocitosi dei detriti cellulari. Entro 24-48 h sono evidenti una spiccata deplezione linfocitaria della corticale e una netta diminuzione del peso dell'organo. Più tardi i macrofagi aumentano di numero e si riempiono di materiale lipidico assumendo un aspetto schiumoso e conferendo alla corticale un aspetto a «cielo stellato».

I timociti della midollare sono nettamente più resistenti all'azione degli steroidi e, in generale, a varie condizioni che inducono atrofia della corticale. Si deduce che i linfociti timici aumentano progressivamente la loro resistenza a tali agenti con il progredire dei processi di differenziazione.

TAB. IV. PATOLOGIA DEL TIMO

Lesione	Cause	Quadri istopatologici
Atrofia	involuzione (fisiologica) stress ACTH, corticosteroidi malattie infettive croniche malnutrizione fibrosi cistica immunosoppressione tossicosi	picnosi dei timociti deplezione corticale attivazione dei macrofagi involuzione cistica dei corpi di Hassall
Displasia	immunodeficit primari SCID sindrome di DiGeorge difetto di ADA difetto di NP *Graft-versus-Host* AIDS forme minori	displasia semplice con disegno cortico-midollare con disegno pseudo-ghiandolare displasia similatrofica
Iperplasia	miastenia grave altre malattie autoimmuni endocrinopatie infezioni croniche disseminate	persistenza (mancata involuzione) infiltrazione di linfociti B e plasmacellule iperplasia follicolare
Neoplasia	primitiva miastenia grave	timoma carcinoide linfoma lipoma

Oltre all'effetto cariolitico, i corticosteroidi agiscono anche come fattori mobilizzanti i linfociti resistenti al di fuori del t., condizione che contribuisce, anche se in minor misura, alla deplezione dell'organo.

L'atrofia acuta del t. umano è molto simile alle alterazioni causate nell'animale da iniezione di corticosteroidi. In particolare, sono evidenti la picnosi dei timociti corticali e l'attivazione dei macrofagi. Lo svuotamento della corticale porta ad aspetti di «inversione» del disegno corticomidollare, con più modeste alterazioni del comparto midollare. I corpi di Hassall sono generalmente resistenti e possono subire talora un'involuzione cistica o un parziale riassorbimento per fagocitosi. Questo quadro si riscontra in giovani deceduti per malattie infettive debilitanti, malnutrizione, fibrosi cistica, o anche come conseguenza di dosaggi elevati e prolungati di ACTH. È da rilevare, che i timociti umani (e quelli della cavia) sono nettamente più resistenti ai corticosteroidi rispetto a quelli del topo.

In conclusione, nell'atrofia del t. causata da eventi fisiologici, patologici e farmacologici, prevale la riduzione del numero (piuttosto che la riduzione del volume cellulare, come generalmente avviene nell'atrofia muscolare o epatica) di timociti corticali, vale a dire della quota immatura di cellule sensibili all'azione dei corticosteroidi. È verosimile che tale situazione rappresenti l'accentuazione di meccanismi fisiologici di *turnover* dei timociti corticali durante la loro differenziazione.

Displasia

Le lesioni istologiche del t. osservate in corso di immunodeficienze (Nezelof, 1986) sono generalmente definite displastiche o ipoplastiche per sottolineare un'alterazione

Digitized by Google

o un arresto del primitivo processo di sviluppo embriologico dell'organo, distinto dalle modificazioni involutive fisiologiche o secondarie a eventi che intercorrono durante la vita postfetale.

Attualmente le lesioni displastiche vengono distinte come segue.

a) *Displasia semplice*: è tipica delle immunodeficienze gravi (*Severe Combined Immunodeficiency*: SCID). I lobuli sono minuscoli e separati da abbondante tessuto fibroadiposo settale. Mancano il disegno corticomidollare e i corpi di Hassall. I timociti sono rari e dispersi in una trama epiteliale mal definita. Talora è presente un consistente numero di fagociti. Più raramente sono presenti formazioni tubulari rivestite da epitelio cuboidale.

b) *Displasia con disegno corticomidollare*: i lobuli, di dimensioni modeste, appaiono costituiti da una zona esterna più addensata e da una centrale costituita da cellule più disperse. L'accenno al disegno corticomidollare appare evidente, ma è determinato dalla diversa disposizione degli elementi stromali piuttosto che da un diverso affollamento dei timociti. Assenti i corpi di Hassall. Nel complesso, l'architettura ricorda il t. di tarda epoca fetale.

c) *Displasia con disegno pseudoghiandolare*: i lobuli sono molto piccoli e primitivi. La componente epiteliale non si distende nel caratteristico disegno retiforme, ma rimane aggregata in isole solide, in rosette o in formazioni tubulari. Queste ultime sono visibili, talora, anche all'interno dei setti, ove sono presenti anche in condizioni normali, e sono state indicate come formazioni primitive da cui deriva la componente epiteliale midollare (Shier, 1981). Assenti i corpi di Hassall e la quota linfoide.

d) *Displasia similatrofica*: è la lesione displastica che più ricorda l'atrofia secondaria. I lobuli sono ancora di tipo fetale, ma in essi sono presenti i corpi di Hassall, minuti, necrotici o cistici, e i timociti, la cui disposizione più affollata in sede midollare conferisce il tipico aspetto di «inversione» lobulare.

Nel t. displastico sono presenti eosinofili, macrofagi e mastociti, cellule che si rinvengono anche nei setti del t. normale. Più di rado sono presenti cellule giganti e lesioni granulomatose.

I quadri sopra distinti possono essere anche presenti in diverse aree dello stesso organo. Pertanto, non vi è una stretta correlazione tra tipo istologico di displasia e caratteristiche del difetto immunologico presente.

In corso di reazione da *graft-versus-host* le lesioni timiche sono molto simili a quelle displastiche semplici o con disegno corticomidollare conservato.

Generalmente si ammette l'esistenza di una certa correlazione tra gravità della displasia, numero di linfociti circolanti e, più in generale, livello di immunoglobuline sieriche.

In corso di deficit di adenosindeaminasi (ADA), le lesioni sono di tipo displastico semplice o di tipo atrofico, mentre nel difetto di nucleosidefosforilasi (NP) le lesioni sono del secondo tipo, con disegno corticomidollare e corpi di Hassall conservati.

Lesioni molto gravi del t., sino all'agenesia, sono tipiche della *sindrome di DiGeorge* nella quale il difetto di sviluppo è chiaramente riferibile a una alterazione delle strutture branchiali, come dimostrato dalla costante compromissione anche delle paratiroidi. È frequente, in questi casi, la persistenza di isole di tessuto timico spesso ectopico. Tuttavia, dal punto di vista istologico tali residui appaiono in preda a modesta atrofia. Il difetto, quindi, sembra essere legato a una carenza quantitativa di matrice epiteliale e non a un'alterazione architettonica del t.

Lesioni displastiche del t. sono presenti anche in rare sindromi non strettamente definibili come immunodeficienze, quali l'aleucocitosi e il nanismo congenito, la displasia ectodermica, la reticulosi eosinofila, la sindrome cerebroepatorenale di Zellweger, etc., nelle quali, tuttavia, sono costanti linfopenia e difetti dell'immunità cellulare; queste sindromi indicano in effetti che la presenza di un compartimento T funzionante sembra influire sul trofismo cutaneo, su quello osseo o sull'emopoiesi, verosimilmente attraverso la produzione di linfochine.

La maggioranza delle osservazioni indica un difetto congenito della quota epiteliale quale causa della displasia; anche i livelli di fattori timici nel siero sono ridotti. Tuttavia, altre osservazioni indicano che dopo ripopolazione sperimentale di t. displastico con precursori normali, la funzionalità dell'organo migliora nettamente e i livelli ormonali sierici si elevano. Non è esclusa, quindi, un'influenza differenziatrice sullo stroma epiteliale da parte dei precursori pretimici dei linfociti.

Il fenotipo dei timociti studiato con marcatori monoclonali in alcune displasie mostra che l'arresto maturativo può verificarsi a vari livelli del processo di differenziazione.

In alcuni casi di immunodeficienza, sono state evidenziate alterazioni funzionali della componente epiteliale del t. (Heynes e coll., 1983). Ad es., alcune specificità antigeniche (TT) e ormonali (timosina alfa-1), normalmente presenti nell'epitelio sottocapsulare e midollare, non sono state evidenziate in casi di SCID pur in presenza di altri marcatori epiteliali specifici (tra cui A2B5) e di una residua capacità differenziatrice sui timociti; per contro, in alcuni difetti selettivi T (displasia semplice con normale anticorpopoiesi) la specificità TT era presente, ma era assente la specificità A2B5 e fortemente ridotta la presenza di timosina alfa-1, pur con presenza di discreta capacità differenziatrice sul comparto linfocitario.

Infine, nella sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), causata da virus HIV, il t. presenta profonde lesioni di tipo displastico (Grody e coll., 1985). Nel giovane si apprezza una drastica riduzione del peso e del volume dell'organo (Joshi e coll., 1985). Oltre all'estrema atrofia corticale, attenuazione e scomparsa del disegno corticomidollare, si verificano alterazioni morfofunzionali dell'epitelio timico con distruzione del *network*; le cellule epiteliali perdono i loro caratteristici prolungamenti e si aggregano in nidi rotondeggianti positivi per la cheratina, ma che danno reazioni più attenuate per i marcatori di superficie. Gli antigeni HLA di classe I sono generalmente bene espressi, ma quelli di classe II risultano ridotti e irregolarmente distribuiti. Vi è fibrosi sostitutiva in vaste aree parenchimali, calcificazione e scomparsa dei corpi di Hassall, ialinosi dei vasi e infiltrazione plasmocitaria.

Iperplasia

Condizioni di «persistenza» e di «iperplasia» del t. sono caratteristiche della miastenia grave, malattia autoimmune determinata essenzialmente da un'aggressione anticorpale diretta contro il recettore acetilcolinico (AchR) muscolare (v. MIASTENIA).

La prima condizione sottolinea la frequente possibilità di ritrovare un t. «giovane» in pazienti miastenici, anche in età avanzata, nel quale non si verificano le modificazioni strutturali tipiche dell'involuzione fisiologica legata all'età. La seconda condizione segnala, invece, l'associazione, altrettanto frequente, di lesioni istopatologiche caratterizzate essenzialmente dalla presenza di linfociti B sparsi nel parenchima del t. (Pizzighella e coll., 1983), in netta prevalenza nella midollare, ove si organizzano in forma di follicoli spesso dotati di ampio centro chiaro (cosiddetta «iperplasia follicolare»).

In effetti, i due termini sono impropri, in quanto non si tratta né di semplice persistenza di strutture normali, né di semplice iperplasia di componenti normalmente presenti nel t. ma di un profondo rimaneggiamen-

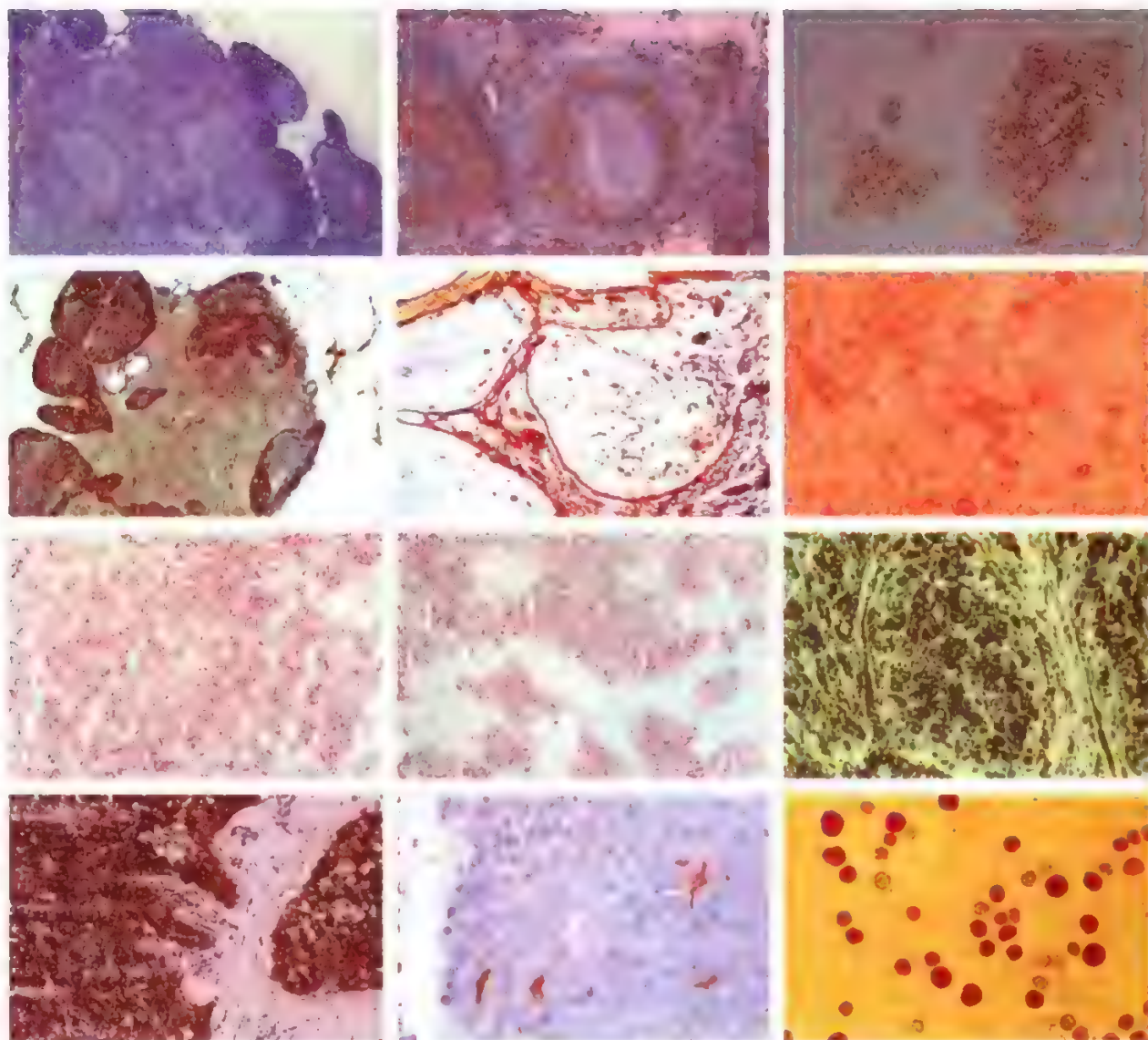



Fig. 9. Patologia iperplastica e neoplastica del t. umano. 1: iperplasia timica in miastenia grave (ematossilina-eosina); 2, *idem* associata a colorazione della componente epiteliale, scompaginata dai follicoli; 3: cellule dendritiche (extratimiche) nella compagine del follicolo; 4: *idem*, scompaginamento della trama epiteliale positiva alla cheratina (*Che*); 5: *idem*, intrusione di componenti settali nella midollare timica delineata da componenti laminari contenenti fibronectina; 6: *idem*, presenza di cellule epiteliali isolate secernenti ormone timico (timosina); 7: timoma corticale; 8: timoma misto (corticomidollare); 9: timoma midollare, evidenziato da marcatori timocitari specifici delle rispettive aree; 10: trama epiteliale in timoma corticale evidenziata dall'anticorpo monoclonale *MR3*; 11: isolate cellule dendritiche timiche in timoma; 12: timociti in attiva proliferazione in timoma corticale. (*Segue alla pag. a fronte*).

to patologico (Chilosi e coll., 1986) dell'architettura dell'organo (fig. 9).

Una più attenta analisi di tali lesioni, effettuata di recente mediante i marcatori linfocitari ed epiteliali, ha messo in luce l'esistenza di più fini e complesse alterazioni (Bofill e coll., 1985; Levinson e coll., 1985) caratterizzate da:

a) presenza di linfociti B in vario stadio di attivazione, anche organizzati in follicoli con centro germinativo;

b) aumento relativo della quota di linfociti T maturi, rispetto alla quota corticale, localizzabile soprattutto a livello degli spazi perivascolari;

c) aumento delle cellule epiteliali midollari, che conservano la capacità di sintetizzare ormoni (timosina); relativa diminuzione dei linfociti midollari al di fuori degli spazi perivascolari;

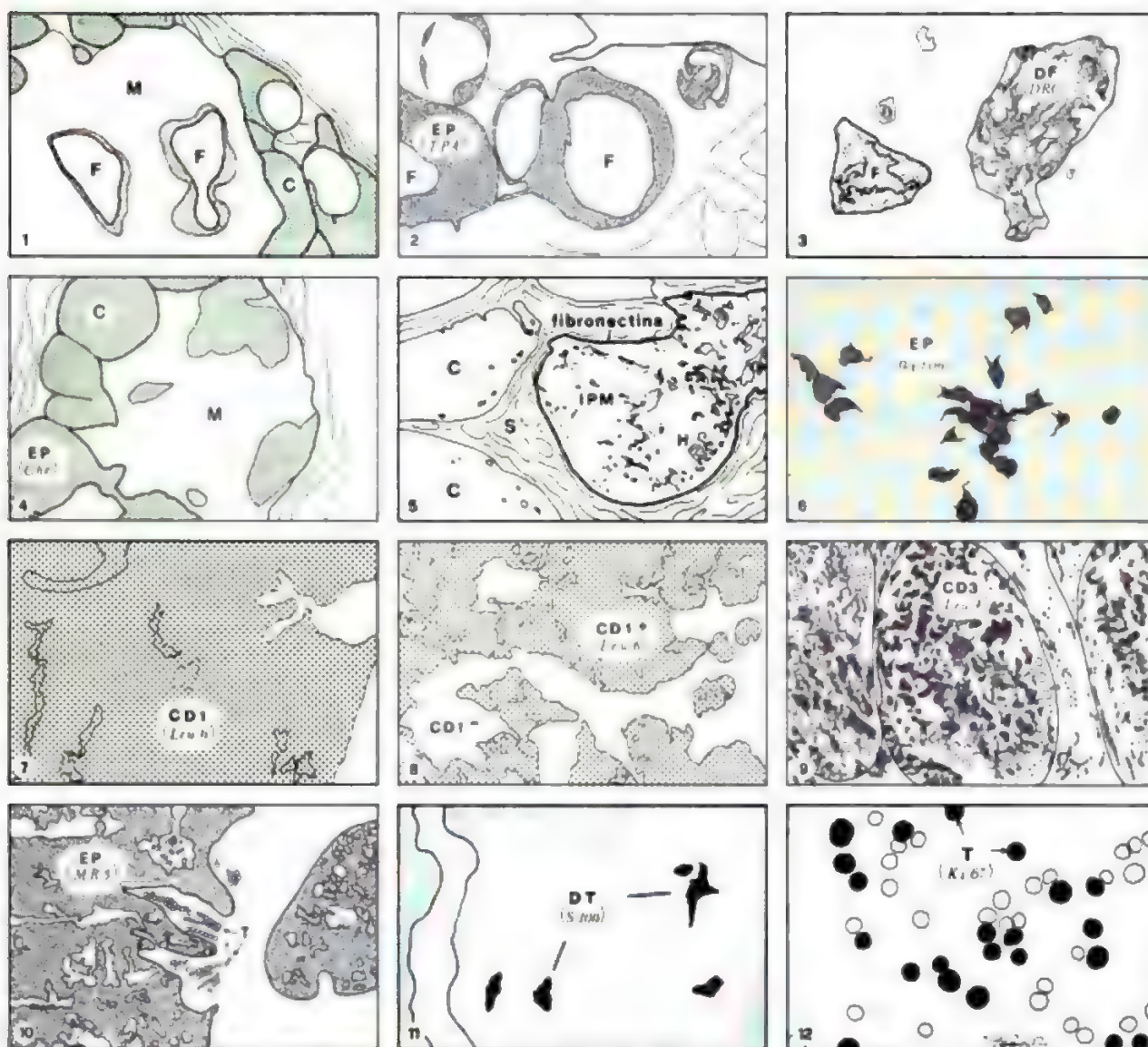
d) compressione e frammentazione delle aree corticali determinate dall'iperplasia follicolare midollare;

e) diminuzione della quota epiteliale corticale e delle connessioni linfoepiteliali tipiche della giunzione corticomidollare;

f) aumento di corpi di Hassall di piccole dimensioni, disposti principalmente a corona attorno alle formazioni follicolari midollari;

g) rottura della membrana basale perisettale con aspetti di «intrusione» di follicoli nella midollare; scompaginamento dell'architettura fibroconnettivale lobulare.

I follicoli intratimici sono simili a quelli degli organi linfoidi secondari. Essi contengono cellule dendritiche follicolari sulle quali sono presenti il recettore per il fattore del complemento C3d (CD21) e l'antigene DRC

Digitized by Google

F: follicolo linfatico; DF: cellule dendritiche follicolari; IPM: iperplasia della midollare che intrude tra aree corticali; DT: cellule dendritiche timiche; *Leu 4*, *Leu 6* e *S 100*: specificità antigeniche identificate mediante anticorpi monoclonali rispettivamente su timociti e cellule dendritiche timiche. Per le rimanenti sigle cfr. fig. 6.

(ambedue assenti sulle cellule dendritiche del t.); inoltre sono ricchi di linfociti B e plasmacellule che producono anticorpi policlonali, anche diretti contro strutture dell'AchR. Strutture analoghe al recettore muscolare sono anche presenti all'interno del t. su varie componenti cellulari (cellule mioidi, cellule epiteliali, timociti).

Ciononostante, il t. miastenico sembra assolvere il compito differenziativo, anche con eccesso della quota di linfociti maturi e aumentata presenza di ormoni (Palestro e coll., 1983; Dalakas e coll., 1981).

Circa la localizzazione dei follicoli linfatici occorre precisare che studi immunoistochimici e ultrastrutturali hanno identificato la loro iniziale origine e propagazione dai setti agli spazi perivascolari, con rottura delle membrane basali e invasione successiva della midollare a livello della giunzione corticomidollare, ove l'alterazione della componente epiteliale porta alla creazione di «spazi aperti» tra periferia del follicolo, spazi vascolari e linfociti timici.

Occorre precisare che molto raramente tipici follicoli linfatici possono essere identificati nel t. anche al di fuori della barriera costituita dalla membrana basale settale. Infine, anche se lesioni iperplastiche timiche sono tipicamente identificate nella miastenia grave, esse sono state identificate anche in altre condizioni patologiche a matrice autoimmune (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, periarterite nodosa) ed endocrina (morbo di Addison, tireotossicosi, diabete, etc.), ma anche in alcune infezioni croniche disseminate (toxoplasmosi). Solo in alcuni di questi casi è stata riportata associazione con sintomatologia miastenica.

Neoplasie

Il t. è raramente sede di neoplasia primitiva e, ancor più raramente, di neoplasia secondaria. Quest'ultima evenienza è in pratica limitata a neoplasie mediastiniche che sconfinano nell'organo.

Digitized by Google

Linfomi

I *linfomi primitivi* (Hodgkin e non) sono infrequenti e non mostrano caratteristiche differenziali rispetto ai linfomi di analogo citotipo a insorgenza extratimica. La componente epiteliale, invece, dà origine al tipico *timoma*, che, nella maggioranza dei casi, ha comportamento scarsamente aggressivo locale.

Timomi

I timomi meritano maggiore attenzione, dal momento che essi costituiscono il gruppo prevalente di neoplasie timiche e hanno caratteri esclusivi, sia istopatologici che clinici. Di recente, la loro caratterizzazione si è avvalsa dell'analisi fenotipica mediante anticorpi monoclonali (Muller-Hermelink e coll., 1986; Chilosi e coll., 1986).

Si ritiene che la vera componente neoplastica del tumore sia rappresentata dall'epitelio timico, mentre la quota linfocitaria, presente, ma quantitativamente variabile, sembra «ospitata» dal microambiente che l'epitelio comunque riesce a riprodurre e si giova di spinte differenziative apparentemente normali. Tuttavia, una più attenta analisi delle capacità proliferative dei timociti, effettuata con anticorpi monoclonali ciclospecifici (Ki 67), mostra un netto incremento rispetto a quelle presenti in t. normali di pari età (Chilosi e coll., 1987).

La componente epiteliale neoplastica si presenta con morfologia variabile (rotondeggiante, fusiforme, a citoplasma pallido, etc.), anche in vari distretti dello stesso tumore; essa può assumere disposizione pseudoghiandolare od organoide e ha dato origine a classificazioni istopatologiche e a tentativi di correlazione con sintomatologie cliniche associate alla neoplasia. Così il timoma a componente epiteliale rotondeggiante e a ricca componente linfoide è spesso associato a miastenia grave, mentre l'istotipo fusiforme (similfibroblastico) è associato prevalentemente ad aplasia midollare eritrocitaria e a ipogammaglobulinemia.

Mentre l'incidenza di timoma in corso di miastenia grave è attorno al 15-30%, la frequenza di sintomatologia miastenica in presenza di timoma è superiore al 75%.

Più di recente, grazie all'apporto dei nuovi marcatori cellulari (fig. 9) è stato possibile caratterizzare con maggiore precisione i fenotipi cellulari che entrano nella composizione dei timomi.

L'eterogeneità embriogenetica e, verosimilmente, funzionale dell'epitelio timico si riflette negli istotipi del timoma. Nella maggioranza dei casi (60-70%), il fenotipo epiteliale e timocitario risulta omogeneamente di tipo corticale; gli epiteli hanno citoplasma ampio, stellato, con grandi nuclei chiari e rotondeggianti, molto raramente in mitosi, commisti in varia misura con timociti a fenotipo CD1, più frequentemente a fisionomia linfoblastica e in mitosi. Questi tumori sono spesso nodulari, generalmente incapsulati, ma non è infrequente cogliere aree di infiltrazione capsulare e di sconfinamento. In questo contesto si rinvengono talora macrofagi attivati, con aree a «cielo stellato» e NC (*nurse cells*) contenenti un discreto numero di linfociti. Più frequentemente si colgono circoscritte aree di tessuto midollare, verosimilmente appartenenti a parenchima residuo. In tali aree, epiteli e linfociti sono di tipo francamente midollare; riconoscibili i corpi di Hassall.

Circa il 30% dei timomi hanno fenotipo misto; essi sono costituiti da aree corticali commiste ad aree midollari in un fitto e disordinato intreccio; i fenotipi prevalenti, sia epiteliali che timocitari, sono tuttavia associati in maniera da ricalcare la normale disposizione corticomidollare; più raramente, in alcuni timomi, si colgono aspetti di «slittamento» fenotipico della componente epiteliale verso il tipo midollare (ad es., con eccessiva cheratinizzazione, irregolare presenza di antigeni HLA di classe II, sintesi di ormoni, etc.) nelle aree occupate da timociti corticali; in altre osservazioni, alcuni marcatori epiteliali (ad es.: anti-p19) non risultano espressi sui timomi a maggiore aggressività (Savino e coll., 1984).

Ben visibili, nei timomi misti, gli spazi perivascolari, spesso colmi di linfociti maturi e, più raramente, i corpi di Hassall. Tra le forme miste si riconoscono neoplasie o, nel loro contesto, aree neoplastiche a prevalenza epiteliale o a prevalenza timocitaria, più di quanto non si verifichi nei timomi corticali.

Spesso vaste aree tumorali sono di tipo esclusivamente corticale, cosicché la natura «mista» della neoplasia emerge solo dall'esame di numerose e varie sezioni istologiche.

All'alternanza settoriale, tipica dei timomi a fenotipo misto, si adatta abbastanza bene la corrispondenza dei fenotipi e delle morfologie cellulari.

Una netta minoranza dei timomi (attorno all'1%) ha fenotipo esclusivamente midollare, con epiteli tendenzialmente fusiformi, timociti piccoli e maturi, e talora con cellule dendritiche riconoscibili. Nelle aree più francamente fusiformi, la presenza linfocitaria è più scarsa, e diviene maggiore ove l'epitelio ricorda la normale architettura dell'organo. Per contro, questi tumori appaiono mal definiti nei contorni e la componente epiteliale fusiforme ha maggiore tendenza a sconfinare nei tessuti circostanti. Scarsissimi o assenti gli spazi perivascolari e i corpi di Hassall.

Dal punto di vista clinico i timomi, per definizione, sono a ridotta malignità, dal momento che i carcinomi e i tumori altamente indifferenziati non vengono inclusi in tale terminologia. Al loro interno, tuttavia, il comportamento clinico è variabile; in alcune casistiche, circa il 50% dei timomi corticali aveva caratteri di malignità locale (sconfinamento capsulare, invasione dei tessuti circostanti, metastasi intratoraciche); meno del 5% caratteri di maggiore aggressività (recidiva, metastasi linfonodale sopraclavicolare, etc.). Più vaghe sono le correlazioni tra istotipo e malignità clinica del timoma; le forme corticali e le forme miste a prevalenza corticale sono considerate a maggiore aggressività, ma in esse particolari morfologie o caratteri di maggiore «normalità» strutturale non sembrano influenzare significativamente la prognosi.

I timomi misti sono considerati ancor meno aggressivi; tuttavia, quelli a predominanza corticale dimostrano maggiore aggressività rispetto a quelli con predominanza midollare.

L'associazione con miastenia grave prevale nettamente fra i timomi corticali e fra le forme miste a prevalenza corticale. I timomi a insorgenza giovanile assumono maggiore aggressività, ma non tendono a sviluppare segni di miastenia.

È noto da tempo che il timoma si associa ad altre neoplasie non timiche, con frequenza di circa 3 volte superiore alla norma. Tra esse vi sono: linfoma di Hodgkin, linfoma B, mieloma multiplo, linfoma centroblastico/centrocitico, leucemia linfatica cronica a fenotipo T, etc. Tali neoplasie insorgono anche dopo anni dalla diagnosi di timoma e vanno tenute distinte dal coinvolgimento secondario del t. in corso di linfoma mediastinico (soprattutto linfoblastico T e di Hodgkin). Nonostante non sia chiarita la ragione di tale associazione, si presume che la neoplasia timica primitiva alteri il controllo di quest'organo sulla selezione e sulla differenziazione dei cloni linfocitari, con conseguente maggiore possibilità di sganciamento proliferativo.

Carcinomi

Il *carcinoma* e i tumori a istotipo germinale (seminoma, disgerminoma) hanno più spiccata malignità e possono metastatizzare anche a distanza.

I *carcinoidi* e i *carcinomi a piccole cellule* (*oat cells*) costituiscono un particolare gruppo di neoplasie che si ritiene derivino da cellule neuroendocrine (cresta neurale) capaci di sintetizzare precursori aminici (DOPA) di ormoni (cellule APUD: *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*); tali tumori possono comparire in diversi distretti organici derivati dai primitivi tessuti della cresta neurale, incluso il t., e si identificano generalmente per la loro capacità di sintetizzare ACTH e/o serotonina e altri ormoni polipeptidici (gonadotropine, calcitonina, etc.). Tuttavia, le neoplasie intratimiche di questo tipo, rispetto a quelle extratimiche di analogo istotipo, sono meno aggressive. La presenza di desmosomi è più frequente negli apudomi timici; tale evenienza lascia supporre una derivazione di tali cellule endodermica e non mesodermica neurale.

Più raramente i carcinomi del t. hanno fisionomia squamosa (probabile la loro derivazione dalla quota epiteliale ectodermica), o struttura linfoepiteliale molto simile al carcinoma nasofaringeo: scarsamente studiate per la loro rarità e mancanti ancora di analisi più approfondite con i moderni marcatori cellulari.

Lipotimomi

I lipotimomi sono rare neoformazioni benigne, costituite da adipociti commisti a linfociti, che compaiono generalmente in giovane età (10-15 anni).

Cenni sulle indicazioni alla timectomia

La maggiore e più tradizionale indicazione alla timectomia è costituita dalla presenza di una neoplasia timica, anche benigna. Tale indicazione è tuttora valida, non solo per evitare pericolose sindromi da compressione (radici dei grossi vasi, cuore, nervo vago, etc.), ma anche per la frequente regressione postoperatoria di sintomatologie di varia natura e gravità (miastenia grave, aplasia midollare, ipogammaglobulinemie, etc.).

Più di recente, tale indicazione è stata accolta anche in assenza di timoma, in corso di miastenia grave generalizzata (discussa ancora l'indicazione per forme localizzate o in età precoce), anche se la regressione della sintomatologia, riscontrabile in circa il 10-35% dei soggetti non portatori di timoma, spesso non è permanente. Tuttavia, un netto miglioramento della sintomatologia, una diminuzione significativa dei titoli anticorpali anti-AchR e una maggiore sensibilità alla terapia specifica (anticolinesterasici, corticosteroidi) sono riscontrati in circa il 70% dei casi. È da sottolineare che la presenza del timoma peggiora la prognosi della miastenia grave; analogamente, l'insorgenza di sintomatologia miastenica peggiora la prognosi di timoma.

L'asportazione precoce del t., in assenza di timoma, pone più complesse considerazioni, dal momento che la sua funzione centrale di massimo organo differenziatore dei linfociti T è certamente indispensabile anche se la lunga vita di questi linfociti non rende evidenti tali effetti per molto tempo.

Non è stata riscontrata alcuna variazione del rischio di neoplasia dopo timectomia.

Trapianto di timo

Il trapianto di t. umano ha trovato applicazione in alcuni deficit immunologici primitivi gravi (SCID) e nella sindrome di DiGeorge, con risultati variabili, ma interessanti. Nei difetti più gravi (SCID) l'indicazione elettiva rimane il trapianto di midollo emopoietico istocompatibile. In tali casi si è ottenuto circa il 60% di attecchimento con ricostituzione di funzioni linfocitarie T e B. Una parziale istocompatibilità (solo per HLA-D) riduce al 30% la possibilità di attecchimento, mentre il midollo incompatibile non solo non è in grado di ricostituire il sistema immunitario dell'ospite, ma provoca, in un elevato numero di casi, reazioni mortali da *Graft-vs-Host*. Pertanto, in caso di SCID, ove non sia disponibile un donatore istocompatibile, si ricorre al trapianto di t. fetale, associato a fegato fetale. Tale combinazione offre circa il 40% di successo, ma spesso produce segni di ricostituzione solo di funzioni T. Normalmente viene utilizzato t. fetale del II trimestre di vita, che tuttavia è capace di sviluppare anche reazioni da *Graft-vs-Host*. La ricostituzione cellulare può essere complessa, con l'instaurarsi anche di un chimerismo per lo più costituito da linfociti T del fenotipo «donatore» e linfociti B e monociti del fenotipo «ricevente». Nonostante la istoincompatibilità tra tali linee cellulari, alcune funzioni immunitarie sembrano superare il dogma della «restrizione genetica» in HLA per la cooperazione nello sviluppo della risposta immunitaria.

Nella sindrome di DiGeorge il trapianto di t. fetale ha dato risultati soddisfacenti, anche se i meccanismi di ricostituzione non sono del tutto chiariti.

L'A. ringrazia la Sig.ra L. Pascoli per l'elaborazione grafica e i Proff. M. Chilosi e G. Palestro per la collaborazione e la iconografia.

Bibliografia

Bofill M., Janossy G. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1985, **119**, 462.
Bullock K., Pomerantz W., *J. Comp. Neurol.*, 1984, **228**, 57.
Ceredis R., Lowenthal J. W. *et al.*, *Nature*, 1985, **314**, 98.
Chilosi M., Iannucci A. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1987, in corso di stampa.
Chilosi M., Iannucci A. *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 1986, **11**, 191.
Cooper E. L., *Comparative Immunology*, 1976, Prentice Hall, Englewood Cliffs.
Dalakas M. C., Ensel W. K. *et al.*, *J. Neurol. Sci.*, 1981, **50**, 239.
Dourov N., in Muller-Hermelink H. K. ed., *The Human Thymus. Histophysiology and Pathology*, 1986, Springer, Berlin.
Du Pasquier L., in Melchers F., Rajewsky K. eds., *Mosbacher Colloquium*, 1976, Springer, Berlin.
Felten D. L., Felten S. Y. *et al.*, *J. Immunol.*, 1985, **135**, Suppl., 755.
Gaudecker B., in Muller-Hermelink H. K. ed., *The Human Thymus. Histophysiology and Pathology*, 1986, Springer, Berlin.
Gerdes J., Lemke H. *et al.*, *J. Immunol.*, 1984, **133**, 1710.
Grody W. W., Flisiel S., Naeim F., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1985, **84**, 85.
Heynes B. F., Shimizu K., Eisenbarth G. S., *J. Clin. Invest.*, 1983a, **71**, 9.
Heynes B. F., Warren R. W. *et al.*, *J. Immunol.*, 1983b, **130**, 1182.
Hirokawa K., McClure J. E., Goldstein A. L., *Thymus*, 1982, **4**, 19.
Houssaint E., Torano A., Ivanyi J., *J. Immunol.*, 1986, **136**, 3155.
Janossy G., Bofill M. *et al.*, in Muller-Hermelink H. K. ed., *The Human Thymus. Histophysiology and Pathology*, 1986, Springer, Berlin.
Joshi V. V., Oleske J. M., *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1985, **109**, 142.
Kyewski B. A., in *Hematol. and Blood Transfusion*, vol. 29, 1985, Springer, Berlin.
Kyewski B. A., *Immunol. Today*, 1986, **7**, 374.
Lanier L. L., Allison J. P., Phillips J. H., *J. Immunol.*, 1986, **137**, 2501.
Levinson A. I., Lisak R. P. *et al.*, *Semin. Immunopathol.*, 1985, **8**, 209.
Lo D., Sprent J., *J. Immunol.*, 1986a, **137**, 1772.
Lo D., Sprent J., *Nature*, 1986b, **319**, 672.
Lobach D. F., Scearce R. M., Heynes B. F., *J. Immunol.*, 1985, **134**, 250.
Meuer S. C., Acuto O. *et al.*, *Nature*, 1983, **303**, 808.
Muller-Hermelink H. K., *The Human Thymus. Histophysiology and Pathology*, 1986, Springer, Berlin.
Nezelof C., in Muller-Hermelink H. K. ed., *The Human Thymus. Histophysiology and Pathology*, 1986, Springer, Berlin.
Palestro G., Tridente G. *et al.*, *Wirchow Arch. (Cell Pathol.)*, 1983, **44**, 173.
Pizzighella S., Riviera A. P., Tridente G., *J. Neuroimmunol.*, 1983, **4**, 117.
Raulet D. H., *Nature*, 1985, **314**, 101.
Ready A. T., Jenkinson E. J. *et al.*, *Nature*, 1984, **310**, 232.

Digitiz

Reem G. H., Davis K. L., Cardins S., *Clin. Exp. Immunol.*, 1986, **66**, 358.
Savino W., Berrih S., Darnenne M., *Lab. Invest.*, 1984, **51**, 292.
Shier K. I., *Cancer*, 1981, **48**, 1183.
Snodgrass H. R., Dembic Z. *et al.*, *Nature*, 1985, **315**, 232.
Steinman G. G., in Muller-Hermelink H. K. ed., *The Human Thymus. Histophysiology and Pathology*, 1986, Springer, Berlin.
Tridente G., *Semin. Haematol.*, 1985, **22**, 56.
Tridente G., in Gerosa M. A., Rosenblum M., Tridente G. eds., *Brain Tumors. Biopathology and Therapy*, 1986, Pergamon, New York.
Wekerle H., Ketelsen U. P., Ernst M., *J. Exp. Med.*, 1980, **151**, 925.
Zatz M. M., Goldstein A. L., *Gerontology*, 1985, **31**, 263.

GIUSEPPE TRIDENTE

SEMEIOTICA PER IMMAGINI

SOMMARIO

Semeiotica per immagini del timo normale

Il t. è un organo bilobato, di forma piramidale, situato nel mediastino anteriore, che presenta una considerevole variabilità sia morfologica che strutturale.

Tale variabilità è correlata alle modificazioni cui il t. va incontro nella vita postnatale: alla nascita è ben sviluppato e tende successivamente ad accrescersi raggiungendo il massimo sviluppo durante la pubertà. Subito dopo la pubertà ha inizio un processo fisiologico di involuzione che porterà a una progressiva riduzione in volume associata alla pressoché completa sostituzione del parenchima con tessuto adiposo.

Esame radiologico convenzionale

All'esame radiografico convenzionale, il t. è di solito visibile dalla nascita fino a circa 2 anni, talvolta anche oltre. È anche possibile, sempre rimanendo nell'ambito della normalità, che non vi sia, durante questo periodo, alcuna evidenza della *silhouette* timica.

In un soggetto adulto, invece, essendo le dimensioni dell'organo estremamente ridotte, la tecnica radiologica convenzionale non rende possibile distinguerlo dalle restanti strutture mediastiniche, per la mancanza di sufficiente contrasto.

In proiezione sagittale il t., se visibile, appare come una struttura a bassa densità che si sovrappone e deborda rispetto ai margini del profilo cardiomediastinico.

Sono caratteristici alcuni quadri semeiologici: l'aspetto «a vela latina», opacità di forma triangolare che si staglia contro il campo polmonare, solitamente a destra; l'aspetto «a onda», opacità morfologicamente simile alla precedente, presente più frequentemente a sinistra, con il lato più esterno fortemente indentato a causa delle impronte che le coste lasciano sulla soffice superficie dell'organo.

In proiezione laterale il t. occupa lo spazio retrosternale ventralmente alle strutture cardiovascolari; in tale proiezione è spesso visibile la sua estremità inferiore a decorso quasi orizzontale.

Quanto descritto è di solito ancor più evidente mediante l'esame stratigrafico, anche se oggigiorno tale indagine è stata in gran parte sostituita dalla tomografia computerizzata.

Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata (TC) consente un'ottima visualizzazione dell'organo e per tale ragione viene attualmente largamente utilizzata. Essa ha completamente sostituito il *pneumomediastino*, cui si ricorreva in passato per produrre artificialmente condizioni di contrasto ottimali, e ha notevolmente ridotto il ricorso all'*arteriografia* che tanto impiego ha avuto in era pre-TC.

Con la TC il t. è correttamente identificabile come organo fino a circa 30 anni di età (fig. 10, *a sinistra*). Nei soggetti tra 30 e 49 anni è riconoscibile solo nel 73% dei casi, mentre questa incidenza scende a valori del 17% per età superiori ai 50 anni, dove, nella maggior parte dei casi, sono riconoscibili solo piccole isole di parenchima normale (fig. 10, *a destra*). La sua morfologia, osservata su piani di scansione assiali, varia nell'aspetto: può assumere forma triangolare, semilunare o ellittica; talvolta è possibile osservare i due lobi come strutture distinte, ma, nella maggior parte dei casi, tale separazione non è apprezzabile e l'aspetto complessivo dell'organo appare del tutto simile a una punta di freccia.

Esso si localizza nel mediastino anteriore, tra il livello della vena anonima sinistra superiormente e l'origine dei grandi vasi (cava superiore, aorta e polmonare) inferiormente.

Le sue dimensioni appaiono massime tra i 12 e i 19 anni. In tale periodo e fino a 30 anni, il lobo sinistro, con rare eccezioni, appare più grande del destro.

Tali dimensioni, valutate sempre secondo sezioni assiali, si aggirano, per il lobo sinistro, intorno ai 4 cm di lunghezza per 1,5 cm di larghezza, e per quello destro intorno ai 2,5 cm di lunghezza per 1,4 cm di larghezza.

Nei soggetti di età superiore ai 30 anni, la grandezza dei 2 lobi risulta pressoché uguale e, cosa ben più importante, non si osservano più significativi cambiamenti nelle loro dimensioni che si discostano di poco da valori medi di 1,7 cm di lunghezza per 0,6 cm di larghezza.

Ecotomografia

L'ecotomografia, a differenza di altre regioni corporee, nello studio del t. incontra notevoli difficoltà, legate alla presenza del piastrone osseo sternale che impedisce la propagazione in profondità delle onde ultrasonore.

Risonanza magnetica nucleare

La tomografia a risonanza magnetica nucleare (RMN), solo da poco affacciatasi sulla scena della diagnostica per immagini, si è già rivelata estremamente promettente nello studio degli organi mediastinici.

Le potenzialità che questa recente tecnica di formazione di immagini offre sono considerevoli, ma solo la sperimentazione clinica potrà essere in grado di precisare le indicazioni e le possibilità della RMN nella valutazione di quest'organo.

Scintigrafia

Indagini scintigrafiche del t. sono state effettuate, in via sperimentale, mediante l'uso di traccianti con spiccato tropismo tumorale, quali la seleniometionina (selenio-75) e il citrato di gallio (gallio-67), ma entrambe queste sostanze possono essere captate da tessuti neoplastici non linfoidi; inoltre la loro specificità non è assoluta in quanto, frequentemente, si osserva un'attività non trascurabile anche a carico di processi di tipo flogistico. Pertanto la medicina nucleare non può, allo stato attuale, essere di grande aiuto nello studio del t.

Digitized by Google

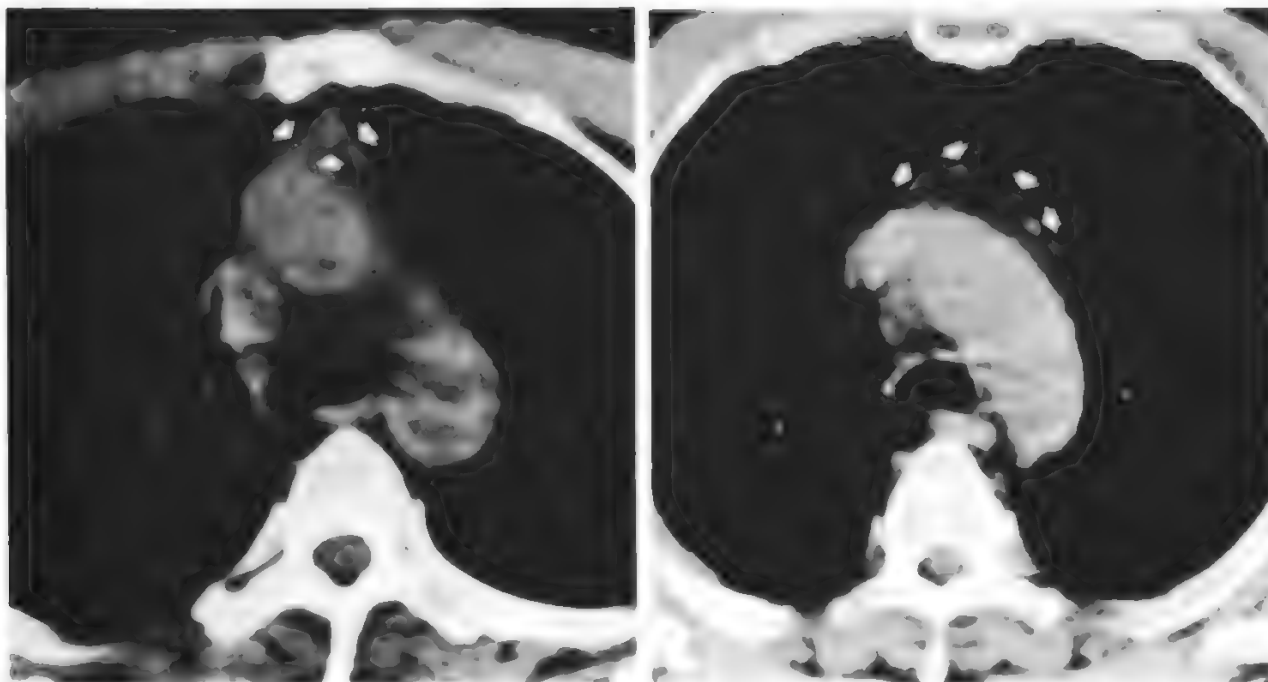



Fig. 10. TC: aspetti differenti del t. normale. *A sinistra*: soggetto giovane (22 anni) con caratteristico aspetto dell'organo a punta di freccia. *A destra*: tipica involuzione adiposa in un paziente di 53 anni con qualche residuo di tessuto timico.

Semeiotica per immagini della patologia del timo

Per le ragioni esposte in precedenza, ben si comprende come, nel radiogramma del torace, una qualunque alterazione timica possa essere relativamente ben apprezzata, se raggiunge dimensioni consistenti, oppure non essere visualizzata affatto. Inoltre la presenza di una opacità mediastinica in sede anterosuperiore può assumere caratteri non specifici e venire confusa con una cardiomegalia o con una dilatazione a carico dell'aorta o dell'arteria polmonare.

Diversa, invece, è la condizione in cui, in base a un fondato sospetto clinico, viene evidenziata, con l'esame convenzionale, la presenza di una massa mediastinica anteriore. In tali casi, infatti, diventa superfluo ogni ulteriore accertamento di tipo radiologico. Perciò l'*iter diagnostico* da seguire nello studio del t. prevede in prima istanza l'esecuzione di radiogrammi del torace, secondo le due proiezioni ortogonali, completato poi da un esame TC, eseguito, eventualmente, anche dopo somministrazione di mezzo di contrasto organoiodato per e. v.

Procedure diagnostiche di tipo invasivo, quali il pneumomediastino anteriore e l'angiografia timica, non trovano più alcuna indicazione e dovrebbero essere ormai abbandonate. L'ecotomografia, per le già citate limitazioni tecniche, ha un campo di utilizzazione molto scarso; quando non è possibile disporre dell'ausilio diagnostico di un esame TC, gli ultrasuoni possono, in alcuni casi, aiutare a definire l'origine timica di una grossa opacità mediastinica.

Iperplasia

L'*iperplasia timica vera* è un processo che interessa, dal punto di vista istologico, tanto la corticale che la midollare, e determina in genere un aumento delle dimensioni dell'organo che supera i limiti considerati come normali (figg. 11 e 12).

L'*iperplasia follicolare* è, invece, un processo microscopico legato alla presenza di numerosi follicoli linfoidi, con centri germinativi, nell'ambito della midollare. Questo tipo di alterazione, che si può associare con la miastenia grave e con tutta una serie di altre affezioni di carattere autoimmunitario (per la trattazione delle quali rinviamo alle coll. 2222-2226), può non portare a un diffuso e consistente ingrossamento del t.

L'aspetto dell'iperplasia follicolare all'esame TC può essere perciò quello di un t. del tutto normale, oppure globalmente ingrandito (fig. 13) o, più raramente, si può presentare sotto forma di un nodulo unico, simulando in tal modo un timoma.

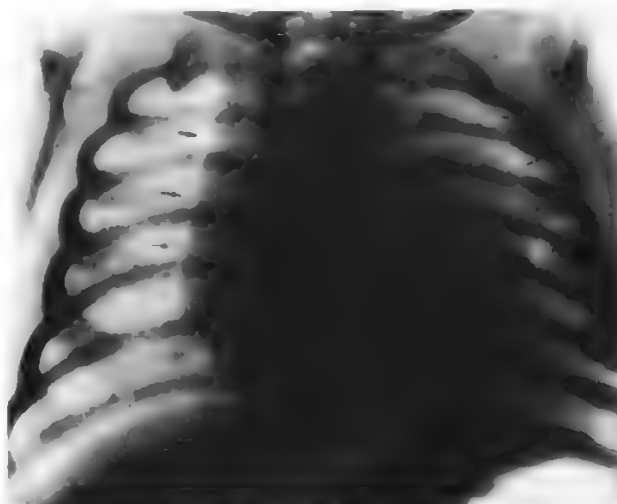



Fig. 11. Iperplasia del t. in lattante.

Digitized by Google

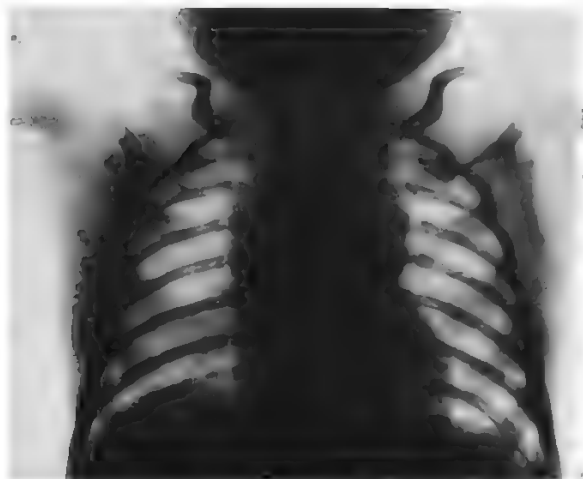



Fig. 12. Iperplasia del t. in soggetto di 2 anni.

Lesioni neoplastiche

La forma senza dubbio più frequente di neoplasia a insorgenza timica è rappresentata dal *timoma*.

L'aspetto TC del timoma varia da quello di una lesione focale di piccole dimensioni, ben distinta dal restante parenchima, alla totale sostituzione dell'organo da parte di una massa di aspetto per lo più rotondeggiante (fig. 14). Poiché il 20-35% dei timomi vengono classificati come forme maligne e il quadro istologico non consente una reale differenziazione tra forme a evoluzione benigna rispetto a quelle caratterizzate da una notevole invasività, l'esame TC assume una notevole importanza nel valutare l'eventuale estensione della neoplasia alle adiacenti strutture mediastiniche o l'interessamento delle superfici pericardica e pleurica. Inoltre la definizione della precisa estensione della patologia si rivela di fondamentale utilità nella programmazione dell'intervento chirurgico o nella pianificazione del trattamento radioterapico, dato che il timoma maligno presenta, caratteristicamente, una buona radiosensibilità.

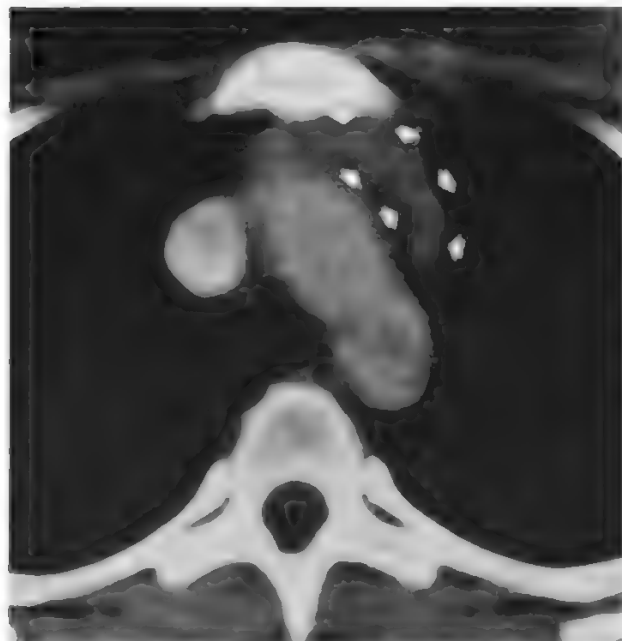



Fig. 13. Iperplasia timica in soggetto di 42 anni. La ghiandola timica appare globalmente aumentata di volume (lo spessore del lobo sinistro è di circa 1 cm).

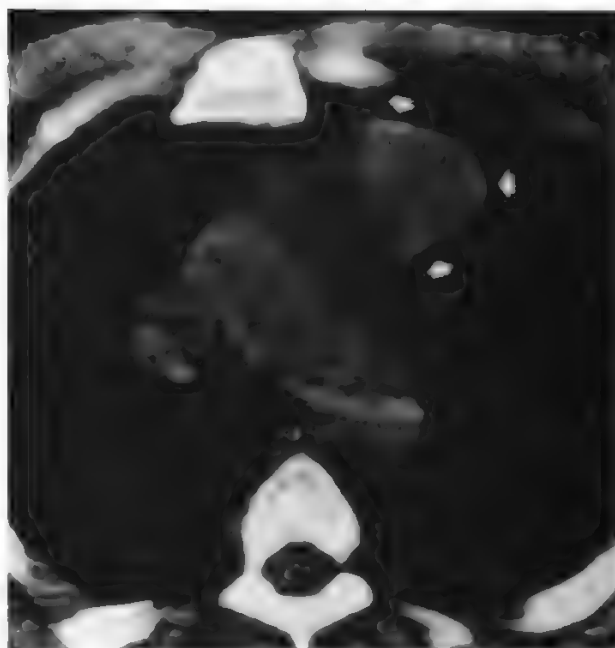



Fig. 14. Timoma. Paziente di 36 anni con sintomatologia clinica miastenica. La TC dimostra la presenza di una massa a margini regolari, di circa 3,5 cm di diametro, che origina dal lobo sinistro dell'organo.

Un'altra forma neoplastica che può originare dal tessuto timico è il *teratoma*. Esso solitamente si rende manifesto durante l'adolescenza o in periodi di poco successivi ed è caratteristicamente formato da un insieme di tessuti diversi. L'aspetto TC è, molto spesso, quasi patognomonico poiché si osserva una massa, nettamente delimitata, che nel suo interno si presenta plurisettata con valori diversi di attenuazione in rapporto alla contemporanea presenza di componenti adipose, calcifiche e di parti molli a media densità.

Una forma più rara è invece il *timolipoma*, che appare come una grossa massa che, a causa della sua plasticità, cresce avvolgendosi intorno al pericardio e determinando un'opacità radiografica, il più delle volte scambiata per cardiomegalia. L'immagine TC è quella di una struttura a margini netti con aspetto omogeneo e valori di densità simili al tessuto adiposo, interrotti da isole di tessuto più denso, corrispondenti al t. residuo.

Forme linfomatose possono frequentemente interessare il t. anche se solo raramente costituiscono l'unica localizzazione della malattia; tra esse, il linfoma di Hodgkin rappresenta la forma più comune (fig. 15). L'interessamento linfomatoso del t. dà origine a un organo globalmente aumentato di volume, soprattutto per ciò che riguarda lo spessore dei suoi lobi, di densità per lo più omogenea, associato alla presenza di adenopatie linfonodali a livello mediastinico o dell'ilo polmonare.

Lesioni non neoplastiche

In questo gruppo vanno soprattutto ricordate le *cisti timiche*. Un'opacità rotondeggiante, uniloculata o multilocu-

Digitized by Google

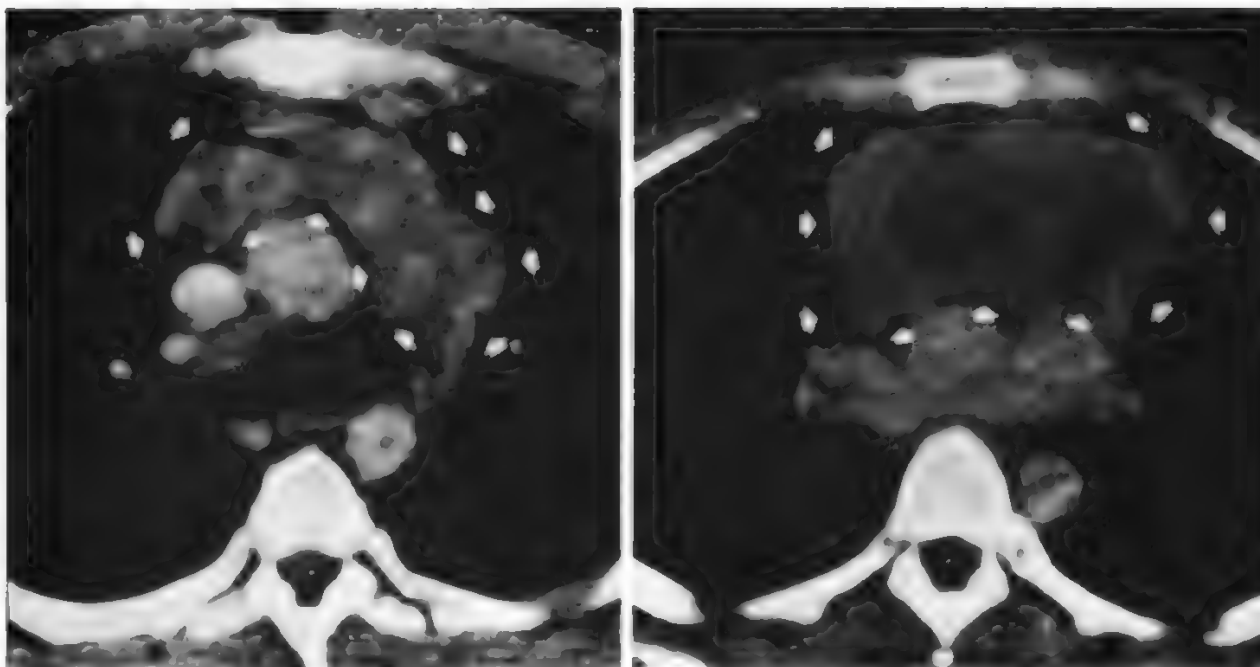



Fig. 15. Forme linfomatose a localizzazione timica. *A sinistra*: malattia di Hodgkin con presenza di adenopatia peribronchiale. *A destra*: grossa lesione linfomatosa con fenomeni di necrosi nelle sue porzioni centrali.

lata, con valori di attenuazione di tipo liquido e parete regolare e sottile, è caratteristicamente una cisti.

Va però considerato che, sia i timomi che i teratomi possono presentare delle componenti similcistiche nel loro contesto. In tali situazioni, è di solito possibile evidenziare la presenza di componenti a più alta densità e di una parete di maggiore spessore, aspetti, questi, che consentono di differenziare tali forme rispetto alle cisti vere.

Bibliografia

Baron R. L., Lee J. K. T. *et al.*, *Radiology*, 1982, **142**, 121; 127.
De Geer G., Webb W. R., Gamsu G., *Radiology*, 1986, **158**, 313.
Ebel K. D., *Radiologie*, 1980, **20**, 379.
Fraser R. G., Parè J. A. P., *Diagnosi delle malattie del torace*, 1986, Verduci, Roma.
Goel Y., Sims J., Pittman J. A., *J. Nucl. Med.*, 1971, **12**, 644.
Gothlin J., Jansson K. *et al.*, *Radiology*, 1977, **124**, 47.
Haaga J. R., Alfidi R. J., *La Tomografia Computerizzata di tutto il corpo*, 1986, Capozzi, Roma.
Patel D., Mitneck J. *et al.*, *Clin. Nucl. Med.*, 1978, **3**, 339.
Rudick M. G., Wood B. P., *Pediatr. Radiol.*, 1980, **10**, 113.
Silverman F. N., *Caffey's Pediatric X-ray Diagnosis*, 1985, Year Book, Chicago.
Swischuk L. E., *Radiology of the Newborn and Young Infant*, 1980, 2 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.

BRUNO BEOMONTE ZOBEL E CARLO MASCIOCCHI

CHIRURGIA

SOMMARIO

Indicazioni

Le indicazioni alla timectomia, ampie nel passato, tendono oggi a ridursi prevalentemente alla sfera della chirurgia oncologica.

Il potente effetto timolitico della terapia steroidea ha infatti notevolmente ridotto il numero di bambini indirizzati al chirurgo per il trattamento di importanti condizioni di iperplasia timica, con disturbi da ingombro mediastinico, e soprattutto dispnea da compressione tracheale (cosiddetta sindrome timolinfatica).

D'altra parte si va oggi ridimensionando anche il ruolo dell'ablazione chirurgica della ghiandola per il trattamento della *myasthenia gravis*. È infatti ormai chiaro che rispondono in modo soddisfacente alla timectomia quasi esclusivamente le forme di miastenia sostenute dalla presenza di un tumore timico, che complessivamente costituiscono non più dell'8% di tutte le sindromi miasteniche (v. sopra; v. anche MIASTENIA).

Nei rimanenti pazienti, e sono la maggioranza, in cui la sindrome è criptogenetica, gli effetti sintomatologici della timectomia sembrano invece essere molto scarsi a eccezione di alcune casistiche particolarmente selezionate in cui, in pazienti con sindrome miastenica insorta da poco tempo, sintomatologia prevalentemente oculare e assenza di anticorpi per i recettori colinergici, si segnalano successi intorno al 90% con il trattamento chirurgico. In definitiva il problema dell'indicazione chirurgica, nei confronti e in alternativa ad altre terapie (steroidea, immunosoppressiva e radiante), non si pone in presenza di timomi con o senza sindrome miastenica, naturalmente entro i limiti, per le forme maligne, dei comuni criteri di operabilità. Per tutti gli altri casi di miastenia insorti in pazienti con t. normale o iperplastico, i risultati del trattamento chirurgico sono soddisfacenti per le forme di recente insorgenza e per quelle sintomatiche (cosiddette forme «focali»).

Accanto alle timectomie vere e proprie, occorre considerare, per una sostanziale analogia della problematica anatomochirurgica, l'exeresi del cosiddetto omento tireotimico, prolungamento della fascia cervicale media distalmente alla tiroide, comprendente, nell'adulto, il resi-

Digitized by Google

duo timico e linfonodi bersaglio di ripetizione neoplastica nei tumori della tiroide. Questo atto di demolizione chirurgica rientra nel protocollo di linfectomia funzionale del collo per tumori della tiroide, per lo più di necessità negli istotipi differenziati, di principio, invece, nell'istotipo midollare.

Tecnica chirurgica

Cenni di anatomia chirurgica

Al collo, la fascia cervicale media, tesa tra i due muscoli omoioidei, fornisce medialmente una laminetta di tessuto cellulare lasso che va a costituire la guaina peritiroidea. Dal margine inferiore della ghiandola questa struttura si sdoppia in una lamina superficiale, che si inserisce posteriormente al manubrio sternale, e un prolungamento distale, profondo alla precedente, che scende nel torace al davanti della trachea (con il nome di *fascia pretracheale*) estendendosi bilateralmente fino ai due nervi ricorrenti. Passata al davanti del tronco venoso anonimo di sinistra, essa si spinge in basso fino a confondersi con l'avventizia pericardiale. In uno sdoppiamento di questa lamina sono presenti il t. nel bambino, e il corpo adiposo retrosternale nell'adulto (fig. 16).

L'irrorazione del t. (fig. 17) è assicurata cranialmente da rami delle arterie tiroidee inferiori, caudalmente da rami dell'arteria mammaria interna. Un'arteria timica propriamente detta, o arteria timica centrale, è presente nel 57% delle dissezioni come ramo primario dell'arteria anonima. Il drenaggio venoso dell'organo è assicurato, oltre che da vene satelliti dei suddetti rami arteriosi, anche dalle cosiddette vene di Keines (vene timiche propriamente dette [v. sotto, fig. 18]) tributarie direttamente della vena brachiocefalica sinistra.

Fig. 16. Anatomia della regione cervicale anteriore e del mediastino anterosuperiore: loggia timica in sezione sagittale. 1) Tiroide; 2) omento tireo-timico (aponeurosi cervicale media); 3) t.

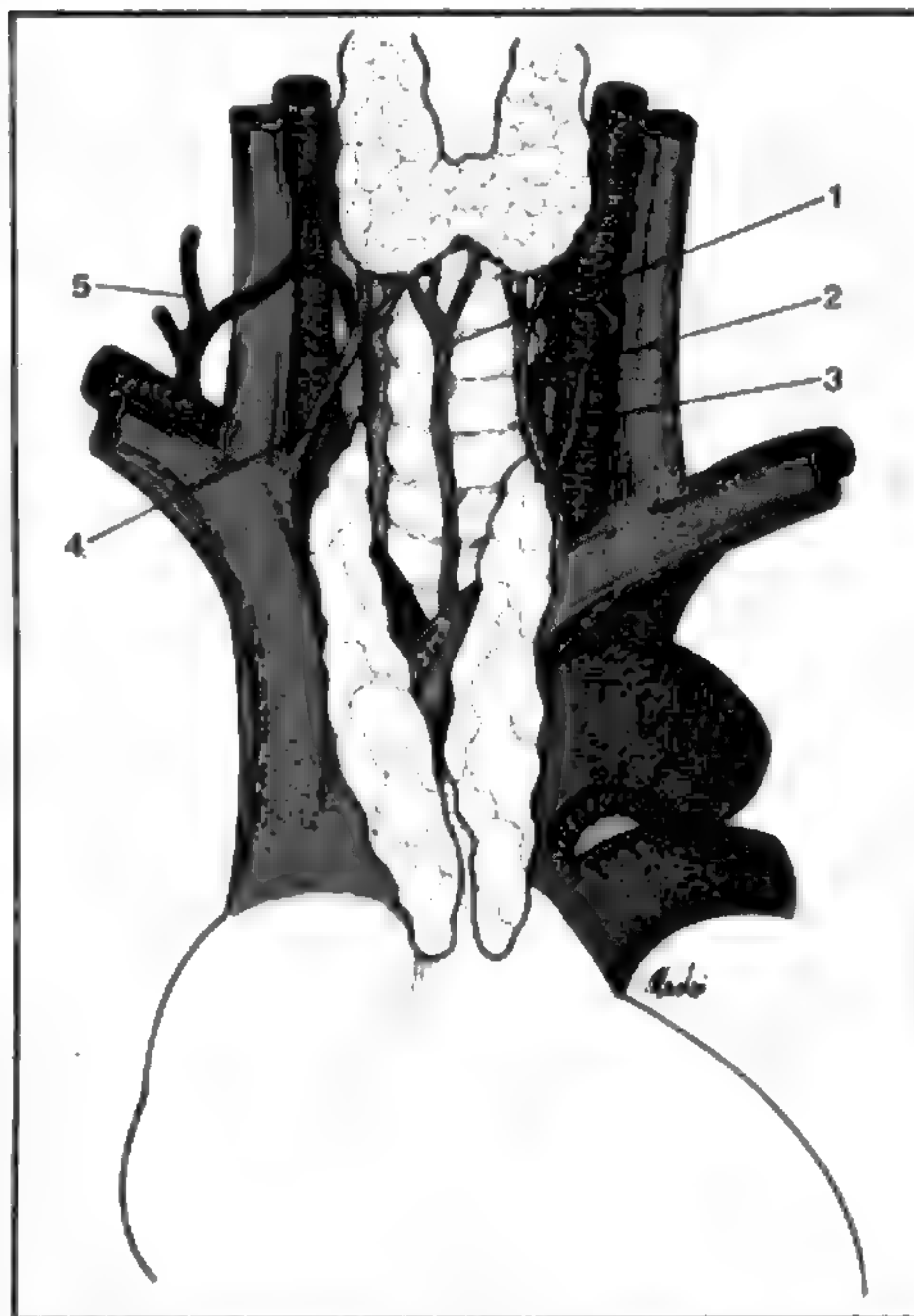



Fig. 17. Vascolarizzazione del t. 1) Vena tiroidea ima; 2) arterie timiche polari superiori; 3) vene timiche superiori; 4) vena tiroidea inferiore destra; 5) arteria tiroidea inferiore.

Tipologia degli interventi

È necessario anzitutto fare una prima distinzione tra interventi di exeresi del t. normale o iperplasico, o del residuo timico dell'adulto, e interventi di exeresi del t. per tumori: il tipo di intervento chirurgico condiziona infatti, per lo più, la scelta delle vie di accesso.

Le caratteristiche tecniche dell'intervento condotto per l'asportazione di un t. normale o iperplasico sono tali da indurre alla scelta di una via di accesso la meno traumatica possibile, quale la cervicale, che si ammette oggi consentire una timectomia completa praticamente in ogni caso. Ancora, la via di accesso cervicale può essere indicata nei soggetti miastenici con tumore timico, dato che in questo gruppo di pazienti il precoce esordio di una sintomatologia sistemica fa scoprire la lesione neoplastica quando essa è ancora di piccole dimensioni.

Per i tumori timici voluminosi e/o invasivi si pone invece una serie di problemi anatomochirurgici per dominare i quali si consiglia un'ampia via di accesso, che assicuri la visione ottimale delle lesioni, quali la toracotomia antero-

Digitized by Google

laterale o, soprattutto, la sternotomia mediana *d'emblèe* o come ampliamento di un accesso cervicotomico.

Timectomia per via cervicale

Il paziente viene posto in posizione supina con rialzo alle scapole e collo iperesteso. L'incisione cervicale trasversa, condotta 1-2 cm sopra allo sterno, comprende la cute e il platisma. Divisi lungo la linea mediana i muscoli nastriformi, sono già identificabili, nei bambini o in condizioni di iperplasia dell'organo, i poli cervicali dei due lobi timici protrudenti dal torace, profondamente al foglietto superficiale della fascia cervicale media. Inciso quest'ultimo, si estrinsecano detti poli superiori; tra di essi, su un piano più profondo, decorre sagittalmente la vena tiroidea ima. Sezionati tra legature i due peduncoli vascolari superiori, si afferrano i poli ghiandolari e, facendo trazione su di essi in alto e in avanti, si procede a dissecare la ghiandola sul suo piano posteriore dall'alto verso il basso procedendo in un piano di clivaggio esistente tra trachea e fascia pretracheale, fino a identificare le vene di Keines, che vanno sezionate tra legature. A questo punto, sempre attraendo all'esterno i due lobi ghiandolari, se ne liberano verso il basso, per via smussa, i versanti anteriore e laterali, sui quali ultimi si identificano e si legano i rami timici dell'arteria mammaria interna. Questa manovra di preparazione del t. sui suoi versanti laterali è particolarmente delicata, per il rischio di produrre lacerazioni della pleura mediastinica, che all'organo aderisce, o per la possibilità di lesioni del nervo frenico che, soprattutto in pazienti miastenici, va rigorosamente salvaguardato. Può essere necessaria, infine, una preventiva preparazione dei nervi ricorrenti iniziata in sede cervicale e prolungata verso il basso nel mediastino anterosuperiore.

In definitiva, attratta la ghiandola all'esterno, si discontinua in profondità, verso l'arco dell'aorta, il foglietto posteriore dell'aponevrosi cervicale media e la si asporta.

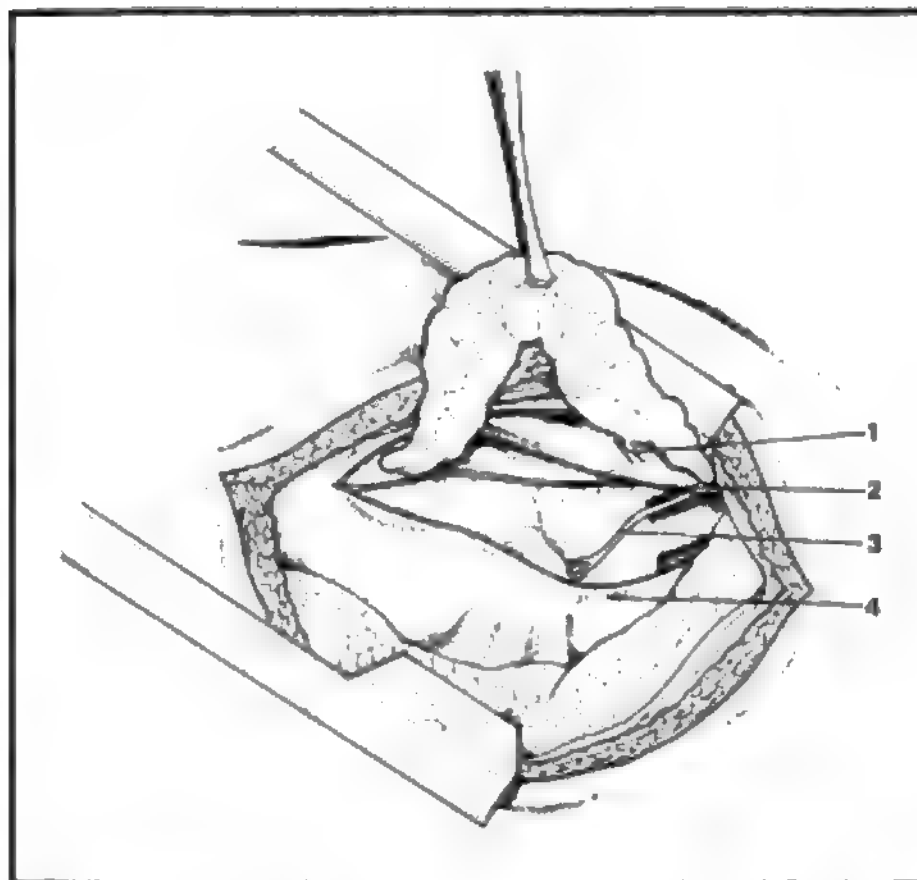
Quando sia necessario, si può ottenere una migliore esposizione del campo operatorio con la sezione longitudinale del manubrio sternale.

Completata l'exeresi, si controlla l'emostasi e si verifica l'eventuale esistenza di lacerazioni pleuriche. Si chiude lasciando un drenaggio in aspirazione.

Timectomia per via toracica laterale

Un accesso toracico laterale sinistro (fig. 18) con toracotomia al IV-V spazio veniva eseguito nel passato quando si prevedeva di dovere tracheostomizzare il paziente al risveglio, onde evitare l'inquinamento del focolaio operatorio. Oggi, le difficoltà ventilatorie del miastenico dopo anestesia sono superate, per lo più agevolmente, con la respirazione assistita in intubazione orotracheale, cosicché questa tecnica è caduta in disuso. Essa prevedeva l'aggressione del t. previa divaricazione del polmone e incisione della pleura mediastinica nello spazio compreso tra sterno, aorta ascendente e tronco venoso anonimo.

Timectomia per via sternotomica

Questa via di accesso è quella che consente il più ampio dominio sulle strutture del mediastino anteriore, quindi appare in linea di principio la più indicata per i tumori del t. più voluminosi e per quelli maligni il cui comportamento invasivo possa richiedere un allargamento dell'exeresi alla pleura, alle vene anonime, al pericardio o al polmone. Un accurato studio preoperatorio mediante T.A.C., mediastinoscopia e, eventualmente, cavografia consentirà intanto di definire un programma della demolizione chirurgica. È però da considerare che: 1) la notevole radiosensibilità dei tumori timici sconsiglia di intraprendere importanti e rischiose demolizioni alla ricerca di una radicalità chirurgica non indicata in caso di infiltrazione massiva degli organi mediastinici; 2) l'eventuale coesistenza di una sintomatologia miastenica induce a ricorrere alla sternotomia mediana solo se è dimostrata l'impossibilità di completare l'exeresi per via cervicale, quindi come ampliamento di un accesso inizialmente cervicotomico.

Eseguita la sternotomia mediana, e divaricata la breccia ossea, si individua il tumore timico che fa salienza profondamente ai seni pleurici anteriori. Questi vengono spostati lateralmente, con delicata manovra dissettiva per via smussa o, se la pleura è infiltrata, resecandone la porzione interessata. Liberati i margini della formazione, si continua la dissezione della pleura mediastinica bilateralmente, salvaguardando rigorosamente l'integrità dei nervi frenici. Liberato quindi il tumore, in basso, dal pericardio, e sezionati i peduncoli cervicali del t., si procede alla liberazione dal piano profondo vascolare, dove maggiori possono essere le difficoltà per la possibile infiltrazione della vena anonima sinistra o della cava superiore. Liberato il tumore dal piano profondo lo si asporta.

Verificata l'integrità delle pleure, si procede a sintesi metallica della sternotomia dopo aver posto un drenaggio in aspirazione nel mediastino, fatto fuoriuscire da una controapertura sottoxifoidea all'epigastrio. In caso di breccia pleurica non riparabile occorre procedere al drenaggio tubolare del cavo pleurico, collegato a un sistema ad aspirazione meccanica per migliorare e velocizzare la riespansione polmonare.

1
2
3
4

Fig. 18. Timectomia per via toracica anterolaterale. 1) Vena di Keines; 2) nervo frenico; 3) nervo vago; 4) pleura mediastinica.

Bibliografia

Blalock A., Mason M. F. *et al.*, *Ann. Surg.*, 1939, **110**, 554.
Jaretzki A. III, Bethea M. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1977, **24**, 120.
Rubin J. W., Ellison R. G. *et al.*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1981, **87**, 720.
Wolfe W. G., Sealy W. C., Young W. C., *Ann. Thorac. Surg.*, 1972, **14**, 645.

GIORGIO DI MATTEO, ENRICO DE ANTONI ED ERRICO ORSI

Digitized by Google

TIMOLETTICI

F. *thymoleptiques*. - I. *thymoleptics*.

I farmaci indicati come *timolettici* (o *timoanalettici*) costituiscono, insieme agli anti-MAO, il gruppo degli *antidepressivi* (V. ANTIDEPRESSIVI FARMACI) che, insieme agli *psicostimolanti* e ai *nootropi*, entrano nella categoria degli psicoanalettici della classificazione di Deniker (1980) (v. anche: PSICOTROPI FARMACI).

Tra i t. è di particolare importanza il gruppo degli antidepressivi triciclici, il primo dei quali, l'imipramina (v. IMIPRAMINA E DERIVATI) fu sintetizzato, insieme a diverse altre molecole, da Hafliger e Schindler negli anni '40. La denominazione «triciclici» deriva dal fatto che i farmaci di questo gruppo hanno un denominatore chimico comune e cioè una struttura a 3 anelli variamente sostituiti; alcuni di essi sono amine terziarie (imipramina e amitriptilina) (V. AMITRIPTILINA E NORTRIPTILINA), altri amine secondarie (desipramina, nortriptilina, protriptilina). Tra i t. entrati in uso più recentemente vanno annoverati i cosiddetti antidepressivi atipici, tra i quali il trazodone (v.), i composti tetraciclici (maprotilina) e quelli biciclici; recentemente è stato impiegato con successo come t. la carbamazepina, un composto già in uso come anticomiziale (V. ANTIEPILETTICI FARMACI).

Il meccanismo d'azione dei t. non è stato completamente chiarito, in particolare non si è dimostrata del tutto convincente la tesi che i t. esplichino i loro effetti bloccando il *reuptake* delle amine (v. anche: PSICOTROPI FARMACI, XII, 1952).

RED.

TIMOLO

Sin.: *thymolum*; *p*-metilisopropilfenolo; *p*-isopropilmetacresolo; canfora di timo; ac. timico. - F. *thymol*; *camphre de thym*. - I. *thymol*; *thyme camphor*; *thymic acid*. - T. *Thymol*. - S. *timol*; *ácido tímico*; *alcohol timólico*.

Il timolo è un fenolo monovalente (V. FENOLI), appartenente al gruppo dei cresoli; chimicamente può definirsi come 3-metil-6-isopropilfenolo o 4-metil-2-isopropilfenolo.

Formula bruta: $C_{10}H_{14}O$; p. m. 150,2; p. f. + 50-51 °C; p. e. + 232-233 °C.

È un derivato del cimolo, che si ricava (20-40%) dall'essenza di timo, ottenuta (0,4-2,5%) dal *Thymus vulgaris* (labiata comune in Italia).

Si presenta sotto forma di cristalli esagonali, incolori, trasparenti, di odore caratteristico, analogo a quello dell'essenza di timo, e di sapore aromatico assai pungente. È poco solubile in acqua (1 : 1200), solubile in alcol, etere, ac. acetico, cloroformio e negli oli grassi.

È contenuto in molte piante appartenenti specialmente alle specie timo, origano e *carum*. Si ottiene sia per estrazione dall'essenza di timo, sia per sintesi.

Il t. è dotato di proprietà antisettiche (antibatteriche e fungicide) simili a quelle del fenolo (v.), nonché disinfestanti (ad es., antielmintiche). Rispetto al fenolo esplica azione batteriostatica più efficace, ostacolando la crescita dei microrganismi piogeni alla concentrazione di 1 : 3000. Il suo coefficiente fenolico è elevato (25), ma la sua limitata solubilità ne diminuisce notevolmente l'assorbimento e perciò anche l'azione locale e la tossicità. Anche dopo assorbimento, la sua tossicità è inferiore di circa 1/4 rispetto a quella del fenolo. Quasi la metà del t. assorbito è metabolizzato dall'organismo; il resto è eliminato sotto forma di solfato o di glicuronato od ossidato a timolidrossichinone.

Somministrato per via orale, data la sua azione irritante può arrecare nausea, dolori epigastrici e vomito. Il suo assorbimento è rilevante e, per dosi elevate, può diventare notevole, determinando cefalea, vertigini, ipoacusia, tachicardia, depressione del S.N.C., ipotermia, ematuria, albuminuria, depressione del respiro e della frequenza cardiaca; in caso di somministrazione orale bisogna evitare grassi, alcol e glicerina perché queste sostanze solubilizzano il t. e ne accrescono l'assorbimento anche se somministrato alle dosi consuete.

È stato usato *per os* come antisettico gastrointestinale, nei «catarri» intestinali e nei casi di fermentazioni abnormi; però stimola pure la peristalsi intestinale e può causare scariche diarroiche. Sempre per via orale è stato usato anche come antielmintico, contro l'anchilostoma duodenale e contro il *Necator americanum*, gli ascaridi, gli ossiuri, le tenie e i tricocefali, ma questo uso è stato poi superato dall'introduzione in terapia di farmaci molto più efficaci.

È stato usato anche nella terapia della trichinosi, sia *per os*, quando il parassita è presente nell'intestino, sia per iniezione i. m., nel caso che i parassiti abbiano raggiunto i muscoli (2-3 ml di una soluzione oleosa al 6% *pro die*, per 7 giorni, ripetendo poi il trattamento dopo interruzione).

Per applicazione topica si adopera come antisettico analogo al fenolo; rispetto a quest'ultimo presenta il vantaggio di avere odore gradevole, di essere meno tossico e più volatile, ma presenta l'inconveniente di essere molto meno solubile in acqua e di essere più costoso. Per le sue proprietà antisettiche si usa specialmente come disinfettante orale, come componente di dentifrici e di lozioni antisettiche. Per la sua azione fungicida è stato usato nelle malattie cutanee causate da funghi.

Come antisettico intestinale si somministra *per os*, in dosi di 0,05-0,1 g e anche più, prevalentemente in *cachets* o in pozioni idroalcoliche allo 0,1-0,5%.

Come antielmintico, si dà in dosi unitarie di 1-2 g. Nei casi di anchilostomiasi, al paziente, tenuto a dieta lattea per 2 giorni, si somministrano per 3 giorni, ogni mattina a digiuno, 4 cartine da 1 g di t. ciascuna, all'intervallo di 1 h l'una dall'altra; dopo 4-5 h si somministra un purgante salino (non oleoso, poiché il t. vi si scioglierebbe).

Le dosi massime indicate dalla F.U. VIII ed. (1972) sono: 1 g *pro dose*, 5 g *pro die*. Allo scopo di evitare l'irritazione gastrica sono stati usati il carbonato di t., il salicilato di t., come pure esteri etilici e metilici del t.; essi sono meno tossici del t. stesso, ma anche dotati di minore attività.

Per via esterna si impiega in soluzione all'1-5 : 1000 (con alcol). Si somministra anche per inalazioni o gargarismi oppure in pomata all'1-2%.

Bibliografia

Booth B. A. *et al.* cit. in Sollmann T., *A Manual of Pharmacology*, 1949, Saunders, Philadelphia.
Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.
Wise F., Wolf A., *J.A.M.A.*, 1936, 107, 1126.

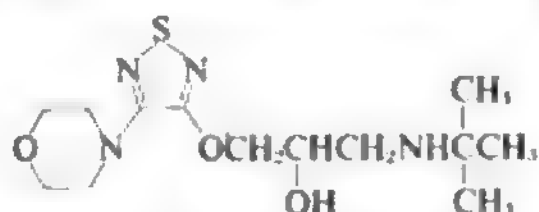
EMILIO MARMO

TIMOLOLO

F. *thymolole*. - I. *timolol*. - T. *Thymolol*. - S. *timololo*.

Il timololo è un farmaco betabloccante (V. PROPRANOLOLO E ALTRI BETABLOCCANTI), cioè dotato di una notevole affinità per i recettori adrenergici di tipo beta. Quando la

zed by Google

sostanza raggiunge tale recettore, si lega con esso non rendendolo più disponibile all'azione delle catecolamine la cui attività risulta in tal modo bloccata o comunque molto ridotta. Il t. presenta la seguente formula di struttura:

La sua azione betabloccante non è selettiva, in quanto inibisce l'attività dei recettori sia $beta_1$, che $beta_2$; inoltre non possiede attività simpaticomimetica intrinseca, né attività stabilizzante di membrana. Il farmaco viene rapidamente metabolizzato ed eliminato dall'organismo senza dare luogo ad accumulo.

Nel campo oftalmologico, la sua somministrazione sotto forma di collirio (0,25-0,50%) ha consentito di ottenere lusinghieri successi nella terapia dell'ipertensione oculare, e quindi del glaucoma. Il massimo effetto ipotensivo viene raggiunto a distanza di 60-70 min dall'instillazione e può protrarsi anche per 12-24 h. È stata pure rilevata una risposta consensuale da parte dell'occhio controlaterale anche se di entità molto modesta.

Confrontato con altri farmaci antiglaucomatosi, ad azione locale, il t. ha dimostrato di possedere un'efficacia maggiore o simile, sia come entità che come durata. In alcuni casi, dopo trattamento protratto è stata osservata la comparsa di tolleranza, cioè di una minore sensibilità all'azione del farmaco stesso; in tali casi si rende opportuna l'interruzione temporanea del trattamento e una ripresa di esso non prima di 30-40 giorni.

All'azione del t. risultano essere sensibili, naturalmente in maniera molto diversa, quasi tutte le forme cliniche di glaucoma. Per quanto riguarda il meccanismo d'azione ipotensiva oculare, sembra ormai definitivamente dimostrato che, da un punto di vista idrodinamico, il farmaco è in grado di ridurre la produzione di umore acqueo di circa il 50%; meno chiaro è invece l'intrinseco meccanismo biochimico attraverso il quale tale effetto si attua.

Scarsa o nulla è risultata la sua azione sul deflusso dell'umore acqueo. Essendo l'attività del t. del tutto peculiare, è possibile integrare la sua azione con l'associazione di altre sostanze ipotensive oculari (pilocarpina, epinefrina, clonidina, acetazolamide) risultandone così un effetto sinergico. Il t. viene abitualmente somministrato sotto forma di collirio allo 0,25 o 0,50% a seconda dei casi e a intervalli di 12 h. Instillazioni più frequenti si sono dimostrate inutili. Il farmaco è ben tollerato da parte del paziente in quanto non determina miosi, midriasi o disturbi accomodativi. Dopo somministrazione protratta, sono stati riportati modesti effetti collaterali, sia locali (riduzione della secrezione lacrimale) che sistemici (alterazioni del ritmo e della contrattilità cardiaca, e disturbi all'apparato bronchiale). La quantità di t. che viene assorbita alle dosi usuali adottate nella terapia antiglaucomatosa, non risulta essere sufficiente a indurre disturbi in soggetti normali, ma in un asmatico può precipitare un accesso di asma e in un cardiopatico può determinare insorgenza di seri disturbi circolatori.

Pertanto il t. deve essere considerato un farmaco antiglaucomatoso estremamente valido ed efficace, ma la cui somministrazione richiede oculatezza e prudenza.

Bibliografia

Coakes R. L., Brubaker R. F., *Arch. Ophthalmol.*, 1978, **96**, 2045.
Katz I. M., Hubbard W. A. *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1976, **15**, 489.
Zimmermann T. J., Kaufman H. E., *Arch. Ophthalmol.*, 1977, **95**, 605.

MASSIMO G. BUCCI

TIMOSINE E ALTRI FATTORI TIMICI

F. *thymosines et autres facteurs thymiques.* - I. *thymosins and other thymic factors.* - T. *Thymosine und audere thimici Faktoren.* - S. *timosinas y otros factores tímicos.*

Generalità

Le prime osservazioni in merito all'influenza del timo sul sistema immunitario risalgono al 1913, a opera di Jolly. Quasi cinquanta anni più tardi, nel 1961, Miller dimostrò che la timectomia neonatale si accompagna a modificazioni anatomiche del sistema linfoide e a un grave deficit delle risposte immunitarie umorali e cellulomediate. Nel 1964, Osoba e Miller, traendo spunto da un precedente studio di Grégoire e Duchateau del 1956, evidenziarono l'esistenza di sostanze similormonali secrete dalle cellule epiteliali del timo, in grado di controllare la differenziazione dei linfociti T.

A seguito di tali evidenze, numerosi ricercatori intrapresero studi per identificare e isolare fattori di origine timica con funzioni di controllo e regolazione delle risposte immunitarie (tab. I).

Solo la timosina, la timopoietina, il THF, la timulina (FTS) e la timomodulina, tra tutti i fattori scoperti, sono stati sperimentati sufficientemente nell'uomo. Queste sostanze attivano i nucleotidi ciclici (cGMP o cAMP) e inducono l'espressione di Thy-1, marcatore di superficie dei timociti, sui protimociti nel test di Komuro-Boyse. Differenze nella composizione aminoacidica e nella struttura chimica dei polipeptidi in oggetto sarebbero, invece, alla base delle diversità riscontrate *in vivo* e *in vitro*. Tali osservazioni hanno consentito di postulare l'esistenza di una famiglia di peptidi di origine timica che, pur avendo in comune la capacità d'indurre l'espressione dell'antige-

TAB. I. PRINCIPALI FATTORI TIMICI

Anno	Ricercatore	Fattore
1963	Osoba	Fattore umorale timico
1966	Goldstein A. L.	Timosina frazione 5
1967	Hand	LSH
1969	Trainin	THF
1972	Goldstein G.	Timina
1972	Bach	FTS
1972	Robey	LSH_2
1974	Basch	Timopoietina
1976	Astaldi	Fattore sierico umano timodipendente
1977	Goldstein A. L.	Timosina $alfa_1$
1977	Kruisbeek	TES
1977	Ernstrom	TE
1977	Fiorelli	Fattore timico
1977	Amici	Fattore a basso peso molecolare
1977	Falchetti	TP1
1979	Goldstein G.	TP5
1979	White	Prealbumina sierica
1981	Low	Timosina
1981	Dardenne	Timulina

Abbreviazioni: LSH = ormone stimolante i linfociti; THF = fattore timico umorale; FTS = fattore timico sierico; TES = supernatante dell'epitelio timico; TE = fattore timico epiteliale; TP = timostimolina.

Digitized by Google

TAB. II. ATTIVITÀ DI ALCUNI FATTORI TIMICI *IN VITRO* E *IN VIVO*

TEST	Timosina	Timopoietina	THF	FTS
In vitro				
Maturazione T-linfociti	+	+	+	+
Maturazione B-linfociti	0	+	+	+
Blastizzazione	+	+	+−	0
MLR	+	+	+	0
Attività NK	+	+		+−
cAMP	0	0	+	+
cGMP	+	+	0	0
*In vivo**				
Maturazione T-linfociti	+	+		+
Maturazione B-linfociti	0	+		+
Blastizzazione	+−	+−		+
Attività *helper*	+	+	+	+−
Attività *suppressor*	+	+		+
Attività NK				+−

*nell'animale da esperimento

Abbreviazioni: MLR = reazione linfocitaria mista; NK = cellule *natural killer*; cAMP = AMP ciclico; cGMP = GMP ciclico.

ne di superficie Thy-1, sono dotati di diversa attività su vari marcatori e funzioni linfocitarie (tab. II).

Le recenti acquisizioni sul ruolo del timo nell'asse ipotalamo-ipofisi-timo suggeriscono che la sintesi dei vari fattori timici sia regolata dal *neocortex* del cervello mediante l'ipofisi anteriore. Prodotti di origine macrofagica e linfocitaria (interleuchine 1 e 2, MIF, interferoni, prostaglandine) sarebbero i mediatori periferici che trasmettono le informazioni dal sistema immunitario al S.N.C. modificando la produzione di neurotrasmettitori che, a loro volta, modulano la produzione di fattori timici e l'attività del sistema immunitario (fig. 1).

Le timosine

Gli studi sulle timosine iniziarono nel 1964 e portarono alla scoperta di un fattore «linfocitopoietico» negli estratti di timo prelevati da ratti e topi. Successivamente, la componente attiva (timosina frazione 5) venne isolata impiegando il timo di vitello. È possibile ottenere la timosina frazione 5 anche da timo umano, di maiale e di pecora. Tale fattore timico è composto da un gruppo di 40-50 polipeptidi con p. m. oscillante tra 1000 e 15.000. Con la denominazione *timosina frazione 5A* si identifica invece un fattore ottenuto dal timo di vitello con procedura analoga a quella utilizzata per la timosina frazione 5, ove si eccettui una precipitazione con solfato di ammonio a più alte concentrazioni (50-95% invece del 25-50%). La separazione della timosina frazione 5 su gel di poliacrilamide ha evidenziato, dall'anodo al catodo, 3 regioni, denominate *alfa* (punto isoelettrico < 5), *beta* (da 5 a 7) e *gamma* (punto isoelettrico > 7). I peptidi presenti nelle varie regioni sono stati chiamati con il nome della regione (ad es., *alfa*) e un numero arabico secondo un criterio cronologico di scoperta (ad es., $alfa_1$, $alfa_2$, $beta_1$, $beta_2$ ... timosine) (tab. III).

La timulina

La timulina (FTS o anche FTS-Zn) è un nonapeptide contenente Zn e con p. m. pari a 857. Inizialmente il peptide è stato isolato dal siero di cavia con una resa di 3 mcg/15 l di siero, mentre attualmente, conosciuta la se-

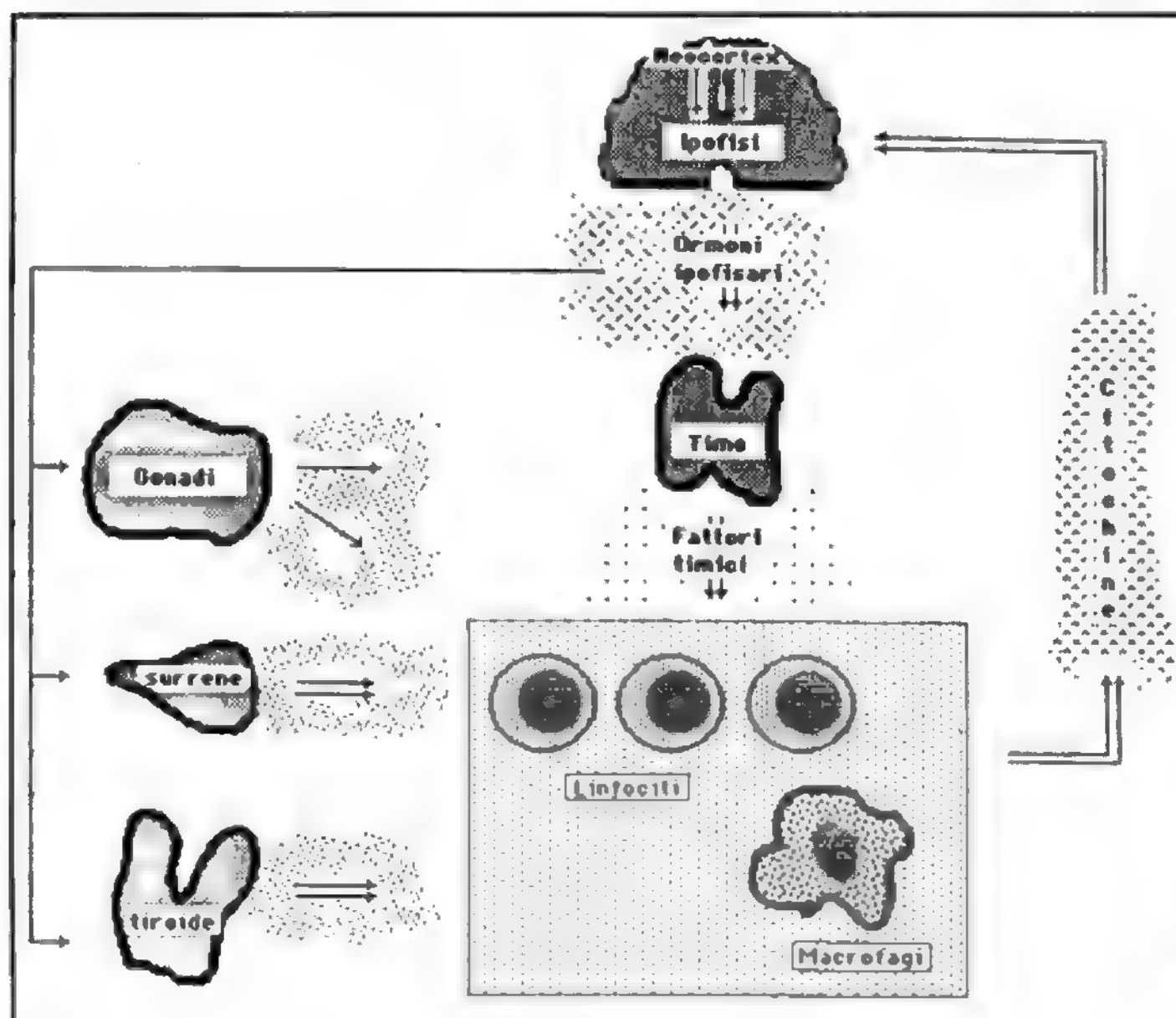



Fig. 1. Un controllo reciproco regola la sintesi ormonale e dei trasmettitori biologici all'interno dell'asse ipotalamo-ipofisi-timo. La sintesi dei fattori timici attivi sulle cellule T è controllata e regolata dal *neocortex* attraverso l'ipofisi anteriore. Le citochine possono influenzare a loro volta la produzione di neurotrasmettitori a livello encefalico.

Digitized by Google

TAB. III. TIMOSINE

Denominazione	Attività biologica
Timosina frazione 5 *(polipeptidi)*	Induzione della differenziazione e di alcune funzioni delle cellule T; modulazione della produzione di IL-2, alfa e gamma-IFN nonché di altre citochine.
Protimosina alfa *(112 aminoacidi)**	Attività simile a quella della timosina alfa$_1$
Timosina alfa$_1$ *(28 aminoacidi)*	Incremento della produzione di IFN, linfotossine e MIF Incremento delle risposte immunitarie contro virus, miceti e tumori
Timosina alfa$_{11}$ *(35 aminoacidi)*	Attività simile a quella della timosina alfa$_1$
Timosina beta$_4$ *(43 aminoacidi)*	Induzione della maturazione delle cellule T
Timosina beta$_8$ *(39 aminoacidi)*	Attività biologica ignorata
Timosina beta$_9$ *(41 aminoacidi)*	Attività biologica ignorata
Timosina beta$_{10}$ *(42 aminoacidi)*	Attività biologica ignorata
Timosina beta arg$_{10}$ *(43 aminoacidi)*	Attività biologica ignorata
Timosina beta$_{11}$ *(41 aminoacidi)*	Attività biologica ignorata

*La sequenza aminoacidica dei vari polipeptidi è stata determinata. Le diverse protimosine presentano delle zone di omologia: ad es. la timosina beta$_8$ ha un'omologia dell'80% con la timosina beta$_4$ e così la timosina beta$_9$ (78%), la beta$_{10}$ (74%), la beta arg$_{10}$ (75%), e la beta$_{11}$ (80%).
Abbreviazioni: IL-2 = interleuchina 2; IFN = interferone; MIF = fattore di inibizione macrofagica.

quenza (Glu-Ala-Lys-Ser-Gln-Gly-Gly-Ser-Asn-OH), viene prodotto per sintesi.

La timopoietina e l'ubiquitina

La timopoietina è un polipetide formato da 49 aminoacidi e con p. m. pari a 5562. Molte delle attività inizialmente descritte per la timopoietina sono state poi riconosciute come proprie dell'ubiquitina, un polipeptide di 74 aminoacidi, che contaminava le preparazioni di timopoietina e che è risultato presente anche in altri organi oltre al timo. Il miglioramento delle procedure di purificazione ha permesso di evidenziare 2 polipeptidi denominati timopoietina 1 e timopoietina 2 e che differiscono solo per i 2 residui aminoacidici. Un frammento «attivo», la timopoietina 5 (TP5) o timopentina, che corrisponde ai residui 32-36 e con sequenza Arg-Lys-Asp-Val-Tyr, è attualmente sintetizzato e impiegato per studi biologici.

Il fattore timico umorale

Estratto dal timo di vitello, il fattore timico umorale (THF) ha un p. m. pari a 3200 ed è composto da 32 aminoacidi di cui risulta attualmente sconosciuta la sequenza.

Applicazioni cliniche

L'applicazione clinica delle timosine e di altri fattori timici (Leucotrofina®; TR1®; Sintomodulina®; Timunox®) è tuttora gravata da una dose di empirismo. È stato proposto l'impiego di tali prodotti nei pazienti con cancro, immunodeficienze primitive e secondarie (AIDS inclusa), malattie autoimmuni, malattie infettive, neuromuscolari, allergiche e del sistema endocrino riproduttivo. Mancano indicazioni definitive sui dosaggi nelle varie affezioni, sulle vie di somministrazione e sulle interazioni con altri farmaci immunoattivi.

Bibliografia

Bach J. F., Goldstein G., *Thymus*, 1980, **2**, 1.
Chen J., Goldstein A. L., *Thymosins and Other Thymic Hormones*, in Torrence P. F. ed., *Biological Response Modifiers*, 1985, Academic Press, Orlando, p. 121.
Grégoire C., Duchateau G., *Arch. Biol.*, 1956, **67**, 269.
Jolly J., *C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, 540.
Komuro K., Boyse E. A., *J. Exp. Med.*, 1979, **138**, 479.
Miller J. F., *Lancet*, 1961, **2**, 748.
Osoba D., Miller J. F., *J. Exp. Med.*, 1964, **119**, 177.
Renoux G., Bizière K. *et al.*, *Immunology*, 1982, **163**, 148.

CLAUDIO DE SIMONE ED EMILIO JIRILLO

TIMPANO, MEMBRANA DEL: v. ORECCHIO (X, 1788); OTITI (XI, 327).

TINTURE

F. *teintures*. - I. *tinctures*. - T. *Tinkturen*. - S. *tinturas*.

Le tinture sono preparazioni officinali in forma liquida che si ottengono facendo agire solventi diversi (acqua, alcol, etere, vino, soluzioni di aceto, possibilmente di vino bianco e decolorato, con un contenuto di ac. acetico del 5-6%, glicerina e olio) su droghe secche vegetali e animali; le droghe devono essere seccate all'aria e non devono contenere più del 10% di umidità; si distinguono, perciò, in: *acquose*, *alcoliche*, *eteree*, *vinose* e *acetiche*, *gliceroliti* od *oleoliti*, a seconda del solvente, e in *semplici* o *composte*, a seconda del numero di droghe o sostanze medicamentose impiegate per la loro preparazione. È invalso l'uso, però del tutto improprio, di chiamare t. anche semplici soluzioni alcoliche o idroalcoliche di sostanze chimiche definite, come lo iodio, certi disinfettanti mercuriali organici, la canfora, etc.

Le t. si preparano per *macerazione* o per *percolazione* in adatti apparecchi o, molto più raramente, mediante *digestione*. Secondo una convenzione internazionale devono essere al 10% quando si tratta di droghe eroiche (devono essere preparate mediante percolazione), al 20% negli altri casi. Si presentano come soluzioni limpide, di colore variante dal giallo-chiaro al bruno-verdastro scuro, di odore e sapore che ricordano quelli della corrispondente droga. Si alterano con una certa facilità mutando colore, intorbidendosi e formando depositi dovuti, probabilmente, allo sdoppiamento e alla separazione di qualche principio attivo; quelle alcoliche possono andare soggette alla fermentazione antica, quando l'alcol usato per la preparazione non è molto concentrato.

Le più importanti e numerose t. sono quelle alcoliche, dette anche *alcoliti* (*alcolaturi* se preparate con vegetali freschi), per le quali si impiega generalmente alcol a 70° oppure a diversa gradazione; si preparano per soluzione, per lisciviazione o per macerazione. Gli alcoliti possono essere: *acidi* se all'alcol viene mescolato un acido (ad es., elixir di Haller costituito da 1 parte di ac. solforico e 3 di alcol a 90°); *ammoniacali*, come il liquore anisato di ammonio; *zuccherini*, detti comunemente *liquori* o *elixir* (ad es., l'elixir di china).

Le t. eteree (*eteroliti*) vengono preparate con una miscela di etere e alcol per un limitato numero di droghe contenenti principi attivi più facilmente solubili in etere.

Le t. vinose (*enoliti*, *vini medicinali*) corrispondono, in realtà, a t. alcoliche a basso titolo di alcol (ad es., vino di

Digitized by Google

rabarbaro, di boldo, di china, di condurango e di cascara); sono ormai di impiego assai raro, come pure le t. acetiche (*acetoliti*, *aceti medicinali*) di cui la F.U. VI ed. contemplava l'aceto aromatico e l'aceto sullitico, che si preparavano per macerazione, mentre gli altri acetoliti si preparano per semplice soluzione.

Gli *oleoliti* sono anche detti *oli medicinali* e il veicolo può essere rappresentato dall'olio di fegato di merluzzo, dall'olio di oliva, dall'olio di mandorle o anche da altri oli; si preparano per soluzione (olio fosforato, olio canforato) o per digestione (olio cantaridato) o per macerazione (olio di camomilla) o per spostamento (olio di giusquiamo).

L'uso medicamentoso delle t. è notevolmente ridotto. Le t. in genere rappresentavano una comoda forma farmaceutica, che racchiudeva in piccolo volume una considerevole quantità di principi attivi, era di facile somministrazione e si prestava bene per la ricettazione galenica di medicamenti composti. Le t. si somministrano a gocce, a dosi diverse a seconda dell'attività della droga di origine.

Bibliografia

Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.

EMILIO MARMO

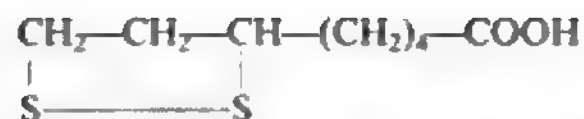
TIOCTICO ACIDO

F. *acide thioctique*. - I. *thioctic acid*. - T. *Thioctischsaüre*. - S. *ácido tióctico*.

L'ac. tiottico (o tioctico) (ac. 1,2-ditiolano-3-valerico o ac. 6,8-tiottico), meglio noto come ac. lipoico, è un fattore di crescita che funge da coenzima nelle reazioni di decarbossilazione ossidativa del piruvato (v. PIRUVICO ACIDO) e di altri α-chetoacidi.

L'ac. t. ha un p. m. di 206,32. È praticamente insolubile in H_2O e solubile in solventi organici.

$$\underset{|___________________|}{CH_2—CH_2—CH—(CH_2)_4—COOH}$$

S————————S

L'isomero naturale (D) ha un $[\alpha]_D^{23} = +104°$ e un assorbimento massimo a 333 nm (ε = 150 in metanolo); la forma (L) ha un $[\alpha]_D^{23} = -113°$ e un assorbimento massimo a 330 nm (ε = 140 in metanolo).

È stato isolato per la prima volta nel 1953 da estratto di fegato.

L'ac. t. esiste in 2 forme: un disolfuro ciclico e la sua forma ridotta a catena aperta o ac. diidrolipoico. Queste due forme sono facilmente interconvertibili mediante reazione di ossidoriduzione.

L'ac. t. è fattore di crescita per molti organismi, ma può essere sintetizzato dagli animali superiori. Non è stato dimostrato per gli animali superiori un fabbisogno e non è stato descritto o indotto sperimentalmente uno stato carenziale.

L'ac. t. interviene nella decarbossilazione ossidativa del piruvato ad acetil-CoA, reazione catalizzata dal complesso multienzimatico della piruvatodeidrogenasi. Tale complesso è formato da 3 enzimi: la piruvatodeidrogenasi (E_1), che ha come coenzima la tiamina pirofosfato (TPP); la diidrolipoiltransacetilasi (E_2), che ha come coenzima l'ac. t.; e la diidrolipoildeidrogenasi (E_3), che ha come coenzima la flavina adenina dinucleotide (FAD).

L'ac. t. è attaccato covalentemente alla catena laterale di una specifica lisina della diidrolipoiltransacetilasi. Questo gruppo prostetico si trova alla fine di una catena lunga e flessibile che lo mette in grado di ruotare da un sito attivo a un altro nell'ambito del complesso enzimatico.

La fig. 1 mostra schematicamente come il complesso della piruvatodeidrogenasi catalizzi le reazioni che comprendono la decarbossilazione e la deidrogenazione del piruvato. Nella prima reazione il piruvato reagisce con la tiamina pirofosfato legata alla piruvatodeidrogenasi (E_1), perde il gruppo carbossilico e for-

1. $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}COO^{\ominus}$ + $TPP-E_1$ ⇌ $\left[CH_3\overset{OH}{\underset{\ominus}{C}}-\overset{\oplus}{T}PP-E_1\right]$ + CO_2
2. (S—S ciclico)$(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}-E_2$ + $\left[CH_3\overset{OH}{\underset{\ominus}{C}}-\overset{\oplus}{T}PP-E_1\right]$ ⇌ (SH, $S\underset{\|}{C}CH_3$ =O)$(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}-E_2$ + $TPP-E_1$
3. (SH, $SCCH_3$ =O)$(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}-E_2$ + $CoA-SH$ ⇌ (SH SH)$(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}-E_2$ + $CoA-S\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$
4. (SH SH)$(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}-E_2$ + $FAD-E_3$ ⇌ (S—S ciclico)$(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}-E_2$ + $FADH_2-E_3$
5. $FADH_2-E_3$ + $NAD^{\oplus}$ ⇌ $FAD-E_3$ + NADH + $H^{\oplus}$

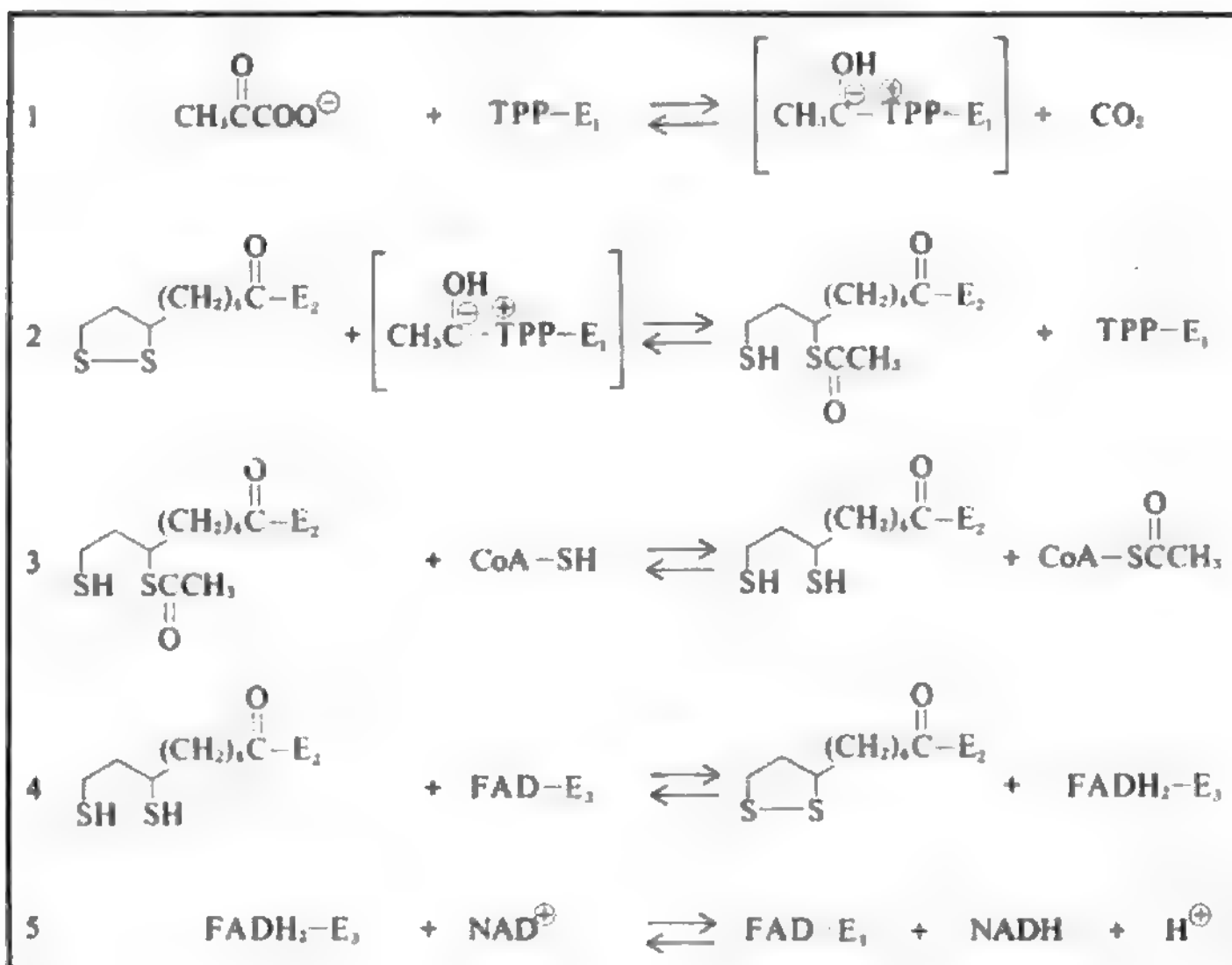



Fig. 1. Intervento dell'ac. t. nella decarbossilazione ossidativa del piruvato ad acetil-CoA.

Digitized by Google

ma l'idrossietilderivato della tiamina pirofosfato. Nella seconda reazione la piruvatodeidrogenasi catalizza il trasferimento del gruppo acetile e di due equivalenti riducenti alla forma ossidata dell'ac. t. legato alla diidrolipoiltransacetilasi per formare il 6-acetiltioestere del gruppo lipoile ridotto. Nella terza reazione l'acetile viene trasferito al coenzima A per formare acetil-CoA e la forma ditiolica ridotta dei gruppi lipoile. Nella quarta reazione la forma ridotta della diidrolipoiltransacetilasi viene ossidata per azione della diidrolipoildeidrogenasi, che trasferisce gli atomi di idrogeno del gruppo lipoile ridotto al gruppo prostetico FAD della diidrolipoildeidrogenasi. Nella quinta reazione il gruppo FAD della diidrolipoildeidrogenasi trasferisce l'idrogeno al NAD^+ formando NADH.

Bibliografia

György P., Pearson W. N., *The Vitamins*, 1967, 2 ed., Academic Press, New York.
Marks J., *The Vitamins in Health and Disease*, 1968, Churchill, London.
Stryer L., *Biochemistry*, 1981, Freeman, S. Francisco.

FRANCESCO SALVATORE E PAOLA IZZO

TIOSEMICARBAZONE

Sin.: conteben; amithiozone; tibione. - F. *thiosemicarbazone*. - I. *thiosemicarbazone*. - T. *Thiocarbazon*. - S. *tiosemicarbazona*.

I tiosemicarbazoni sono prodotti derivanti dalla condensazione della tiosemicarbazide con un'aldeide o un chetone. Il più noto tra essi e il più studiato dal punto di vista dell'attività antimicobatterica è il 4-acetilaminobenzaldeidetiosemicarbazone, spesso indicato per brevità come «tiosemicarbazone».

L'attività micobatteriostatica, già propria della tiosemicarbazide, è strettamente legata alla presenza del solfo e diviene più grande per condensazione con la benzaldeide, specie se questa è sostituita in posizione *para*.

L'acetilaminobenzaldeidetiosemicarbazone si presenta come una polvere gialla a piccoli cristalli, di sapore amaro, quasi insolubile in acqua.

In vitro, a concentrazione di 1 mg per ml, il t. ha una spiccata attività batteriostatica, discretamente specifica nei confronti del *Mycobacterium tuberculosis* e *leprae*. L'inibizione della crescita è accompagnata da modificazioni tintoriali e morfologiche del corpo batterico. Fenomeni di resistenza al t. si manifestano come per altri agenti antitubercolari. L'effetto batteriostatico non è antagonizzato dall'ac. *p*-aminobenzoico, mentre è inibito da istidina aggiunta al mezzo di coltura.

Applicazioni terapeutiche

Desueto nel trattamento della tbc, per la maggiore efficacia dei moderni agenti antitubercolari, il t. è ancora adoperato nella lebbra, specie nella forma tubercoloide rispetto a quella lepromatosa, rivelatasi resistente ai più attivi solfoni, o quando questi non siano ben tollerati.

Dosaggio e vie di somministrazione

Nella lebbra si inizia il trattamento con 0,05 *g/die per os*, per saggiare la tolleranza del paziente, crescendo sino a 0,2 *g/die*. Le stesse dosi possono anche essere somministrate per via parenterale disciogliendo il t. in glicol.

Tossicità

È frequente l'intolleranza alle dosi terapeutiche di questo medicamento, caratterizzata da: anoressia, nausea, vomito, anemia e leucopenia sino all'agranulocitosi, alterazioni cutanee, albuminuria, ittero e danno epatico. Nel corso di prolungato trattamento può insorgere diabete.

Bibliografia

Domagk G., Behnisch R. *et al.*, *Naturwissenschaften*, 1946, **33**, 315.
Donovick R., Pansy F. *et al.*, *J. Bacteriol.*, 1950, **59**, 667.
Fox H. H., *Science*, 1952, **116**, 129.
Francis J., Spinks A., Stewart G. T., *Br. J. Pharmacol.*, 1950, **5**, 549.
Hinshaw H. C., McDermott W., *Am. Rev. Tuberc.*, 1950, **61**, 145.
Noussitou F. *et al.*, *Hautarzt*, 1954, **5**, 77.

LUCIANO ANGELUCCI

TIOURACILE E DERIVATI: v. ANTITIROIDEI FARMACI (II, 405).

TIOXANTENI

F. *thioxanthènas*. - I. *thioxanthenes*. - T. *Thioxanthene*. - S. *tioxantenos*.

I tioxanteni appartengono alla vasta e, chimicamente, eterogenea famiglia dei farmaci ad attività antipsicotica o neurolettica. Chimicamente, sono composti triciclici in cui 2 anelli benzenici sono uniti da 1 atomo di solfo in posizione 5 e di carbonio in posizione 10. Quest'ultima caratteristica distingue i t. dalle fenotiazine (v. FENOTIAZINA, DERIVATI DELLA) che presentano 1 atomo di azoto in posizione 10. Malgrado questa differenza, t. e fenotiazine sono strutturalmente analoghi e ciò rende conto delle marcate somiglianze che esistono tra i due gruppi in termini di meccanismo d'azione e di attività farmacologica: infatti, sia i t. che le fenotiazine mostrano un'attività antipsicotica che si accompagna a rimarchevoli effetti sedativi. Ciò li distingue dai butirrofenoni (v.) che hanno una prevalente azione antiallucinatoria e deliriolitica. Anche gli effetti indesiderati dei t. e delle fenotiazine coincidono largamente. In particolare, il clorprotisene (v. CLORPROTISENE E ANALOGHI) e il tiotixene, che sono i maggiori rappresentanti del gruppo dei t., hanno effetti ipotensivi ed extrapiramidali non differenti da quelli causati dalla clorpromazina (v.).

In considerazione dei loro effetti farmacologici, l'ambito di impiego terapeutico dei t. è praticamente sovrapponibile a quello delle fenotiazine, avendo entrambi i gruppi come principale indicazione la schizofrenia (v.).

RED.

TIREOGLOBULINA: v. TIROIDE.

TIREOTOSSICOSI

F. *thyreotoxicose; thyrotoxicose*. - I. *thyrotoxicosis; thyreotoxicosis*. - T. *Thyreotoxikose; Thyrotoxikose*. - S. *tirotoxicosis*.

SOMMARIO

Definizione

Per *tireotossicosi* si intende una sindrome morbosa dovuta alla presenza di elevati livelli di ormoni tiroidei circolanti e ai loro effetti a carico dei vari tessuti dell'organismo. Il termine t. dovrebbe essere distinto da quello di *ipertiroidismo*: quest'ultimo, infatti, indica le manifesta-

Digitized by Google

zioni cliniche e biochimiche legate a un eccesso di ormoni tiroidei conseguente a un'iperproduzione ormonale da parte della tiroide. La t., quindi, oltre a comprendere tutte le condizioni di ipertiroidismo, include anche i casi associati a elevati livelli circolanti di tiroxina e triiodotironina da assunzione di farmaci a base di ormoni tiroidei (t. iatrogena, t. fattizia) o da liberazione di iodoproteine e ormoni tiroidei dalla ghiandola per fenomeni infiammatori distruttivi (fase di t. della tiroidite subacuta). Per convenienza, tuttavia, è comune l'uso del termine *t.* come sinonimo di *ipertiroidismo*.

Condizioni che determinano tireotossicosi. Classificazione
Diamo subito di seguito la classificazione delle t. in relazione alle condizioni che le determinano:

1) gozzo tossico diffuso (morbo di Flajani-Basedow, morbo di Graves [v. BASEDOW, MORBO DI]);
2) gozzo multinodulare tossico (sindrome di Marine-Lenhart);
3) gozzo uninodulare tossico (adenoma tossico, morbo di Plummer [v. PLUMMER, ADENOMA DI]);
4) ipertiroidismo da eccesso di iodio esogeno (ted. *Jod-Basedow*);
5) t. fattizia o medicamentosa;
6) fase di t. della tiroidite subacuta;
7) fase di ipertiroidismo della tiroidite di Hashimoto (*hashitoxicosis* [v. TIROIDITI]);
8) tumori maligni iperfunzionanti della tiroide (carcinoma follicolare);
9) ipertiroidismo da inappropriata secrezione di TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*, ormone tireotropo) o peptidi con attività tireostimolante (tumori ipofisari TSH-secernenti, inappropriata secrezione non neoplastica di TSH, mola vescicolare, coriocarcinoma).

Come chiaramente appare da questa classificazione, alcune di queste condizioni (1, 2, 3, 4, 7, 8, 9) sono dovute a un'iperfunzione tiroidea con conseguente produzione, da parte della ghiandola, di ormoni tiroidei. Viceversa, per la t. fattizia e medicamentosa (5) e per la t. da tiroidite subacuta (6), l'aumento dei livelli di ormoni tiroidei circolanti è dovuto, nel primo caso ad assunzione farmacologica, nel secondo caso a immissione in circolo per distruzione ghiandolare di iodoproteine e ormoni tiroidei.

Etiopatogenesi
Per ciò che concerne la etiopatogenesi della t. si rimanda alla voce IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI.

Manifestazioni cliniche
Le manifestazioni cliniche della t. sono legate all'effetto dell'eccesso di ormoni tiroidei a livello tessutale. Questi determinano un quadro di ipermetabolismo caratterizzato da intolleranza al caldo e aumentata sudorazione, perdita di peso, malgrado l'appetito sia normale o aumentato, tachicardia associata a cardiopalmo, astenia e diminuita resistenza alla fatica. Inoltre l'eccesso di ormoni tiroidei determina un'aumentata frequenza dell'alvo, fenomeni neuropsichici, anche molto prominenti: fra questi figurano l'ansietà, l'irrequietezza, l'irritabilità e i tremori. Nelle donne sono frequenti alterazioni mestruali, quali oligomenorrea e amenorrea.

I sintomi insorgono generalmente in modo graduale. Nella fase iniziale i pazienti possono accusare nervosismo, palpitazioni, perdita di peso, intolleranza al caldo e astenia, con prevalenza dell'uno o dell'altro sintomo. Questi disturbi possono perdurare a lungo senza variazioni rilevanti oppure possono andare incontro a un progressivo aggravamento fino al quadro della cachessia tireotossica.

I sintomi risultano più facilmente comprensibili quando si tenga conto che gli ormoni tiroidei hanno come funzione principale quella di accelerare tutti i processi metabolici dell'organismo. La situazione metabolica che si produce nella t. è caratterizzata, principalmente, da aumentata produzione di calore e dalla prevalenza dei processi catabolici su quelli anabolici. L'aumentata produzione calorica si traduce, sul piano clinico, nell'intolleranza al caldo e nell'aumentata sudorazione. È noto che i pazienti con t. preferiscono le stagioni e gli ambienti freddi, tendono a indossare indumenti leggeri e a scoprirsi durante la notte. L'incremento delle richieste caloriche e l'aumentato catabolismo rendono ragione della perdita di peso, peraltro non sempre presente, poiché in molti pazienti vi è bulimia. Una parte non secondaria della sintomatologia sembra invece legata a una maggiore sensibilità dei tessuti all'azione delle catecolamine, come avviene in molte manifestazioni cardiovascolari e neurologiche. Nei paragrafi seguenti sono analizzati diversi segni e sintomi suddivisi per organo e apparato.

Cute e annessi. – Per la vasodilatazione periferica e l'eccessiva sudorazione, la cute è caratteristicamente calda e umida. Essa è, inoltre, sottile, elastica, e ha un aspetto giovanile. I capelli sono fini e fragili e non tengono la piega. Le unghie sono fragili, ma crescono rapidamente; caratteristico è il reperto rappresentato dalle cosiddette «unghie di Plummer», costituito da una separazione del margine dell'unghia dal letto ungueale (onicolisi).

Apparato cardiovascolare. – A carico di questo apparato si rilevano i tipici aspetti del circolo iperdinamico: tachicardia, aumento della velocità di circolo e del volume/minuto, per incremento sia della frequenza cardiaca che del volume sistolico. La pressione arteriosa sistolica è elevata, mentre quella diastolica è bassa, con conseguente aumento della pressione differenziale. La tachicardia è presente anche durante il sonno, diversamente da quella psicogena. Tutti questi segni in genere scompaiono con la correzione della t. La fibrillazione atriale è una complicanza piuttosto comune rilevabile in circa il 10% degli ipertiroidei non trattati. L'insufficienza cardiocircolatoria di tipo congestizio, associata o meno a fibrillazione atriale, non è rara; caratteristicamente, il tempo di circolo è accorciato anche quando sia presente scompenso cardiocircolatorio. Queste alterazioni cardiache costituiscono il quadro della cosiddetta cardiopatia tireotossica. La possibilità che la t. di per sé possa essere causa di cardiopatia è stata a lungo discussa. Il fatto che le alterazioni cardiache siano spesso preesistenti, fa ritenere che lo stato tireotossico rappresenti un fattore che rende evidente o aggrava una cardiopatia preesistente.

Apparato respiratorio. – La dispnea è frequente nella t., soprattutto nei casi con scompenso cardiocircolatorio. Studi sulla funzione respiratoria hanno messo in evidenza una riduzione della capacità vitale, sia per astenia dei muscoli respiratori, sia per diminuzione della *compliance*.

Apparato digerente. – Nei pazienti con t. l'appetito è aumentato, ma nonostante ciò, in gran parte dei casi, si ha una perdita di peso. L'anoressia è poco frequente, fatta eccezione per alcuni casi in età avanzata. La diarrea vera è rara, mentre più facilmente si riscontra un'aumentata frequenza dell'alvo con feci più o meno formate.

Apparato neuropsichico. – Nervosismo, labilità emotiva, ipercinesia, sono segni molto frequenti. Il paziente con t. lamenta insonnia, eretismo psichico, e, a differenza dell'ansioso, mostra una continua irrequietezza. L'ipercinesia è spesso pronunciata e si caratterizza per l'incapacità del paziente a star fermo e per la smania di agire a dispetto della fatica. I riflessi osteotendinei sono tipicamente vivaci e hanno spesso una durata ridotta, come si può rilevare dall'andamento del reflessogramma achilleo. Un

segno caratteristico dell'ipertiroidismo è il tremore agli arti superiori, a scosse molto frequenti e regolari.

Apparato muscolare e scheletrico. – L'astenia è un rilievo molto frequente, che si manifesta con particolare predilezione per i muscoli distali delle cosce, tanto che è spesso avvertita nel salire o scendere le scale. È più frequente nell'uomo che nella donna e, nei casi più gravi, può confondersi con la miastenia grave, dalla quale si differenzia per l'incompleta risposta ai farmaci anticolinesterasici durante l'esame elettromiografico. L'astenia può essere talora espressione di una paralisi periodica ipokaliemica di tipo sporadico. A carico del sistema osteoarticolare vanno ricordate la frequente lombalgia, la non rara periartrite scapolo-omerale e soprattutto la deplezione calcica delle ossa, che, negli stati tireotossici prolungati, può essere causa di osteoporosi diffusa.

Sistema riproduttivo. – Nelle donne con t. sono frequenti i disordini mestruali, che possono andare dall'oligomenorrea fino all'amenorrea; talora sono presenti cicli anovulatori. Non infrequentemente le gravidanze possono esitare in aborto nei primi mesi, quando la malattia non sia stata adeguatamente trattata.

Vale qui la pena di esaminare 2 condizioni di t. senza ipertiroidismo: la t. fattizia e medicamentosa, e la fase di t. della tiroide subacuta di De Quervain.

Tireotossicosi fattizia e medicamentosa

Si tratta di un tipico quadro clinico e biochimico di t. senza iperfunzione ghiandolare, associato a bassi valori di captazione tiroidea del radioiodio. Esso si osserva in seguito ad assunzione di eccessive quantità di ormoni tiroidei. Ciò può verificarsi in seguito a errata prescrizione medica di ormoni tiroidei o a prescrizione di farmaci contenenti estratti tiroidei in pazienti obesi (t. medicamentosa). Altre volte si può avere assunzione surrettizia di ormoni tiroidei da parte di pazienti con turbe psichiche, anche in considerazione dell'effetto stimolante di questi ormoni (t. fattizia). Caratteristicamente, questi pazienti non presentano gozzo e la diagnosi può essere posta dopo l'esclusione di altre condizioni di ipertiroidismo, associate a bassa captazione tiroidea di radioiodio, quali la tiroidite subacuta, la tiroidite silente e le sindromi ipertiroidee indotte da iodio. Il dato di laboratorio più importante ai fini diagnostici differenziali è la tireoglobulina circolante, che è indosabile nella t. fattizia o medicamentosa mentre è elevata nelle altre forme di t.

Fase di tireotossicosi della tiroidite subacuta

In questi pazienti, che presentano i classici segni della tiroidite subacuta (dolore intenso nella regione tiroidea, etc.; v. anche: TIROIDITI), sono presenti: tremori, sudorazione, tachicardia, modesta perdita di peso, legati a una lieve t. dovuta all'immissione in circolo di iodoproteine e ormoni tiroidei per distruzione ghiandolare.

La diagnosi differenziale con altre forme di ipertiroidismo si basa sulla tipica sintomatologia clinica, sulla febbre e la VES elevata, su una modesta leucocitosi. Di importanza diagnostica è la bassa captazione tiroidea del ^{131}I, associata a una modica elevazione dei livelli di ormoni tiroidei circolanti. Quest'ultimo rilievo è dovuto alla liberazione di iodoproteine dalla tiroide lesa dal processo infiammatorio e non a iperattività ghiandolare. In accordo con questa nozione, la tireoglobulina circolante è aumentata durante la fase di attività della malattia.

Bibliografia

DeGroot L. J., Larsen P. R. *et al.*, *The Thyroid and Its Diseases*, 1984, Wiley, New York.
Fenzi G. F., Vitti P. *et al.*, *Profilo ormonale ed immunitario delle tireopatie*, in Celentano R., Gregori M., Scorpa B. eds., *Le tireopatie*, 1985, Acta Medica, p. 67.
Ingbar S. H., Braverman L. E., *Werner's The Thyroid - A Fundamental and Clinical Text*, 1986, 6 ed., Lippincott, Philadelphia.
Pinchera A., Fenzi G. F., *Endocrine Autoimmune Disease*, in DeGroot L. J. ed., *Endocrinology*, III, 1979, Grune & Stratton, New York, p. 2093.
Pinchera A., Chiovato L., Vitti P., *Le sindromi ipertiroidee: nosografia, etiopatogenesi e manifestazioni cliniche*, in Celentano R., Gregori M., Scorpa B. eds., *Le tireopatie*, 1985, Acta Medica, p. 147.

GIANFRANCO FENZI E ALDO PINCHERA

TIREOTROPO ORMONE

F. *hormone thyréotrope*. - I. *thyrotropic hormone; thyrotropin*. - T. *thyretropes Hormon*. - S. *hormona tireótropa*.

Ormone glicoproteico secreto dall'ipofisi anteriore con p. m. di circa 30.000, la cui principale funzione è quella di stimolare la sintesi ormonale tiroidea. Infatti, una volta secreto, l'ormone tireotropo si lega a recettori specifici della cellula tiroidea; tale legame conduce ad attivazione dell'adenilatociclasi, incrementata captazione e legame proteico dello iodio, aumentata sintesi di tireoglobulina e ormoni tiroidei e successiva proteolisi tireoglobulinica e liberazione di ormoni tiroidei nel torrente circolatorio. La secrezione dell'o. t. avviene dopo stimolazione da parte del TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*); la secrezione del tireotropo è, a sua volta, inibita con meccanismo di *feedback* negativo da parte della triiodotironina (T_3) e della tiroxina (T_4). L'emivita biologica dell'ormone è di circa 50-80 min. I livelli dell'ormone nel siero sono dosabili mediante dosaggio radioimmunologico; alcuni dei sistemi più recentemente introdotti in commercio posseggono una maggiore specificità e sensitività, tali da discriminare livelli normali da valori ridotti dell'ormone. I valori dell'ormone risultano estremamente elevati nell'ipotiroidismo primario.

V. anche: TIROIDE; IPOFISI; IPOTALAMICI FATTORI.

RED.

TIROIDE

F. *thyroïde*. - I. *thyroid*. - T. *Schilddrüse*. - S. *tiroides*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Adenoma di Plummer	PLUMMER, ADENOMA DI (XI, 239); TIROIDITI; GOZZI (VII, 609); TIREOTOSSICOSI
Adenoma follicolare	TIROIDE, *tumori*
Anatomia	TIROIDE
Aspirazione con ago sottile	TIROIDE, *tumori*
Autoanticorpi antitiroide	TIROIDE; TIROIDITI, *tiroidite di Hashimoto*; v. anche: MALATTIE AUTOIMMUNI (IX, 151); ORGANOSPECIFICI E NON-ORGANOSPECIFICI AUTOANTICORPI (X, 1878)
Carcinoma anaplastico, follicolare, midollare, papillifero	TIROIDE, *tumori*
Chirurgia	TIROIDE, *chirurgia e tecniche chirurgiche*
Cisti e fistole del dotto tireoglosso	TIROIDE
Citodiagnostica della tiroide	TIROIDE, *tumori*
Cretinismo	CRETINISMO (IV, 1463); MIXEDEMA (IX, 1818)

Digitized by Google

ARGOMENTI	RIMANDI
Ecografia	TIROIDE
Embriologia	TIROIDE
Fisiologia	TIROIDE
Gozzi	GOZZI (VII, 609); CRETINISMO (IV, 1463); MIXEDEMA (IX, 1818)
Idatidosi tiroidea	TIROIDE
Ipertiroidismo	IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI, *ipertiroidismi* (VIII, 254); BASEDOW, MORBO DI (II, 1943); GOZZI (VII, 609); TIREOTOSSICOSI; TIROIDITI
Ipotiroidismo	IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI, *ipotiroidismi* (VIII, 259); CRETINISMO (IV, 1463); GOZZI (VII, 609); MIXEDEMA (IX, 1818)
Istologia e istofisiologia	TIROIDE
Linfomi	TIROIDE, *tumori*
Malformazioni	TIROIDE
Metodi radioimmunologici	TIROIDE
Morbo di Basedow	BASEDOW, MORBO DI (II, 1943); ESOFTALMO (VI, 293); IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI (VIII, 254); TIREOTOSSICOSI; v. anche: TIROIDE
Noduli caldi e freddi	TIROIDE
Nodulo tiroideo solitario	TIROIDE, *tumori*
Ormone tireotropo	TIREOTROPO ORMONE; v. anche: IPOFISI (VIII, 365)
Ormoni tiroidei	TIROIDE; TIROXINA
Poliadenomatosi endocrine	POLIADENOMATOSI ENDOCRINE (XII, 135)
Regolazione della funzione tiroidea	TIROIDE; IPOFISI (VIII, 362); IPOTALAMICI FATTORI (VIII, 439); v. anche: SOMATOSTATINA
Scintigrafia	TIROIDE
Semeiotica fisica	TIROIDE
Semeiotica funzionale	TIROIDE
Semeiotica radiologica	TIROIDE
Terapia dei tumori	TIROIDE, *tumori*; *chirurgia e tecniche chirurgiche*
Thyroxine-Binding-Globulin (TBG)	TIROIDE; TIROXINA
Tireotossicosi	TIREOTOSSICOSI; BASEDOW, MORBO DI (II, 1943); IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI (VIII, 254)
Tiroidectomia	TIROIDE, *chirurgia e tecniche chirurgiche*
Tiroidite di De Quervain	TIROIDITI; TIROIDE
Tiroidite di Hashimoto	TIROIDITI; TIROIDE
Tiroidite di Riedel	TIROIDITI
Tiroiditi	TIROIDITI
Tiroxina (T_4)	TIROIDE; TIROXINA
Tomografia a risonanza magnetica nucleare	TIROIDE
Tomografia computerizzata	TIROIDE
Traumi	TIROIDE
Triiodotironina (T_3)	TIROIDE; v. anche: IODIO (VII, 2452); ORMONI (X, 1912)
Tumori	TIROIDE, *tumori*
Tumori metastatici	TIROIDE, *tumori*

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità

La tiroide è una ghiandola endocrina situata nella regione sottoioidea, a stretto contatto con la cartilagine tiroide della laringe, dalla quale prende il nome, e con il primo tratto della trachea. Essa produce ormoni di primaria importanza nel controllo dello sviluppo, del metabolismo cellulare e dell'omeostasi minerale.

Embriologia

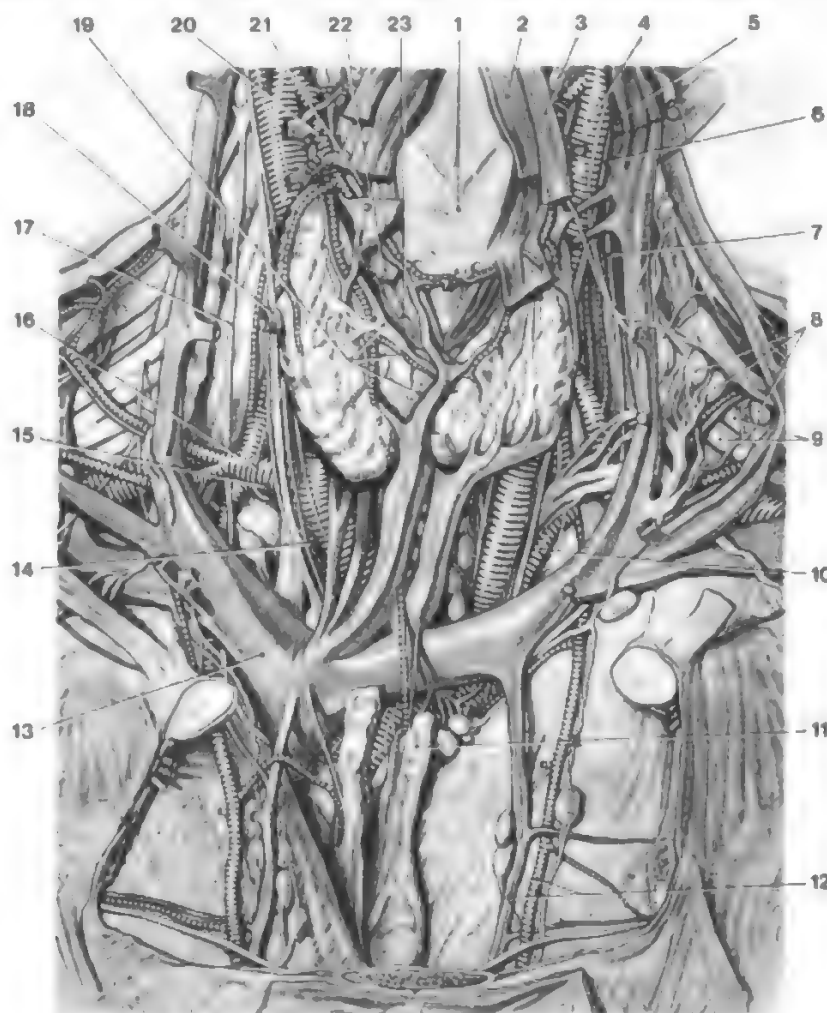
Nell'embrione umano la t. inizia il suo sviluppo verso il XXIV giorno a partire da un ispessimento entodermico mediano del faringe primitivo, posto caudalmente al punto nel quale si formerà il tubercolo linguale impari. Questo ispessimento si accresce in direzione caudale dando luogo a un cordone cellulare pieno che successivamente si cavita formando un tubulo a fondo cieco, il diverticolo tiroideo, che resta temporaneamente in connessione col faringe primitivo. Il diverticolo tiroideo rimane sottile nella porzione che lo collega al suo punto di origine mentre all'estremità opposta si accresce rapidamente e si espande in 2 lobi. La porzione assottigliata prende il nome di *dotto tireoglosso*, la porzione espansa costituisce il blastema entodermico della t. Verso la VII settimana il dotto tireoglosso regredisce e scompare e la sua apertura originaria permane in forma di una fossetta, il *forame cieco* della lingua. A quest'epoca l'abbozzo tiroideo ha raggiunto la sua posizione definitiva al davanti della laringe e del primo tratto della trachea. Nei primi stadi dello sviluppo dell'organo le cellule entodermiche formano una massa solida. In seguito, questa massa viene invasa dal mesenchima vascolarizzato che la circonda e scomposta in una serie di cordoni e placche epiteliali. Alla X settimana questi cordoni e placche sono suddivisi in piccoli gruppi di cellule che si dispongono in monostrato attorno a un lume originando vescicole chiuse. Durante l'XI settimana nel lume delle vescicole compare la sostanza colloide e si formano così i follicoli tiroidei. Si suppone che a questo stadio abbia inizio la funzione endocrina della t. (Shepard, 1975).

Alla composizione del parenchima tiroideo partecipa anche un piccolo contingente di cellule neuroectodermiche provenienti dalle creste neurali. Tali cellule migrano precocemente nel corpo ultimobranchiale e di qui sono convogliate all'abbozzo tiroideo durante il movimento di ascensione delle paratiroidi derivate dalla IV tasca branchiale; qui si localizzano singolarmente o in piccoli gruppi nella parete dei follicoli, dove si differenziano in cellule dette parafollicolari o cellule C.

Struttura macroscopica

La t. è composta da due lobi laterali, destro e sinistro, congiunti da un istmo, ovoidali e schiacciati in senso sagittale, con un'estremità superiore più appuntita (corno superiore) e un'estremità inferiore più smussa (corno inferiore). Dalla parte sinistra dell'istmo parte, in genere, un prolungamento conico (appendice del Morgagni o piramide del Lalouette), presente nel 50% dei soggetti e derivato dalla porzione più caudale del dotto tireoglosso.

Digitized by Google

Fig. 1. Rapporti della ghiandola t. visti dal davanti. 1) Cartilagine tiroide; 2) muscolo sternoioideo; 3) muscolo omoioideo; 4) arteria carotide comune; 5) vena giugulare interna; 6) nervo vago; 7) nervo frenico di sinistra; 8) linfonodi cervicali profondi; 9) plesso brachiale; 10) arteria succlavia sinistra; 11) corpo adiposo retrosternale; 12) arteria e vena mammaria interna; 13) vena anonima destra; 14) nervo ricorrente di destra; 15) arteria succlavia destra; 16) ansa di Vieussens; 17) nervo frenico di destra; 18) vena tiroidea media sezionata; 19) arteria e vene tiroidee ime, istmo della ghiandola t., anastomosi tra i vasi tiroidei superiori e inferiori; 20) arteria tiroidea superiore; 21) muscolo tiroioideo; 22) muscolo sternotiroideo; 23) muscolo cricotiroideo.

Occasionalmente, residui vestigiali del dotto tireoglosso formano piccoli accumuli di tessuto tiroideo (t. accessorie), che si possono ritrovare anche in prossimità del forame cieco.

In senso frontale, la t. misura circa 50-60 mm, dei quali 15-20 mm spettano all'istmo; in senso sagittale, circa 6-8 mm a livello dell'istmo, circa 18-20 mm a livello dei lobi; l'altezza è di circa 5-15 mm a livello dell'istmo, 50-70 mm a livello dei lobi. Il peso oscilla dai 20 ai 40 g; tali oscillazioni sembrano essere in rapporto con le dimensioni dei follicoli e quindi con il contenuto in sostanza colloide. La t. è avvolta da una guaina, dipendenza delle fasce del collo, separata dalla capsula fibrosa dell'organo da uno spazio nel quale decorrono rami arteriosi e venosi (*spazio pericoloso* dei chirurghi). Da questa guaina peritiroidea emanano fasci fibrosi che fissano la ghiandola alle cartilagini cricoide e tiroide, ai primi anelli tracheali e alla guaina del fascio vascolonervoso del collo. In avanti, la t. è coperta dalla fascia cervicale media e dai muscoli sottoioidei, più in superficie dalla fascia cervicale superficiale; poiché i muscoli sottoioidei dei due lati non sono a contatto, sulla linea mediana esiste un sottile spazio, nel quale la parte mediana dell'istmo è coperta solo dai piani superficiali e dalle aponevrosi cervicali superficiale e media. Lateralmente i lobi sono in rapporto con il muscolo sternocleidomastoideo. La faccia mediale dei lobi è in rapporto con la faccia anterolaterale della trachea e con quella laterale della laringe; l'istmo di solito aderisce al 1°, 2° e 3° anello tracheale e nel bambino anche alla cartilagine cricoide. Posteriormente e lateralmente, i lobi corrispondono al fascio vascolonervoso del collo e in alto alla fascia prevertebrale (figg. 1, 2).

La t. è irrorata dalle arterie tiroidee superiore e inferiore, 2 per lato (fig. 3), alle quali va aggiunta un'arteria tiroidea ima (di Neubauer), incostante. L'arteria tiroidea superiore, ramo della carotide esterna, raggiunge il polo superiore della t. dividendosi in numerosi rami, che si distribuiscono alla capsula fibrosa dell'organo per poi espandersi nel parenchima. L'arteria tiroidea inferiore, ramo della succlavia o del suo tronco tireocervicale, raggiunge la faccia posterolaterale del polo inferiore, dividendosi in diversi rami già prima di addentrarsi nella capsula; tra questi rami si trovano di solito la paratiroide inferiore e il nervo laringeo inferiore. Ampie anastomosi esistono tra le arterie tiroidee di ogni lato; meno cospicue sono le anastomosi, attraverso l'istmo, tra le arterie dei due lati (Allara, 1936).

Le vene tiroidee formano un ricco plesso nello spazio

Digitized by Google

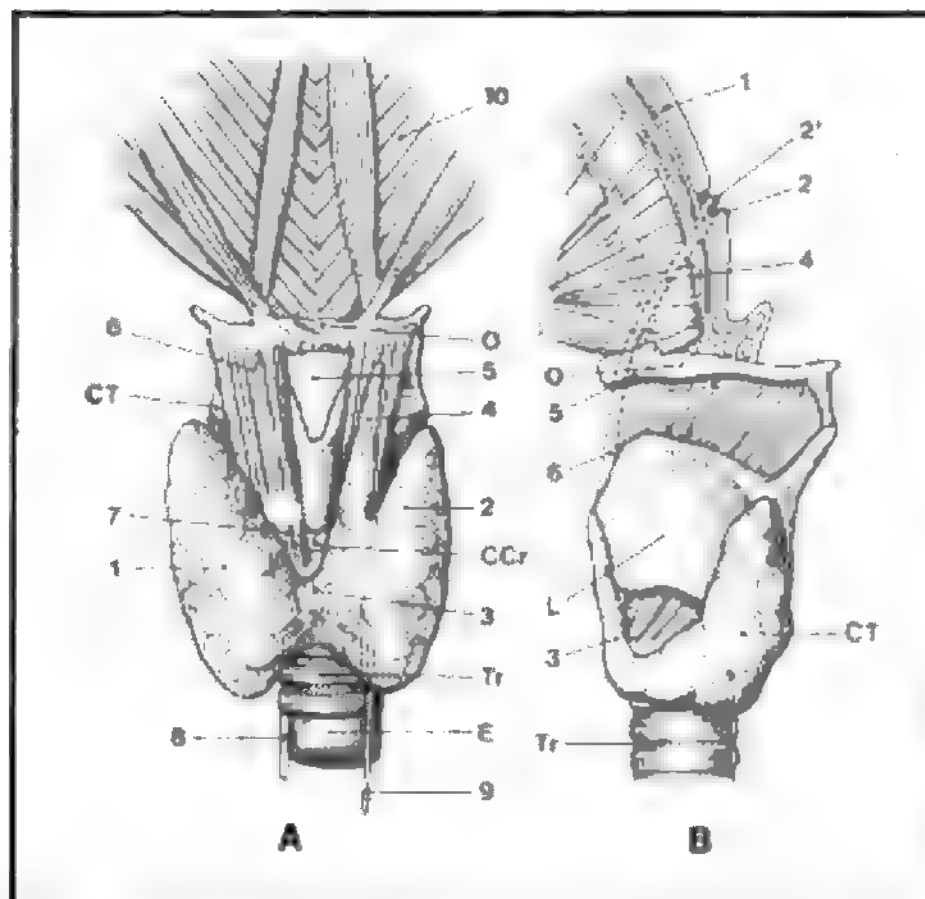



Fig. 2. Rappresentazione semischematica dei rapporti della t. *A*) Faccia anteriore: O) osso ioide; CT) cartilagine tiroide; CCr) cartilagine cricoide; Tr) trachea; E) esofago. 1) Lobo destro della t.; 2) lobo sinistro della t.; 3) istmo della t.; 4) piramide del Morgagni; 5) membrana tiroioidea; 6) muscolo tiroioideo; 7) muscolo cricotiroideo; 8) nervo ricorrente di destra; 9) nervo ricorrente di sinistra; 10) muscoli sopraioidei. *B*) Regione tireoglossa vista lateralmente: L) laringe; CT) corpo della t.; Tr) trachea; O) osso ioide. 1) Base della lingua; 2) foro cieco con 2') papilla caliciforme; 3) piramide del Morgagni; 4) porzione linguale del tratto tireoglosso (*in tratteggiato*) con 5) porzione retroioidea e 6) porzione sottoioidea, che si congiunge con la piramide del Morgagni.

tra capsula fibrosa e guaina peritiroidea; da tale plesso si dipartono 3 gruppi di vene: 1) le vene tiroidee superiori, che accompagnano l'arteria omonima e sboccano nella giugulare interna direttamente e dopo aver formato il tronco tireolinguofacciale; 2) le vene tiroidee medie, anch'esse tributarie della giugulare interna; 3) le vene tiroidee inferiori, che formano il plesso pretracheale, situato al di sotto dell'istmo, e che sboccano nelle vene anonime. I vasi linfatici sono abbondantissimi e per la maggior parte sono tributari dei linfonodi della catena giugulare interna (rami ascendenti e rami discendenti laterali) e dei linfonodi pre- e paratracheali (rami discendenti mediali).

La t. riceve fibre nervose dal nervo vago, attraverso i nervi laringei, e dal simpatico cervicale; esse formano un plesso nella capsula fibrosa, dal quale partono fibre che accompagnano i vasi, espandendosi sulla parete di questi, e fibre che formano plessi attorno ai follicoli.

Struttura microscopica

Dalla capsula fibrosa che avvolge la t. e nella quale decorrono vasi e nervi destinati alla ghiandola si dipartono setti connettivali che estendendosi nel parenchima lo suddividono in lobuli. I *follicoli tiroidei*, in numero di circa 3 milioni nell'uomo adulto, sono formazioni irregolarmente sferoidali di diametro variabile da 50 a 500 μm. I follicoli sono costituiti da uno strato di cellule epiteliali che delimitano un lume centrale, contenente un materiale viscoso detto *sostanza colloide*. La colloide (fig. 4) si colora con ac. periodico-Schiff (PAS), essendo formata da molecole di natura glicoproteica (tireoglobulina); talora è omogenea, altre volte mostra delle vacuolizzazioni dovute all'estrazione di acqua durante le operazioni legate all'allestimento del preparato istologico. In generale, i follicoli situati al centro dei lobuli sono di dimensioni inferiori rispetto a quelli posti alla periferia.

Nei mammiferi l'epitelio follicolare consta di 2 tipi di cellule: le follicolari, la cui forma varia da pavimentosa a cubica a cilindrica, e le parafollicolari (Nonidez, 1932), dette anche cellule C, globose e collocate tra la faccia laterobasale delle cellule follicolari e la membrana basale che avvolge il follicolo. Oltre che per la particolare posizione nel contesto della parete del follicolo, le parafollicolari si distinguono per avere un nucleo a cromatina più lassamente distribuita e un citoplasma poco colorabile (fig. 5).

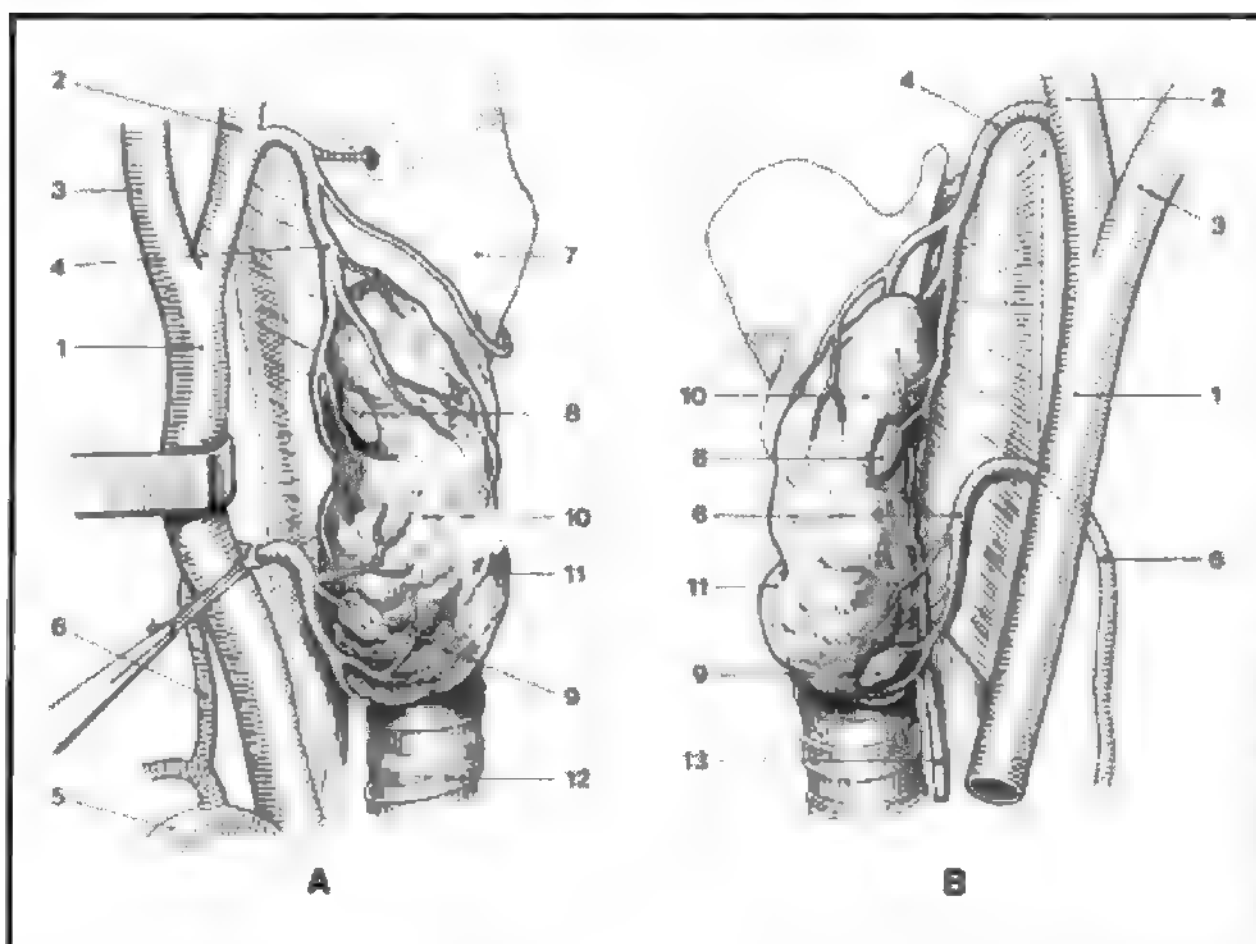



Fig. 3. Vascolarizzazione della t. e delle ghiandole paratiroidi. *A*) T. vista sul lato destro. *B*) T. vista sul lato sinistro. 1) Arteria carotide comune; 2) arteria carotide esterna; 3) arteria carotide interna; 4) arteria tiroidea superiore; 5) arteria succlavia destra; 6) arteria tiroidea inferiore; 7) laringe; 8) paratiroide superiore; 9) paratiroide inferiore; 10) lobi della t.; 11) istmo della t.; 12) trachea; 13) nervo ricorrente.

Digitized by Google

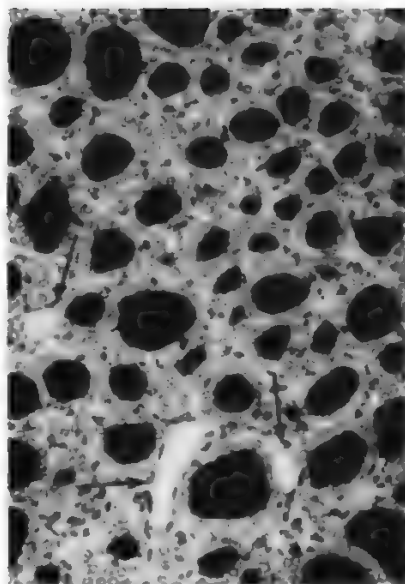



Fig. 4. T. di ratto. Follicoli di differenti dimensioni e contenenti sostanza colloide intensamente PAS-positiva. Si notino i capillari sanguigni (*frecce*) di calibro variabile e in stretti rapporti con la parete dei follicoli. Colorazione PAS-ematossilina-orange G., ingrandimento 800×.

Fig. 6. T. di ratto. Cellule follicolari nelle quali sono visibili un esteso ergastoplasma e numerosi mitocondri. Inoltre nel citoplasma apicale sono presenti piccoli granuli elettrondensi, destinati a essere esocitati nel lume del follicolo. Un capillare sanguigno è visibile, in stretto rapporto di vicinanza con la base delle cellule follicolari. Fotografia al microscopio elettronico, ingrandimento 6000×.

Le *cellule follicolari* hanno un ricco corredo di organuli, ben evidenziabili al microscopio elettronico. Nelle cellule in attiva sintesi di tireoglobulina (fig. 6) si possono osservare un ampio reticolo endoplasmico granulare con cisterne a lume dilatato, un apparato di Golgi sviluppato in vicinanza del polo distale del nucleo e numerosi mitocondri sottili e ricchi di creste. Frequentemente, in sede subapicale sono anche reperibili piccoli granuli elettrondensi, che, con ogni probabilità, corrispondono ai granuli PAS-positivi rilevati al microscopio ottico e ritenuti accumuli di tireoglobulina, destinata a essere esocitata nel lume del follicolo, dove formerà la colloide.

Fig. 5. T. di ratto. Cellule parafollicolari (*frecce*) di forma globosa, con nucleo a cromatina dispersa e citoplasma pallido. Sezione semifine di tessuto fissato in OsO_4 e incluso in Epon. Colorazione con blu di toluidina-Na tetraborato. Ingrandimento 2200×.

Le *cellule parafollicolari* sono presenti in piccolo numero: nel ratto raggiungono quasi il 5%, mentre nell'uomo rappresentano solo lo 0,1% degli elementi parenchimali. Esse sono isolate o riunite in piccoli gruppi e non raggiungono mai il lume del follicolo. Sono argirofile, mostrano metacromasia mascherata e fanno parte del sistema APUD (v.). Al microscopio elettronico mostrano i caratteri generali delle cellule endocrine a secrezione polipeptidica (Ekholm e Ericson, 1968). Il nucleo ha cromatina finemente dispersa e il citoplasma contiene piccole cisterne sparse di reticolo endoplasmico granulare, un apparato di Golgi molto esteso, con progranuli nelle vicinanze, e mitocondri ovalari con matrice moderatamente densa e creste sparse. Gli elementi caratterizzanti di queste cellule sono granuli di secreto delimitati da una membrana di origine golgiana e con un contenuto di notevole arresto elettronico. Le cellule parafollicolari, sulla base di indagini immunoistochimiche, sono state distinte in 2 tipi (Pearse, 1966; Yamada *et al.*, 1977): le une, numericamente prevalenti, producono calcitonina (fig. 7), le altre somatostatina.

Ultrastrutturalmente, i due tipi si distinguono per l'aspetto dei granuli di accumulo degli ormoni. Infatti quelli contenenti calcitonina hanno un diametro di circa 100 nm e contenuto elettrondenso separato dalla membrana limitante da un esile alone chiaro, mentre i granuli di somatostatina sono più grandi, di circa 200 nm di diametro, e presentano un contenuto a medio arresto elettronico e adeso alla membrana limitante.

Istofisiologia

Per la t., le relazioni morfofunzionali sono ormai ben stabilite (Ingbar, 1985; Aurbach, Marx e Spiegel, 1985).

Digitized by Google

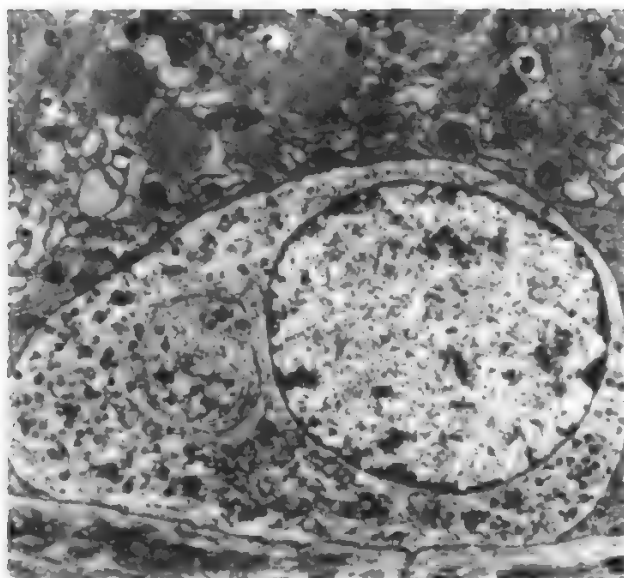



Fig. 7. T. di ratto. Cellula parafollicolare con granuli a calcitonina. Vicino al nucleo si noti l'apparato di Golgi, con alcuni progranuli a esso adiacenti. Fotografia al microscopio elettronico, ingrandimento 14.000 ×.

Anche le variazioni morfologiche dei follicoli tiroidei durante le differenti fasi funzionali sono sufficientemente chiarite, a seguito di numerose indagini di microscopia convenzionale, istochimiche, autoistoradiografiche e ultrastrutturali (Nadler, 1974; Tice, 1977), tanto che, dal semplice esame dei preparati, è possibile stabilire lo stato funzionale della ghiandola. A tale scopo sono validi elementi di giudizio sia la dimensione dei follicoli, grandi in fase di stasi funzionale e più piccoli in fase di attiva mobilizzazione dell'ormone, sia l'aspetto della colloide (fig. 8), compatta, acidofila, cromofila dopo colorazione con ematossilina ferrica e intensamente PAS-positiva nei follicoli a riposo, oppure vacuolizzata, basofila, cromofoba e lievemente PAS-positiva nei follicoli in attiva secrezione

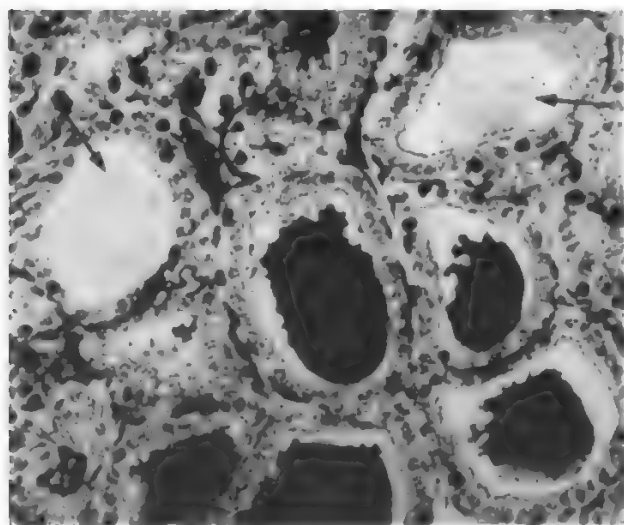



Fig. 8. T. di uomo. Sono visibili due follicoli con colloide cromofoba (*frecce*) e altri contenenti colloide cromofila. Colorazione con ematossilina ferrica, ingrandimento 800 ×.

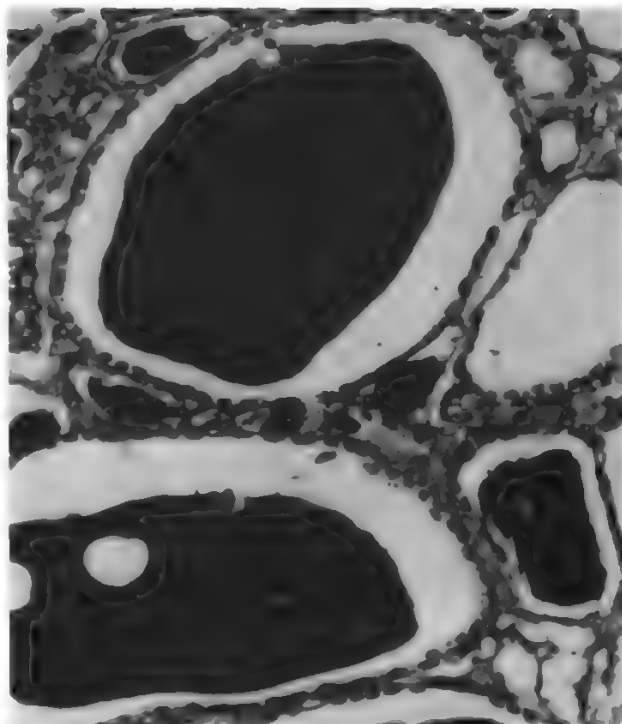



Fig. 9. T. di uomo. Follicoli a riposo, di grandi dimensioni, con epitelio follicolare appiattito e colloide compatta e intensamente PAS-positiva. Colorazione con PAS ed ematossilina, ingrandimento 900 ×.

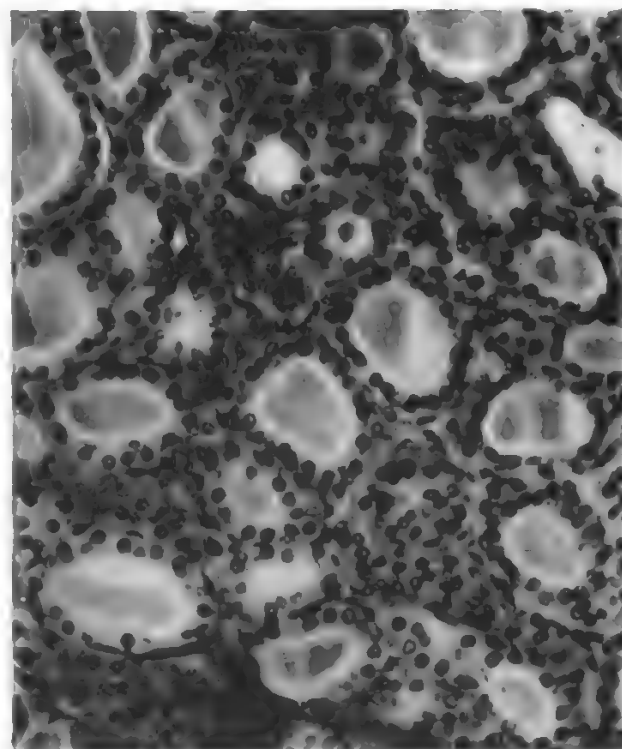



Fig. 10. T. di uomo. Follicoli in attiva secrezione di tireoglobulina, di modeste dimensioni, con epitelio follicolare cubico e colloide poco colorabile. Colorazione con ematossilina-eosina, ingrandimento 1000 ×.

Digitized by Google

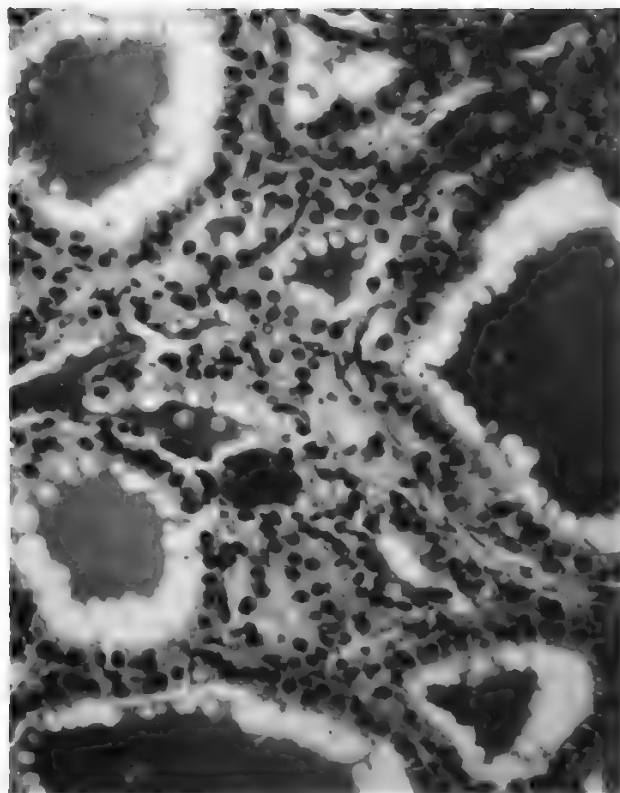



Fig. 11. T. di uomo. Follicoli nei quali avvengono il riassorbimento della colloide e la secrezione di ormoni attivi. L'epitelio follicolare è cubico-alto e la colloide vacuolizzata alla periferia. Colorazione con ematossilina-eosina, ingrandimento 950×.

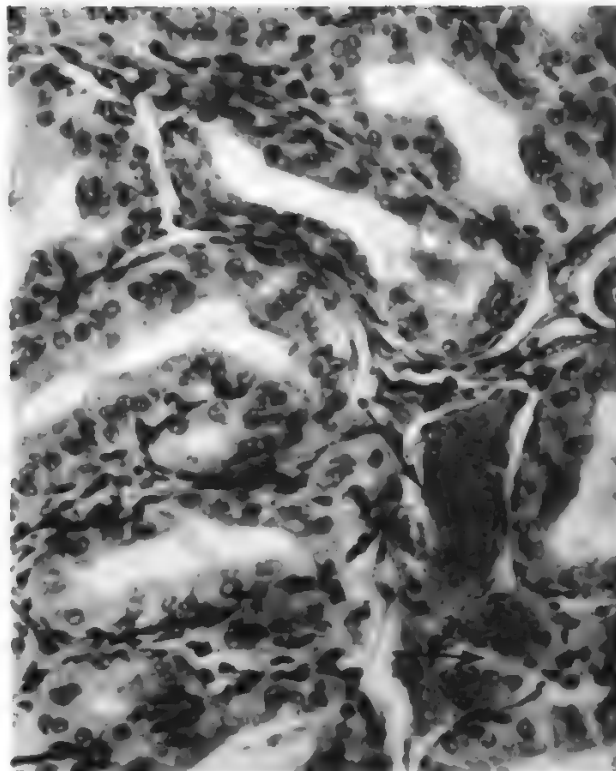



Fig. 12. T. di neonato. I follicoli sono collassati e con epitelio cilindrico. Ci sono solo residui di colloide in alcuni follicoli mentre in altri essa manca del tutto. I capillari sanguigni perifollicolari (*frecce*) sono molto dilatati e congesti. Colorazione con ematossilina-eosina, ingrandimento 950×.

di tireoglobulina o in fase di mobilizzazione della stessa con immissione in circolo degli ormoni attivi. Il diverso aspetto e la diseguale affinità tintoriale della colloide sono correlati al suo grado di idratazione, che è basso nello stadio di accumulo ed elevato in quello di secrezione e di riassorbimento della tireoglobulina. Inoltre, per definire con precisione i vari momenti funzionali è utile esaminare le caratteristiche dell'epitelio follicolare (Allara, 1954). Questo, infatti, è formato da cellule appiattite (fig. 9) e povere di organuli nei follicoli a riposo, presenta cellule cubiche (fig. 10) a citoplasma basofilo e ricco in ergastoplasma nei follicoli in attiva secrezione di tireoglobulina nel lume follicolare, ed è costituito da cellule cubico-alte nei follicoli in attività di riassorbimento della colloide con immissione in circolo di T_3 e T_4 (fig. 11). Quando i processi di secrezione ormonale sono intensi e protratti nel tempo, come accade subito dopo la nascita nell'uomo (Allara, 1951) e in genere nei mammiferi a prole inetta, durante l'esposizione a bassa temperatura ambientale, in seguito a somministrazione di TSH o in animali ibernanti al risveglio dal letargo, i follicoli tiroidei appaiono collassati, la colloide pressoché assente, le cellule di forma cilindrica, i capillari sanguigni perifollicolari dilatati e congesti (fig. 12). La secrezione dei principi ormonali comporta l'emissione di piccoli pseudopodi dalla superficie apicale delle cellule follicolari, l'endocitosi di gocce di colloide, la fusione di queste con lisosomi primari presenti in gran numero nella regione sopranucleare delle cellule, la demolizione intralisosomale della tireoglobulina con liberazione dalla sua catena peptidica di T_3 e T_4 e, mediante meccanismi non ancora ben noti, il loro passaggio attraverso il plasmalemma basale nei capillari sanguigni perifollicolari.

Lo stato funzionale delle cellule parafollicolari, come in tutte le cellule a secrezione polipeptidica, viene dedotto dallo sviluppo dell'ergastoplasma, dall'estensione dell'apparato di Golgi e dal numero dei granuli di accumulo del prodotto. Infatti, in cellule attivamente secernenti, come avviene in condizioni di ipercalcemia, l'ergastoplasma è abbondante, l'apparato di Golgi esteso e con molti progranuli nelle sue vicinanze, i granuli maturi poco numerosi e dislocati alla periferia del citoplasma, mentre i fenomeni inversi si verificano in cellule a riposo.

Bibliografia

Allara E., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1936, **37**, 269.
Allara E., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1951, **61**, 273.
Allara E., *Atti Soc. Ital. Anat.*, 1954, Macri, Firenze, p. 1.
Aurbach G. D., Marx S. J., Spiegel A. M., *Parathyroid Hormone, Calcitonin, ad the Calciferols*, in Wilson J. D., Foster D. W. eds., *Williams - Textbook of Endocrinology*, 1985, 6 ed., Saunders, Philadelphia, p. 1157.
Ekholm R., Ericson L. E., *J. Ultrastruct. Res.*, 1968, **23**, 378.
Ingbar S. H., *The Thyroid Gland*, in Wilson J. D., Foster D. W. eds., *Williams - Textbook of Endocrinology*, 1985, 6 ed., Saunders, Philadelphia, p. 689.
Nadler N. J., *Thyroid. Anatomical Features*, in *Handbook of Physiology*, Sect. 7: Greep R. O., Astwood E. B. eds., *Endocrinology*, 1974, Am. Physiol. Soc., Washington, p. 39.
Nonidez J. F., *Am. J. Anat.*, 1932, **49**, 479.
Pearse A. G. E., *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 1966, **164**, 478.
Shepard T. H., *Development of the Thyroid Gland*, in Gardner L. J. ed., *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescence*, 1975, 2 ed., Saunders, Philadelphia, p. 220.

Digitized by Google

Tice L. W., *The Thyroid Gland*, in Weiss L., Greep R. O. eds., *Histology*, 1977, McGraw-Hill, New York, p. 1077.
Yamada Y., Ito S. *et al.*, *Tohoku J. Exp. Med.*, 1977, **122**, 87.

TATIANA BANI SACCHI

FISIOLOGIA E BIOCHIMICA DEGLI ORMONI TIROIDEI

SOMMARIO

Sintesi e secrezione degli ormoni tiroidei

La t. è una ghiandola endocrina, capace di concentrare lo iodio e di incorporarlo per la formazione degli ormoni tiroidei (tiroxina [T_4] e triiodotironina [T_3]).

Nella fig. 13 sono riportate le formule di struttura degli ormoni tiroidei e dei loro precursori monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). La componente principale

a) tirosina

b) 3-monoiodotirosina (MIT)

c) 3,5-diiodotirosina (DIT)

d) 3,5,3'-triiodotironina (T_3)

e) 3,5,3',5'-tetraiodotironina (T_4) tiroxina

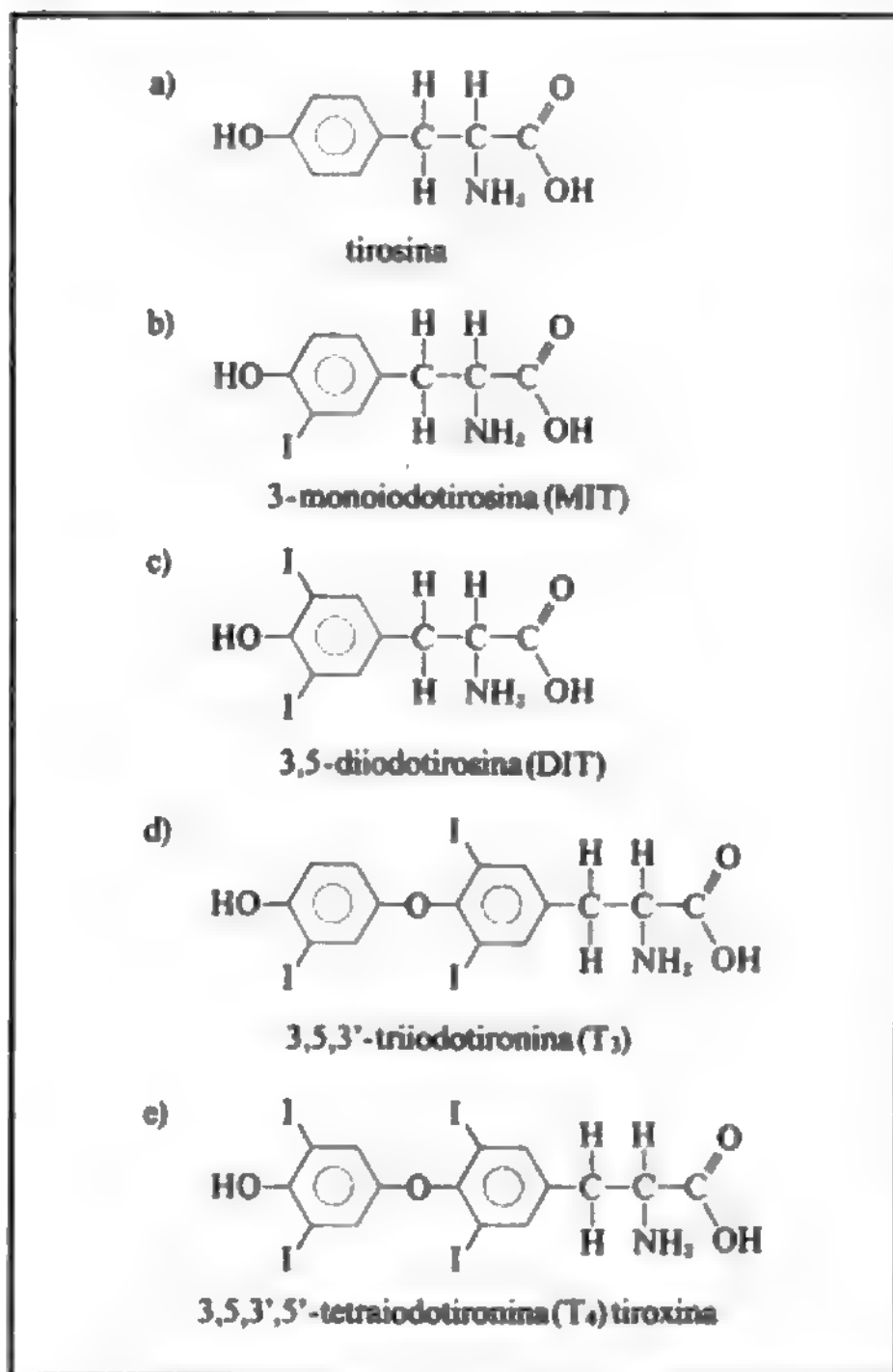



Fig. 13. Formule di struttura degli ormoni tiroidei (tiroxina [T_4] triiodotironina [T_3]) e dei loro precursori (tirosina, monoiodo- [MIT] e diiodotirosina [DIT]).

degli ormoni tiroidei è rappresentata dallo iodio, che costituisce il 65% in peso dell'intera molecola di tiroxina (v.). La formazione di una normale quantità di ormoni tiroidei dipende pertanto dalla disponibilità di un adeguato apporto iodico, che è compreso tra 100 e 300 μg/24 h. Poiché lo iodio è scarsamente rappresentato sulla crosta terrestre, la t. dispone di efficienti meccanismi atti a concentrare e conservare questo elemento.

Metabolismo extratiroideo dello iodio

Lo iodio introdotto in qualsiasi forma con la dieta è ridotto a ioduro (I^-) nel tratto gastrointestinale ed è quindi rapidamente assorbito. Di regola la concentrazione plasmatica di I^- è compresa tra 0,1 e 1 μg/dl; i livelli di ioduro circolante dipendono sia dalla quantità assunta con la dieta che dalla quota derivante dalla desiodazione degli ormoni tiroidei. L'introito dietetico giornaliero di iodio nell'uomo è molto variabile, in rapporto alle diverse aree geografiche, oscillando tra una quota inferiore a 10 μg e un massimo di svariati mg. Quando l'apporto iodico giornaliero è insufficiente (probabilmente se inferiore a 100 μg, sicuramente se inferiore a 50 μg) la t. va incontro a complessi meccanismi di adattamento responsabili dell'aumento di volume ghiandolare tipico del gozzo endemico (v. GOZZI; MIXEDEMA). L'endemia gozzigena si osserva in vaste regioni, prevalentemente montane, largamente distribuite nel globo terrestre e in cui vivono non meno di 400 milioni di persone. Quando la carenza iodica è particolarmente severa, oltre al gozzo si osservano casi di grave deficit intellettuale e neurologico noti con il termine di *cretinismo endemico* (v. MIXEDEMA; v. anche: CRETINISMO).

Paradossalmente, anche un'eccessiva assunzione di iodio (come si osserva in alcune zone del Giappone e della Cina) può essere responsabile di gozzo e alterazioni funzionali tiroidee. Attualmente si ritiene che la quantità di iodio ottimale per un'adeguata sintesi ormonale nell'adulto sia compresa tra 150 e 300 μg/24 h; in Italia e in molti altri paesi europei l'introito giornaliero di iodio è spesso inferiore a questi valori.

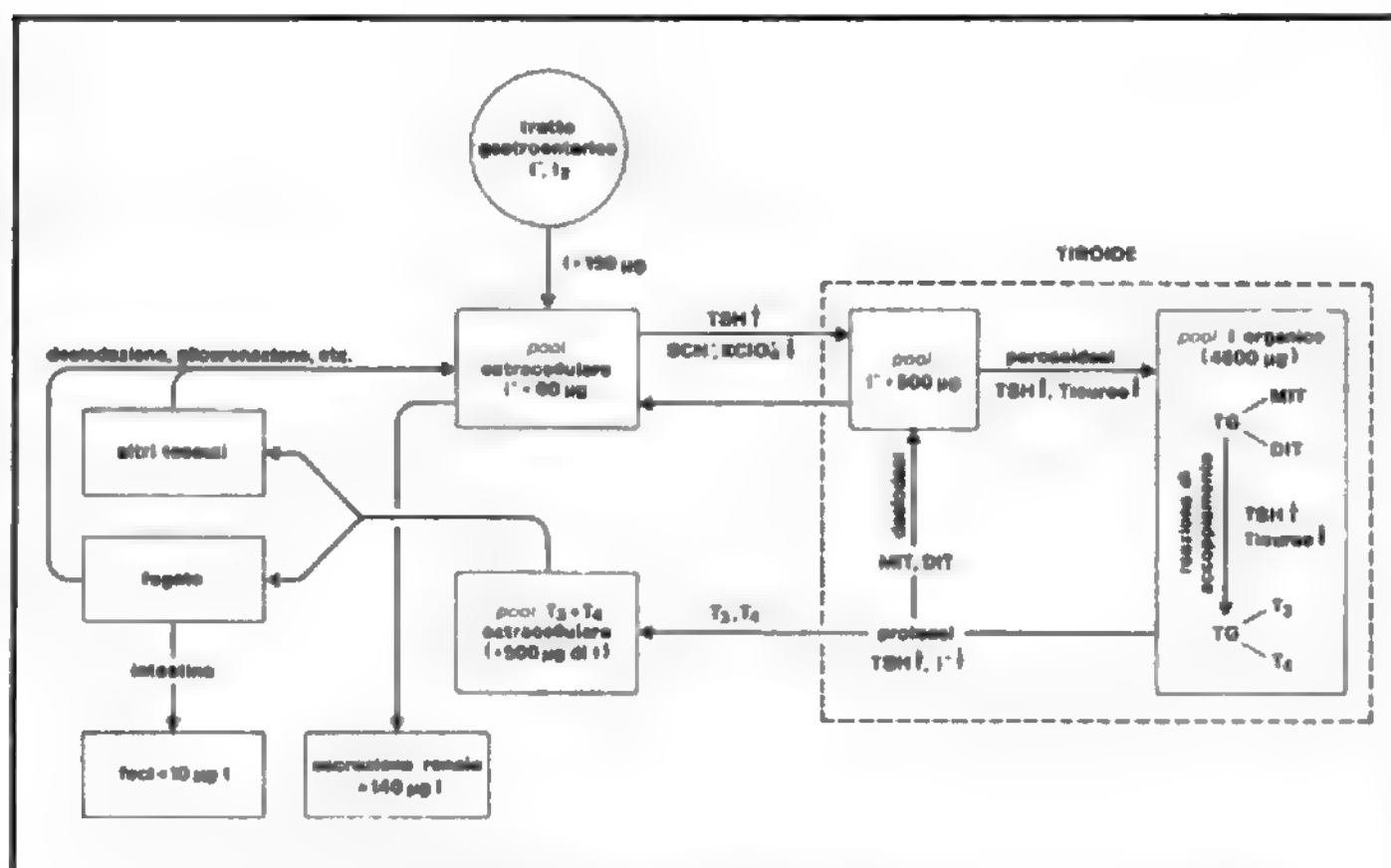
Lo ioduro plasmatico viene allontanato dal torrente circolatorio da parte della t., del rene e, in minor misura, delle ghiandole salivari e da parte di altre strutture ghiandolari dello stomaco e dell'intestino. Poiché lo ioduro escreto nel tratto gastroenterico viene quasi completamente riassorbito, la clearance plasmatica dello I^- dipende dalla captazione tiroidea e dal ritmo di escrezione renale di questo elemento. Questi due meccanismi agiscono in maniera reciprocamente competitiva. La clearance tiroidea dello ioduro nel soggetto eutiroideo è correlata inversamente alla concentrazione dello I^- circolante e varia tra i 10 e i 40 ml/min. La clearance renale dello I^- oscilla, nell'adulto, tra i 25 e i 50 ml/min, non è influenzata dalla concentrazione plasmatica di questo elemento, ma dipende dal filtrato glomerulare e dal tasso di riassorbimento tubulare.

In condizioni di equilibrio metabolico, essendo trascurabile la perdita con le feci, la quantità di I^- escreta giornalmente con le urine è quasi uguale alla quantità introdotta con la dieta nello stesso lasso di tempo. Il rene, infatti, elimina lo ioduro non fissato dalla t. e quello derivante dalla desiodazione periferica degli ormoni tiroidei, che è a sua volta equivalente alla quantità captata dalla ghiandola (fig. 14).

Metabolismo intratiroideo dello iodio

La prima tappa del processo che porta alla sintesi degli ormoni tiroidei è rappresentata dal trasporto attivo intra-

Digitized by Google

Fig. 14. Schema del normale metabolismo dello iodio nell'uomo, in condizioni di equilibrio, considerando un'assunzione giornaliera di 150 μg di iodio. Oltre il 90% dell'intera riserva iodica dell'organismo si ritrova nella t., prevalentemente in forma organica. Circa il 10% dello iodio è presente in forma di ione ioduro. Nella figura è anche schematizzata la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei, insieme alle principali sostanze in grado di stimolare (↑) o di inibire (↓) le varie tappe metaboliche.

ghiandolare dello ioduro plasmatico. Questo trasporto avviene contro un gradiente elettrochimico con un meccanismo di pompa che richiede dispendio di energia e mantiene costantemente elevato (20 : 1-40 : 1) il rapporto tra concentrazione intraghiandolare e sierica dello I^-, generalmente definito come rapporto T/S (t./siero). Il trasporto attivo richiede energia derivante principalmente dai processi di fosforilazione ossidativa e utilizza, presumibilmente, una proteina vettrice in grado di legare lo iodio e altri elementi del settimo gruppo della tavola periodica, quali il bromo, il tecnezio, il renio e il cloro, che, a differenza dello iodio, non sono successivamente incorporati in molecole organiche. Il meccanismo di concentrazione attiva dello I^- è specificamente inibito dagli ioni tiocianato (SCN^-) e perclorato (ClO_4^-) ed è stimolato dall'ormone tireotropo ipofisario (TSH).

Lo ioduro concentrato attivamente nella cellula follicolare passa per diffusione passiva nella colloide e va rapidamente incontro a un processo di ossidazione e successiva incorporazione nei residui tirosinici della tireoglobulina (*organicazione*). La tireoglobulina è una glicoproteina di elevato p. m. (circa 670.000 dalton), specificamente sintetizzata dalle cellule tiroidee, che costituisce la quasi totalità della colloide e il 70-80% di tutte le proteine ghiandolari.

L'organicazione dello iodio avviene previa ossidazione dello I^- da parte di una *perossidasi*. La perossidasi tiroidea è un enzima associato alla frazione microsomale della ghiandola, che può essere parzialmente purificato mediante digestione enzimatica o trattamento con detergenti. Questo enzima è un'emoproteina con un gruppo prostetico rappresentato dalla ferroprotoporfirina IX e da una porfirina a essa strettamente correlata. L'eme ha un ruolo cruciale nella funzione dell'enzima: sono stati infatti descritti soggetti con difetto ereditario di attività perossidasica dovuto a scarsa affinità dell'apoproteina per il gruppo prostetico. La perossidasi tiroidea non è stata ancora completamente purificata, presumibilmente per la sua instabilità durante i processi di estrazione. Studi recenti indicano che essa è verosimilmente una glicoproteina di p. m. intorno a 90.000-100.000 dalton. La perossidasi utilizza come substrato l'H_2O_2 generata dall'autossidazione di enzimi flavinici che agiscono come NADPH, e particolarmente come NADPH-ossidasi. Dopo l'ossidazione, lo iodio si lega ai residui tirosinici della tireoglobulina dando così luogo alla formazione di precursori ormonali inattivi (MIT, DIT), che vanno successivamente incontro a una reazione di condensazione ossidativa. Questa reazione, detta *reazione di accoppiamento*, è anch'essa mediata dalla perossidasi e porta alla formazione delle iodotironine, tra le quali la tetraiodotironina (tiroxina, T_4) e la triiodotironina (T_3) rappresentano gli ormoni tiroidei attivi. Secondo recenti ricerche, l'organicazione dello iodio e l'accoppiamento delle iodotironine avverrebbero prevalentemente, se non esclusivamente, a livello di specifiche sequenze aminoacidiche della tireoglobulina. La reazione di organicazione dello iodio e quella di accoppiamento delle iodotirosine sono inibite dai farmaci antitiroidei del gruppo delle tiouree, principalmente rappresentati dal metimazolo, carbimazolo e dal propiltiouracile che trovano un largo impiego clinico nella terapia dell'ipertiroidismo. Questi farmaci agiscono come inibitori competitivi della perossidasi. La tireoglobulina iodata è quindi trasferita mediante esocitosi nella colloide, dove va a costituire un largo deposito di ormoni tiroidei preformati.

La secrezione ormonale inizia con l'inglobamento della colloide da parte delle cellule follicolari mediante pinocitosi e successiva fusione delle vescicole pinocitosiche con i lisosomi cellulari in strutture dette *fagolisosomi*. All'interno dei fagolisosomi ha luogo la proteolisi della tireoglobulina, con successiva secrezione degli ormoni tiroidei nel sangue circolante a livello della membrana plasmatica basale.

Contrariamente agli ormoni tiroidei, la MIT e la DIT che si liberano durante il processo di proteolisi della tireoglobulina vengono quasi totalmente desiodate da un enzima microsomale specifico (*iodotirosinadealogenasi* o *desiodasi*) e lo I^- liberato viene in gran parte riutilizzato dalla ghiandola e, in minor misura, entra nel *pool* di ioduro circolante. Nel corso del processo di secrezione ormonale precedentemente descritto passano in circolo anche piccole quantità di tireoglobulina, rilevabili con sensibili tecniche radioimmunologiche. La secrezione degli ormoni tiroidei è stimolata dal TSH e inibita dallo iodio a dosi farmacologiche.

Digitized by Google

Ormoni tiroidei circolanti. Trasporto e metabolismo periferico

Nel soggetto eutiroideo la quantità media di T_4 e di T_3 prodotte giornalmente risulta, in media, rispettivamente di 80 µg e di 33 µg. Si deve qui sottolineare che la T_4 deriva totalmente dalla secrezione ghiandolare, mentre oltre l'80% della T_3 deriva dalla desiodazione della T_4 a livello dei tessuti periferici. Gli ormoni tiroidei circolano nel plasma quasi totalmente in forma legata alle proteine, e solo in minima parte (≈ 0,02% per la T_4 e ≈ 0,3% per la T_3) in forma libera. La concentrazione plasmatica degli ormoni tiroidei totali è di norma compresa tra i 4 e i 12 µg/dl per la T_4 e i 100 e i 200 ng/dl per la T_3. Nonostante la loro bassa concentrazione, gli ormoni tiroidei liberi sono i soli metabolicamente attivi, in quanto disponibili a livello tessutale. Le proteine plasmatiche che legano gli ormoni tiroidei sono rappresentate da un'interalfaglobulina denominata *thyroxine-binding-globulin* (globulina legante la tiroxina: TBG), dalla prealbumina (*thyroxine-binding-prealbumin*: TBPA) e dall'albumina. La principale di queste proteine è la TBG, una glicoproteina di p. m. intorno a 54.000 dalton, sintetizzata dal fegato.

La concentrazione plasmatica della TBG è intorno a 2 mg/dl, sebbene ampie variazioni si possano osservare in numerose condizioni fisiologiche o patologiche. Questa proteina è in grado di legare sia la T_3 che la T_4, ma ha un'affinità per quest'ultimo ormone di circa 10-15 volte superiore a quella per la T_3. Questa diversa affinità delle proteine di trasporto è alla base delle diverse caratteristiche cinetiche della T_3 e della T_4, quali la diversa proporzione di ormone circolante in forma libera e il diverso tempo di dimezzamento plasmatico (1 giorno per la T_3 e 7 giorni per la T_4). Teleologicamente il legame a proteine di elevato peso molecolare impedisce la perdita urinaria degli ormoni tiroidei e mantiene una riserva ormonale rapidamente disponibile per particolari esigenze metaboliche.

L'interazione tra proteine vettrici e ormoni tiroidei è reversibile e segue la legge di azione di massa, definita dalla seguente equazione:

$$OT + P \overset{k}{\rightarrow} OT \cdot P$$

dove OT indica gli ormoni tiroidei, P la proteina vettrice e k la costante di equilibrio. Questo tipo di interazione fa sì che variazioni anche cospicue della concentrazione delle proteine vettrici non determinino variazioni significative della concentrazione assoluta degli ormoni liberi, ma solo cambiamenti del rapporto tra forma libera e legata. Questo concetto ha notevole importanza pratica, in quanto le concentrazioni di TBG possono variare in varie condizioni fisiologiche e patologiche e durante terapia con numerosi farmaci (tab. I).

A livello dei tessuti periferici, gli ormoni tiroidei svolgono le loro azioni metaboliche e vanno quindi incontro a varie trasformazioni. La principale tra queste è rappresentata dalla rimozione degli atomi di iodio degli anelli fenolici delle iodotironine (*desiodazione*). Oltre il 30-40% della tiroxina prodotta giornalmente dalla t. viene desiodata a livello dell'anello fenolico esterno in posizione 5 con formazione di T_3. Come accennato precedentemente, questa via metabolica è responsabile della formazione di circa l'80% della T_3 prodotta giornalmente, contro il 20% di diretta derivazione ghiandolare. La conversione di T_4 in T_3 è catalizzata da un enzima denominato *5'-iodotironinadesiodasi* (*5'-desiodasi*). Questo enzima, che necessita per la sua attività di un cofattore contenente gruppi sulfidrilici, è presente in almeno 2 forme distinte: una caratteristica del fegato, del rene e del muscolo scheletrico, l'altra del S.N.C. e dell'ipofisi anteriore.

Un ulteriore 40% della T_4 prodotta dalla t. viene desiodato in posizione 5 nell'anello fenolico interno, dando origine alla 3,3',5'-triiodotironina o T_3 inversa (rT_3), una sostanza metabolicamente inattiva. La T_3 e la rT_3 sono a loro volta sottoposte a successivi fenomeni di desiodazione con formazione di tutte le possibili di- e monoiodotironine, tutti composti privi di attività ormonale. La stessa 5'-desiodasi catalizza la conversione da T_4 a T_3 e la desiodazione della rT_3. Ciò spiega perché, in una serie di condizioni elencate nella tab. II e caratterizzate da un blocco più o meno marcato dell'attività di questo enzima, si osservano basse concentrazioni plasmatiche di T_3, associate a elevati livelli di rT_3. Questo eterogeneo gruppo di condizioni è attualmente noto con il termine descrittivo di *sindrome a bassa T_3*.

Oltre a subire il processo di desiodazione, gli ormoni tiroidei sono anche metabolizzati nei corrispondenti derivati acetici (*ac. tetraiodotiroacetico*, o TETRAC e *ac.*

TAB. I. CAUSE DI ALTERATA CONCENTRAZIONE DI TBG CIRCOLANTE

Aumentata concentrazione di TBG
- Ereditaria (eccesso congenito di TBG)
- Gravidanza
- Assunzione di estrogeni, inclusi anticoncezionali orali
- Assunzione di perfenazina, eroina, metadone
- Epatite acuta e cirrosi epatica (alcuni casi)
- Porfirie acuta intermittente e cutanea tarda
- Mieloma
- Collagenopatie
- Ipotiroidismo

Ridotta concentrazione di TBG
- Ereditaria (difetto o assenza congenita di TBG)
- Assunzione di glicocorticoidi (dosi farmacologiche)
- Assunzione di androgeni e steroidi anabolizzanti
- Malnutrizione proteica
- Sindrome nefrosica
- Enteropatia proteinodispersiva
- Cirrosi epatica (con grave insufficienza epatica)
- Altre malattie croniche
- Trattamento con L-asparaginasi
- Acromegalia attiva
- Ipertiroidismo

TAB. II. PRINCIPALI CONDIZIONI ASSOCIATE A «SINDROME A BASSA T_3»

Condizioni fisiologiche
- Vita fetale ed età neonatale
- Età avanzata (?)
- Digiuno (particolarmente ridotta assunzione di carboidrati)

Assunzione di farmaci
- Propiltiouracile
- Composti iodati: mezzi di contrasto radiologici (ac. iopanoico, ipodato di sodio), amiodarone
- Propranololo

Condizioni patologiche
- Anoressia nervosa
- Diabete mellito
- Insufficienza renale cronica
- Traumi, interventi chirurgici
- Insufficienza epatica cronica
- Altre gravi malattie acute o croniche

Digitized by Google

triiodotiroacetico, o TRIAC) o escreti nella bile sotto forma di glicurono-o sulfoconiugati.

Azione degli ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei possiedono innumerevoli effetti sull'intero metabolismo intermedio e sono essenziali per la crescita e la differenziazione di numerosi organi e apparati. Gli ormoni tiroidei sono inoltre responsabili del processo di metamorfosi degli anfibi. Negli animali a sangue caldo essi aumentano il consumo di ossigeno e la produzione di calore. Il *meccanismo d'azione* degli ormoni tiroidei non è stato ancora completamente chiarito. Non trova attualmente più credito l'ipotesi che spiegava l'aumento del consumo di ossigeno e della termogenesi come conseguenza di una «dissociazione» della fosforilazione dall'ossidazione. È attualmente ben documentato che questi ormoni stimolano la sintesi di RNA messaggero, l'attività RNA polimerasica e la sintesi proteica. Tali effetti si esplicano dopo il legame della T_3 e della T_4 a specifici recettori nucleari. Recettori specifici per la T_3 sarebbero anche presenti sui mitocondri, ma il loro significato fisiologico è ancora controverso. Recentemente è stato suggerito che l'effetto termogenico degli ormoni tiroidei potrebbe essere imputabile a una stimolazione diretta del trasporto attivo del sodio nelle cellule. In accordo con questa ipotesi è stata documentata la presenza di recettori per gli ormoni tiroidei anche sulla membrana cellulare. I molteplici effetti biologici degli ormoni tiroidei nell'uomo sono descritti analiticamente nei paragrafi successivi

Si deve qui sottolineare che la massima parte degli effetti biologici degli ormoni tiroidei è attribuibile alla T_3, la cui attività metabolica è da 3 a 5 volte superiore a quella della T_4. Gran parte dell'attività biologica di quest'ultima deriva, inoltre, dalla sua conversione periferica a T_3. Resta pertanto ancora da definire con precisione l'effettiva attività intrinseca della T_4.

Effetti sullo sviluppo fetale: gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo critico nello sviluppo fetale, particolarmente a livello del sistema nervoso e scheletrico. L'ipotiroidismo fetale e neonatale provoca il cretinismo (v.), caratterizzato da ritardo mentale e nanismo. Poiché gli ormoni tiroidei non passano la placenta, lo stato tiroideo intrauterino dipende interamente dall'attività della tiroide fetale.

Effetti sul consumo di ossigeno e sulla produzione di calore: il consumo di ossigeno a riposo (metabolismo basale) è direttamente correlato con i livelli di ormoni tiroidei circolanti: questo effetto è esercitato nella maggior parte dei tessuti, con l'eccezione del cervello adulto, della milza e del testicolo. L'aumento del consumo di ossigeno conseguente alla somministrazione di ormoni tiroidei si verifica dopo un periodo di latenza di 24-48 h per la T_4 e di poche ore per la T_3.

Altri effetti metabolici: l'aumentato consumo di ossigeno indotto dagli ormoni tiroidei si accompagna a un incremento generalizzato del metabolismo dei carboidrati, dei grassi e delle proteine. Di particolare rilievo è l'azione stimolante sulla sintesi e, in maggior misura, sulla degradazione del colesterolo. Questi effetti sono possibilmente secondari a un'aumentata degradazione delle betalipoproteine. Gli ormoni tiroidei, inoltre, aumentano la lipolisi, la glicogenolisi e la gliconeogenesi.

Effetti sul sistema cardiovascolare: gli ormoni tiroidei possiedono un marcato effetto cronotropo e inotropo positivo. Molti degli effetti sul sistema cardiovascolare sono simili a quelli indotti dalle catecolamine. È stato inoltre dimostrato che gli ormoni tiroidei aumentano il numero dei recettori adrenergici a livello miocardico e possono amplificare l'azione delle catecolamine a livello postrecettoriale.

Altri effetti: gli ormoni tiroidei sono necessari per una normale sensibilità del centro respiratorio agli stimoli ipossico e ipercapnico. Essi, inoltre, aumentano l'eritropoiesi, possibilmente mediante stimolo della produzione di eritropoietina. A livello del sistema scheletrico stimolano sia la formazione che il riassorbimento osseo; a livello muscolare gli ormoni tiroidei accelerano il processo di decontrazione muscolare che è ben evidenziabile con la registrazione del riflesso achilleo.

Regolazione della funzione tiroidea

Come nel caso di altre ghiandole endocrine, la funzione tiroidea è sotto il controllo ipotalamoipofisario mediante un tipico meccanismo di *feedback* negativo (v. anche: IPOFISI; IPOTALAMICI FATTORI). La t. è tuttavia provvista anche di un peculiare meccanismo di autoregolazione.

Controllo ipotalamoipofisario

Il controllo ipotalamoipofisario della funzione tiroidea è esercitato fondamentalmente dall'ormone tireotropo (TSH) ipofisario, la cui secrezione è, a sua volta, regolata dall'ormone ipotalamico *Thyrotropin-Releasing-Hormone* (TRH, ormone liberante la tireotropina). Il TSH è una glicoproteina con un p. m. di 28.000 sintetizzata dalle cellule basofile dell'ipofisi anteriore composta da 2 subunità (α e β). La subunità α è comune alle tropine gonadiche (FSH, LH, HCG), mentre la subunità β è specifica per il TSH. La secrezione del TSH è principalmente regolata dal bilancio tra l'azione inibitoria degli ormoni tiroidei e l'azione stimolante del TRH, un tripeptide (piroglutamilistidilprolinamide) sintetizzato principalmente a livello dei nuclei ipotalamici sopraottico e paraventricolare e secreto nel sistema portale ipofisario attraverso neuroni peptidergici. Il TRH determina un aumento della sintesi e della secrezione del TSH, con un meccanismo solo parzialmente noto. È certo, comunque, che il TRH attiva l'adenilatociclasi delle cellule ipofisarie e che la sua azione dipende da un aumento della concentrazione intracellulare di ioni Ca^{2+}. Il TRH non è localizzato soltanto nell'ipotalamo, ma si ritrova anche in aree extraipotalamiche del S.N.C., nella retina, nel midollo spinale, nel pancreas endocrino e in varie sedi del tratto gastroenterico. Il significato del TRH extraipotalamico non è stato ancora chiarito, anche se è stato dimostrato che esso non è implicato nella regolazione della funzione tiroidea.

La secrezione di TRH e TSH è inoltre modulata da complessi meccanismi neuroendocrini mediati da vari peptidi e amine biogene. Alcune di queste sostanze, quali la somatostatina (v.) e la colecistokinina, hanno un effetto prevalentemente inibitorio, mentre altre, quali le prostaglandine e gli agonisti alfa-adrenergici, sembrano avere un effetto prevalentemente stimolante. Si deve tuttavia sottolineare che i principali inibitori della sintesi e secrezione di TSH sono gli ormoni tiroidei. Questa azione inibitoria è svolta quasi interamente dalla T_3 generata localmente nell'ipofisi anteriore dalla T_4 circolante. Gli ormoni tiroidei non hanno invece alcun effetto sulla sintesi e sulla secrezione del TRH.

Il livello del TSH circolante rappresenta il solo stimolo fisiologico significativo per la secrezione ormonale della t. Il TSH svolge molteplici azioni sulla funzione e sul trofismo della ghiandola. Dopo stimolo tireotropinico aumentano il volume e la vascolarizzazione ghiandolari, l'altezza delle cellule follicolari, il numero delle gocciole di colloide e il riassorbimento della colloide. Il TSH stimola inoltre la captazione dello iodio, la sintesi della tireoglobulina, la formazione di iodotironine, la proteolisi della tireoglobulina e la secrezione ormonale. Infine, il TSH determina un aumento del consumo di ossigeno, della sintesi di fosfolipidi, della sintesi di RNA e dell'utilizzazione del glicoso. Le varie azioni biologiche del TSH si esercitano dopo il legame dell'ormone ipofisario a recet-

tori specifici sulla membrana plasmatica delle cellule follicolari e successiva stimolazione del sistema adenilatociclasi-AMP ciclico (cAMP). Nel citoplasma il cAMP si lega a proteinochinasi cAMP-dipendenti, attivandone le unità catalitiche. Ne consegue una selettiva fosforilazione di svariate proteine enzimatiche con conseguente attivazione dei processi metabolici. Recentemente sono stati descritti altri meccanismi di azione del TSH cAMP-indipendenti che implicano l'attivazione del *turnover* fosfolipidico di membrana, con conseguente liberazione di ac. arachidonico, aumento degli ioni Ca^{2+}, e attivazione di una particolare proteinochinasi (proteinochinasi C).

Il TSH circolante mostra modeste, ma significative, variazioni circadiane, con valori massimi alle prime ore del mattino e minimi nel tardo pomeriggio. In seguito al meccanismo di *feedback* descritto precedentemente, i livelli di TSH circolante sono tipicamente depressi nell'ipertiroidismo e risultano aumentati nell'ipotiroidismo.

Regolazione autonoma ed effetti dello iodio sulla funzione tiroidea

La t. mantiene una modesta attività di iodocaptazione e sintesi ormonale anche in assenza di TSH. In questi casi, il principale fattore che regola l'attività tiroidea TSH-indipendente è rappresentato dallo ioduro. A dosi farmacologiche, tuttavia, lo iodio svolge altri effetti a livello della t., che dipendono essenzialmente dalle dosi e dalle modalità di somministrazione. L'assunzione acuta di elevate quantità di iodio determina un blocco totale dell'organicazione dello ioduro e della sintesi delle iodotironine (*effetto Wolff-Chaikoff*). Quando un'eccessiva quantità di iodio viene somministrata cronicamente si osserva una progressiva riduzione del blocco conseguente ad assunzione acuta. Questo meccanismo di adattamento previene lo sviluppo di un ipotiroidismo nelle t. esposte per un lungo periodo di tempo a eccesso di iodio. Altre importanti azioni farmacologiche dello ioduro sono rappresentate dal rapido effetto inibitorio sulla secrezione degli ormoni tiroidei (distinto dal blocco della sintesi ormonale dell'effetto Wolff-Chaikoff) e dalla capacità di indurre una parziale regressione dell'iperplasia e dell'ipervascolarizzazione presenti nel gozzo diffuso tossico. I meccanismi responsabili di questi effetti non sono noti, sebbene siano presumibilmente da ascrivere alle complesse azioni autoregolatorie esercitate dallo iodio sul metabolismo intermedio tiroideo.

Bibliografia

Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A., *Biosintesi degli ormoni tiroidei e controllo della funzione tiroidea*, in Baschieri L., Costa A., Basile A. eds., *Il gozzo*, 1978, Pozzi, Roma, p. 121.

DeGroot L. J., Larsen P. R. *et al.*, *The Thyroid and Its Diseases*, 1984, 5 ed., Wiley, New York.

Ingbar S. H., *The Thyroid Gland*, in Wilson J. D., Foster D. W. eds., *Williams' Textbook of Endocrinology*, 1985, Saunders, Philadelphia, p. 682.

Ingbar S. H., Braverman K. E., *Werner's The Thyroid - A Fundamental and Clinical Text*, 1986, 5 ed., Lippincott, Philadelphia.

STEFANO MARIOTTI, PAOLO VITTI E ALDO PINCHERA

SEMEIOTICA

SOMMARIO

SEMEIOTICA FISICA

La valutazione del paziente con sospetta patologia tiroidea si deve avvalere di un'accurata anamnesi e di un attento esame obiettivo, indispensabili per una corretta interpretazione dei risultati delle numerose prove di funzione tiroidea e dei dosaggi ormonali oggi disponibili. Preferibilmente, un accurato esame clinico dovrebbe sempre precedere e guidare la scelta degli esami funzionali *in vivo* e *in vitro* di volta in volta più adatti al sospetto diagnostico. Talvolta, la diagnosi è già così evidente in base alla storia clinica e all'esame obiettivo che le prove di laboratorio servono soltanto per confermarla e precisarla. In molti casi, tuttavia, sintomi sfumati suggestivi di disfunzione tiroidea dipendono da altre cause e solo un'accurata valutazione di laboratorio può consentire il preciso inquadramento diagnostico.

L'anamnesi dovrebbe essere mirata all'identificazione delle manifestazioni riferibili all'aumento o alla riduzione degli ormoni tiroidei circolanti, descritti in dettaglio in altra sede (v. BASEDOW, MORBO DI; MIXEDEMA; IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI; TIREOTOSSICOSI). Particolare attenzione deve pertanto essere rivolta a sintomi, quali: l'astenia, l'ansietà, l'insonnia, tremori, cambiamenti di carattere e labilità emotiva, perdita di capelli e fragilità ungueale, aumentata o ridotta sudorazione e sensibilità al freddo e al caldo, tachicardia, cardiopalmo e disordini del ritmo cardiaco, perdita o aumento di peso, modificazioni dell'appetito e dell'alvo, alterazioni del senso di sete e della diuresi. Si deve inoltre indagare la presenza e le recenti modificazioni di sintomi a livello del collo, quali dolore e dolorabilità (con particolare attenzione alla sede e all'irradiazione), la comparsa di masse a livello cervicale, la presenza di raucedine, disfagia e segni di ostruzione delle vie aeree superiori. È indispensabile prendere nota di qualsiasi storia precedente di malattia tiroidea, o di assunzione di farmaci, quali iodio o composti iodati, antitiroidei di sintesi, estroprogestinici, difenilidantoina, clofibrato, fenilbutazone e molti altri ancora (v. sopra, tabb. I e II). Di particolare importanza è appurare una storia di precedente radioterapia esterna sulla regione cervicale per l'elevato rischio di carcinoma tiroideo a essa conseguente (v. sotto: *tumori*). Va inoltre indagata la presenza di tireopatie nei membri della famiglia, vista la frequente

familiarità di molte affezioni tiroidee; devono essere ricercati altri sintomi riferibili a quadri morbosi come le poliadenomatosi endocrine (v.) e le poliendocrinopatie autoimmuni (v.) che interessano anche la t. Infine, si deve identificare la presenza di una serie di malattie non tiroidee che possono alterare i risultati delle prove diagnostiche (tab. II; v. anche sotto, tabb. III e IV).

L'esame obiettivo della t. va preceduto da un esame generale inteso a rilevare i segni di alterata funzione tiroidea. Tra questi, possono essere particolarmente evidenti le modificazioni della *facies*, caratteristica sia nell'ipertiroidismo (*facies basedowiana*) che nell'ipotiroidismo (*facies mixedematosa*), la presenza di esoftalmo e/o di altri segni oculari tipici dell'oftalmopatia basedowiana e le tipiche manifestazioni cutanee, cardiovascolari, neurologiche e psichiche descritte in dettaglio nelle voci BASEDOW, MORBO DI; IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI; MIXEDEMA; TIREOTOSSICOSI. Successivamente si procede all'ispezione del collo, che si deve eseguire con paziente seduto in buone condizioni di illuminazione, a collo lievemente iperesteso. È utile avere a disposizione un bicchiere d'acqua per facilitare la deglutizione. L'ispezione consente di osservare cicatrici chirurgiche, dilatazioni venose, arrossamenti cutanei e masse in varie sedi cervicali. La mobilità con la deglutizione è di regola segno di pertinenza tiroidea di una tumefazione cervicale, per gli stretti rapporti anatomici della ghiandola con la trachea, sebbene questa caratteristica possa essere perduta in casi di gozzi molto voluminosi o di lesioni estesamente infiltrative come alcuni carcinomi aggressivi o la tiroidite di Riedel. L'ispezione del dorso della lingua a livello del forame cieco, consente talora di individuare noduli di tessuto tiroideo ectopico, denominato *gozzo linguale*.

La palpazione del collo può essere eseguita con il medico posto di fronte o dietro al paziente, a seconda della personale esperienza dell'esaminatore. Chi scrive preferisce porsi dietro al paziente seduto ed eseguire l'esame con la punta delle dita di entrambe le mani. Per prima cosa si definisce la posizione della cartilagine tiroidea, subito al di sotto della quale si apprezza l'istmo della t. Successivamente si cerca di definire i limiti e la forma della ghiandola mentre il paziente deglutisce. Con questa tecnica, la t. normale è di regola appena palpabile, ha una consistenza parenchimatosa, e le sue dimensioni corrispondono approssimativamente a quelle della falange distale del pollice del soggetto esaminato. La palpazione della ghiandola diventa molto difficile nei soggetti obesi o brachitipi e negli anziani, a causa della cifosi cervicale. Ogni variazione di volume, irregolarità di superficie e di consistenza della t. deve essere accuratamente valutata. La ghiandola può essere aumentata diffusamente di volume, con conservazione della caratteristica forma a farfalla, oppure si possono osservare tumefazioni distrettuali, con grossolane modificazioni della forma. La consistenza ghiandolare può essere parenchimatosa, molle, teso-elastica e dura fino ad assumere caratteristica lignea o lapidea. Particolare attenzione va posta alla precisa identificazione e localizzazione di lobulazioni o noduli distinti dal restante parenchima e all'eventuale presenza di lobo piramidale.

Di fronte a un gozzo voluminoso si devono ricercare segni di deviazione e compressione tracheale. Deve essere quindi attentamente valutata la presenza di linfonodi palpabili, possibile espressione di processi flogistici o metastatici: le stazioni linfatiche principalmente interessate si ritrovano nella regione prelaringea, presso il lobo piramidale (linfonodi delfici), intorno ai lobi tiroidei e in ogni altra sede del collo, ma particolarmente nelle regioni laterocervicale e sopraclaveare. Occasionalmente sono osservabili tumefazioni mediane sopratiroidee riferibili a cisti o noduli del dotto tireoglosso: queste sono talora riconoscibili per la mobilità durante la protrusione della lingua, in quanto spesso connesse al forame cieco. Durante la palpazione possono essere avvertiti fremiti vascolari, che possono essere ascoltati come soffi sistolici o continui. Questo reperto è caratteristico dell'ipervascolarizzazione ghiandolare che si osserva nella t. iperplastica del morbo di Basedow e deve essere distinto da soffi trasmessi dalla base del collo o da rumori venosi che possono essere aboliti con la compressione della vena giugulare esterna e con i movimenti di torsione del capo.

Nella diagnostica del gozzo retrosternale utili informazioni possono essere ottenute facendo sollevare le braccia al paziente fino a far loro toccare la testa. Questa manovra, in condizioni fisiologiche ostacola il ritorno venoso dai vasi del collo; in presenza di gozzo mediastinico, si determina una significativa ostruzione, che causa marcata congestione venosa facciale e difficoltà respiratorie (*segno di Pemberton*).

Alterazioni del timbro della voce (voce bitonale) devono essere attentamente considerate, in quanto possono indicare una paralisi, monolaterale o bilaterale, delle corde vocali conseguente a compressione o infiltrazione del nervo laringeo ricorrente, solitamente imputabile a neoplasie maligne tiroidee: in questi casi un esame laringoscopico indiretto è indispensabile. In presenza di voluminose tumefazioni tiroidee, possono essere evidenti deviazione tracheale e stridore, prevalentemente inspiratorio.

Bibliografia

DeGroot L. J., Larsen P. R. *et al.*, *The Thyroid and Its Diseases*, 1984, 5 ed., Wiley, New York.

Ingbar S. H., *The Thyroid Gland*, in Wilson J. D., Foster D. W. eds., *Williams' Textbook of Endocrinology*, 1985, Saunders, Philadelphia, p. 682.

Ingbar S. H., Braverman K. E., *Werner's The Thyroid - A Fundamental and Clinical Text*, 1986, 5 ed., Lippincott, Philadelphia.

PAOLO VITTI, STEFANO MARIOTTI E ALDO PINCHERA

SEMEIOTICA PER IMMAGINI

SOMMARIO

Esame radiologico tradizionale

La t. è una ghiandola che mal si studiava con la radiologia tradizionale, quindi si è giovata enormemente delle nuove tecniche di immagine e in particolare dell'ecografia; questo non solo per l'innocuità e la non invasività di questo metodo, quanto per le notevoli informazioni morfologiche e strutturali che fornisce. All'ecografia si sono aggiunte, con eccellenti risultati, la tomografia assiale computerizzata (T.A.C.) e la tomografia a RMN (v. sotto).

Tra le indagini radiologiche tradizionali, l'unica a essere ancora utilizzata è l'esame radiografico in proiezione laterale e obliqua della regione cervicotoracica a vuoto e con opacizzazione dell'esofago.

Con il primo si possono evidenziare le microcalcificazioni (fig. 15) e i segni di compressione della trachea (fig. 16); con il secondo si studiano i rapporti con l'esofago; talvolta nei gozzi a parziale sviluppo endotoracico o immersi, si associa la stratigrafia del mediastino (v.) anche per valutare eventuali deviazioni della trachea.

Fig. 15. Esame radiografico in posizione laterale della regione cervicotoracica che dimostra uno struma tiroideo con calcificazioni.

Ecografia

Quando la t. è nella normale sede cervicale, l'ecografia è l'esame di prima scelta in quanto permette di valutare esattamente la morfologia (in genere ad H o a ferro di cavallo) e le dimensioni, che peraltro hanno una grande variabilità individuale.

Si misura il *diametro sagittale* dei lobi laterali (lunghezza media 4-6 cm circa), ma il parametro più affidabile per giudicare l'ingrandimento ghiandolare è lo spessore (*diametro anteroposteriore*) che si considera nei limiti fino a 2 cm per un paziente longilineo e fino a 2,5 cm per un paziente brevilineo; in una percentuale variabile dal 10 al 40% può essere presente un 3° lobo piramidale che si origina dalla porzione più caudale del dotto tireoglosso e si estende dall'istmo in direzione craniale: esso subisce una progressiva atrofia nell'età adulta.

L'esame ecografico della t. viene eseguito a paziente supino, con capo iperesteso e con piani di scansione sagittali e trasversali.

L'apparecchiatura più rispondente è quella *real-time* con sonde lineari ad alta definizione (tra 5 e 7 MHz).

Lo studio va esteso agli spazi laterotiroidei per la valutazione dei grossi vasi del collo e di eventuali adenopatie.

L'aspetto ecografico del tessuto ghiandolare normale appare costituito da fini echi omogenei; la capsula è iperecogena.

Tra le alterazioni congenite si studiano bene l'*agenesia* o l'*ipoplasia* di uno o di entrambi i lobi.

Dal punto di vista ecografico, le lesioni acquisite possono essere suddivise in: 1) lesioni diffuse; 2) lesioni multinodulari; 3) noduli solitari.

L'*iperplasia diffusa* non presenta caratteri ecografici peculiari a livello di ecogenicità, per quanto gli echi siano più grossolani e la tessitura sia a maglie larghe.

Nel morbo di Basedow, l'ecostruttura appare diffusamente ipoecogena senza formazioni nodulari; con apparecchi ad alta risoluzione è possibile dimostrare aumento del calibro delle strutture vascolari.

Del *nodulo* vanno considerati i seguenti caratteri:

1) ecostruttura: liquida, mista, solida (solida iperecogena, ipoecogena, isoecogena);

2) presenza di calcificazioni e aree colliquative;

3) aspetti dei margini: netti e regolari, irregolari e sfumati;

4) presenza dell'alone ipoecogeno periferico parziale o completo.

L'ecostruttura più frequente dei noduli iperplastici è quella solida isoecogena (fig. 17), spesso con alone periferico regolare e completo: la ghiandola è spesso deformata, ma la continuità delle pareti vascolari è mantenuta.

Il nodulo solitario corrisponde in genere a un adenoma o a una neoplasia maligna.

Gli adenomi (follicolari o non follicolari) non hanno un aspetto ecografico caratteristico; così l'adenoma tossico (*adenoma di Plummer*) non si differenzia ecograficamente dagli altri (figg. 18-20).

Pertanto la semeiotica ecografica tendente al riconoscimento delle lesioni nodulari neoplastiche deve tener conto sì dell'ecostruttura (nel 60-70% sono ipoecogene; nel 15-25% isoecogene; nel 5-10% miste; nel 2-4% iperecо-

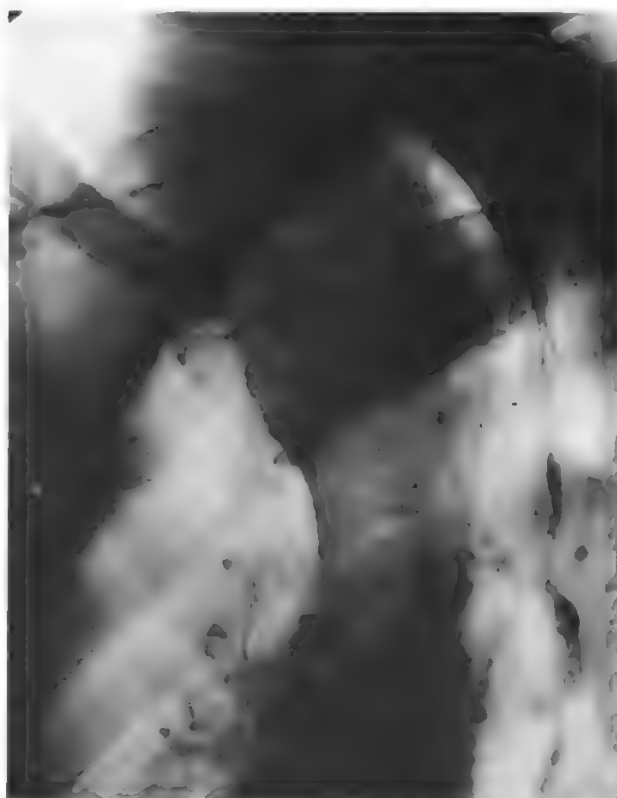



Fig. 16. Esame radiografico in posizione obliqua della regione cervicotoracica che dimostra un'impronta della trachea da compressione di struma retrosternale.

Digitized by Google

Fig. 17. Ecografia della t. Scansioni trasversali (TVR SUP, TVR INF) e sagittali (SAG). Si riconosce, delimitato dalla traccia, un nodulo isoecogeno. Diagnosi: iperplasia nodulare.

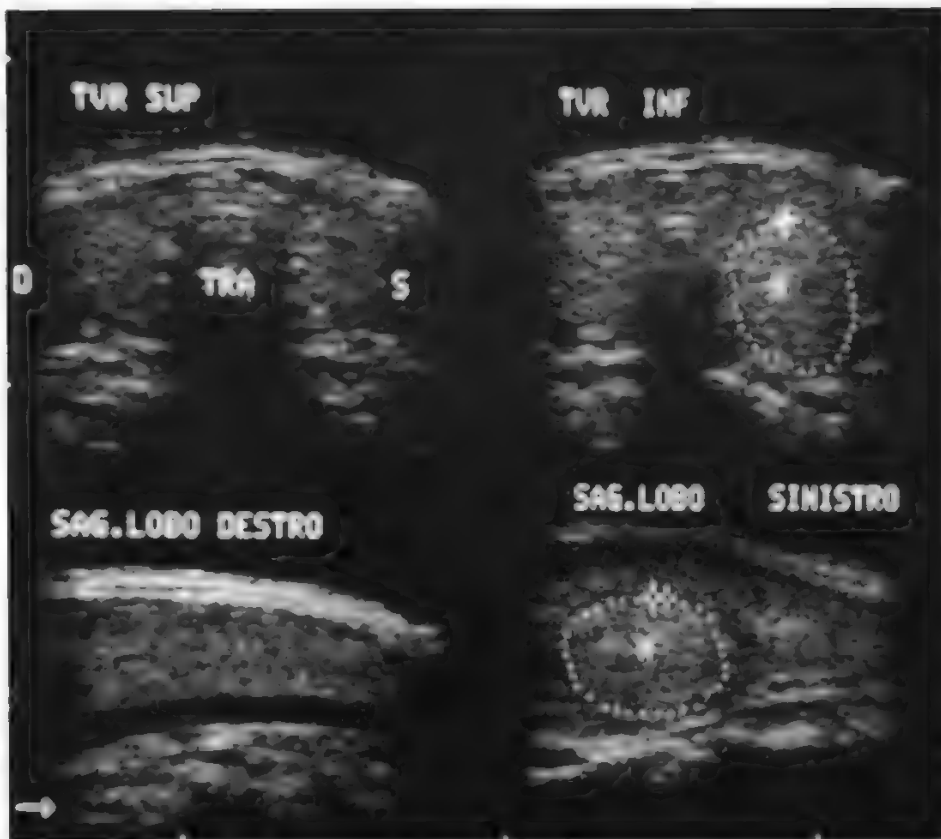



Fig. 18. Ecografia della t. Si riconoscono aree transoniche, in parte confluenti, in entrambi i lobi. Diagnosi: gozzo nodulare colloidocistico, con prevalenza nel lobo sinistro. *A*) Scansione trasversale. *B*) Scansioni sagittali.

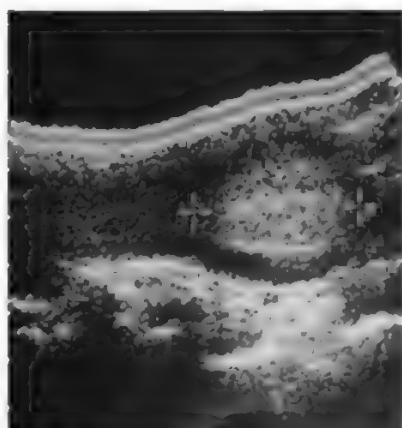
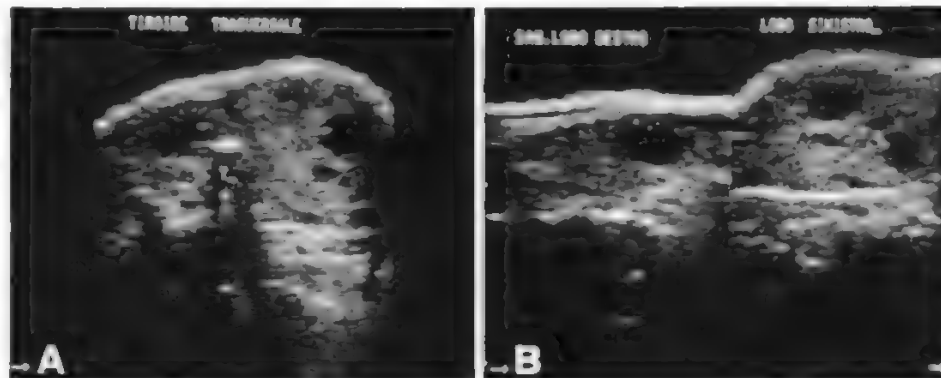



Fig. 19. Ecografia della t.: scansione sagittale del lobo destro. Ben evidente l'area nodulare iperecogena delimitata da un orletto completo. Diagnosi: adenoma follicolare.

gene; eccezionalmente forme liquide, con aggetto papillifero), ma l'unico elemento a elevata attendibilità è costituito dai segni di superamento della capsula e quello di certezza dall'invasione dei tessuti circostanti e dall'inglobamento di strutture vascolari o nervose. Fondamentale è la ricerca di adenopatie anche in sede controlaterale.

Per le piccole lesioni, l'ecografia viene impiegata come «guida» per l'agoaspirazione (v. sotto, col. 2310).

Per quanto riguarda le *tiroiditi*, l'ecografia consente la valutazione dell'interessamento diffuso, o più o meno distrettuale; gli aspetti ecografici sono simili nelle varie forme: aumento di volume (a esclusione della forma atrofica), margini irregolari e polilobati, struttura ipoecogena a elevato assorbimento acustico.

Dopo interventi chirurgici parziali o totali l'ecografia dimostra il volume del tessuto residuo ed eventuali recidive in caso di neoplasia.

Digitized by Google

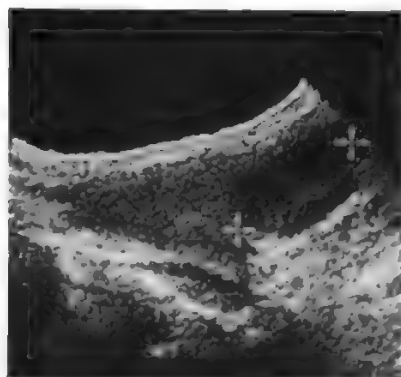



Fig. 20. Ecografia della t.: scansione sagittale del lobo destro. Area nodulare ipoecogena a contorni definiti. Diagnosi (biopsia con ago sottile): neoplasia follicolare.

Tomografia assiale computerizzata

Quando la t. è ectopica (sede endotoracica) la semeiotica è affidata alla tomografia assiale computerizzata (T.A.C.) e alla tomografia a risonanza magnetica nucleare (v. sotto).

La T.A.C. consente la visualizzazione della ghiandola, grazie alla maggiore densità di questo tessuto ricco di iodio e ben vascolarizzato.

Comunque la T.A.C. risulta di utilizzazione ottimale per valutare una massa mediastinica (fig. 21), di origine tiroidea, potendo rilevare con precisione la continuità della formazione stessa con la t., la dislocazione laterale della trachea e dell'esofago e quella dei grossi vasi.

Un'ulteriore delimitazione rispetto alle strutture circostanti si può ottenere con somministrazione «a bolo» di mezzo di contrasto iodato per l'*enhancement* del tessuto ghiandolare che generalmente è intenso e protratto.

Altro elemento per indicare la reale origine tiroidea di una massa mediastinica è dato dalla presenza di calcificazioni (fig. 21) nodulari o irregolari, anche di moderata densità, e quindi non evidenziabili con radiografie convenzionali, nonché dalla presenza di immagini cistiche nella ghiandola e nel contesto della massa stessa.

Oltre che stabilire la natura cistica o solida di una lesione, la T.A.C. può evidenziare anche noduli multipli, non palpabili, reperto che riduce le probabilità che la lesione sia maligna.

Fig. 21. Tomografia computerizzata della t.: gozzo cervicomediastinico (*frecce vuote*), più sviluppato a destra, con presenza di grossolane calcificazioni (*frecce piene*). L'esame è stato eseguito prima della somministrazione di mezzo di contrasto (*A*) e immediatamente dopo (*B*).

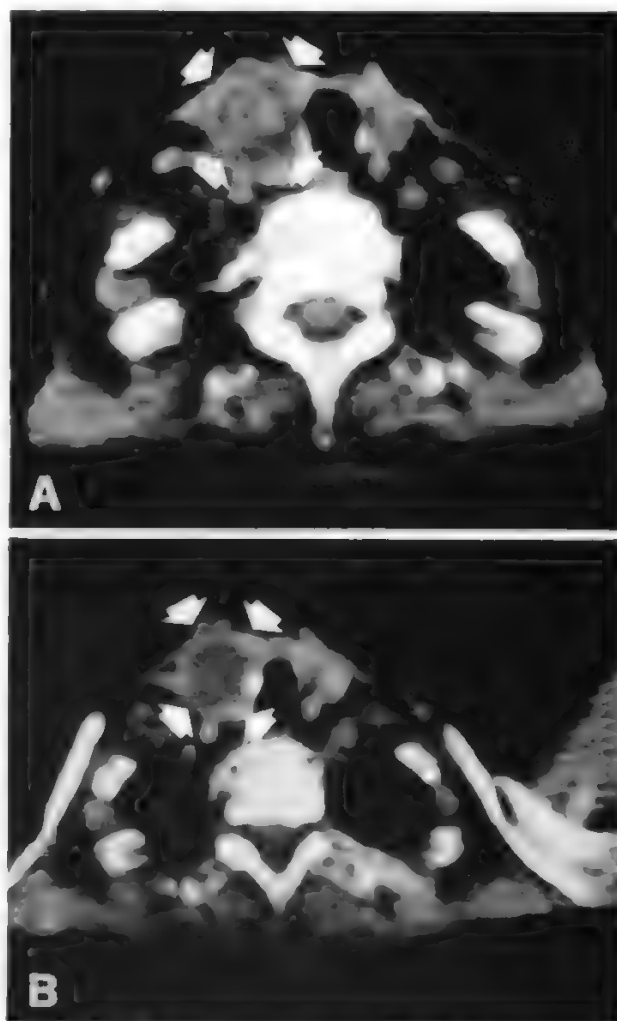



Fig. 22. Tomografia computerizzata della t. *A*) Processo espansivo solido (*frecce*) a carico del lobo destro di circa 2 cm di diametro. *B*) Dopo somministrazione di mezzo di contrasto, la lesione, non captando contrasto, appare meglio delimitata dal restante parenchima.

Digitized by Google

La T.A.C. non può determinare con sicurezza la natura benigna o maligna di una lesione, ma può rilevare caratteristiche che orientano per un atteggiamento invasivo (fig. 22) della massa:

a) un'iniziale infiltrazione del tessuto adiposo prima che si rilevi la fissità clinica;

b) la scomparsa dei piani di clivaggio della formazione;

c) la presenza di linfonodi cervicali clinicamente silenti;

d) il rilievo di necrosi centrali delle masse con linfoadenopatie associate;

e) un *enhancement* uniformemente sottile di un linfonodo, che depone per un carcinoma metastatico.

Il reperto addizionale di una calcificazione non è di univoca interpretazione: infatti può reperirsi nelle lesioni benigne (adenoma, gozzo multinodulare) e nei tumori maligni della t., come calcificazioni distrofiche; inoltre, la identificazione di una formazione tiroidea in un giovane, con calcificazioni sparse, deve far considerare nella diagnosi differenziale anche l'ipotesi di una lesione teratomatosa, che nell'adulto è frequentemente di natura maligna.

Fondamentale è l'apporto della T.A.C. nello *staging* dei carcinomi tiroidei e nella predizione di sopravvivenza, dato che l'estensione extraghiandolare del tumore incrementa il tasso di mortalità dal 16 al 39%.

Tomografia a risonanza magnetica nucleare.
Con criteri analoghi a quelli usati per la T.A.C., l'estensione intratoracica di un gozzo può essere identificata attualmente mediante tomografia a risonanza magnetica nucleare (TRMN), senza incorrere in artefatti da movimento respiratorio e di deglutizione, senza l'uso di radiazioni ionizzanti e di contrasti iodati e senza i limiti di trasmissione acustica in cui incorrono gli ultrasuoni per la presenza di osso e aria.

La TRMN può differenziare i noduli tiroidei dal normale tessuto tiroideo con tecnica *spin echo* con lungo TR e TE, dato che i noduli presentano più lunghi tempi di rilassamento T_1 e T_2, nonché una più elevata intensità di segnale rispetto al tessuto tiroideo normale (v. TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE).

Così le cisti colloidi hanno un T_1 e un T_2 più lunghi dei tessuti solidi. La differenza dei tempi di rilassamento infatti è in rapporto al maggior contenuto in acqua delle cisti rispetto ai noduli tiroidei solidi. Inoltre si possono identificare i setti fibrosi delle cisti tiroidee.

Pertanto, con ulteriore esperienza è probabile che la TRMN divenga un'utile metodica di valutazione delle masse del collo in genere e della t. in particolare. Attualmente la TRMN può essere utile per valutare l'estensione di carcinomi tiroidei a estrinsecazione intratoracica (v. TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE).

Bibliografia

Hassani S. N., Bard R. L., *Ultrasound Med.*, 1977, **4**, 323.
Higgins C. B. *et al.*, *Radiology*, 1986, **147**, 125.
Lenzi M., Canossi G. C., Talia B., *Ultrasuonodiagnostica*, 1982, C.E.L.I., Bologna.
Kier R., Silverman P. M. *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1985, **9/1**, 174.
Morris U. L., Coletti P. M., Ralls P. W. *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1982, **6(4)**, 821.
Rizzato G., Solbiati L., *Ecografia clinica delle strutture superficiali*, 1985, Masson Italia, Milano, p. 91.
Scribano E., Pandolfo I. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1983, **69**, 844.
Simeone S. F., Daniels G. H. *et al.*, *Radiology*, 1982, **145**, 431.
Som P. M., Sacher M. *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1985, **9/1**, 162.
Som P. M., Shugar J. M. A. *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1981, **5(4)**, 516.
Stark D. D., Clark O. H., Moss A. A., *Surgery*, 1984, **96/6**, 1083.

AUGUSTO CARDUCCI E FOSCO DE PAULIS

SEMEIOTICA SCINTIGRAFICA

La scintigrafia tiroidea, come quella degli altri organi, fornisce un'immagine morfofunzionale della ghiandola e può essere ottenuta sia con il rivelatore in movimento (scintigrafi classici), sia con il rivelatore fisso (gammacamere). A seconda della funzione che si desidera esplorare si dovrà impiegare un indicatore radioattivo diverso e si otterranno in tal modo immagini che potranno risultare diverse tra loro.

La più classica scintigrafia della t. è quella che utilizza gli indicatori che esplorano la funzione di *trapping* e quella di ormonosintesi proprie della cellula tiroidea: è pertanto il radioiodio l'indicatore più idoneo in quanto, come è noto, tale alogeno viene assunto attivamente dalla t., che l'utilizza per l'ormonosintesi.

Tra gli isotopi radioattivi dello iodio, il più usato è quello con numero di massa 131 (^{131}I); più di recente è stato utilizzato il ^{123}I, mentre altri radioisotopi dello iodio (^{125}I, ^{132}I) non hanno trovato utile impiego per la scintigrafia vuoi per la bassa energia delle radiazioni elettromagnetiche emesse, vuoi per la brevità dell'emivita fisica nel caso dello ^{132}I.

Anche il ^{99m}Tc sotto forma di pertecnetato ($^{99m}TcO_4^-$) viene utilizzato quale indicatore per la scintigrafia tiroidea; esso viene infatti assunto dalla cellula tiroidea (azione *trapping*) come altri anioni (ReO_4^-, ClO_4^-, Br^- e lo stesso I^-), ma, a differenza dell'anione iodio, non viene utilizzato per l'ormonosintesi e abbandona quindi abbastanza rapidamente la t. Questo diverso destino dell'indicatore può quindi spiegare le discordanze riportate in letteratura (Usher e Arzoumanian, 1971) tra immagini scintigrafiche ottenute con radiotecnezio e con radioiodio, come è dimostrato anche dalla fig. 23 tratta dalla nostra casistica.

Le ragioni per le quali il radiotecnezio viene oggi largamente impiegato devono ricercarsi: nella minore dose di radiazione assorbita dalla ghiandola, in quanto esso emette solo radiazioni elettromagnetiche; nell'energia delle radiazioni emesse, che ben convengono all'uso delle gammacamere; infine, nel fatto che l'esame viene eseguito entro 2 h dall'introduzione per via e. v. dell'indicatore e incide quindi in misura minore sulla attività lavorativa del paziente.

Tra gli svantaggi dell'impiego del radiotecnezio va segnalato il fatto che il pertecnetato si concentra anche in altre strutture e organi del collo, quali ghiandole salivari

^{99m}Tc ^{131}I

Fig. 23. Scintigrammi eseguiti nello stesso paziente a distanza di poche ore l'uno dall'altro: il nodulo del polo inferiore del lobo di sinistra appare freddo sullo scintigramma eseguito con radiotecnezio (^{99m}Tc) ed è invece caldo in quello con radioiodio (^{131}I).

igitized by Google

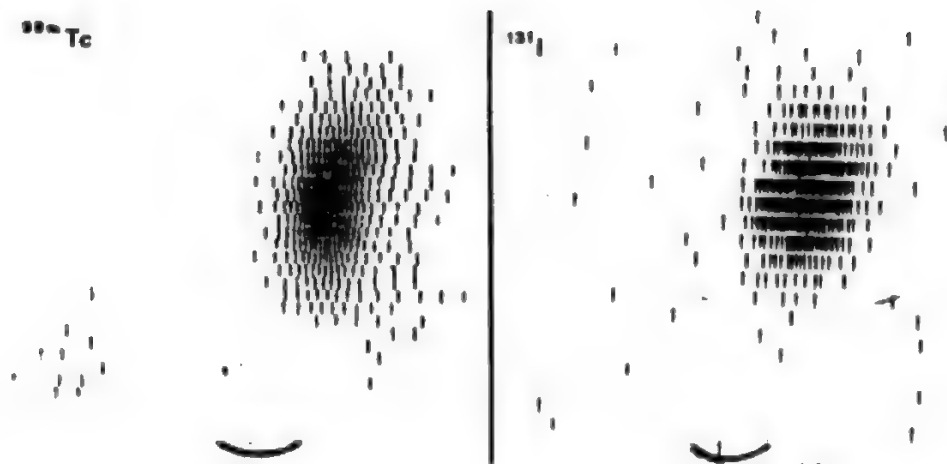



Fig. 24. Scintigrammi eseguiti con radiotecnezio e radioiodio in un paziente sottoposto a emitiroidectomia destra: sullo scintigramma di sinistra si evidenzia a destra un'area di attività che non compare sullo scintigramma eseguito con radioiodio: si trattava verisimilmente di un artefatto legato alla fissazione del pertecnetato a livello dell'articolazione sternoclaveare destra.

e strutture osteoarticolari; ciò può indurre a erronee interpretazioni di quadri scintigrafici, specie quando siano allo studio pazienti con sospette localizzazioni secondarie di neoplasie tiroidee, o soggetti sottoposti a tiroidectomia parziale, come nel caso riportato nella fig. 24.

Si deve pertanto ritenere che il ^{131}I, pur con gli svantaggi dosimetrici legati alla simultanea emissione di radiazioni gamma e di particelle beta, debba essere preferito al radiotecnezio; si dovrà però avere l'accortezza di limitare il ricorso alla scintigrafia tiroidea ai soli casi nei quali esista una precisa indicazione, e cioè: nelle sospette malformazioni di sviluppo della t., in presenza di noduli tiroidei, nei sospetti gozzi intratoracici, in soggetti con crisi di tachicardia parossistica, nei quali, quindi, si può sospettare, pur in assenza di un nodulo apprezzabile alla palpazione, l'esistenza di un adenoma funzionante della t., e infine dopo interventi chirurgici sulla t. per documentare la localizzazione e l'entità del tessuto tiroideo residuato all'intervento. Né va dimenticato che il radioiodio di massa 131 può essere sostituito con quello di massa 123, che ha gli stessi vantaggi dosimetrici del radiotecnezio in quanto emette anch'esso solo radiazioni gamma e di energia tale da permettere l'impiego delle gammacamere e ha solo lo svantaggio di un costo più elevato e di una maggiore difficoltà di approvvigionamento.

Va anche ricordato che esiste la possibilità di ottenere un'immagine scintigrafica della distribuzione dello iodio stabile nella t. (scintigrafia per fluorescenza X [Hoffer *et al.*]) che quindi non comporta l'impiego di indicatori radioattivi. L'immagine che si ottiene prescinde dallo stato funzionale delle diverse sezioni della ghiandola: infatti, anche zone a *turnover* lento, che sono in genere scarsamente rappresentate nella scintigrafia con radioiodio, possono essere raffigurate con intensità proporzionale al loro contenuto in iodio stabile.

Infine è doveroso fare un cenno all'*oncoscintigrafia tiroidea*: tale indagine che è sempre complementare alla scintigrafia con radioiodio, utilizza indicatori cosiddetti positivi, che, cioè, hanno tendenza a concentrarsi nelle cellule neoplastiche. In realtà gli indicatori utilizzati sono sostanze potassiomimetiche, quali il ^{131}Cs e il ^{201}Tl, e come tali sono in grado di fornire soltanto informazioni sulla cellularità della lesione, ma non sulla malignità delle cellule che la costituiscono; eventuali elementi in favore della natura maligna del nodulo possono desumersi dallo studio della cinetica del radiotallio nella lesione comparandola con quella del tessuto normale (Palermo, 1980).

Dal punto di vista tecnico va segnalato quanto segue.

a) L'esame scintigrafico della t. con radioiodio dovrà essere sempre preceduto dall'esecuzione del test di captazione tiroidea del ^{131}I perché esso, non solo consente un giudizio sulla funzione globale della ghiandola, ma per-

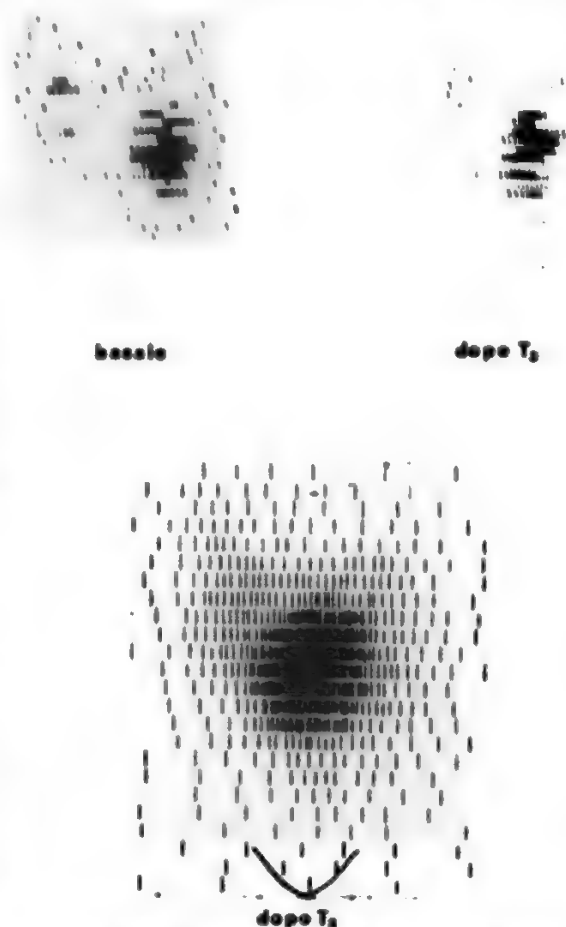
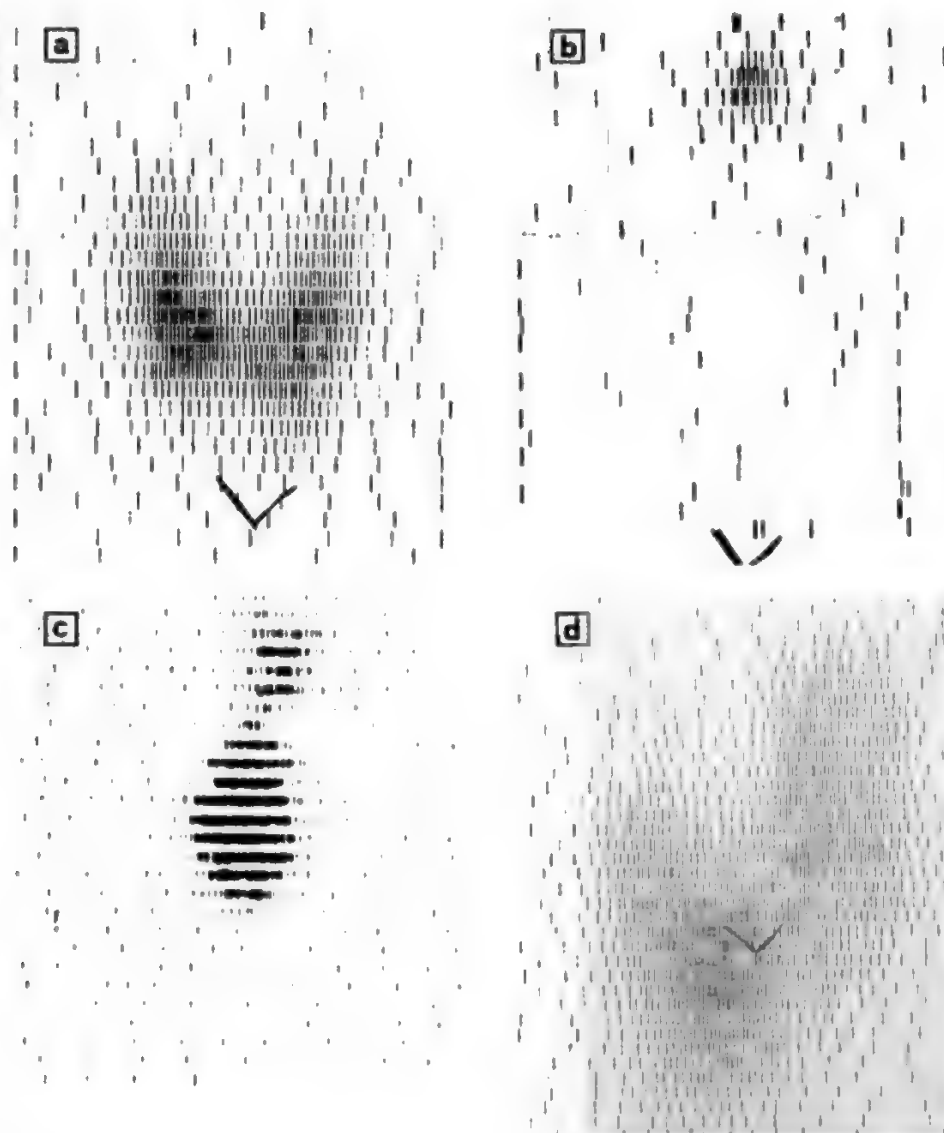



Fig. 25. Negli scintigrammi *in alto*, realizzati con l'impiego di un circuito elettronico di taglio, si assiste, dopo T_3, alla cancellazione pressoché totale del lobo destro della t., mentre nello scintigramma *in basso*, realizzato senza taglio ma sempre sotto T_3, il lobo destro si disegna ancora bene. Si può riconoscere se uno scintigramma è stato realizzato con circuito di taglio dall'assenza di tratteggio nella regione extratiroidea.

Digitized by Google

Fig. 26. Scintigrammi tiroidei: *a*) soggetto normale; *b*) t. linguale; *c*) t. linguale con nodulo in sede ioidea; *d*) gozzo cervico-toracico.

mette di stabilire l'entità della dose di radioiodio da somministrare al paziente per ottenere una corretta immagine scintigrafica e, in base all'andamento della curva di captazione, potrà anche essere scelto il tempo di esecuzione dell'esame: si potrebbe infatti verificare che un nodulo, con accelerato *turnover* dello iodio, risulti iso- o ipoattivo rispetto al restante parenchima qualora l'esame venga eseguito in fase tardiva.

b) L'uso indiscriminato di circuiti elettronici di «taglio» può determinare artefatti, specie in soggetti sottoposti a tiroidectomia parziale o portatori di adenomi funzionanti: infatti un «taglio» inadeguato può cancellare dall'immagine scintigrafica piccoli residui tiroidei che captano il radioiodio in misura nettamente inferiore al restante parenchima, ovvero può far ritenere, in presenza di un adenoma funzionante, completamente inibito il restante parenchima tiroideo, quando invece questo è dotato di una non trascurabile capacità di concentrare il radioiodio (fig. 25).

Per quanto concerne le indicazioni della scintigrafia, se ne è già fatto cenno in precedenza, ma vale qui ricordare che essa non è di alcuna utilità ai fini della valutazione

Fig. 27. Scintigramma tiroideo in soggetto portatore di cisti tiroidea: si rileva una ridotta fissazione del radioiodio in corrispondenza del polo superiore del lobo destro ove era apprezzabile alla palpazione una formazione nodulare.

Digitized by Google

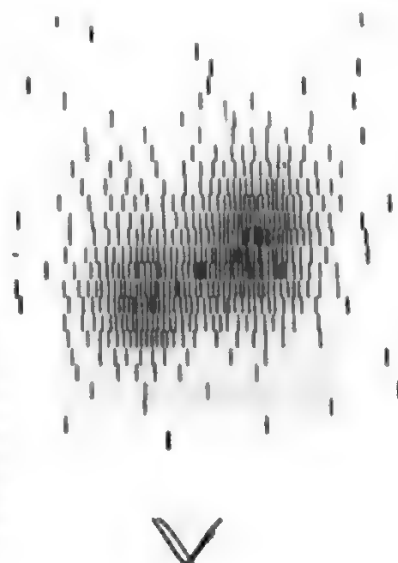
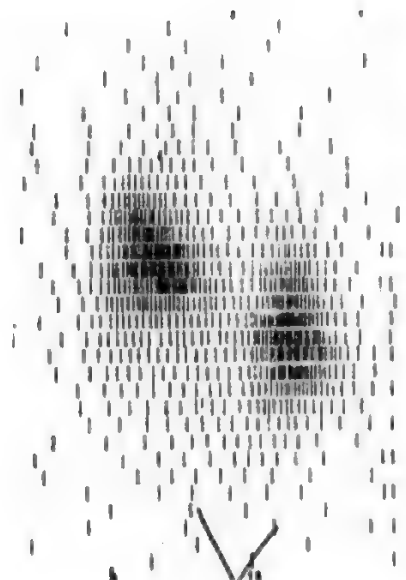



Fig. 28. Scintigramma tiroideo in soggetto affetto da adenocarcinoma tiroideo: al polo inferiore del lobo destro si rileva un'area ipoattiva corrispondente a un nodulo. Si noti come non esistano sul piano scintigrafico differenze rispetto al caso illustrato nella fig. 27.

della funzione globale della ghiandola; essa, inoltre, non dovrà essere ripetuta se non nei casi nei quali l'esame si renda necessario per un esatto inquadramento diagnostico o per il controllo dei risultati della terapia con radioiodio degli adenomi funzionanti o in caso di evidenti modificazioni dell'obiettività tiroidea.

Nella fig. 26 vengono riportati i quadri scintigrafici di un soggetto normale, di anomalie di sviluppo della t. e di gozzo cervicotoracico.

Per quanto concerne la patologia nodulare, la scintigrafia permette di distinguere noduli ipofunzionanti (*noduli freddi*), noduli più funzionanti (*noduli caldi*) e noduli che non si differenziano significativamente dal restante parenchima (*noduli tiepidi*).

I noduli freddi sono quelli che pongono i maggiori problemi diagnostici perché formazioni nodulari scarsamente avide di radioiodio possono corrispondere a formazioni cistiche (fig. 27), a semplici adenomi o ad adenocarcinomi (fig. 28). Mentre per le cisti, grazie all'ecografia, è oggi agevole la diagnosi, non è invece sempre possibile accertare, neppure facendo ricorso all'oncoscintigrafia e alla ecografia, la natura carcinomatosa di un nodulo freddo e solo il ricorso alla biopsia per agoaspirazione può permettere, in una buona percentuale di casi, una corretta diagnosi.

Per i noduli caldi, là dove non si rilevi altro tessuto dotato di attività iodocaptatoria, si dovrà stabilire se si tratta di un'anomalia di sviluppo della t., ovvero di un adenoma iperfunzionante inibente: in quest'ultimo caso la comparsa del restante parenchima dopo stimolazione con TSH (fig. 29) permetterà la diagnosi differenziale. Là ove, invece, esiste, oltre al nodulo caldo, la rappresenta-

a b

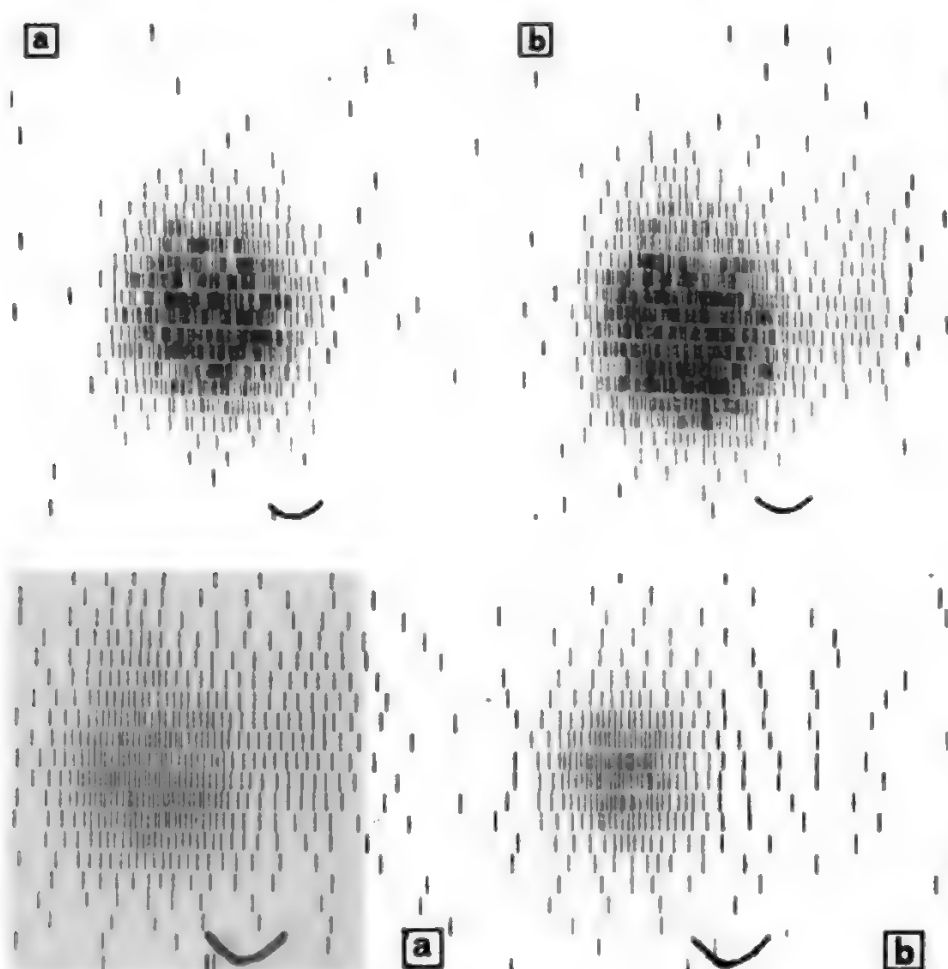



Fig. 29. Scintigrammi tiroidei in soggetto affetto da adenoma funzionante alla t. (nodulo caldo): in condizioni basali (*a*) si disegna il solo nodulo, mentre dopo TSH (100 U. × 3 giorni) si evidenzia anche il lobo sinistro (*b*).

a b

Fig. 30. Scintigrammi tiroidei in soggetto affetto da adenoma funzionante non inibente (nodulo caldo) della t.: in condizioni basali (*a*) i due terzi inferiori del lobo destro appaiono più attivi del restante parenchima, ma dopo T_3 (80 µg al dì × 10 giorni) si evidenzia il solo nodulo (*b*).

Digitized by Google

Fig. 31. Scintigrammi tiroidei in soggetto portatore di due noduli del lobo destro (noduli tiepidi): il lobo destro appare in condizioni basali (*a*) modicamente più attivo del lobo controlaterale ma i noduli non si differenziano per attività iodocaptatoria dal restante parenchima; solo dopo T_3 (*b*) si dimostra che i due noduli sono più funzionanti.

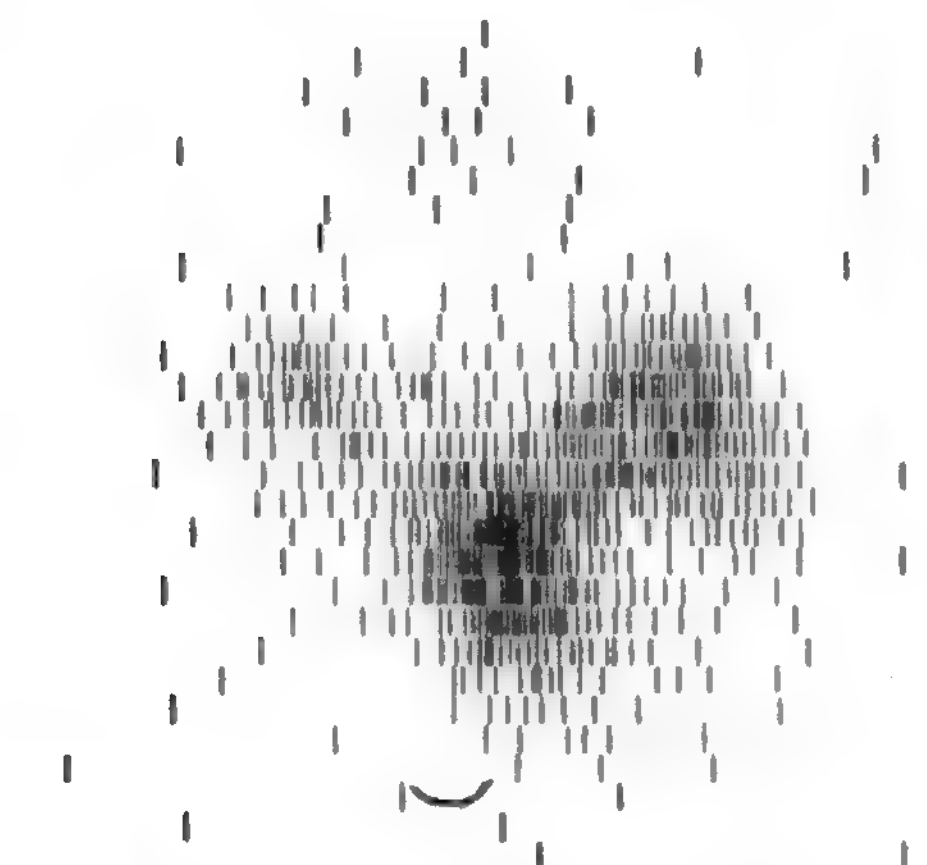
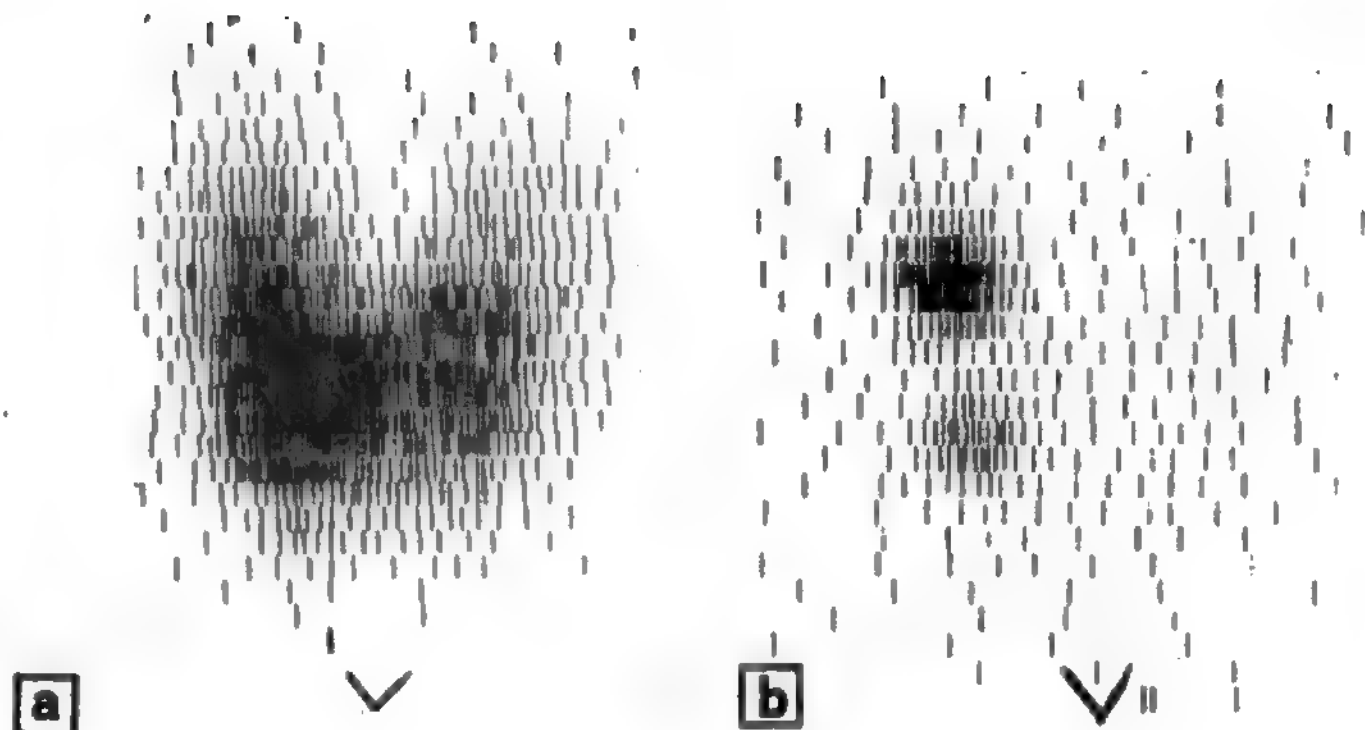
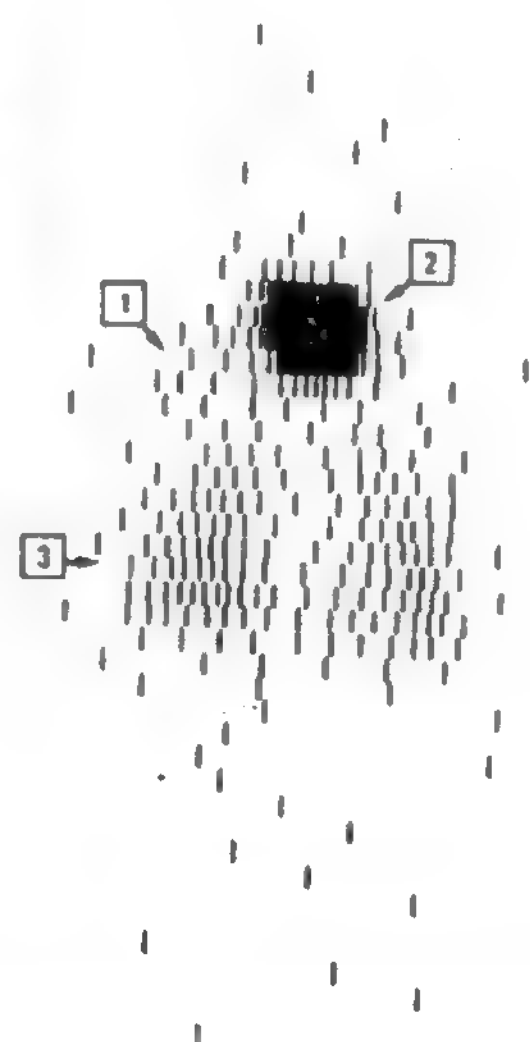



Fig. 32. Scintigramma tiroideo in soggetto affetto da tiroidite subacuta: la morfologia appare alterata per la presenza di aree calde e fredde corrispondenti a formazioni nodulari; in alto si disegna un'area di attività lungo il decorso del tratto tireoglosso.

Fig. 33. Scintigramma corporeo globale in soggetto affetto da carcinoma differenziato della t. (prima dell'intervento): si rileva captazione del radioiodio a livello dei linfonodi [1] e dei polmoni [3] pur in presenza della t. [2].

zione del restante parenchima, si dovrà stabilire se la maggiore attività del nodulo sia legata all'aumentato spessore del parenchima o a una reale iperfunzione del tessuto; in questi casi, la ripetizione dell'indagine dopo somministrazione di ormone tiroideo, preferibilmente L-triiodotironina, permette la differenziazione: infatti, in caso di iperfunzione del nodulo si assiste alla mancata rappresentazione del tessuto non adenomatoso (fig. 30), mentre, nella semplice iperplasia, rimarrà immodificato il divario di attività tra nodulo e parenchima.

Per i noduli tiepidi, si può trattare di noduli ipoattivi per i quali l'aumentato spessore del tessuto tiroideo e la captazione del parenchima sopra- e sottostante il nodulo, non rendono possibile apprezzare un divario di attività nei confronti del parenchima normale; ma possiamo altre volte trovarci in presenza di noduli iperfunzionanti che, in ragione dell'accelerato *turnover* del radioelemento, possono apparire isoattivi se esaminati in un tempo tardivo, quando, cioè, il nodulo ha dismesso sotto forma ormonale parte del radioiodio captato. Anche in questi casi può essere determinante ai fini diagnostici l'esecuzione del test di soppressione con ormoni tiroidei (fig. 31).

Un discorso a parte merita il quadro scintigrafico della tiroidite subacuta: si possono infatti rilevare la contemporanea presenza di noduli freddi e caldi corrispondenti, rispettivamente, alle zone interessate dal processo infiammatorio ovvero a quelle sane iperplasiche (fig. 32).

Per terminare si deve far cenno alla scintigrafia corporea globale per l'accertamento delle metastasi di carcinomi differenziati della t.; salvo rare eccezioni (fig. 33), l'esame è indicativo solo se eseguito dopo tiroidectomia totale (fig. 34).

Digitized by Google

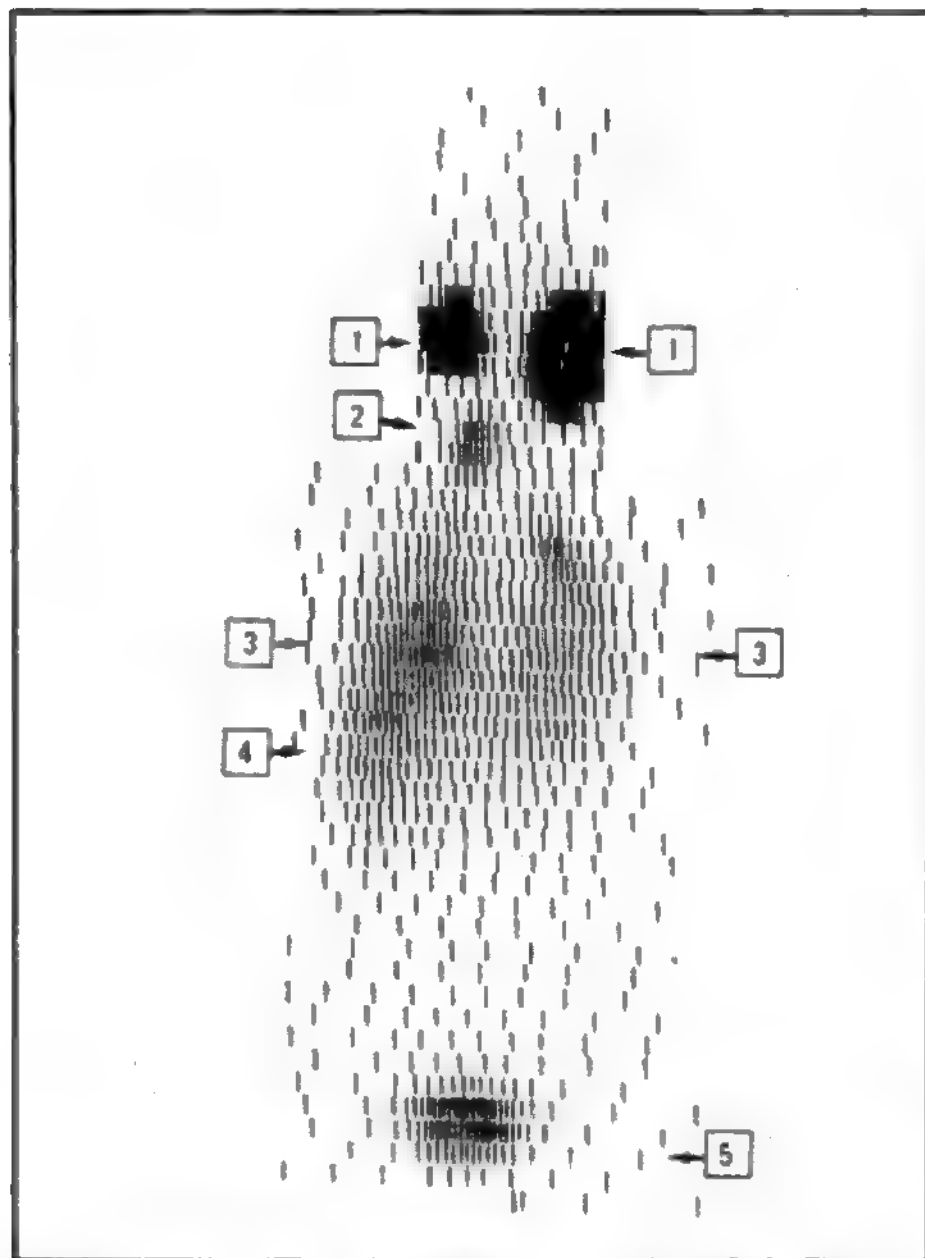



Fig. 34. Scintigramma corporeo globale in soggetto affetto da carcinoma differenziato della t. (dopo tiroidectomia): si rilevano in sede cervicale bilateralmente aree di attività riferibili a metastasi linfoghiandolari [1] e un piccolo residuo tiroideo [2]; esistono anche metastasi polmonari captanti [3]. Come reperti non patologici vanno segnalate l'attività in sede vescicale [5] e quella in sede epatica [4]; quest'ultima si confonde in alto con l'attività polmonare.

Bibliografia

Hoffer P. B., Jones W. B. *et al.*, *Radiology*, 1968, **90**, 342.
Murray I. P. C., Stewart R. D. H., Indyk J. S., *Br. Med. J.*, 1970, **4**, 653.
Palermo F., *Atti Simp. «Gli indicatori oncotropi nella patologia della tiroide» (Roma, 1980)*, p. 66.
Tanami N., Hisada K., *Clin. Nucl. Med.*, 1977, **2**, 75.
Usher M. S., Arzoumanian A. Y., *J. Nucl. Med.*, 1971, **12**, 136.

IVO BASCHIERI

SEMEIOTICA BIOCHIMICA E DI LABORATORIO

Prove che valutano la concentrazione degli ormoni tiroidei circolanti

Fino a non molti anni or sono l'unica misura degli ormoni tiroidei sierici era rappresentata dal dosaggio dello iodio legato alle proteine (iodoprotidemia). Attualmente il dosaggio della iodoprotidemia è poco utilizzato, in quanto disponibili metodi radioimmunologici diretti e specifici per la determinazione degli ormoni tiroidei circolanti.

Tiroxina totale (TT_4)

I comuni metodi di dosaggio valutano le concentrazioni sieriche della tiroxina totale, cioè dell'ormone legato alle proteine di trasporto. Nel soggetto adulto i valori normali della TT_4 sono compresi tra 5 e 12 μg/dl.

Nella maggior parte dei casi le modificazioni della TT_4 sono accompagnate da corrispondenti variazioni della quota ormonale libera e quindi riflettono il reale stato metabolico. Esistono tuttavia alcune condizioni nelle quali un aumento o una riduzione della TT_4 sono conseguenti a cambiamenti della capacità legante delle proteine di trasporto (gravidanza, terapia con estrogeni o androgeni, eccesso o difetto della globulina legante la tiroxina [TBG], epatiti acute e croniche, sindrome nefrosica) o alla somministrazione di farmaci capaci di occupare i siti di legame delle proteine di trasporto (clofibrato, difenilidantoina, sulfanilurea, fenilbutazone). In tali condizioni non si hanno variazioni della frazione libera e quindi dello stato metabolico.

Nella tab. III sono elencati le più importanti cause di aumento o riduzione della TT_4 e il corrispondente stato metabolico. Un aumento della TT_4 è generalmente osservato nelle sindromi ipertiroidee, a eccezione della condizione denominata *T_3-tossicosi* nella quale si osserva un aumento isolato della triiodotironina circolante con valori normali di TT_4. Esistono infine rare condizioni caratterizzate da una discrepanza tra stato clinico e livelli di TT_4, tra le quali occorre ricordare la sindrome da resistenza periferica all'azione degli ormoni tiroidei (*sindrome di Refetoff*), caratterizzata da eu-ipotiroidismo con elevati valori di TT_4, e l'ipertiroxinemia che si osserva in soggetti eutiroidei con una rara anomalia delle proteine di trasporto nota come *disalbuminemia familiare*.

Triiodotironina totale (TT_3)

Anche la triiodotironina totale viene attualmente dosata con specifici metodi radioimmunologici; i valori normali dell'adulto sono compresi tra 100 e 210 ng/dl. Nell'età avanzata si ha un decremento della sua concentrazione, che può raggiungere valori di 90-100 ng/dl nel 9° decennio di vita.

I fattori che influenzano il legame della triiodotironina alle proteine di trasporto sono in grado di determinare modificazioni dei livelli di TT_3 analogamente a quanto precedentemente descritto per la TT_4.

Nella maggior parte dei casi le variazioni della concentrazione sierica della TT_3 sono consensuali a quelle della TT_4. L'ipertiroidismo è infatti generalmente associato con un aumento e l'ipotiroidismo con una riduzione delle concentrazioni di TT_3. In entrambe le condizioni, comunque, il rapporto TT_4/TT_3 è inferiore a quello riscontrato nei soggetti eutiroidei, per un più rilevante aumento della TT_3 rispetto alla TT_4 nell'ipertiroidismo e per una relativa minore riduzione della TT_3 nell'ipotiroidismo.

Esistono, tuttavia, alcune condizioni che possono essere associate a livelli sierici di TT_3 e TT_4 tra loro discordanti. Caratteristico è il quadro di ipertiroidismo sostenuto da un aumento isolato della TT_3 con valori di TT_4 e T_4 libera compresi nei limiti della norma (*T_3-tossicosi*). Inoltre, un modesto e isolato aumento della TT_3 circolante è stato chiamato in causa per spiegare l'esistenza di un adenoma tiroideo funzionante, clinicamente silente, associato con la soppressione del parenchima tiroideo extranodulare. Valori discordanti di TT_3 e TT_4 sono spesso riscontrati nei soggetti provenienti da zone di carenza di iodio, nei quali è frequente osservare basse concentrazioni di TT_4 e normali valori di TT_3. Bisogna infine ricordare l'esistenza di varie condizioni cliniche con eutiroidismo associato a ridotte concentrazioni di TT_3 circolante (sindromi con bassa T_3: malnutrizione acuta e cronica, epatopatie croniche, gravi malattie acute o croniche, interventi chirurgici, terapia con amiodarone, propranololo o

Digitized by Google

TAB. III. RAPPORTI TRA TIROXINA TOTALE SIERICA E STATO METABOLICO IN VARIE CONDIZIONI

Stato metabolico	Tiroxina totale sierica		
	normale	aumentata	ridotta
Eutiroidismo	Stato fisiologico	Gravidanza Eccesso di TBG Terapia soppressiva con T_4 Sindrome di Refetoff	Sindrome nefrosica Difetto di TBG Terapia soppressiva con T_3 Deficienza iodica Gozzo congenito Farmaci che competono con il legame della T_4 alla TBG
Ipertiroidismo	Difetto di TBG T_3-tossicosi Farmaci che competono con il legame della T_4 alla TBG	Sindromi ipertiroidee Tireotossicosi fattizia da T_4 *Struma ovarii*	Tireotossicosi fattizia e medicamentosa da T_3
Ipotiroidismo	Eccesso di TBG	Sindrome di Refetoff	Sindromi ipotiroidee

corticosteroidi in alte dosi), dovute a una ridotta conversione periferica della tiroxina in triiodotironina.

Captazione su resina della T_3 (T_3U)

Questa prova valuta il grado di saturazione dei siti di legame delle proteine di trasporto ed è di grande importanza per la corretta interpretazione dei risultati ottenuti nel dosaggio degli ormoni tiroidei totali circolanti. La captazione su resina della T_3 è inversamente proporzionale al numero dei siti leganti liberi. Essa è aumentata nell'ipertiroidismo, in cui i siti di legame sono per la massima parte occupati dall'eccesso degli ormoni tiroidei circolanti, e in tutte le condizioni caratterizzate da una ridotta concentrazione delle proteine di trasporto. Al contrario, essa è ridotta nell'ipotiroidismo per una minore saturazione dei siti di legame e nelle condizioni caratterizzate da un aumento delle proteine di trasporto.

Indici di T_4 libera (FT_4I) e di T_3 libera (FT_3I)

La misura del FT_4I rappresenta la prova più diffusa per la valutazione dello stato metabolico del paziente, essendo tale indice correlato in modo lineare con i valori di tiroxina libera. Esso è un rapporto ricavato dal calcolo dei valori di TT_4 e T_3U del soggetto in esame in base alla seguente formula:

$$FT_4I = \frac{TT_4 \cdot T_3U \text{ del paziente}}{T_3U \text{ di controllo}}$$

I valori normali di FT_4I variano da 4 a 11.

Il calcolo dell'indice di T_3 libera (FT_3I) si basa sullo stesso principio e per esso valgono le stesse considerazioni esposte per lo FT_4I; i valori normali sono in genere compresi fra 100 e 200.

I valori di FT_4I e FT_3I sono aumentati nell'ipertiroidismo e diminuiti nell'ipotiroidismo; tutte le variazioni degli ormoni tiroidei totali dovute a modificazioni delle proteine di trasporto vengono corrette con il calcolo del FT_4I e del FT_3I, che rimangono compresi nel *range* normale.

Globulina legante la tiroxina (TBG) e prealbumina legante la tiroxina (TBPA)

La misura della TBG e della TBPA è richiesta occasionalmente per confermare l'esistenza di un'alterazione delle proteine di trasporto degli ormoni tiroidei. I valori normali della TBG sono compresi tra 1,5 e 3,0 mg/dl; nella donna si hanno valori significativamente più elevati che nell'uomo. Le concentrazioni di TBPA sono comprese tra 16 e 30 mg/dl.

Tiroxina libera (FT_4) e triiodotironina libera (FT_3)

La quota libera degli ormoni tiroidei è quella biologicamente attiva e rappresenta una minima parte degli ormoni tiroidei circolanti. Vari metodi sono stati sviluppati per dosare la FT_4 e la FT_3 sieriche (tra i quali la dialisi all'equilibrio e il dosaggio radioimmunologico dopo opportuna separazione della frazione libera da quella legata alle proteine). Utilizzando quest'ultimo metodo i valori normali di FT_4 variano da 6 a 16 pg/ml e quelli di FT_3 da 2,5 a 5,5 pg/ml. Il comportamento degli ormoni tiroidei liberi circolanti è in genere simile a quello degli ormoni totali, anche se la valutazione degli ormoni liberi rispecchia più fedelmente il reale stato metabolico. La loro concentrazione infatti non è influenzata, ad es., dalle variazioni delle proteine di trasporto.

Prove che esplorano l'asse ipotalamo-ipofiso-tiroideo

Lo studio dell'asse ipotalamo-ipofiso-tiroideo si avvale delle seguenti prove: *a*) dosaggio della tireotropina (TSH: *Thyroid Stimulating Hormone*: ormone stimolante la t.); *b*) prova di stimolazione con TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*: ormone rilasciante la tireotropina).

Dosaggio del TSH

Il TSH sierico è attualmente determinato con tecniche radioimmunologiche. Con i dosaggi tradizionali, una percentuale compresa tra il 10 e il 30% dei soggetti normali presenta concentrazioni di TSH inferiori alla sensibilità del metodo. Il recente sviluppo di tecniche immunoradiometriche e immunoenzimatiche estremamente sensibili basate sull'impiego di anticorpi monoclonali anti-TSH ha consentito tuttavia di dimostrare che il TSH è sempre dosabile nel siero dei soggetti eutiroidei a concentrazioni in genere comprese tra 0,4 e 5 μU./ml. Il TSH sierico è costantemente elevato nei soggetti con ipotiroidismo primitivo, raggiungendo a volte valori superiori a 1000 μU./ml. La sua misura è di particolare utilità nei casi di ipotiroidismo preclinico, nei quali gli ormoni circolanti sono compresi nei limiti della norma, mentre il TSH è elevato. Nell'ipotiroidismo centrale (ipotalamo-ipofisario), invece,

Digitized by Google

la concentrazione di TSH è molto bassa o addirittura indosabile, comunque non correlata alla ridotta concentrazione degli ormoni tiroidei circolanti. Nell'ipertiroidismo il TSH è sempre indosabile, a eccezione dei rari casi di ipertiroidismo sostenuto da adenoma ipofisario TSH-secernente.

Prova di stimolazione con TRH

Questa prova valuta la risposta ipofisaria del TSH alla stimolazione con TRH. Il TRH è comunemente somministrato per via e. v. (200 µg o 5 µg/kg di peso corporeo). Il TSH viene misurato prima e dopo 10, 20, 30, 60, 120 e 180 min. Nei soggetti normali si osserva un rapido aumento del TSH circolante con la massima risposta dopo 20-30 min e un ritorno ai valori basali dopo 60-120 min. I valori normali del picco sono compresi tra 4 e 28 µU./ml, con una media di 13 µU./ml.

La risposta tireotropinica al TRH è assente nelle sindromi ipertiroidee ed è esagerata nell'ipotiroidismo primitivo.

Con l'introduzione delle recenti tecniche ultrasensibili per il dosaggio del TSH, la prova di stimolazione con TRH è meno frequentemente impiegata nella pratica clinica. Le sue attuali indicazioni sono le seguenti.

a) *Riconoscimento delle forme di ipotiroidismo e ipertiroidismo preclinici.* – In queste condizioni la sintomatologia clinica non è ancora evidente e le comuni indagini di funzione tiroidea non sono conclusive. L'ipofisi è molto sensibile al *feedback* negativo esercitato su di essa dagli ormoni tiroidei, per cui sono sufficienti minime variazioni di questi per provocare rilevanti e chiare modificazioni della risposta ipofisaria al TRH. Nell'ipotiroidismo latente o preclinico, con concentrazioni sieriche di TSH basali ancora comprese nei limiti della norma, si avrà una risposta esagerata e/o prolungata; nell'ipertiroidismo non conclamato si osserverà una mancata risposta del TSH alla stimolazione con TRH.

b) *Distinzione tra ipotiroidismo centrale dovuto a lesione ipotalamica e ipofisaria.* – Sulla base della classica interpretazione dell'asse ipotalamo-ipofiso-tiroideo, una risposta tireotropinica al TRH è indicativa dell'origine ipotalamica dell'ipotiroidismo, mentre una mancata risposta è compatibile con una lesione ipofisaria. Tuttavia, in casi eccezionali, risposte tireotropiniche assenti possono aversi anche in forme di sicura origine ipotalamica, risposte ridotte o normali in forme ipofisarie. Va infine ricordato che esistono rari casi di ipotiroidismo centrale dovuto alla secrezione di TSH biologicamente inattivo, la cui concentrazione può essere normale sia in condizioni basali che dopo stimolo con TRH.

c) *Valutazione della dose di ormoni tiroidei nel corso della terapia sostitutiva e/o soppressiva.* – La prova di stimolazione con TRH è un sicuro indice di adeguatezza della terapia con ormoni tiroidei nei casi di ipotiroidismo primitivo o nei soggetti portatori di gozzo od operati per carcinoma della t. In queste due ultime condizioni la terapia con ormoni tiroidei deve essere effettuata a dosi tali da rendere indosabile il TSH circolante, sia in condizioni basali che dopo stimolo con TRH.

Modificazioni biochimiche plasmatiche correlate con l'azione degli ormoni tiroidei

Un aumento o una riduzione degli ormoni tiroidei circolanti può alterare una serie di parametri biochimici comunemente utilizzati nella pratica clinica. La concentrazione di colesterolo, ad es., risulta aumentata nell'ipotiroidismo primitivo e ridotta nelle sindromi ipertiroidee; vi è, peraltro, un'ampia sovrapposizione tra i valori rilevabili nei soggetti normali e nei tireopatici. Considerazioni analoghe possono essere fatte per altre sostanze, quali i trigliceridi, la creatinfosfochinasi, la latticodeidrogenasi, le transaminasi e la mioglobina. Le variazioni dei suddetti parametri biochimici, per molti anni usati per la diagnosi di ipo- o ipertiroidismo, non rivestono attualmente un importante valore diagnostico. Tuttavia è necessario conoscerne l'esistenza per una loro corretta interpretazione nei soggetti con alterata funzione tiroidea.

Dosaggio degli autoanticorpi antitiroide

Il dosaggio degli autoanticorpi antitiroide circolanti ha una notevole importanza diagnostica, in quanto permette l'identificazione delle tireopatie a patogenesi autoimmunitaria. Numerosi sono i sistemi antigene-anticorpo implicati nell'autoimmunità tiroidea; tuttavia, nella pratica clinica, è particolarmente diffusa la titolazione degli anticorpi antitireoglobulina (anti-Tg) e antimicrosomi di t. (anti-M), per i quali sono disponibili metodi di dosaggio sensibili e di semplice esecuzione, tra i quali molto impiegata è la tecnica dell'emoagglutinazione passiva. Con l'impiego di questa tecnica si sono riscontrati risultati positivi per gli anticorpi anti-M, spesso a titolo elevato, nel 95% dei pazienti con tiroidite di Hashimoto, nel 90% di quelli con mixedema idiopatico e in circa l'80% di quelli con morbo di Basedow. Negli stessi pazienti la frequenza degli anticorpi anti-Tg è nettamente inferiore. Una piccola percentuale, inferiore al 10% dei soggetti normali adulti o dei pazienti con tireopatie non autoimmuni, presenta in circolo anticorpi anti-M e/o anti-Tg, generalmente a basso titolo. Tale rilievo è comunemente ritenuto espressione della presenza in questi soggetti di minuti focolai di tiroidite di Hashimoto.

Il dosaggio degli anticorpi anti-M e anti-Tg trova la sua più importante applicazione nella diagnosi della tiroidite di Hashimoto, mentre è un elemento di conferma nei pazienti con morbo di Basedow e mixedema idiopatico dell'adulto, nei quali l'esame clinico, il dosaggio degli ormoni tiroidei e del TSH sono generalmente sufficienti per la diagnosi. La ricerca di questi anticorpi è utile nei pazienti con oftalmopatia basedowiana isolata, specialmente se monolaterale, in quanto il loro rilievo suggerisce la natura endocrina dell'affezione oculare piuttosto che un processo espansivo orbitario o intracranico.

In alcune condizioni, e in particolare in presenza di gozzo diffuso tossico, è utile il rilievo degli autoanticorpi tireostimolanti (TSAb). Questi ultimi sono diretti contro il recettore del TSH e sono ritenuti responsabili dell'ipertiroidismo del morbo di Basedow.

Le tecniche per il dosaggio degli anticorpi tireostimolanti sono basate sulla loro capacità di indurre un aumento della produzione di AMP ciclico in cellule o frazioni subcellulari di t. umana. Gli anticorpi tireostimolanti dosati con queste tecniche risultano positivi in oltre l'80% dei pazienti con morbo di Basedow non trattato.

Dosaggio della tireoglobulina circolante

Lo sviluppo di sensibili metodi radioimmunologici ha permesso di accertare che modeste quantità di tireoglobulina si ritrovano nel siero di soggetti normali. I valori sono compresi tra < 3 e 30 ng/ml. Un aumento della tireoglobulina circolante può essere riscontrato nei casi di iperstimolazione ghiandolare (tutte le forme di ipertiroidismo, gozzo non tossico, gravidanza).

Il dosaggio della tireoglobulina trova la sua più importante applicazione nel controllo periodico dei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato (papillare o follicolare) già sottoposti a tiroidectomia totale. In tali pazienti, infatti, il riscontro di elevate concentrazioni di tireoglo-

bulina è un indice molto sensibile della presenza di metastasi locali e/o a distanza.

Dosaggio della calcitonina circolante

Nei soggetti normali le concentrazioni di calcitonina circolante, misurate mediante dosaggi radioimmunologici, sono inferiori a 200 pg/ml. Un aumento dei livelli sierici di calcitonina è rilevabile nei soggetti affetti da carcinoma midollare della t. Pertanto, il dosaggio di questo ormone, sia in condizioni basali che dopo stimolazione con infusione di calcio, pentagastrina o ingestione di alcol, permette il riconoscimento della neoplasia. Dopo l'intervento chirurgico di tiroidectomia totale, le modificazioni della calcitonina circolante sono utili per valutare l'andamento clinico della malattia, nel senso che alti valori di calcitonina circolante dopo l'intervento chirurgico devono far sospettare l'esistenza di metastasi. La calcitonina circolante può essere elevata anche in pazienti con altri tumori, quali il carcinoma del polmone o della mammella (sindromi paraneoplastiche), ma le concentrazioni osservate in queste condizioni sono più basse e in genere non si modificano con le prove di stimolazione.

Bibliografia

Baschieri L., Macchia E., Marcocci C., *Esplorazione funzionale della tiroide*, in Teodori U., *Manuale di semeiotica funzionale*, 1983, Universo, Roma, p. 142.
Ingbar S. H., Braverman K. E., *Werner's The Thyroid - A Fundamental and Clinical Text*, 1986, 5 ed., Lippincott, Philadelphia.

CLAUDIO MARCOCCI, ENRICO MACCHIA E ALDO PINCHERA

SEMEIOTICA FUNZIONALE

In questo capitolo sono prese in considerazione le principali indagini strumentali *in vivo* per la diagnostica delle tireopatie. Tali indagini possono essere suddivise in 3 gruppi:

1) prove *in vivo* mediante radioisotopi;
2) prove che valutano gli effetti periferici degli ormoni tiroidei;
3) indagini morfologiche della ghiandola tiroidea e degli organi limitrofi.

Prove *in vivo* mediante radioisotopi

Captazione tiroidea dello iodio radioattivo

La captazione tiroidea dello iodio radioattivo è basata sulla proprietà della t. di captare e di concentrare lo ioduro plasmatico. Il radioisotopo più comunemente usato è il ^{131}I, che ha un'emivita piuttosto breve (8 giorni). Esso viene somministrato *per os* alla dose di 2-5 μCi. È opportuno eseguire 2 misurazioni: una precoce compresa tra la 3ª e la 6ª h, espressione della capacità della ghiandola di captare lo ioduro plasmatico, e una tardiva, alla 24ª h, che rappresenta l'equilibrio tra i processi di ormonosintesi e la dismissione degli ormoni iodati. La captazione tiroidea si esprime in percentuale della radioattività somministrata. I valori normali della captazione dello ^{131}I variano da nazione a nazione e anche nell'ambito della stessa nazione: in Italia variano tra il 20 e il 50% alla 24ª h. Il motivo di queste rilevanti differenze va ricondotto al diverso contenuto di iodio negli alimenti e soprattutto nelle acque. Numerose sostanze possono interferire sulla captazione, riducendola per un variabile periodo di tempo (tab. IV). I mezzi di contrasto iodati impiegati nelle indagini radiologiche sono spesso chiamati in causa come sostanze interferenti, così come l'antiaritmico amiodarone. L'interferenza degli antitiroidei di sintesi è invece di breve durata, da 2 a 8 giorni: pertanto è sufficiente un breve periodo di sospensione dei farmaci per poter eseguire la misura della captazione dello ^{131}I. Nella tab. V sono riportati i valori di captazione nelle diverse tireopatie. Nella maggior parte delle sindromi ipertiroidee essi sono elevati e talora è presente il cosiddetto «angolo di fuga», cioè una captazione più elevata alla 3ª-6ª h che alla 24ª.

TAB. IV. FATTORI CHE RIDUCONO LA CAPTAZIONE TIROIDEA DELLO ^{131}I

Fattore	Durata della interferenza
Mezzi di contrasto per:	
broncografia	2 mesi-10 anni
colecistografia	1-3 mesi
mielografia	2-10 mesi
urografia	1-4 settimane
Composti iodati inorganici:	
liquido di Lugol	10-60 giorni
antitussigeni	10-30 giorni
antiartrosici	1-3 mesi
Composti iodati organici:	
antidiarroici:	
diiodoidrossichinolina	30 giorni
iodocloroidrossichinolina	6-9 mesi
antiaritmici:	
amiodarone	6-12 mesi
ACTH	8 giorni
Metantelina bromuro	8 giorni
Fenilbutazone	14 giorni
Ac. paraminosalicilico	14 giorni
Tolbutamide	14 giorni
Ormoni tiroidei:	
tiroide secca	8-20 giorni
triiodotironina	8-10 giorni
tiroxina	8-10 giorni

TAB. V. VALORI DI CAPTAZIONE TIROIDEA DELLO ^{131}I NELLE VARIE TIREOPATIE

Sindromi ipertiroidee	
Gozzo diffuso tossico Gozzo multinodulare tossico Adenoma tossico	Elevata (talvolta con «angolo di fuga»)
Ipertiroidismo da iodio	Assente o ridotta
Tireotossicosi fattizia o medicamentosa	Assente o ridotta
Sindromi ipotiroidee	
Ipotiroidismo primitivo	Assente o ridotta
Ipotiroidismo centrale	Normale o ridotta
Gozzo non tossico	
Da carenza di iodio (endemico o sporadico)	Elevata
Da sostanze gozzigene	Normale o elevata
Da difetto dell'ormonogenesi	Elevata (raramente ridotta)
Tiroiditi	
Tiroidite subacuta di De Quervain	Assente
Tiroidite «silente»	Assente o ridotta
Tiroidite cronica di Hashimoto	Normale, ridotta, raramente elevata
Tumori	Normale

Digitized by Google

espressione di un rapido *turnover* tiroideo dello iodio. Una ridotta o assente captazione tiroidea dello ^{131}I si osserva negli ipertiroidismi indotti dall'assunzione di iodio e nelle tireotossicosi causate da eccessiva assunzione di ormoni tiroidei (tireotossicosi fattizia o medicamentosa). Nell'ipotiroidismo primitivo la captazione tiroidea del radioiodio è in genere ridotta o assente, mentre nell'ipotiroidismo centrale essa può essere ridotta o ancora compresa nei limiti della norma. Negli ipotiroidismi con gozzo da difetto dell'ormonogenesi la captazione è generalmente aumentata, così come nei gozzi non tossici da carenza di iodio. Nella tiroidite subacuta di De Quervain la captazione tiroidea dello ^{131}I è assente e rappresenta il dato di laboratorio più importante per la diagnosi. Nei casi di tiroidite di Hashimoto la captazione è normale o ridotta; nel carcinoma tiroideo è normale.

Scintigrafia tiroidea

La scintigrafia tiroidea può essere eseguita con lo iodio radioattivo, ma più frequentemente è effettuata con il tecnezio (^{99m}Tc), che ha la proprietà di essere captato dalla t. come lo ioduro, ma di non venire successivamente legato in forma organica nella ghiandola.

La scintigrafia tiroidea non deve essere effettuata in gravidanza e, per quanto possibile, nell'infanzia. Nella pratica clinica la scintigrafia tiroidea è indicata nei seguenti casi.

a) *Valutazione delle dimensioni e della morfologia della ghiandola.* – Questa valutazione è generalmente agevole con il solo esame obiettivo; tuttavia la scintigrafia può essere necessaria in pazienti obesi con collo tozzo o corto. L'esame scintigrafico è inoltre utile ai fini del calcolo della dose di iodio radioattivo nella terapia delle sindromi ipertiroidee.

b) *Esame dei noduli tiroidei e distinzione fra aree «calde» e «fredde».* – Il riscontro all'esame obiettivo della regione del collo di un nodulo è una indicazione pressoché assoluta alla scintigrafia tiroidea.

c) *Ricerca di tessuto tiroideo ectopico e di gozzo retrosternale.* – Nel caso in cui vi sia stato un difetto nella discesa del tessuto tiroideo dal forame cieco della lingua alla regione sottoioidea, si possono ritrovare all'esame scintigrafico piccole zone di captazione dello iodio radioattivo lungo tutta questa linea, ma più frequentemente alla base della lingua. La presenza di zone di iodiofissazione al di sotto del giugulo in sede mediastinica, corrispondenti a opacità radiologicamente visibili, depone per l'esistenza di un gozzo retrosternale o gozzo immerso.

d) *Ricerca di metastasi funzionanti locali o a distanza, dopo tiroidectomia, nel carcinoma tiroideo.* – L'esame scintigrafico in questi casi si effettua su tutto il corpo 48-72 h dopo aver somministrato 2-5 mCi di ^{131}I. Se esistono metastasi funzionanti, cioè capaci di captare lo iodio radioattivo, l'esame scintigrafico di tutto il corpo permette, a volte, di svelarle prima ancora che si rendano evidenti clinicamente o radiologicamente.

Per una più completa trattazione di tale prova funzionale si rimanda a quanto detto a proposito della semeiotica scintigrafica (v. sopra: *semeiotica scintigrafica*, col. 2290).

Prova del perclorato

La prova del perclorato è usata per svelare i difetti dell'organificazione dello ioduro. Il difetto dell'enzima perossidasi comporta una mancata organificazione dello iodio con conseguente accumulo di ioduro intratiroideo. L'azione dell'anione ClO_4^- è quella di sostituirsi allo I^- nella t., favorendo la fuoriuscita dalla ghiandola dello iodio non organificato. Se esiste un accumulo intraghiandolare di ioduro, come nel caso del difetto di perossidasi, si osserva una netta diminuzione della captazione dello ^{131}I.

La prova viene eseguita nel seguente modo: a distanza di 1 h dalla somministrazione di una dose tracciante di ^{131}I si effettua una rilevazione di captazione tiroidea: si somministra quindi per bocca 1 g di perclorato di potassio e si effettua una nuova captazione dopo 1 h. La prova viene considerata positiva quando i valori di captazione si riducono del 10% o più.

La prova del perclorato è di fondamentale importanza per la diagnosi di ipotiroidismo congenito con gozzo da difetto di perossidasi; tale prova può essere positiva anche in alcuni pazienti con gozzo tossico diffuso precedentemente trattati con radioiodio o in soggetti con tiroidite di Hashimoto.

Prova di stimolazione con TSH

La prova di stimolazione con TSH, attualmente poco usata, valuta la capacità di risposta del tessuto tiroideo alla stimolazione esogena con TSH, e cioè la riserva tiroidea. La prova prevede la determinazione della captazione tiroidea dello ^{131}I alla 24ª h, prima e dopo la somministrazione intramuscolare di 5-10 U. di TSH bovino per 3 giorni consecutivi. La risposta è considerata normale quando la captazione del radioiodio supera di almeno il 15% i valori basali. La stimolazione con TSH associata alla tireoscintigrafia può essere utile per dimostrare la presenza di tessuto tiroideo normale, ma non funzionante, in quanto soppresso da un eccesso di ormoni tiroidei prodotti da un nodulo «caldo».

Prova di soppressione con triiodotironina

In condizioni normali la somministrazione di triiodotironina a dosi adeguate causa una soppressione dell'attività funzionale della t. attraverso il blocco della secrezione tireotropinica. Nell'ipertiroidismo l'esaltata funzione della ghiandola è indipendente dalla concentrazione plasmatica di TSH ed è quindi sganciata dal normale meccanismo omeostatico di controllo; essa, pertanto, non sarà influenzata dall'assunzione di elevate dosi di ormoni tiroidei. Nel soggetto normale, dopo somministrazione per 8-10 giorni di triiodotironina alla dose di 80 µg/*die*, la captazione tiroidea dello ^{131}I alla 24ª h si riduce di almeno il 50% rispetto ai valori basali (prova di soppressione positiva). Nei pazienti con gozzo non tossico la prova di soppressione è tipicamente positiva, mentre essa risulta negativa nelle sindromi ipertiroidee. La prova di soppressione può risultare negativa anche in soggetti con normali concentrazioni di ormoni tiroidei circolanti, in assenza di segni clinici di ipertiroidismo e in presenza di oftalmopatia basedowiana (oftalmopatia basedowiana isolata). La prova di soppressione con T_3 è inoltre largamente usata quale indice prognostico dell'efficacia della terapia con antitiroidei di sintesi nel morbo di Basedow.

La prova di soppressione può essere integrata dalla tireoscintigrafia in aggiunta alla captazione tiroidea al fine di mettere in evidenza la presenza di tessuto tiroideo dotato di funzione autonoma: l'immagine scintigrafica di tale tessuto permane infatti immodificata anche dopo somministrazione di triiodotironina.

Prove che valutano gli effetti periferici degli ormoni tiroidei

Queste indagini sono impiegate per valutare gli effetti metabolici degli ormoni tiroidei a livello dei tessuti peri-

ferici. Le principali prove sono le seguenti: metabolismo basale, riflessogramma achilleo, studio dei tempi della sistole cardiaca.

a) *Metabolismo basale*. – Il metabolismo basale (MB) rappresenta la misura dell'energia prodotta dall'organismo valutata come produzione di calore.

Si determina misurando il consumo di ossigeno, convertito in calorie spese per unità di superficie corporea, tenendo conto del quoziente respiratorio, cioè del rapporto fra anidride carbonica prodotta e ossigeno consumato. Il consumo di ossigeno viene misurato mediante un sistema a circuito chiuso, e successivamente convertito in calorie conoscendo il quoziente respiratorio. Il termine «basale» sta a indicare il «metabolismo minimo», cioè il consumo di ossigeno di un soggetto a riposo, a digiuno e in un ambiente a temperatura costante ed è espressione sostanziale dell'attività cardiorespiratoria, della motilità intestinale e dell'energia spesa per la secrezione delle varie ghiandole. Il MB è espresso in variazione percentuale tra il valore ottenuto nel caso in esame e quello di riferimento, corrispondente alla media ottenuta in analoghe condizioni ambientali in un elevato numero di soggetti normometabolici della stessa età, sesso, altezza e peso corporeo. I valori normali del MB variano dal −5% al +20%. Il MB è diminuito in tutte le forme di ipotiroidismo e aumentato nell'ipertiroidismo.

Per quanto il MB sia la prova diagnostica più importante per valutare gli effetti periferici degli ormoni tiroidei, l'esistenza di vari fattori extratiroidei capaci di alterare il risultato e la sua non sempre corretta esecuzione ne hanno attualmente limitato l'uso nella pratica clinica.

b) *Riflessogramma achilleo*. – La massima parte dei pazienti con ipotiroidismo presenta un ritardo più o meno visibile della fase di rilasciamento dei riflessi tendinei profondi. Una valutazione quantitativa di questo fenomeno viene comunemente ricavata dalla registrazione del riflesso achilleo. La registrazione grafica del riflesso è costituita da una curva nella quale la parte iniziale ascendente rappresenta la contrazione muscolare e la seconda parte discendente è espressione della fase di rilasciamento: su questo tracciato vengono misurati opportuni intervalli di tempo. I valori normali oscillano tra 250 e 350 msec. Tempi più elevati si osservano nella quasi totalità dei soggetti ipotiroidei, mentre il 40-50% degli ipertiroidei mostra una normale durata del riflesso.

Analogo comportamento è stato recentemente descritto per il *riflesso stapediale*, evocabile mediante stimolazione acustica del muscolo stapedio.

c) *Studio dei tempi della sistole cardiaca*. – Lo studio dei tempi della sistole cardiaca, e in particolare del periodo di pre-eiezione (*Pre-Ejection-Period*, PEP), del tempo di eiezione ventricolare sinistra (*Left-Ventricular-Ejection Time*, LVET) e del rapporto PEP/LVET, rappresenta una tecnica semplice e incruenta per la valutazione degli effetti degli ormoni tiroidei sulla contrattilità miocardica.

Il LVET è misurato sul polso carotideo; la sistole elettromeccanica ($Q\text{-}S_2$) è l'intervallo fra l'inizio del complesso QRS sull'ECG e la componente aortica del II tono sul fonocardiogramma. Il PEP è uguale alla differenza fra la durata del $Q\text{-}S_2$ e quella del LVET. La durata del PEP, di $Q\text{-}S_2$ e del LVET sono correlate inversamente e linearmente con la frequenza cardiaca. Il rapporto PEP/LVET non è invece influenzato dalla frequenza cardiaca e presenta quindi, sul piano pratico, il vantaggio di non richiedere una correzione.

Nelle sindromi ipertiroidee la durata del PEP e il rapporto PEP/LVET sono ridotti, mentre nelle sindromi ipotiroidee sono ambedue aumentati. È opportuno sottolineare che modificazioni del PEP simili a quelle riscontrate nelle tireopatie possono essere osservate in molte malattie cardiorespiratorie. Diversi farmaci, quali la digitale e i β-bloccanti, possono influenzare la durata del PEP.

Indagini morfologiche della ghiandola tiroidea e degli organi limitrofi

Tra le varie indagini utili per l'inquadramento diagnostico delle tireopatie, particolare importanza rivestono l'esame radiologico del collo, l'ecografia tiroidea e l'agoaspirazione tiroidea con esame citologico del materiale aspirato.

Esame radiologico del collo

Questo esame, accompagnato allo studio della morfologia esofagea dopo somministrazione di bario, consente di valutare se un aumento di volume nodulare o diffuso della t. provochi deviazione e/o compressione della trachea o dell'esofago, con riduzione del lume di questi organi, e consente inoltre di mettere in evidenza calcificazioni in sede tiroidea: queste possono essere minute e multiple («a spruzzo»), come in taluni noduli maligni, o grossolane («a guscio d'uovo») spesso espressione di un nodulo cistico benigno calcifico. Gli esami stratigrafico o xerostratigrafico del collo sono un utile complemento alla radiografia standard.

Ecografia tiroidea

Questa indagine si effettua raccogliendo gli echi generati da un oscillatore sonico ad alta frequenza e consente di delineare strutture di variabile densità sonica. L'ecografia permette, in particolare, di distinguere se un nodulo è solido, cistico o misto. Le lesioni cistiche, tipicamente ipoecogene, sono benigne nella quasi totalità dei casi; la maggior parte dei tumori maligni si presenta come noduli ecograficamente solidi o misti, ma va sottolineato che la maggior parte dei noduli solidi o misti sono comunque di natura benigna.

Per più ampie informazioni, v. sopra: *ecografia* (col. 2283).

Agoaspirazione e agobiopsia tiroidea

L'*agoaspirazione* è effettuata con ago sottile e permette di ottenere una piccola quantità di cellule che viene quindi esaminata servendosi delle comuni tecniche citologiche. L'*agobiopsia* è invece effettuata con ago di grosso calibro di tipo Vim-Silverman: in questo caso si ottiene un frustolo di tessuto su cui può essere effettuato un esame istologico. Va però precisato che quest'ultima tecnica richiede anestesia locale e non è scevra da rischi. Se l'agoaspirazione è eseguita da mani esperte e l'esame citologico da un patologo con esperienza specifica, le informazioni che derivano da questo esame sono praticamente sovrapponibili a quelle dell'agobiopsia. L'agoaspirazione tiroidea trova impiego pressoché esclusivo nella diagnosi differenziale dei noduli tiroidei, mentre è di scarsa o nessuna utilità in presenza di gozzi diffusi. L'esame citologico consente in genere un'agevole identificazione del carcinoma tiroideo papillare, mentre è più difficile il riconoscimento del carcinoma follicolare.

Per più ampie informazioni, v. sotto col. 2324 e col. 2333.

Bibliografia

Baschieri L., Macchia E., Marcocci C., *Esplorazione funzionale della tiroide*, in Teodori U., *Manuale di semeiotica funzionale*, 1983, Universo, Roma, p. 142.

Ingbar S. H., Braverman K. E., *Werner's The Thyroid - A Fundamental and Clinical Text*, 1986, 5 ed., Lippincott, Philadelphia.

ENRICO MACCHIA, CLAUDIO MARCOCCI E ALDO PINCHERA

Digitized by Google

FISIOPATOLOGIA E INQUADRAMENTO DI PATOLOGIA MEDICA

SOMMARIO

La t. può essere colpita da malattie che determinano aumentata o ridotta funzione ghiandolare, condizioni note, rispettivamente, come *ipertiroidismo* e *ipotiroidismo* (v. IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI). Numerose altre tireopatie decorrono invece in assenza di disordini funzionali e si accompagnano a normali concentrazioni di ormoni tiroidei circolanti (*eutiroidismo*). Per la dettagliata descrizione di queste forme morbose si rimanda alle singole voci. Nei paragrafi successivi saranno discussi solo alcuni aspetti relativi ai principali meccanismi patogenetici e fisiopatologici unitamente ad alcuni cenni di sintomatologia.

Condizioni associate a ipertiroidismo

Una serie di condizioni morbose caratterizzate da un eccesso di ormoni tiroidei circolanti può causare ipertiroidismo. In genere, ipertiroidismo è sinonimo di *tireotossicosi* (v.), sebbene questo termine includa anche condizioni in cui l'eccesso di ormoni tiroidei circolanti non deriva da iperattività ghiandolare. Le malattie che causano ipertiroidismo sono elencate nella tab. VI.

TAB. VI. CLASSIFICAZIONE DEGLI IPERTIROIDISMI

1. Gozzo diffuso tossico (morbo di Basedow)
2. Gozzo multinodulare tossico
3. Adenoma tossico (morbo di Plummer)
4. Ipertiroidismo da eccesso di iodio esogeno (*Jod-Basedow*)
5. Tireotossicosi fattizia e medicamentosa
6. Fase di ipertiroidismo della tiroidite subacuta e della tiroidite di Hashimoto
7. Tumori maligni iperfunzionanti della tiroide (carcinoma follicolare)
8. Ipertiroidismo da inappropriata secrezione di TSH

Il *gozzo diffuso tossico* o *morbo di Basedow* (v. BASEDOW, MORBO DI) è una tipica malattia autoimmune organospecifica in cui l'ipertiroidismo è sostenuto da autoanticorpi circolanti diretti contro il recettore del TSH e dotati di attività tireostimolante. Complessi meccanismi autoimmunitari non ancora completamente chiariti sarebbero anche alla base delle altre manifestazioni cliniche di questa malattia, quali l'oftalmopatia e la dermopatia (mixedema pretibiale). In corso di tiroidite di Hashimoto possono verificarsi delle fasi transitorie di ipertiroidismo (*Hashitossicosi*), presumibilmente dovute alla comparsa in circolo di anticorpi tireostimolanti analoghi a quelli del morbo di Basedow (v. TIROIDITI).

Il *gozzo multinodulare tossico* può essere suddiviso, in base al reperto scintigrafico, in una forma caratterizzata dalla presenza di più noduli iperattivi («caldi») circondati da parenchima non funzionante (*adenomatosi multipla*) e in una caratterizzata da iperfunzione distribuita irregolarmente nel tessuto nodulare ed extranodulare. Mentre quest'ultima rappresenta una variante del morbo di Basedow (*gozzo basedowizzato*), la patogenesi dell'adenomatosi multipla è ignota, così come quella dell'adenoma tossico isolato (v. PLUMMER, ADENOMA DI).

Da tempo è noto che l'eccesso di iodio esogeno può scatenare ipertiroidismo. Un tipico esempio è quello della trasformazione tossica del gozzo endemico osservata nei primi anni successivi all'attuazione della profilassi iodica. Si ritiene che il fenomeno sia dovuto al fatto che una maggiore disponibilità di iodio rende manifesta un'iperfunzione ghiandolare mantenuta latente dalla carenza iodica. L'assunzione di quantità farmacologiche di iodio (mezzi di contrasto radiologici iodati, farmaci quali il benziodarone e l'amiodarone) può inoltre indurre ipertiroidismo, spesso transitorio, anche in soggetti con t. apparentemente normali, ma il preciso meccanismo responsabile di questo fenomeno deve essere ancora identificato.

In rari casi l'ipertiroidismo può essere dovuto a inappropriata secrezione di TSH ipofisario sostenuta da adenomi TSH-secernenti o da selettiva refrattarietà pituitarica al *feedback* negativo degli ormoni tiroidei.

L'aumento transitorio di ormoni tiroidei circolanti che si osserva nella fase iniziale della tiroidite subacuta e silente è imputabile all'immissione in circolo di T_4 e T_3 conseguente alla lesione ghiandolare e rappresenta una tipica condizione di tireotossicosi senza ipertiroidismo. L'assenza di iperfunzione tiroidea è confermata dai bassi valori di iodocaptazione osservati in questa forma morbosa. Altri quadri clinici e biochimici di tireotossicosi associata a ipofunzione ghiandolare sono la *tireotossicosi medicamentosa* (conseguente a errata prescrizione medica di ormoni tiroidei) e la *tireotossicosi fattizia* (assunzione surrettizia di ormoni tiroidei da parte di pazienti con turbe psichiche).

Le diverse forme di ipertiroidismo hanno in comune i sintomi legati alla condizione ipermetabolica.

L'aumentata produzione di calore e la prevalenza dei fenomeni catabolici su quelli anabolici spiegano l'intolleranza al caldo, l'eccessiva sudorazione, la cute calda umida e sottile, i capelli fini e la fragilità ungueale con caratteristica onicolisi.

Segni oculari indipendenti dalla causa dell'ipertiroidismo sono la retrazione della palpebra superiore e l'asinergia oculopalpebrale.

Tra le manifestazioni cardiovascolari più costanti figurano la tachicardia, spesso associata a cardiopalmo e l'aumento della pressione differenziale. Sono frequenti i disturbi del ritmo, specie la fibrillazione atriale che, all'inizio, può avere un carattere parossistico. Molti di questi sintomi ricordano quelli dovuti a iperattività adrenergica. Sebbene i valori delle catecolamine circolanti e urinarie siano normali negli ipertiroidei, in questa condizione è aumentata la sensibilità alle catecolamine per aumento del numero dei recettori beta-adrenergici. Gli ormoni tiroidei, tuttavia, possiedono anche una serie di effetti diretti sul muscolo cardiaco.

La motilità intestinale è aumentata e di conseguenza l'alvo è più frequente e le feci poco formate. Sono in genere importanti i disturbi neuropsichici: ansietà, irrequietezza, irritabilità e tremori, possibilmente imputabili ad alterato metabolismo cerebrale delle catecolamine. Nell'ipertiroidismo si osserva un'aumentata escrezione urinaria di creatina, espressione di interessamento muscolare; al microscopio elettronico si evidenziano alterazioni dei miociti rappresentate da rigonfiamento dei mitocondri. Queste anomalie spiegano l'astenia e la diminuita resistenza alla fatica, talora molto cospicua (miopatia tireotossica). Il riassorbimento osseo è aumentato, così come l'escrezione urinaria e fecale di calcio, con conseguente osteoporosi. Nelle donne sono frequenti alterazioni mestruali (oligomenorrea) e la fertilità è ridotta, possibilmente in rapporto a un ridotto picco ovulatorio di LH.

L'eccesso di ormoni tiroidei determina profonde e

complesse alterazioni di tutto il metabolismo intermedio, la cui descrizione analitica va al di là dello scopo di questa trattazione. Degni di menzione gli effetti a livello del metabolismo lipidico, in cui, oltre all'accelerata lipolisi, si ha un aumento della sintesi e, ancor più, della degradazione del colesterolo, con conseguente riduzione delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo e lipoproteine e aumento degli acidi grassi liberi. L'ipertiroidismo altera inoltre il metabolismo glicidico, con aumento della gliconeogenesi e della glicogenolisi; questo determina un incremento del fabbisogno insulinico, che può manifestarsi clinicamente con la comparsa di diabete mellito o con l'aggravarsi di una sindrome diabetica.

In rapporto con la durata e l'intensità dello stato tireotossico questi sintomi possono essere lievi, moderati o gravi, fino a sfociare nella cosiddetta cachessia tireotossica.

Condizioni associate a ipotiroidismo

Per ipotiroidismo si intende uno stato morboso causato da insufficiente secrezione di ormoni tiroidei o, molto raramente, da una refrattarietà periferica all'azione degli stessi. Il termine *mixedema* è attualmente adoperato come sinonimo di ipotiroidismo, anche se in passato veniva riservato alla sua forma più grave. Come indicato nella tab. VII, l'ipotiroidismo può essere dovuto a lesioni primitive della t. (*ipotiroidismo primitivo*), ad alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisario (*ipotiroidismo centrale*) o a un fenomeno di *resistenza dei tessuti periferici all'azione degli ormoni tiroidei*, totale o parziale (*sindrome di Refetoff*).

L'ipotiroidismo primitivo può essere *congenito* o *acquisito*. Le forme congenite sono causate da assenza, agenesia o disgenesia ghiandolare, da difetti dell'ormonogenesi, dalla somministrazione alla madre di iodio o di farmaci antitiroidei, o dalla marcata carenza iodica (*forma ipotiroidea del cretinismo endemico*).

L'ipotiroidismo primitivo acquisito può essere dovuto alla riduzione dell'attività funzionale della t. o a lesioni distruttive della ghiandola. Al primo gruppo appartengono le forme di ipotiroidismo conseguenti a eccesso o grave carenza di iodio, alla somministrazione di farmaci antitiroidei o all'azione di alcuni gozzigeni naturali. Le forme più frequenti del secondo gruppo sono il *mixedema idiopatico* dell'adulto e la forma ipotiroidea della *tiroidite cronica di Hashimoto*, che sono attualmente considerate malattie autoimmuni organospecifiche. Nel mixedema idiopatico prevalgono fenomeni autoaggressivi citotossici mediati da meccanismi umorali (autoanticorpi) o cellulari (linfociti e cellule K), che portano alla completa atrofia ghiandolare. Nella tiroidite di Hashimoto, l'azione lesiva dei meccanismi autoimmunitari è più o meno bilanciata dagli effetti rigenerativi del TSH, che porta alla formazione di un gozzo con estesa infiltrazione linfocitaria, che solo raramente determina ipotiroidismo conclamato.

Meno frequentemente l'ipotiroidismo è conseguente a tiroidite lignea di Riedel o rappresenta una sequela tardiva della tiroidite subacuta di De Quervain. Comuni sono invece le forme iatrogene secondarie a tiroidectomia o a terapia con iodio radioattivo o con radiazioni esterne sul collo.

Il termine *ipotiroidismo centrale* indica una riduzione della secrezione degli ormoni tiroidei conseguente alla mancata stimolazione tireotropinica su una ghiandola intrinsecamente normale. Questa denominazione comprende le forme definite in passato come *ipotiroidismo secondario*, o *ipofisario*, e *terziario*, o *ipotalamico*, in quanto non sempre la distinzione tra queste due forme è possibile.

TAB. VII. CLASSIFICAZIONE DEGLI IPOTIROIDISMI

Ipotiroidismo primitivo
- *Congenito*
  - ridotto o assente tessuto tiroideo
  - ridotta funzione tiroidea
    - difetti dell'ormonogenesi
    - eccesso di iodio
    - assunzione materna di antitiroidei
    - carenza di iodio (cretinismo endemico)
- *Acquisito*
  - ridotta funzione della ghiandola
    - carenza di iodio (gozzo endemico)
    - eccesso di iodio
    - farmaci antitiroidei
    - gozzigeni naturali
  - lesioni distruttive della ghiandola
    - mixedema idiopatico
    - tiroiditi
    - terapia con radioiodio
    - radiazioni sul collo
    - tiroidectomia
    - tumori metastatici
    - lesioni granulomatose

Ipotiroidismo centrale
- *da lesioni ipofisarie*
  - tumori
  - lesioni vascolari
  - iatrogene (terapia radiante, terapia chirurgica)
  - malattie infettive
  - lesioni granulomatose
- *da lesioni ipotalamiche*
  - tumori
  - traumi
  - lesioni vascolari
  - iatrogene (terapia radiante, terapia chirurgica)
  - lesioni granulomatose
  - idiopatiche

Ipotiroidismo da resistenza periferica
- *sindrome di Refetoff totale o parziale*

Il complesso quadro clinico dell'ipotiroidismo è fondamentalmente dovuto ai seguenti meccanismi fisiopatologici: *a*) riduzione dei processi ossidativi e della termogenesi; *b*) rallentamento del metabolismo e in particolare dei processi catabolici nella maggior parte dei tessuti; *c*) modificazioni delle proprietà dei recettori adrenergici. Il quadro clinico e la sua gravità dipendono dall'entità della riduzione degli ormoni tiroidei circolanti, dall'età di insorgenza e dalla durata della malattia. La riduzione degli ormoni tiroidei può essere estremamente modesta e dimostrabile solo mediante indagini di laboratorio (ipotiroidismo preclinico), mentre in altre situazioni l'insufficienza tiroidea è così marcata che può arrivare al quadro del coma mixedematoso.

L'età di insorgenza dell'ipotiroidismo è molto rilevante, poiché i danni sono in gran parte correlati con la fase di sviluppo, anche se le alterazioni metaboliche sono fondamentalmente analoghe. L'ipotiroidismo fetale provoca, se non tempestivamente corretto, una compromissione irreversibile dello sviluppo psichico e somatico (*cretinismo*). Quando l'insufficienza tiroidea si verifica dopo il 2° anno di vita, o comunque prima che l'accrescimento corporeo sia completo, si osservano ritardi staturali non associati a ritardo mentale. Quando l'ipotiroidismo colpisce il soggetto adulto il quadro sintomatologico non si accompagna a segni di ipoevolutismo somatico e psichico.

Digitized by Google

La più tipica manifestazione anatomoclinica dell'ipotiroidismo conclamato è rappresentata da un'estesa infiltrazione dei tessuti di mucopolisaccaridi, di ac. ialuronico e condroitinsolfato B, per ridotta velocità di degradazione di questi composti. L'infiltrazione a livello cutaneo causa il sintomo più tipico dell'ipotiroidismo, denominato *mixedema*, un edema non improntabile ed evidente soprattutto al volto (*facies* mixedematosa), alle mani e ai piedi. La cute è inoltre secca per ridotta secrezione sudoripara e sebacea, pallida per vasocostrizione periferica e spesso per concomitante anemia, giallastra per accumulo di carotene. L'infiltrazione mixedematosa interessa anche le sierose fino al versamento conclamato, più evidente a livello pericardico, le corde vocali (da cui la voce rauca e profonda), la parete intestinale (da cui la stipsi). L'ipotiroidismo provoca marcate anomalie cardiovascolari rappresentate da bradicardia, cardiomegalia (dovuta a dilatazione e a versamento pericardico) e caratteristiche alterazioni elettrocardiografiche (bassi voltaggi, onde T diffusamente appiattite e invertite, intervallo P-R prolungato). Questi fenomeni sono in parte attribuibili all'infiltrazione mixedematosa del miocardio e in parte alla riduzione degli effetti diretti degli ormoni tiroidei a livello cardiaco e alla riduzione di quelli dovuti a una minore sensibilità miocardica alle catecolamine, per diminuzione del numero dei recettori adrenergici. Si ritiene inoltre che nell'ipotiroidismo vi sia un'aumentata incidenza di aterosclerosi coronarica, favorita dall'ipercolesterolemia. Oltre alla stipsi, altre manifestazioni possono essere rilevate a carico dell'apparato digerente: l'appetito è scarso, ma il peso tende ad aumentare; frequente è l'ipo- o l'acloridria gastrica, spesso associata a difettoso assorbimento di Vit. B_{12}. L'assorbimento intestinale di tutte le sostanze è ritardato. Anche l'apparato riproduttivo è interessato: nelle donne sono molto comuni i disturbi mestruali (menorragie e/o metrorragie, talora amenorrea), la riduzione della fertilità e la tendenza all'aborto. Nell'uomo si osserva una riduzione della *libido*, con impotenza e talora oligospermia. A livello neuropsichico è presente un rallentamento di tutte le funzioni intellettive, con apatia, turbe della memoria, torpore (che può arrivare alla letargia). Non rare sono le vere e proprie psicosi a sfondo maniacale. A carico dell'apparato muscolare è da segnalare l'atteggiamento miotonico, con allungamento della fase di contrazione e soprattutto della fase di rilasciamento muscolare.

Nell'ipotiroidismo è spesso presente anemia normocromica (da ridotta secrezione di eritropoietina), microcitica iposideremica (da ridotto assorbimento di ferro o da metrorragie) o megaloblastica macrocitica (per lo più da difettoso assorbimento di Vit. B_{12}). L'atrofia idiopatica tiroidea può associarsi ad atrofia corticosurrenalica su base autoimmune (*sindrome di Schmidt*; v. SCHMIDT, SINDROME DI).

Nell'ipotiroidismo si osserva un rallentamento globale di tutti i processi metabolici, con riduzione marcata del consumo di ossigeno e della produzione di calore. Questo si traduce clinicamente con una riduzione del metabolismo basale, estrema sensibilità al freddo e ipotermia.

Altre alterazioni metaboliche sono rappresentate da una ridotta velocità di sintesi e, ancor più, di degradazione delle proteine con bilancio positivo dell'azoto. Questo meccanismo è in parte responsabile delle elevate concentrazioni plasmatiche di molti enzimi (creatinfosfochinasi, latticodeidrogenasi e transaminasi). Nel diabetico ipotiroideo si osserva aumentata sensibilità all'insulina per il rallentato catabolismo dell'insulina esogena. L'ipotiroidismo è caratterizzato da ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e aumento delle betalipoproteine, prevalentemente per ridotta degradazione di queste sostanze.

Tireopatie caratterizzate da eutiroidismo

Le malattie della t. che decorrono senza rilevanti disturbi funzionali sono molteplici ed eterogenee e sono rappresentate dal gozzo non tossico, dalla maggior parte delle tiroiditi (v.) e, salvo rarissime eccezioni, dai tumori tiroidei (v. sotto: *tumori*).

Per ciò che concerne il *gozzo non tossico*, con tale termine si intende qualsiasi tumefazione tiroidea non riferibile a processi flogistici o neoplastici e non accompagnata da manifestazioni cliniche di ipertiroidismo o ipotiroidismo: esso è noto anche con i termini di *gozzo* o *iperplasia tiroidea semplice*. Il gozzo non tossico viene distinto in *endemico*, *sporadico* e *familiare*. Le prime due forme sono praticamente indistinguibili sul piano clinico e anatomopatologico e si differenziano solo in base alla frequenza con la quale la popolazione di una determinata area geografica è colpita dalla malattia. Si parla, infatti, di gozzo endemico quando esso si manifesta in più del 10% della popolazione generale, o in più del 20% della popolazione scolastica. Nonostante che il gozzo endemico e quello sporadico abbiano spesso un carattere familiare, si preferisce riservare il termine «gozzo familiare» a un gruppo definito di difetti congeniti ed ereditari della sintesi degli ormoni tiroidei, spesso accompagnati da ipotiroidismo.

Il meccanismo etiopatogenetico fondamentale del gozzo endemico è la carenza alimentare di iodio. Il grado di questa carenza può essere agevolmente valutato mediante la misura della sua escrezione urinaria: endemia lieve o di grado I (ioduria compresa tra 75 e 50 μg/g di creatinina), endemia media o di grado II (ioduria compresa tra 50 e 25 μg/g di creatinina) ed endemia grave o di grado III (ioduria < 25 μg/g di creatinina). Si ritiene comunemente che la carenza iodica determini gozzo in seguito a una ridotta sintesi di ormoni tiroidei per insufficienza di substrato, con conseguente iperincrezione di TSH. Questo meccanismo è sicuramente importante nello sviluppo iniziale del gozzo, mentre il ruolo del TSH nel suo mantenimento è incerto. Altri fattori esogeni sono stati ritenuti responsabili del gozzo endemico, quali composti tioglicosidici ad azione antitiroidea contenuti in alcuni vegetali (cavoli, rape) o ioni inorganici come il calcio e il fluoro. Questi fattori svolgono tuttavia un ruolo del tutto secondario rispetto alla carenza iodica. Paradossalmente anche un eccesso alimentare di iodio può essere causa di endemia gozzigena, come è stato osservato in alcune zone del Giappone e della Cina. Infine si ritiene che anche fattori familiari o genetici non ben definiti possano avere un certo ruolo nella patogenesi del gozzo endemico.

Quando il gozzo è presente in meno del 10% della popolazione, si parla di gozzo sporadico. A differenza della forma endemica, l'etiopatogenesi della forma sporadica è in gran parte oscura, anche se si ritiene che fattori endogeni (lievi difetti ereditari dell'ormonosintesi tiroidea? autoanticorpi stimolanti la crescita tiroidea?) non ancora ben identificati abbiano un ruolo prevalente rispetto a quelli esogeni.

(V. BASEDOW, MORBO DI [II, 1943]; GOZZI [VII, 609]; IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI [VIII, 254], per i tumori della t., v. sotto, coll. 2317-2342; per le tiroiditi, v. l'esponente a sé stante).

Bibliografia

Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A., *Biosintesi degli ormoni tiroidei e controllo della funzione tiroidea*, in Baschieri L., Costa A., Basile A., *Il gozzo*, 1976, Pozzi, Roma, p. 121.

DeGroot L. J., Larsen P. R. *et al.*, *The Thyroid and Its Diseases*, 1984, 5 ed., Wiley, New York.
Inghar S. H., *The Thyroid Gland*, in Wilson J. D., Foster D. W. eds., *Textbook of Endocrinology*, 1985, Saunders, Philadelphia, p. 682.
Inghar S. H., Braverman K. E., *Werner's The Thyroid - A Fundamental and Clinical Text*, 1986, Lippincott, Philadelphia.
Pinchera A., Capiferri R., *Gozzo non tossico*, in Tronchetti F. ed., *Manuale pratico di endocrinologia*, 1976, Ed. Medico Scientifiche, Torino, p. 179.
Pinchera A., Chiovato L., Vitti P., *Le sindromi ipertiroidee: nosografia, etiopatogenesi e manifestazioni cliniche*, in Celentano R., Gregori M., Scorpa B., *Le tireopatie*, 1985, Acta Medica, Roma, p. 147.
Pinchera A., Fenzi G. F., *Endocrine Autoimmune Diseases*, in DeGroot L. J. ed., *Endocrinology*, 1979, Grune & Stratton, New York, p. 2063.
Pinchera A., Mariotti S., Vitti P., *Ipotiroidismo*, in Tronchetti F., *Manuale pratico di endocrinologia*, 1976, Ed. Medico Scientifiche, Torino, p. 229.

STEFANO MARIOTTI, PAOLO VITTI E ALDO PINCHERA

TUMORI

SOMMARIO

Epidemiologia

Distribuzione geografica e andamento nel tempo

Le zone ad alta incidenza di tumori tiroidei coincidono con quelle dove è diffuso il gozzo endemico (v. GOZZI). Quest'associazione, che sembra conferire al gozzo un ruolo di fattore patogenetico, è in realtà dovuta in larga misura alla selezione che l'alta prevalenza di gozzi introduce nella casistica chirurgica (Gallo, 1986).

Completamente diversa è la distribuzione geografica del *carcinoma occulto* (v. sotto coll. 2318 e 2320). Studi effettuati su materiale autoptico (Sampson *et al.*, 1974; Fukunaga e Yatani, 1975) hanno dimostrato un'elevatissima frequenza di questa neoplasia tra i Giapponesi, che pure sono una popolazione a basso rischio per le altre forme di tumori tiroidei.

In Europa l'incidenza dei tumori tiroidei nella popolazione rimane sostanzialmente stabile negli anni; negli U.S.A., invece, essa è prima cresciuta progressivamente dall'inizio del secolo, fino a quadruplicare, e poi è calata repentinamente a partire dai soggetti nati dopo il 1955 (Weiss, 1979).

Distribuzione per sesso ed età

I tumori tiroidei prediligono il sesso femminile, ma con tassi che variano in funzione dell'istotipo: il rapporto F/M è massimo per il carcinoma papillifero (3,1) e cala progressivamente per quello follicolare (2,9), anaplastico (2,2) e midollare (1,6). Al contrario, per il carcinoma occulto non esiste una significativa differenza di frequenza tra i due sessi.

Nel sesso maschile si registra un incremento lineare di frequenza in funzione dell'età; in quello femminile vi è, invece, una distribuzione bimodale, con maggior incidenza tra i 25 ed i 44 anni e dopo i 65 anni.

Distribuzione per istotipo

Mentre nella generalità dei casi il carcinoma papillifero rappresenta l'istotipo più frequente, in alcuni paesi dell'arco alpino a endemia gozzigena è la forma follicolare ad essere più diffusa. Questo dato, e l'osservazione che la profilassi iodica del gozzo ha fatto diminuire la frequenza percentuale dei carcinomi follicolari in Svizzera (Heitz *et al.*, 1976) ed in Austria (Hofstädter, 1980), sembrano confermare un ruolo patogenetico dello struma. Al contrario, se si passa dai valori percentuali ai numeri assoluti, si osserva che l'incidenza del carcinoma follicolare è sostanzialmente stabile, mentre le grosse variazioni di frequenza tra paese e paese e fra un'epoca e l'altra sono dovute piuttosto al mutare dell'incidenza del carcinoma papillifero.

Fattori di rischio

Si suddividono in endogeni ed esogeni.

1) *Fattori di rischio endogeni.*

a) *Fattori genetici.* – La loro esistenza è provata dalla frequenza del carcinoma occulto tra i Giapponesi (frequenza che è indipendente dai fattori ambientali, in quanto non muta tra i Giapponesi residenti all'estero), dall'evidenza di una distribuzione familiare (documentata per il carcinoma papillifero e, soprattutto, per quello midollare, v. sotto) e dall'associazione dei tumori tiroidei con altre neoplasie a carattere ereditario (come le MEN di tipo II, i chemodectomi, la sindrome di Gardner e quella di Cowden).

b) *Fattori ormonali.* – I tumori tiroidei prediligono le donne che abbiano avuto gravidanze o che abbiano assunto estrogeni. In entrambe queste condizioni si registra un aumento dell'increzione di TSH, ed è noto che questo ormone ipofisario esplica, nell'animale da esperimento, un ruolo di cocancerogeno.

2) *Fattori di rischio esogeni.*

a) *Radiazioni ionizzanti.* – Il loro effetto cancerogeno sulla t. è dimostrato dalla patologia sperimentale e da numerose osservazioni epidemiologiche, quali l'elevata incidenza di carcinoma papillifero tra i sopravvissuti alle esplosioni di Hiroshima e Nagasaki, tra i bambini esposti alla ricaduta di isotopi radioattivi dello I, nelle isole Marshall e fra i soggetti irradiati in età infantile sulla testa e sul collo, per tumori o perfino per affezioni non neoplastiche come la *tinea capitis*, la linfoadenite tubercolare o l'ipertrofia adenoidea.

Ipotesi etiopatogenetica

La genesi dei tumori tiroidei sembra legata al sovrapporsi di due mutazioni oncogene. La prima può venire ereditata, portando ad una sorta di predisposizione familiare all'insorgenza dei tumori tiroidei. La seconda mutazione è invece acquisita, probabilmente per esposizione a radiazioni ionizzanti in età infantile.

L'iperstimolazione tiroidea da parte del TSH (per effetto di cause gozzigene, gravidanze o assunzione di estrogeni) potrebbe svolgere un ruolo cocancerogenetico, ma nell'uomo tale assunto è ancora da dimostrare.

Bibliografia

Franssila K., Saxen E. *et al.*, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, Sect. A, 1981, **89**, 49.
Fukunaga F. H., Yatani R., *Cancer*, 1975, **36**, 1095.
Gallo P., *Minerva Med.*, 1986, **77**, 2039.
Heitz P., Moser H., Staub J. J., *Cancer*, 1976, **37**, 2329.
Hofstädter F., *Virchows Arch. Path. Anat. Histol.*, 1980, **385**, 263.
McTiernan A. M., Weiss N. S., Daling J. R., *Am. J. Epidemiol.*, 1984, **120**, 423.

Digitized by Google

Sampson R. J., Woolner L. B. *et al.*, *Cancer*, 1974, **34**, 2072.
Weiss W., *J. Natl. Cancer Inst*, 1979, **62**, 1137.

PIETRO GALLO

Anatomia patologica

La grande maggioranza dei tumori tiroidei è di natura epiteliale. Classica, ancorché spesso ardua, è la distinzione tra tumori benigni (adenomi) e maligni (carcinomi).

Adenomi

Sono costituiti da una lesione nodulare, unica, ben capsulata, di forma rotondeggiante od ovalare, di dimensioni che vanno da alcuni millimetri a qualche centimetro. Sulla superficie di taglio il tumore è spesso variegato per emorragie o per zone di necrosi centrale, che spesso vanno incontro a fibrosi o calcificazione.

Istologicamente si tratta di adenomi follicolari, che mostrano, però, gradi assai variabili di differenziazione.

Adenoma trabecolare o embrionale. – È il meno differenziato, con scarsa tendenza alla formazione di follicoli. Le cellule sono disposte in ammassi e trabecole solide. Deve il nome alla somiglianza con il tessuto tiroideo dell'embrione.

Adenoma microfollicolare o fetale. – Ricorda la t. del feto e mostra follicoli piccoli, generalmente privi di colloide. È la forma più frequente di adenoma.

Adenoma semplice. – È quello che ricorda più da vicino la struttura della t. normale. La diagnosi è affidata, fondamentalmente, alla presenza di una netta demarcazione capsulare rispetto al parenchima circostante. Se è presente iperfunzione incretoria si parla di adenoma «tossico».

Adenoma macrofollicolare o colloide. – È formato da follicoli voluminosi, ripieni di una colloide densa. È la forma che offre i maggiori problemi di diagnosi differenziale rispetto al gozzo nodulare. L'adenoma si differenzia da quest'ultima condizione per l'unicità del nodulo, per la presenza di una capsula fibrosa che lo circonda in tutta la sua circonferenza, per l'evidenza di fenomeni compressivi sul parenchima tiroideo adiacente, per l'omogeneità di forma e dimensione degli otricoli.

Adenoma ossifilo. – Questo tumore mostra scarsa tendenza alla formazione di otricoli, ed è composto in tutto o in larga parte da cellule ossifile (o di Hürthle): elementi cellulari ampi, con citoplasma eosinofilo e granulare e nucleo chiaro e abbastanza voluminoso.

Adenoma atipico. – È caratterizzato da ipercellularità, scarsa tendenza alla formazione di otricoli, polimorfismo e polimetrismo cellulare e nucleare, e dalla presenza di un numero limitato di figure cariocinetiche. Questa forma pone seri problemi di discriminazione nei confronti del carcinoma follicolare (v. sotto).

L'esistenza di un adenoma papillifero è oggi definitivamente negata. Formazioni pseudopapillari possono essere presenti tanto nel gozzo che negli adenomi, ma vere papille, rivestite da un epitelio con le stigmate citologiche del carcinoma papillifero, impongono la diagnosi di malignità anche se manchino del tutto fenomeni di displasia o d'invasione.

La diagnosi differenziale tra un adenoma follicolare, specie se della variante atipica, e una forma ben differenziata di carcinoma follicolare solleva problemi di difficile soluzione anche per il patologo. L'unico criterio discriminativo valido è rappresentato dall'osservazione dell'attitudine invasiva propria del carcinoma: si valuta, cioè, l'esistenza d'infiltrazione della capsula o di vasi. La vera *invasione della capsula* (fig. 35) va però tenuta distinta da figure di pseudoinfiltrazione, dovute alla presenza di otricoli che rimangono intrappolati nelle maglie del rivestimento capsulare, e la stessa *trombosi carcinomatosa di vasi* (fig. 36) viene ammessa solo se le cellule tumorali sono raccolte in ammassi coerenti con la parete, perché figure simili possono essere dovute a dislocazione di cellule epiteliali per artefatti tecnici o a presenza di cellule nel lume di cavità pseudovascolari.

Fig. 35. Carcinoma follicolare di tipo nodulare. Si osserva l'invasione della capsula, che risulta interrotta. Colorazione ematossilina-eosina; ingrandimento 20 ×.

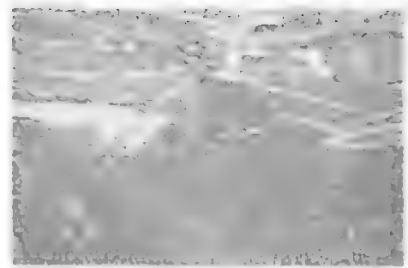
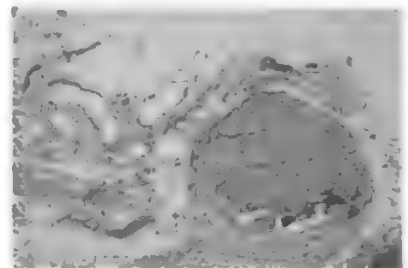



Fig. 36. Trombosi carcinomatosa di un vaso sanguigno. Colorazione ematossilina-eosina; ingrandimento 20 ×.

Carcinomi

Vengono usualmente classificati in base all'istogenesi (distinguendo tra tumori che derivano dall'epitelio follicolare e quelli che originano dalle cellule parafollicolari) e al grado di differenziazione.

1. *Carcinomi che derivano dall'epitelio follicolare.*

a) *Carcinoma papillifero.* – Può presentarsi con tre forme macroscopiche: una *forma massiva*, piuttosto rara, nella quale il tumore invade una larga porzione dell'organo e può infiltrare la capsula tiroidea; una *forma nodulare*, ben demarcata ma priva di una vera e propria capsula, di qualche centimetro di diametro; una *forma occulta*, di dimensioni che vanno da qualche millimetro fino ad 1 cm. Il carcinoma occulto è molto spesso multicentrico, con focolai che possono essere presenti in entrambi i lobi: non è possibile discriminare se si tratti di metastasi intratiroidee o di un'origine multicentrica. Nella forma occulta il tumore primitivo, viste le sue dimensioni, non dà segno di sé: pertanto la diagnosi viene posta o in modo del tutto incidentale, in corso di un esame istologico condotto su tessuto tiroideo asportato per altra patologia, o grazie alla comparsa di metastasi. Queste prediligono la via linfatica (fig. 37), interessando i linfonodi laterocervicali, e sono molto frequenti e, spesso, assai più voluminose del tumore primitivo. Rare le metastasi per via ematogena, che raggiungono per lo più il polmone. Com'è ovvio, le due varianti della forma occulta ora citate hanno significato prognostico diverso, in quanto il carcinoma cosiddetto «incidentale» non si associa, di regola, a disseminazione metastatica.

Fig. 37. Linfangite carcinomatosa. Colorazione ematossilina-eosina; ingrandimento 100 ×.

Digitized by Google

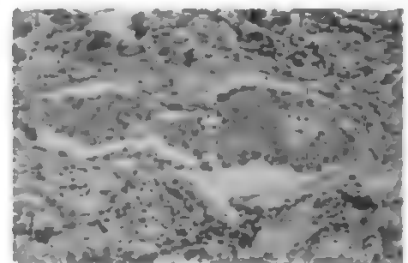
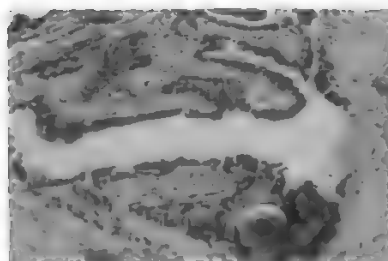



Fig. 38. Carcinoma papillifero. Si noti, in basso, la presenza di alcuni corpi psammomatosi. Colorazione ematossilina-eosina; ingrandimento 50 ×.

La caratteristica microscopica peculiare di questa neoplasia è data dalla formazione di *papille*: rilievi digitiformi rivestiti da un epitelio di regola monostratificato, formato da cellule cubiche con citoplasma eosinofilo abbastanza chiaro e grosso nucleo pallido, «a vetro smerigliato». Talora il nucleo presenta una caratteristica pseudoinclusione eosinofila (detta anche *pseudonucleolo*), che corrisponde, in realtà, a un'invaginazione del citoplasma all'interno del nucleo.

Più raramente, l'epitelio che riveste le papille può essere cilindrico, mono- o pluristratificato, o francamente epidermoide, oppure di tipo ossifilo.

L'impalcatura delle papille è un asse fibrovascolare, nel quale si trovano spesso calcificazioni rotondeggianti, concentriche: i *corpi psammomatosi* (fig. 38).

Benché la formazione di papille sia peculiare di questa neoplasia, essa non esaurisce il quadro istologico: in aree più o meno estese del tumore le cellule neoplastiche si aggregano in follicoli quando non, addirittura, in ammassi solidi. Esiste anche la possibilità che la neoplasia sia composta esclusivamente da follicoli (*variante follicolare del carcinoma papillifero*): la diagnosi di carcinoma papillifero è, in questo caso, affidata all'osservazione delle peculiari caratteristiche nucleari delle cellule neoplastiche; tale diagnosi differenziale è comunque necessaria perché la variante follicolare del carcinoma papillifero ha in realtà il comportamento biologico e clinico della forma papillifera e non di quella follicolare.

Lo *stroma* del carcinoma papillifero è spesso abbondante, fibroso denso o ialino, tanto da mascherare la componente neoplastica. In realtà, un nodulo fibroso e calcifico (si pensi ai corpi psammomatosi) all'interno di una t. merita sempre di essere esaminato istologicamente perché può contenere un focolaio altrimenti occulto di carcinoma papillifero. Altra caratteristica frequente dello stroma è di contenere un infiltrato linfoplasmocitario, usualmente interpretato come segno di reazione immunitaria contro il tumore, ed effettivamente associato a una prognosi lievemente migliore.

b) *Carcinoma follicolare*. – Si presenta con due forme macroscopiche fondamentali, caratterizzate da diverso comportamento biologico e clinico: una *forma massiva* e una *nodulare*.

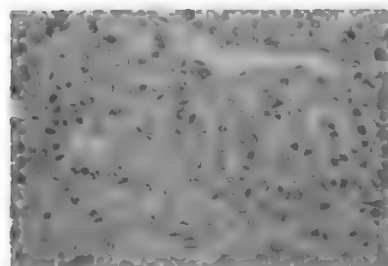



Fig. 39. Carcinoma follicolare. Evidente è il polimorfismo e il polimetrismo dei follicoli neoplastici. Colorazione ematossilina-eosina; ingrandimento 200 ×.

Nella forma massiva il tumore tende a valicare la capsula tiroidea e a infiltrare le strutture adiacenti, sì da porre spesso il paziente in una condizione di inoperabilità. Anche quando è possibile praticare la tiroidectomia è frequente il riscontro di recidive locali o di metastasi a distanza. Queste ultime si propagano per lo più per via ematogena e raggiungono il polmone e lo scheletro.

Microscopicamente il tumore si caratterizza per una disposizione follicolare delle cellule neoplastiche (fig. 39), che, nella forma massiva, lascia spesso il posto alla formazione di ammassi solidi. Frequenti sono le figure cariocinetiche e le aree di necrosi. Evidente, talvolta già macroscopicamente, è il reperto d'invasione di vasi venosi, e la neoplasia non risulta delimitata che in misura molto parziale da una capsula.

La forma nodulare pone, già macroscopicamente, notevoli problemi di diagnosi differenziale rispetto all'adenoma (v. sopra). Microscopicamente questo tipo di carcinoma è in genere ben differenziato, con modesti caratteri di pleomorfismo e polimetrismo cellulare, un basso numero di figure cariocinetiche e scarsi fenomeni di necrosi. La discriminazione nei confronti dell'adenoma è comunque affidata al riscontro d'infiltrazione della capsula e d'invasione vasale. Il decorso dei pazienti con la variante nodulare di carcinoma follicolare è comunque molto più favorevole di quello dei pazienti con la forma massiva: dopo la lobectomia o la tiroidectomia le recidive sono rare e le metastasi (in genere polmonari e ossee) sono infrequenti e, comunque, tardive.

È oggetto di pareri discordi il rilievo, fatto da alcuni AA., che vada distinta una variante *a cellule ossifile* e che questa comporti una prognosi sensibilmente peggiore. Un'altra variante rara è quella *a cellule chiare*. Il tumore va distinto da una metastasi di un adenocarcinoma renale; tale diagnosi differenziale è affidata allo studio istochimico e ultrastrutturale, oltre che alla clinica.

È frequente che i pazienti con la forma nodulare di carcinoma follicolare siano portatori, da svariati anni, di un non meglio precisato «nodulo» tiroideo. Questo rilievo può essere attribuito o a un'evoluzione carcinomatosa di un adenoma o a un decorso particolarmente lento di una neoplasia che ha avuto fin dall'inizio caratteri di malignità.

c) *Carcinoma anaplastico*. – Con questo termine si individua, in realtà, un gruppo di neoplasie indifferenziate, caratterizzate da peculiarità istologiche, di diagnosi differenziale e, in qualche misura, di prognosi.

Il *carcinoma anaplastico a piccole cellule* consiste in una neoplasia voluminosa, a margini indistinti, a crescita rapida, che si estende precocemente ai tessuti peritiroidei. Microscopicamente si distinguono ulteriormente una variante diffusa e una compatta. Nella *variante diffusa* il tumore è composto da un tappeto di cellule neoplastiche piccole, di forma rotondeggiante od ovalare, con nucleo pachicromatinico e scarso citoplasma. Occasionalmente le cellule tendono a disporsi in ammassi solidi e assumono un aspetto più francamente epiteliomorfo. La diagnosi differenziale rispetto a un linfoma non-Hodgkin è estremamente problematica se non si fa ricorso alla microscopia elettronica o all'immunoistochimica. La *variante compatta*, invece, ha caratteri più decisamente epiteliali, con disposizione delle cellule in cordoni o in ammassi solidi.

La variante diffusa ha una prognosi sensibilmente peggiore. Nel complesso, comunque, la sopravvivenza ai 5 anni non supera il 25% dei casi.

Il *carcinoma anaplastico a cellule fusate* è una neoplasia voluminosa e infiltrante, a limiti mal definiti, che invade le strutture del collo. Microscopicamente il tumore è composto da due tipi di cellule: voluminose cellule fusa-

Digitized by Google

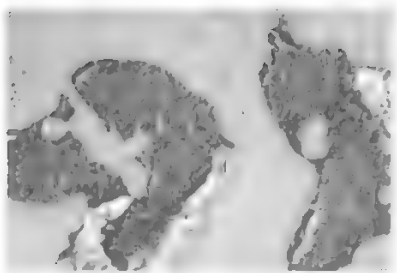



Fig. 40. Carcinoma midollare. Le cellule neoplastiche sono riunite in ammassi solidi separati da un abbondante stroma fibroialino. Colorazione ematossilina-eosina; ingrandimento 20 ×.

te, talora nastriformi, atipiche, spesso bizzarre, e cellule giganti, di regola multinucleate. Quando queste ultime predominano, si parla anche di *carcinoma anaplastico a cellule giganti*. Elevato è il numero di cariocinesi, spesso atipiche. La diagnosi differenziale rispetto a un sarcoma è affidata al riscontro di aree palesemente epiteliomorfe, con grosse cellule poligonali giustapposte le une alle altre, o al ricorso all'immunoistochimica o alla microscopia elettronica.

Un accurato esame macro- e microscopico del carcinoma a cellule fusate mette spesso in evidenza aree residue riferibili a un carcinoma differenziato. Questo rilievo, e il dato epidemiologico che i soggetti con carcinoma indifferenziato hanno un'età media superiore rispetto a quelli con le varianti differenziate, suggeriscono l'ipotesi che il carcinoma anaplastico a cellule fusate possa insorgere su di un tumore differenziato preesistente.

La prognosi della variante a cellule fusate è estremamente infausta, con mortalità pressoché totale entro il 1° anno dalla diagnosi.

d) *Carcinoma epidermoide*. – È estremamente raro nella t. Prima di accreditare una diagnosi del genere è bene escludere l'ipotesi di un'estensione tiroidea di un carcinoma laringeo o esofageo.

2. *Carcinomi che originano dalle cellule parafollicolari.*

Carcinoma midollare. – È un tumore di consistenza dura, di dimensioni alquanto variabili, ma generalmente voluminose. Microscopicamente la neoplasia è composta da ammassi solidi di cellule poligonali, eosinofile, con nucleo ipercromatico, fittamente stipate. Tali ammassi sono separati da spesse bande di stroma fibroialino (fig. 40), che si caratterizza per calcificazioni e, soprattutto, per *depositi di sostanza amiloide*. Piccoli accumuli di amiloide sono anche presenti tra le cellule neoplastiche. Esiste anche una variante di carcinoma midollare nella quale manca la produzione di amiloide: in questo caso la diagnosi è affidata alla dimostrazione istochimica della produzione di calcitonina o all'evidenza ultrastrutturale di una derivazione del tumore dalle *cellule C* (o parafollicolari).

Il carcinoma midollare ha un accrescimento lento, ma le metastasi, tanto linfonodali che ematogene, sono precoci e disseminate.

In circa il 90% dei casi il carcinoma midollare è sporadico; nella restante quota il tumore può essere di tipo familiare (ereditato come un carattere dominante autosomico), eventualmente nel novero delle *neoplasie endocrine multiple* (MEN) di tipo IIa o IIb (v. POLIADENOMATOSI ENDOCRINE, XII, 135).

Altri tumori

Nell'ambito tiroideo è possibile rilevare la presenza di linfomi; sono neoplasie voluminose, che tendono a sostituire estesamente il tessuto tiroideo. Si tratta, in genere, di linfomi non-Hodgkin, ed è frequente osservare una tiroidite linfocitaria nelle porzioni di parenchima tiroideo non sostituite dal tumore. Vi sono spesso problemi di diagnosi differenziale tanto nei confronti del carcinoma anaplastico a piccole cellule, variante diffusa, che con la tiroidite di Hashimoto (v. TIROIDITI).

Raro è, infine, il rilievo di altre neoplasie quali i *teratomi*, i *fibrosarcomi*, gli *osteosarcomi* e gli *angiosarcomi*.

In pazienti con neoplasie estesamente metastatizzanti il riscontro di una metastasi intratiroidea è un reperto autoptico non raro, ma generalmente di nessun rilievo clinico.

Bibliografia

Ambrosi S., Gallo P. *et al.*, *Atti Simposio «Gli indicatori oncotropi nella patologia della tiroide»*, 1980, Roma.
Doniach I., *The Thyroid Gland*, in *Systemic Pathology*, IV, 1978, 2 ed., Churchill Livingstone, Edinburgh.
Meissner W. A., Warren S., *Tumors of the Thyroid Gland*, in *Atlas of Tumor Pathology*, IV, 1969, 2 ed., AFIP, Washington.
Sommers S. C., *Thyroid Gland*, in *Endocrine Pathology, General and Surgical*, 1982, 2 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Squartini F., Di Coscio G. C., *Minerva Med.*, 1986, **77**, 2045.

PIETRO GALLO

Citodiagnostica

La pratica della diagnosi citologica mediante *aspirazione con ago sottile* nella patologia tiroidea è stata introdotta dagli svedesi agli inizi degli anni '50. A seguito degli ottimi risultati, la metodica si è rapidamente diffusa sia in Europa che negli altri continenti. L'interpretazione della citologia tiroidea, tuttavia, non è semplice e l'accuratezza diagnostica dipende dal rispetto rigoroso di alcune condizioni.

È essenziale, innanzitutto, che il prelievo e l'allestimento degli strisci siano effettuati con tecnica corretta in modo da fornire al patologo un materiale adeguato per la diagnosi. È necessario, inoltre, che il patologo abbia una specifica esperienza dei vari aspetti citologici della patologia tiroidea e sia in possesso di notizie cliniche e dati anamnestici che consentano una corretta valutazione dei preparati. Le atipie nucleari, che di solito costituiscono la base della diagnosi citologica di malignità, nel caso della t. devono essere valutate con attenzione. Infatti, nuclei atipici si possono osservare in numerose condizioni benigne, come i processi degenerativi, le malformazioni congenite e a seguito di terapie con farmaci antitiroidei che inducano un'intensa stimolazione tireotropinica sulle cellule follicolari.

D'altra parte, non sempre i carcinomi tiroidei si manifestano con tipiche alterazioni citologiche maligne. È questo il caso dei carcinomi follicolari ben differenziati il cui quadro citologico è simile a quello degli adenomi follicolari e dei noduli iperplastici. Pertanto, non essendo possibile una diagnosi citologica precisa, tutti questi casi sono considerati sospetti e sono di solito etichettati come «neoplasia follicolare» o «proliferazione follicolare». La diagnosi definitiva viene demandata all'esame istologico.

Adenoma follicolare

Gli aspetti citologici variano a seconda del tipo istologico (v. sopra: *anatomia patologica*).

Gli *adenomi semplici* non possono essere distinti citologicamente dai noduli colloidi.

Gli *adenomi microfollicolari* e *trabecolari* sono caratterizzati da abbondante cellularità e da scarsa colloide. Le cellule, nel caso degli adenomi microfollicolari, spesso sono disposte in forma di piccoli anelli, o di rosette ripetendo la configurazione di microfollicoli (fig. 41). Gli elementi cellulari hanno citoplasma pallido, delicato, a limiti mal definiti, e un nucleo centrale la cui cromatina, finemente granulare, è uniformemente distribuita. I nucleoli

Digitized by Google

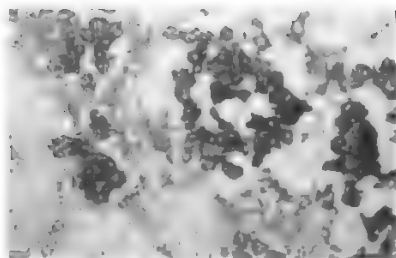



Fig. 41. Citodiagnostica: adenoma microfollicolare. Sono apprezzabili numerose strutture microfollicolari. La colloide è assente. La diagnosi citologica differenziale con il carcinoma follicolare ben differenziato non è possibile e il reperto viene definito «proliferazione follicolare» o «neoplasia follicolare». (PAP; ingrandimento 65 ×).

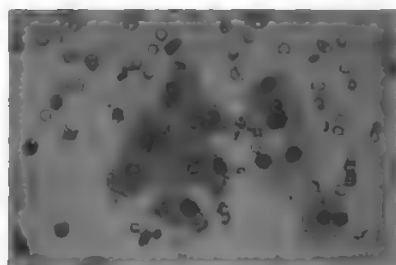



Fig. 42. Citodiagnostica: adenoma a cellule ossifile. Gruppo di cellule di Hürthle caratterizzate da ampio citoplasma. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; ingrandimento 160 ×.

sono piccoli. Le cellule non presentano spiccate note di polimorfismo e di polimetrismo, che, invece, si riscontrano nei cosiddetti adenomi atipici.

Gli aspirati di *adenoma a cellule ossifile* (o di *Hürthle*) sono costituiti da numerose cellule di dimensioni variabili disposte sia isolatamente che in gruppi o in lembi. Il citoplasma è ampio e nelle colorazioni con la metodica di Papanicolaou appare eosinofilo e granulare mentre è grigio o grigio-bluastro nelle colorazioni con il May-Grünwald-Giemsa. I nuclei centrali o eccentrici sono più grandi delle normali cellule follicolari e possono essere polimorfi, polimetrici e ipercromatici (fig. 42).

Le cellule di Hürthle possono ritrovarsi occasionalmente in svariate condizioni patologiche, ma in questi casi costituiscono un reperto limitato, mentre negli aspirati di adenomi esse rappresentano la quasi totalità degli elementi cellulari dello striscio.

Quando, nell'adenoma, avvengono eventi colliquativi, con formazione di pseudocisti, il materiale aspirato è costituito da liquido emorragico. Lo striscio del sedimento risulta di macrofagi e di elementi epiteliali degenerati. In questi casi, particolare attenzione deve essere posta nella ricerca di aggregati papillari per escludere la presenza di una forma cistica di carcinoma papillifero.

Come già accennato in precedenza, l'esame citologico non permette la diagnosi sicura di adenoma follicolare in quanto non è possibile distinguere con criteri citologici l'adenoma dal carcinoma follicolare ben differenziato. La

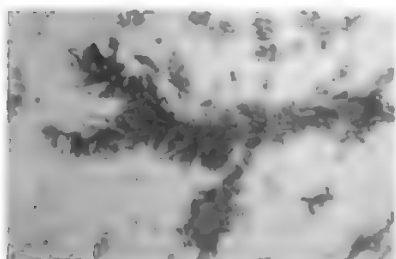
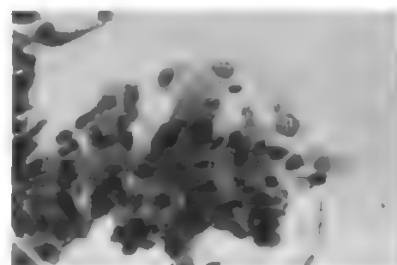



Fig. 43. Citodiagnostica: carcinoma papillifero. Struttura papillare ramificata. PAP; ingrandimento 65 ×.

diagnosi citologica è in questi casi di «neoplasia o proliferazione follicolare» e il paziente è inviato al chirurgo per il controllo istologico della lesione.

Carcinoma papillifero

Gli strisci sono molto cellulari e la colloide è scarsa. Raramente si prelevano vere e proprie papille (fig. 43), ma di solito si aspirano lembi cellulari di aspetto ramificato delimitati, alla periferia, da cellule cubiche disposte a palizzata. Le singole cellule hanno citoplasma abbondante ed eosinofilo e i limiti citoplasmatici sono netti. I nuclei, nelle forme ben differenziate, sono scarsamente polimorfi e polimetrici e i nucleoli sono piccoli.

Fig. 44. Citodiagnostica: carcinoma papillifero. In una cellula è apprezzabile un'inclusione citoplasmatica intranucleare. PAP; ingrandimento 230 ×.

Un reperto caratteristico, di frequente osservazione nei carcinomi papilliferi, è costituito dalla presenza di vacuoli intranucleari noti come «pseudonucleoli» (fig. 44). Questo reperto, determinato da un'invaginazione del citoplasma nel nucleo, pur non essendo specifico, in quanto è stato descritto anche nei carcinomi midollari e follicolari della t., oltre che in altri tipi di neoplasia, è di notevole aiuto diagnostico. L'aspetto «a vetro smerigliato» dei nuclei, caratteristico dei preparati istologici dei carcinomi papilliferi, si può apprezzare negli strisci colorati con la metodica di Papanicolaou, ma non è sempre rilevabile. La scarsa colloide presente appare spesso come una massa filamentosa molto densa che si colora intensamente. Queste caratteristiche sono dovute alla particolare viscosità della colloide nei carcinomi papilliferi. Il rilievo di corpi psammomatosi è di notevole ausilio diagnostico: tuttavia essi si riscontrano solo occasionalmente.

Quando il carcinoma papillifero si presenta in forma cistica, l'agoaspirato è costituito da un liquido ematico simile a quello della pseudocisti emorragica. La diagnosi, in questi casi, presenta notevoli difficoltà in quanto le cellule neoplastiche sono difficilmente reperibili nel sedimento strisciato e, inoltre, presentano sovente alterazioni degenerative con vacuolizzazione citoplasmatica che le rendono simili a macrofagi e possono indurre a diagnosi false negative. Allo scopo di esaminare la maggior parte del materiale sedimentato, può essere utile includere il sedimento in paraffina ed effettuare sezioni a vari livelli per dimostrare la presenza di strutture papillari.

Carcinoma follicolare

Le forme ben differenziate presentano le stesse caratteristiche citologiche dell'adenoma follicolare. La diagnosi si effettua mediante la dimostrazione dell'invasione neoplastica dei vasi e della capsula, possibile solo con l'esame istologico.

Nei carcinomi follicolari scarsamente differenziati gli strisci sono costituiti da cellule che presentano chiare note di polimorfismo e polimetrismo, sia nucleare che citoplasmatico, con ipercromasia dei nuclei e dei nucleoli prominenti (fig. 45). Le cellule neoplastiche non hanno tendenza a disporsi in follicoli e la colloide è scarsa.

Digitized by Google

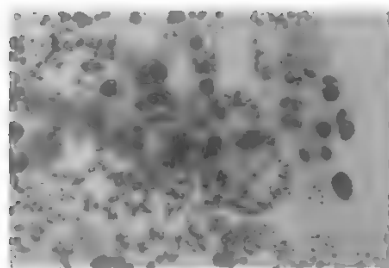



Fig. 45. Citodiagnostica: carcinoma follicolare. Gruppo di cellule neoplastiche con nuclei polimorfi, polimetrici e ipercromatici. PAP; ingrandimento 160 ×.

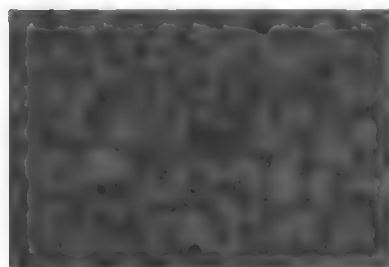



Fig. 46. Citodiagnostica: carcinoma midollare. Cellula neoplastica con evidenti granulazioni metacromatiche colorate in violetto entro il citoplasma. Colorazione May-Grünwald-Giemsa; ingrandimento 230 ×.

La variante a cellule ossifile del carcinoma follicolare non può essere diagnosticata con sicurezza all'esame citologico in quanto il polimorfismo e il polimetrismo dei nuclei non sono un criterio valido per distinguere il carcinoma dall'adenoma. In questi casi è necessario il controllo istologico della lesione.

La variante a cellule chiare del carcinoma follicolare pone problemi di diagnosi differenziale con una metastasi di carcinoma renale. Tali problemi si possono risolvere solo con indagini istochimiche e ultrastrutturali.

Carcinomi anaplastici

Gli aspetti istologici variano a seconda dell'istotipo (v. col. 2322).

Il *carcinoma anaplastico a piccole cellule* è caratterizzato, negli strisci, da numerose cellule poco più grandi di un linfocita con nucleo voluminoso e citoplasma scarso. La diagnosi differenziale con i linfomi è difficile, ma, di solito, il reperto di piccoli gruppi di cellule tra loro coese permette di riconoscere la natura epiteliale del tumore.

Gli aspirati di *carcinoma anaplastico a cellule fusate* sono costituiti da cellule fusate caratterizzate da spiccate note di polimorfismo e polimetrismo dei nuclei.

Gli aspirati di *carcinoma anaplastico a cellule giganti* sono caratterizzati dalla presenza di elementi giganti, di forma bizzarra e spesso multinucleati.

Carcinoma midollare

Gli strisci sono costituiti da numerose cellule disposte isolatamente o in piccoli gruppi. La colloide è scarsa. La forma delle cellule è variabile: rotondeggiante, ovale, triangolare, poligonale o fusata. Il citoplasma, di solito, è abbondante ed eosinofilo. Nei preparati colorati con la metodica del May-Grünwald-Giemsa si mettono in evidenza granuli intracitoplasmatici che si colorano metacromaticamente in rosso-violetto (fig. 46). I suddetti granuli corrispondono ai granuli neurosecretori dimostrabili con l'indagine ultrastrutturale. Occasionalmente si possono osservare inclusioni citoplasmatiche intranucleari. La sostanza amiloide, quando è presente, appare come un materiale omogeneo eosinofilo nelle colorazioni con il Papanicolaou e rosso-viola in quelle con il May-Grünwald-Giemsa. È possibile dimostrare la presenza della sostanza amiloide mediante la colorazione del rosso Congo sugli strisci.

Altri tumori

Linfomi. – Gli strisci sono costituiti da un tappeto di elementi linfoidi atipici. La diagnosi differenziale si pone, in questi casi, con il carcinoma anaplastico a piccole cellule e con la tiroidite di Hashimoto.

Tumori metastatici. – Sono rari. La diagnosi differenziale dai tumori primitivi spesso è molto difficile in assenza di adeguate notizie cliniche.

Bibliografia

Droese M., *Cytological Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland*, 1979, Schattauer, Stuttgart.
Lowagen T., Sprenger E., *Acta Cytol.*, 1974, **18**, 192.
Zajicek J., *Thyroid*, in *Monograph in Clinical Cytology*; vol. 4, *Aspiration Biopsy Cytology*, part 1, *Cytology of Supradiaphragmatic Organs*, 1974, Karger, Basel.

FRANCESCO NARDI

Aspetti clinici dei tumori tiroidei. Il nodulo tiroideo solitario

Introduzione

La proliferazione tumorale della t. (che generalmente si manifesta come *nodulo tiroideo solitario*), indipendentemente dalle intrinseche implicazioni biologiche, connesse con i fattori carcinogenetici e con il virare dalla fase di dipendenza alla fase di indipendenza tireotropinica, solleva numerosi quesiti clinici. Infatti, mentre la trasformazione tumorale delle altre ghiandole endocrine è, usualmente, contrassegnata da un'esaltata attività della ghiandola neoplastica, per quanto attiene il carcinoma tiroideo è dato osservare che, pur risultando selettivamente compromessa la funzione iodoconcentrante e quella protidosintetica, la lesione carcinomatosa non implica, di solito, variazioni del ritmo ormonogenetico; solo in sporadiche occasioni si osserva una condizione ipertiroidea, o anche ipotiroidea.

Un altro peculiare aspetto del tumore tiroideo è rappresentato dalla mancata correlazione tra grado di differenziazione follicolare e attività iodoconcentrante, registrandosi, il più spesso, che la funzione epiteliale è indipendente dalla regolazione tireotropinica. Inoltre, si deve tener presente che il sistema parafollicolare può andare incontro a trasformazione carcinomatosa disgiuntamente dal sistema follicolare. Infine, si deve sottolineare che, a motivo dell'indeterminatezza dei fattori etiopatogenetici, nonché della lenta evoluzione clinica, i tumori della t. sono nosograficamente mal catalogabili. Infatti, i carcinomi tiroidei sono da considerare tra le neoformazioni tumorali ad andamento relativamente benigno, anche se di rado, soprattutto nelle forme indifferenziate, si assiste al rapido progredire del processo tumorale.

I *rilievi epidemiologici* (per i quali rinviamo sopra, alla col. 2317), sulla incidenza del tumore tiroideo, correlata all'età, al sesso, ai fattori ambientali, soprattutto le radiazioni ionizzanti, e sulla mortalità, dimostrano che il carcinoma tiroideo tempestivamente diagnosticato può essere eradicato, anche nelle fasi di iniziale disseminazione metastatica, prescindendo dalla genesi uni- o plurifocale della lesione neoplastica.

La proliferazione carcinomatosa della t. è un'evenienza relativamente rara, rappresentando lo 0,5-1,0% di tutti i carcinomi; e pur essendo stata riportata un'ampia variabilità della sua incidenza nei diversi Paesi, essenzialmente dovuta alla diversità delle casistiche esaminate (chirurgiche, oncologiche, cliniche, specialistiche), si può ritenere che il tumore primitivo maligno, clinicamente manifesto, sia annidato nel 2-3% delle lesioni nodulari riscontrabili nella popolazione generale. Tale valore non appare modificarsi sostanzialmente tenendo anche conto delle lesio-

Digitized by Google

TAB. VIII. PARAMETRI SEMEIOLOGICOCLINICI DEL NODULO TIROIDEO A RISCHIO DI POTENZIALE MALIGNITÀ

Sesso: maschile
Età: giovanile (3° decennio);
senile-presenile (6°-7° decennio)
Pregresse radiazioni ionizzanti alla regione cervicale
Rapido accrescimento volumetrico
Paralisi ricorrenziale
Consistenza: dura
Adenopatia laterocervicale
Scintigrafia: indicatori negativi: ipocaptante;
indicatori positivi: captante
Ecografia: solido-misto
Radiologia: deviazione tracheale e microcalcificazioni
Insensibilità all'opoterapia soppressiva

ni carcinomatose occulte, alle quali concordemente non è da attribuire alcuna rilevanza epidemiologica. Infatti, l'analisi statistica dei diversi rilievi compiuti nei vari continenti dimostra che, anche con l'inclusione della lesione «occulta» nella popolazione generale dei noduli tumorali, l'incidenza del carcinoma tiroideo è del tutto trascurabile. Infine, si deve sottolineare che la evoluzione naturale di tale lesione carcinomatosa, nella stragrande maggioranza dei casi, è caratterizzata da un decorso torpido, del tutto asintomatico, e con una tendenza alla metastatizzazione in un arco di tempo protratto, tanto da registrarsi una mortalità assai contratta.

Tuttavia, la lesione accrescitiva carcinomatosa della t. costituisce un problema clinico di rilevante impegno diagnostico e terapeutico, ove si consideri che le lesioni nodulari della t. sostenute da alterazioni benigne costituiscono un'evenienza di frequente rilievo, sia in ambienti specialistici, così come in strutture assistenziali di prima istanza. Infatti, un nodulo tiroideo clinicamente apprezzabile, di diametro superiore al centimetro, è riscontrabile nel 4-5% della popolazione adulta, e tale percentuale è assai più elevata, considerando anche i noduli di dimensioni inferiori al centimetro. Al riscontro clinico di un nodulo tiroideo solitario, la più frequente manifestazione del tumore, non è dato rilevare elementi che consentano di differenziare la lesione benigna da quella maligna, almeno sino a quando il processo neoformativo sia confinato entro la capsula ghiandolare.

Iter diagnostico

a) *Semeiologia clinica*. – I tradizionali parametri semeiologici, clinici e strumentali (tab. VIII) di volta in volta invocati e adottati quali elementi di sospetta malignità debbono essere attentamente valutati e possono, talora, assumere il ruolo di elementi orientativi; ma a nessuno di tali rilievi anamnestici e semeiologici, singolarmente considerato o reciprocamente integrato, è lecito conferire il ruolo di specifica significatività diagnostica, né, tanto meno, attribuire il ruolo determinante di *marker* di potenziale malignità.

E così, ai fattori età e sesso non compete un ruolo semeiologico significativo, anche se l'età giovanile e presenile costituiscono elementi di rischio, soprattutto se all'indagine anamnestica si registri l'*esposizione a radiazioni ionizzanti*.

È stato infatti segnalato che anche dosi minime, quali 6,5 rad irradiati alla t. aggredita nel corso di terapia radiante per *tinea capitis*, provocano il carcinoma nel 0,11% dei bambini esposti, comparato allo 0,02% dei bambini controllo. E la esposizione tiroidea a 100-400 rad, per la terapia radiante del timo, causa una incidenza del carcinoma tiroideo variabile dallo 0,5 al 5%. E così l'irraggiamento tiroideo con 200-1500 rad per terapia radiante somministrata a giovani adolescenti per acne, tonsillite, o lesioni cutanee, produce gozzo nodulare nel 27% dei casi con una incidenza di lesione carcinomatosa pari al 5,7%, clinicamente manifesta dopo un periodo di 10-40 anni dalla esposizione alle radiazioni, con una massima frequenza a distanza di 20-30 anni.

La polluzione atmosferica che comporti una dose radiante alla t. di 700-1400 rad causa il prodursi di gozzo nodulare nel 40% dei soggetti esposti e la lesione carcinomatosa nel 6,7% dei casi. Peraltro la terapia con radioiodio, che espone la t. ad una irradiazione pari a circa 10.000 rad, produce lesione carcinomatosa solo di rado, verosimilmente a motivo della estesa distruzione del tessuto tiroideo, registrandosi così una assai bassa incidenza di carcinoma tiroideo post-terapia radiante con ^{131}I, conseguendosi peraltro una assai elevata incidenza di ipotiroidismo post-radiazioni. È da segnalare che il 30% dei carcinomi indotti dalle radiazioni è costituito dall'istotipo papillifero, osservandosi nel restante dei casi la forma follicolare.

Dall'esame dei dati riportati in ampie casistiche si desume che l'incidenza del carcinoma nei pazienti portatori di un nodulo solitario scintigraficamente «freddo» ed esposti a terapia radiante alla regione cranica, cervicale e toracica, è pari al 50%.

Dunque il rilievo anamnestico di pregressa irradiazione deve indurre a considerare la lesione nodulare potenzialmente sospetta, mentre la familiarità gozzigena, soprattutto in aree endemiche, non deve essere considerata fattore di rischio carcinogenetico. Invece, la ricorrenza di familiarità di *carcinoma midollare, trasmesso come tratto dominante autosomico*, deve essere considerata con sospetto, così come si deve essere indotti a considerare elementi sospetti la paralisi ricorrenziale (in assenza di vistosi segni compressivi). Inoltre, possono essere attentamente valutati il fattore età e il fattore sesso, tenendo presente che la lesione nodulare benigna è assai più frequente nelle donne e aumenta con l'età. Pertanto i noduli singoli, nell'adolescenza e nel sesso maschile, devono essere esaminati con cautela, annidando più frequentemente una lesione tumorale (tab. IX).

Il *riscontro di un nodulo dominante* nel contesto di una lesione gozzigena deve indurre a porre il sospetto di malignità, soprattutto se l'accrescimento nodulare si è instaurato con rapidità; se il nodulo è di recente insorgenza, soprattutto se associato a dolore, è per lo più sostenuto da un processo emorragico: ma se l'accrescimento è rapido e doloroso in soggetti anziani, soprattutto se a consistenza aumentata, deve essere considerato sospetto di lesione anaplastica sino a quando non si sia dimostrata la benignità della lesione. Si tenga presente che, ove il nodulo a brusca insorgenza sia sostenuto da un processo non neoplastico, in genere il dolore si attenua con il tempo e la tumefazione regredisce.

La *presenza di linfonodi laterocervicali*, oppure in sede sopraclaveare e ascellare, rende imperativa la ricerca di un eventuale *focus* carcinomatoso primitivo tiroideo, indipendentemente dalle dimensioni della ghiandola, dall'età del paziente, o dai rilievi anamnestici in merito all'evoluzione della adenopatia; si deve evitare l'errore diagnostico di lesione specifica, o di cisti branchiale, motivato dal lungo decorso dell'adenopatia. In ultima analisi, fino a quando non si dimostri la natura non tumorale dell'adenopatia, il reperto di un impegno linfonodale laterocervicale deve essere considerato espressione di colonizzazione metastatica di lesione carcinomatosa tiroidea.

L'*aumentata consistenza* del nodulo, sia esso liscio o finemente granulare, non costituisce un elemento di sospetta malignità, e anche la non netta demarcazione del tessuto extranodulare non ha valore diagnostico significativo.

TAB. IX. FATTORI DI RISCHIO UTILI PER IMPOSTARE LA DISCRIMINAZIONE DIAGNOSTICA TRA NODULO TIROIDEO BENIGNO E MALIGNO

	Probabile lesione benigna	Sospetto di malignità
Rilievi anamnestici	Familiarità gozzigena Provenienza area endemica	Familiarità carcinoma midollare Pregresse radiazioni ionizzanti in sede cervicale, cranica e toracica Aumento volumetrico rapido Disfagia, disfonia, fenomeni compressivi
Reperti semeiologicoclinici	Gozzo plurinodulare Sesso: femminile Età: adulta e presenile Consistenza: parenchimale	Nodulo solitario dominante Sesso: maschile Età: infanzia, età media Paralisi ricorrenziale, adenopatia, metastasi
Mappa scintigrafica	Nodulo «caldo»	Nodulo «freddo»
Visualizzazione ecografica	Lesione cistica a netta demarcazione	Struttura solida-mista
Fattori umorali	Elevato titolo anticorpi antitiroide	Aumento calcitonina Aumento tireoglobulina
Reperto citoaspirativo	Lesione benigna (iperplasia colloidocistica, emorragica)	Lesione maligna, o sospetta maligna (proliferazione follicolare)
Risposta all'opoterapia soppressiva con L-T_4 (0,2 mg o più/*pro die*) per almeno 3 mesi	Regressione	Insensibilità

Infatti, pur osservandosi che il nodulo sostenuto da un processo carcinomatoso si presenta con una consistenza aumentata, mentre quello sostenuto da una lesione benigna tende a essere meno consistente, in ambedue i tipi di lesioni nodulari si può assistere all'involuzione emorragica, con successiva calcificazione, e tale evento regressivo conferisce al tessuto una consistenza duro-lignea. Peraltro, la lesione carcinomatosa può anche andare incontro a colliquazione necrotica emorragica, assumendo un aspetto cistico, a consistenza relativamente soffice.

L'*infiltrazione dei tessuti peritiroidei*, superficiali e profondi, con fissità del corpo ghiandolare, assume il significato semeiologico di sospetta malignità, anche se non può essere escluso un processo infiltrativo non neoplastico, quale, ad es., quello della tiroidite di Riedel.

Per quanto attiene ai possibili *markers sierici*, l'elevarsi della calcitonina e dell'istaminasi, soprattutto in pazienti con familiarità di carcinoma midollare, è suggestivo per la presenza di una lesione carcinomatosa. L'aumento del livello della tireoglobulina circolante è indicativo di un processo metastatico della lesione papillifera o follicolare, ma il dosaggio della tireoglobulina circolante non è da considerare un test specifico per la discriminazione diagnostica del nodulo tiroideo, dato che si riscontrano valori elevati anche in lesioni non carcinomatose, quali la tiroidite, il gozzo tossico, o in seguito all'esposizione a radiazioni terapeutiche.

Un aumento delle iodotironine circolanti si osserva nell'evoluzione tossica nel nodulo autonomo, teoricamente sempre di natura benigna (v. PLUMMER, ADENOMA DI) e la presenza di autoanticorpi tiroidei è, di solito, una specifica connotazione di un processo tiroiditico; la forma paradigmatica della malattia di Hashimoto è contrassegnata da un gozzo nodulare con aumento del livello di TSH (v. TIROIDITI).

b) *Indagini strumentali e markers tumorali.* – La valutazione funzionale della lesione nodulare mediante l'impiego di radioisotopi quali ^{131}I, ^{123}I, e ^{99m}Tc, già considerata discriminante ai fini di un giudizio di potenziale malignità, riveste oggi un ruolo decisionale non rilevante, pur consentendo una preliminare differenziazione tra noduli «caldi», che captano avidamente il tracciante, e che di solito sono sostenuti da lesioni benigne, e noduli «freddi» che concentrano il radionuclide con ridotta efficienza, nei quali può essere annidata una lesione eteroplastica. E pur essendo stato comprovato che, usualmente, il carcinoma tiroideo si esprime con una lesione scintigraficamente ipocaptante, si è documentato che la maggior parte di noduli *freddi* è sostenuta da lesioni benigne.

In un nostro recente studio sulla caratterizzazione citologica mediante agoaspirazione di 2116 noduli scintigraficamente «freddi» si è riscontrata una lesione carcinomatosa nell'1,8% dei casi, che raggiunge il 2,7% quando si prenda in considerazione la proliferazione follicolare (tab. X). E infatti, una lacunosità alla mappa scintigrafica con indicatori negativi (radioiodio e radiotecnezio) può essere dovuta a lesioni molteplici (degenerazione colloidocistica, stravaso emorragico, processi essudativi e infiltrativi, fenomeni fibrosclerotici, processi iperplastici), oltre che a una proliferazione neoplastica maligna, la quale, peraltro, nel 50-85% delle forme ben differenziate concentra il radioiodio sia pure con una ridotta efficienza. E infatti l'85% dei tumori citologicamente diagnosticati è caratterizzato da una lesione scintigraficamente ipocaptante; ma lesioni carcinomatose sono dimostrabili anche in noduli isocaptanti. D'altronde, anche la positività con gli indicatori positivi (quali il radiotallio) è di scarso valore discriminante ai fini del riconoscimento della lesione maligna, risultando tale marcatore potassiomimetico solo un indicatore di ipercellularità. (V. anche sopra: *semeiotica scintigrafica*).

Dunque, considerata l'aspecificità del reperto scintigrafico di un'area di rarefazione del segnale, o di una franca lacunosità iodofissatrice nella mappa scansiografica, la scintigrafia non può assumere il ruolo di metodo selettivo per l'esplorazione chirurgica; ma tale presidio diagnostico può essere utilmente impiegato, quale procedura di *screening* del nodulo tiroideo, differenziando i noduli iperattivi da quelli ipoattivi. Per la definizione di questi ultimi si rende imperioso, oltre all'inquadramento anamnestico e alla caratterizzazione semeiologica, il completamento del-

Digitized by Google

l'*iter* diagnostico mediante il ricorso alla visualizzazione ecografica e, soprattutto, mediante l'identificazione preoperatoria del substrato lesivo, grazie alla tipizzazione citologica del tessuto prelevato mediante aspirazione con ago sottile.

La visualizzazione del tessuto tiroideo, mediante l'*impiego degli ultrasuoni*, offre il vantaggio di essere del tutto innocua e di fornire informazioni sulla struttura del tessuto, che appare transonico nella lesione cistica, mentre si ottiene un'immagine ecoriflettente per le lesioni solide, registrandosi un quadro a struttura mista nelle lesioni degenerative a impronta colloidocistica o necroticoemorragica. I caratteri dell'immagine ecografica sono del tutto inattendibili in qualità di parametri per discriminare la lesione benigna da quella maligna. E se, in linea di principio, la lesione cistica è da considerare benigna, il riscontro di una area trans-sonica può riflettere, sia pur di rado, una proliferazione neoplastica in fase di degenerazione necroticoemorragica. Nella massima parte dei casi (60-70%) la lesione tumorale si riflette con un'immagine ecografica a struttura mista e, in una minore percentuale dei casi, si esprime con un quadro ecografico di lesione solida.

In definitiva, alla lesione carcinomatosa non corrisponde un univoco quadro ecografico, pur registrandosi in prevalenza una struttura mista. E se è dimostrabile che in 1/3 circa dei casi la lesione maligna si annida in una formazione nodulare a struttura ecografica solida, il quadro ecografico appare del tutto aspecifico quale criterio di potenziale malignità, essendo stato da noi dimostrato che nel 90% dei noduli «solidi» si riscontra una lesione citologicamente benigna, mentre solo nell'1% di essi si dimostra una lesione maligna.

c) *Esame citologico preoperatorio*. – Oggi, nell'algoritmo diagnostico, l'*esame citologico* del tessuto tiroideo prelevato mediante aspirazione con ago sottile (v. sopra: *citodiagnostica*, col. 2324) assume il ruolo discriminante di indagine selettiva per l'identificazione delle nodularità tiroidee che debbono essere affidate all'esplorazione chirurgica. Pertanto, al fine di definire la natura della patologia nodulare della t., il protocollo diagnostico di *screening* preoperatorio deve essere incentrato su indagini selettive, da eseguire ambulatoriamente, che consentano di pervenire tempestivamente alla precisazione dei caratteri morfofunzionali e citostrutturali della lesione (tab. XI). E la diagnosi citologica, mediante aspirazione con ago sottile, a motivo dell'assoluta semplicità della metodologia e della sua innocuità, nonché per l'irrilevanza del costo, è da considerare parte integrante dell'*iter* routinario diagnostico ambulatoriale di prima istanza del nodulo tiroideo.

TAB. X. QUADRO ANATOMO- E CITOMORFOLOGICO DEL NODULO FREDDO

(da Andreoli *et al.*, 1987)

Substrato lesivo	Diagnosi citologica (2116)	N.	%
	Lesione benigna	2058	97,3
Iperplasia semplice Degenerazione colloidocistica Necrosi emorragica Processo essudativo e/o infiltrativo Fenomeni fibrosclerotici	Gozzo colloidocistico (iperplasia semplice lesione colloide, pseudocisti emorragica) Tiroidite Proliferazione follicolare (benigna all'istologia)		
	Lesione maligna	58	2,7
Proliferazione carcinomatosa	Diagnosi citologica preoperatoria Proliferazione follicolare (maligna all'istologia)		

TAB. XI. PROTOCOLLO DIAGNOSTICO DEL NODULO TIROIDEO

≤ 1,5 cm
> 1,5 cm
AGOASPIRAZIONE
ecoguidata
SCINTIGRAFIA
ECOTOMOGRAFIA
DIAGNOSI CITOLOGICA
LESIONE BENIGNA (91,4%)
PROLIFERAZIONE FOLLICOLARE (6,9%)
LESIONE MALIGNA (1,7%)

L'esame citologico consente di definire il substrato lesivo riferibile a processi alterativi di natura benigna offrendo elementi per discriminare, sia lo stadio evolutivo dell'iperplasia gozzigena, sia le diverse forme di tiroidite. Infatti, con l'esame citologico si può identificare la fase iperplastica del gozzo, differenziandola da quella colloidocistica e necroticoemorragica. Inoltre, mediante l'agoaspirazione possono essere evacuate le raccolte liquide (emorragica a recente insorgenza o da pregresso stravaso, colloide), e l'evacuazione agoaspirativa può comportare la risoluzione della raccolta liquida, soprattutto ove si proceda alla sclerotizzazione endocavitaria con tetraciclina; con tale trattamento incruento si consegue, comunque, una netta riduzione della recidiva cistica.

Inoltre, la citologia agoaspirativa fornisce quadri caratteristici per definire i diversi tipi di lesione tiroiditica, nelle varie entità cliniche a evoluzione acuta, quali la forma di De Quervain, e di quelle ad andamento cronico, quali la malattia di Hashimoto.

L'attendibilità diagnostica della citologia nel definire la lesione benigna è confermata dalla verifica operatoria, che, nel 96,4% dei casi, comprova la benignità della lesione. Solo nel 3,6% dei casi alla diagnosi citologica di benignità corrisponde una diagnosi istologica di lesione carcinomatosa, per lo più occulta e indovata nel contesto di una lesione plurinodulare.

Dal complesso dei dati della letteratura emerge che l'unica remora all'affidabilità del reperto citologico, quale criterio selettivo per l'esplorazione chirurgica, è rappresentata dai falsi negativi. Nella nostra esperienza, su oltre 3500 noduli citologicamente esaminati, l'aspirazione con ago sottile fornisce il 2,5% di falsi

Digitized by Google

negativi, peraltro riferentesi a lesioni «occulte»; negli stessi casi, citologicamente definiti in fase preoperatoria, l'istologia intraoperatoria fornisce valori di falsi negativi in una più cospicua percentuale di casi (12,5%). Si conferma così la scarsa attendibilità diagnostica dell'esame istologico intraoperatorio, che, ove non correttamente eseguito, offre anche lo svantaggio di una percentuale non trascurabile di falsi positivi, mentre la diagnosi citologica di malignità, che impone la rimozione chirurgica, è confermata istologicamente in tutti i casi chirurgicamente esplorati. La validità di tali rilievi relativi all'assoluta specificità del metodo è ulteriormente convalidata dalle osservazioni dimostranti che la diagnosi citologica di malignità può essere formulata anche in assenza di lesioni tiroidee clinicamente apprezzabili, o scintigraficamente non evidenziabili. Infatti, la presenza di un carcinoma occulto può essere dimostrata, sia mediante un prelievo mirato ecoguidato, sia mediante la caratterizzazione citologica dei linfonodi colonizzati dalla lesione carcinomatosa primitiva clinicamente silente. Per ciò che concerne gli aspetti più propriamente istologici di tale metodica, si rinvia alla parte relativa alla citodiagnostica tumorale (v. sopra, col. 2324).

Peraltro il quadro citologico non sempre offre elementi per una paradigmatica definizione diagnostica di lesione maligna, o di lesione benigna; nel 6% dei noduli citologicamente definiti si delinea un aspetto indeterminato di «proliferazione follicolare», cioè di un *pattern* di lesione potenzialmente maligna, che esige la verifica operatoria (tab. XI). Trattasi di una tipica entità citologica che definisce una lesione tiroidea riccamente cellulare, risultando il *pattern* della lesione benigna non sostanzialmente dissimile da quello del carcinoma follicolare ben differenziato, istologicamente riconoscibile.

La verifica istologica, necessaria a motivo della indeterminatezza differenziativa delle caratteristiche cellulari, dimostra che la proliferazione follicolare alberga una lesione maligna nel 15% dei casi. Mediante il ricorso alla caratterizzazione citologica della lesione nodulare si ravvisa l'indicazione chirurgica nelle lesioni sicuramente maligne o ad elevato rischio di malignità, cioè in una percentuale variabile da circa il 7 al 9% dei noduli (tab. XI).

L'assoluta specificità e l'elevata sensibilità diagnostica della citologia appaiono notevolmente superiori a quelle della diagnosi istologica estemporanea. In ogni caso la citologia preoperatoria si dimostra, al momento attuale, la più affidabile tecnica per la selezione dei noduli ad alto rischio di malignità, evitando interventi non necessari.

Tenuto conto dell'affidabilità della citodiagnostica preoperatoria ci si può chiedere in particolare se sia necessario o meno procedere alla sequenziale caratterizzazione strutturale della formazione nodulare, mediante la visualizzazione dei caratteri ecografici, seguita o preceduta dalla definizione dei connotati funzionali, scintigraficamente definibili. E va subito precisato che a ciascuno dei due procedimenti diagnostici strumentali compete un ruolo non ripetitivo e che può risultare reciprocamente integrativo. In particolare, il riscontro di una area calda alla mappa scintigrafica può indurre a non procedere nell'*iter* diagnostico volto ad identificare una potenziale lesione maligna; e così il delinearsi alla mappa scintigrafica di un quadro di estesa irregolarità distributiva del tracciante con alternanza di zone iperattive ed ipoattive, non corrispondenti a nodosità clinicamente rilevabili, consente di escludere la possibilità di una lesione carcinomatosa; con il test di soppressione si dimostrerà la presenza di aree autonome. Parimenti anche alla ecotomografia compete un ruolo diagnostico indipendente da quello scintigrafico; ad es. il reperto di un'area transonica offre la possibilità di procedere alla evacuazione della cisti. Ma con l'integrazione della tireoscintigrafia, si potrà precisare se l'evento colliquativo si sia instaurato in una neoformazione autonoma (nodulo di Plummer) oppure nel contesto di una tireopatia gozzigena.

Sul piano pratico la presenza di un nodulo solitario impone in via prioritaria la definizione scintigrafica con la quale, nel riconoscere la ridotta attività fissatrice del tessuto, si imposta l'ulteriore *iter* incentrato sulla caratterizzazione citologica, preceduta o meno, dalla definizione strutturale ecograficamente caratterizzabile (tab. XI).

Storia naturale e prognosi

L'evoluzione clinica del carcinoma della t., 3 volte più frequente nelle donne, è da correlare con il comportamento biologico dell'istotipo, essendosi dimostrato che la prognosi è variabile pur derivando i diversi tipi di tumore dall'epitelio follicolare. Pertanto, ai fini terapeutici, è imperativa la catalogazione istologica del tumore, conforme alla classificazione dell'OMS.

La forma di carcinoma tiroideo di più comune riscontro è rappresentata dall'*istotipo papillifero* che si osserva in tutte le età, pur presentando un'aumentata prevalenza nel 3°-4° decennio di vita e manifestandosi con una frequenza più elevata nelle donne. Nell'infanzia non è dato riscontrare una così netta prevalenza nel sesso femminile.

Sul piano prognostico la sopravvivenza non è legata all'assetto istologico né all'eventuale presenza di linfonodi, ma è da correlare, sia con la dimensione del focolaio neoplastico primitivo, sia con la presenza di lesioni invasive locali, nonché con le disseminazioni metastatiche a distanza, soprattutto in rapporto all'età del paziente. Pertanto, il carcinoma papillifero, da un punto di vista clinicoevolutivo, può essere catalogato in 3 sottogruppi: la forma occulta, la forma intratiroidea e quella extratiroidea.

Per *carcinoma occulto* si definisce, arbitrariamente, un tumore primitivo clinicamente non palpabile, di dimensioni inferiori al centimetro, che con elevata frequenza colonizza ai linfonodi laterocervicali. Nonostante questa peculiarità biologica di frequente invasività extratiroidea, il carcinoma occulto ha un decorso estremamente benigno, e la sopravvivenza di questa forma di lesione papillifera è del tutto sovrapponibile a quella di soggetti normali della stessa età e sesso.

La *forma intratiroidea del carcinoma papillifero* è rappresentata da un tumore primitivo, di diametro superiore a 1,5 cm, indovato all'interno della capsula tiroidea. Nel 40-50% dei casi si osserva un impegno linfonodale laterocervicale, e nel 20% dei casi la lesione è bilaterale, ma in questa sottoclasse, per definizione, non si producono lesioni coinvolgenti la trachea o altre strutture contigue. La sopravvivenza a 10 anni è del 90% e a 20 anni è del 70%.

Il *carcinoma papillifero extratiroideo*, che costituisce il 10-20% dei tumori di questa forma differenziata, invade la capsula tiroidea e le strutture contigue, ma, nonostante la natura invasiva di tale tumore, la sopravvivenza a 10 anni è del 50% e a 20 anni è del 40%.

L'*istotipo follicolare* del carcinoma tiroideo differenziato costituisce circa il 15% delle neoplasie di questa ghiandola ed è più frequente nelle donne, presentando una cuspide di incidenza nel 4° e 5° decennio di vita. Trattasi di una forma neoplastica ben differenziata, incapsulata, a lento accrescimento, caratterizzata da cellule epiteliali con numerose mitosi, disposte in strutture follicolari contenenti colloide; la neoplasia, che può presentarsi anche con struttura solida, tende all'invasione vascolare e capsulare, in tal modo diversificandosi nettamente dalla forma papillifera. Pertanto sono assai frequenti le metastasi a distanza (ossee, cerebrali e polmonari), mentre rare sono le colonizzazioni linfonodali. Le neoplasie con minima invasione capsulare hanno una prognosi favorevole, tanto che la sopravvivenza è paragonabile a quella di soggetti normali, mentre il riscontro di una spiccata invasione capsulare e vascolare implica una sopravvivenza a 10 anni del 35%, e a 20 anni del 15%.

Per questo istotipo l'esame istologico estemporaneo è del tutto inaffidabile, registrandosi reperti falsamente negativi in una percentuale elevata di casi, dal 11 al 50%.

Sul piano clinico, il tumore follicolare si esprime con un nodulo asintomatico, a lento accrescimento, la cui evoluzione è correlabile con il quadro di aggressività, valutata sulla base dell'invasività capsulare e vascolare della lesione. Si distinguono, pertanto: una lesione a minima invasività, quando sussistono solo evidenze di invasioni ai vasi periferici sufficienti a porre la diagnosi; un carcinoma moderatamente invasivo, caratterizzato da una massa tumorale con focolai invasivi multipli; una forma altamente invasiva, contrassegnata da nodularità satelliti.

È da sottolineare che, contrariamente alla forma papillifera, anche lesioni di dimensioni non cospicue possono colonizzare a distanza, e talora le manifestazioni cliniche sostenute dalle metastasi, quali, ad es., fratture spontanee o fenomeni compressivi del midollo spinale, possono indurre a sospettare la diagnosi. Metastasi massive possono sintetizzare ormone tiroideo in quantità sufficienti a causare uno stato ipertiroideo, talora dovuto a una T_3-tossicosi.

La prognosi è correlata con le caratteristiche istologiche, osservandosi, a 10 anni dal trattamento iniziale, una mortalità del 15% nelle lesioni minimamente invasive, mentre le forme follicolari più invasive sono assai più aggressive e la mortalità nello stesso periodo di osservazione è del 50%.

Il *carcinoma anaplastico* della t. è una forma indifferenziata di tumore che si osserva in età adulta e prevale in età senile, con una cuspide di incidenza nel 7° e 8° decennio, pur essendo stati riportati rari casi in età giovanile. Trattasi di una neoplasia assai aggressiva, che si insedia, per lo più, in lesioni tiroidee carcinomatose differenziate o in t. gozzigene e adenomatosiche, e che ha un decorso tumultuoso. La massa neoplastica cresce rapidamente infiltrando i tessuti contigui, causando un'ingravescente sintomatologia compressiva, che si solito impone la tracheostomia palliativa. La *prognosi* è inesorabilmente infausta, e la sopravvivenza, non superiore ai 6-7 mesi, può essere prolungata mediante trattamento combinato, chirurgico, radiante e chemioterapico. La tiroidectomia radicale non trova indicazioni, mentre la resezione parziale, oltre che per beneficio decompressivo, può essere indicata per ridurre la massa tumorale da irradiare. È da sottolineare che la storia naturale, e la sopravvivenza, del carcinoma anaplastico è da correlare con le diverse proprietà biologiche dei vari istotipi. E così, le forme a piccole cellule, da taluni AA. considerate varianti di linfomi, sono più sensibili ai provvedimenti terapeutici, mentre le forme a cellule giganti hanno una più spiccata tendenza alla rapida crescita infiltrativa nelle strutture adiacenti (v. anche sopra: *anatomia patologica*, col. 2319).

Il *carcinoma midollare*, che costituisce il 5-10% dei carcinomi tiroidei, riveste particolare importanza per le sue peculiarità embriogenetiche e biologiche. È costituito, infatti, da un tipo di cellule, indovate nel tessuto tiroideo, diverse dall'epitelio follicolare, le cellule parafollicolari o cellule chiare, o cellule C, che embriogeneticamente derivano dalla cresta neurale. Pertanto tale tipo di tumore tiroideo è caratterizzato da specifiche proprietà biochimiche ed endocrine, che offrono la possibilità di un precoce riconoscimento diagnostico e di un idoneo monitoraggio terapeutico; e grazie alle disponibilità di specifici *markers* tumorali è anche possibile uno *screening* preventivo.

Questo tipo di tumore non predilige alcuna età, osservandosi una distribuzione diffusa, da 4 a 80 anni, pur essendo stata segnalata una cuspide di incidenza nel 4°-6° decennio di vita; inoltre, contrariamente alle altre forme differenziate di carcinoma tiroideo non sembra essere influenzato dal sesso, osservandosi un rapporto F/M di 1,3.

Alle iniziali osservazioni di forme sporadiche di carcinoma midollare sono susseguiti rilievi dimostranti che tale forma tumorale si presenta, nel 15% dei casi, come una malattia familiare, trasmessa quale carattere autosomico dominante.

La *forma sporadica* è usualmente unifocale, nettamente circoscritta e incapsulata, e può essere apprezzata palpatoriamente, per lo più in corrispondenza del polo superiore del lobo tiroideo, nella sua porzione posteriore, rilevandosi spesso l'impegno linfonodale satellite.

Sul piano istologico la caratteristica dominante è rappresentata dalla presenza, nello stroma, di quantità più o meno abbondanti di sostanza amiloide, dimostrabile sia nel tumore primitivo che nelle lesioni metastatiche, mediante la colorazione al rosso-Congo oppure mediante la fluorescenza, impiegando la tioflavina. L'amiloide è costituita da calcitonina polimerizzata, e pertanto il *marker* biologico più specifico è rappresentato dal riscontro di calcitonina nella t., dimostrabile con metodi immunoistochimici, nonché dall'aumento della calcitonina nel plasma, sia in condizioni basali, sia, soprattutto, dopo stimolo con infusione di calcio o con infusione di glucagone o pentagastrina, registrandosi una risposta esagerata. Clinicamente, nel 30% dei casi il sintomo dominante è rappresentato dalla *diarrea acquosa*, in genere quale espressione di disseminazione metastatica, ma che talora può costituire l'esordio della malattia tumorale per effetto dello stimolo peristaltico e secretivo esplicato dalla calcitonina a livello del tratto distale dell'ileo.

Un altro peculiare aspetto clinico del carcinoma midollare è rappresentato dalla presenza di calcificazioni, riscontrabili sia nel tumore primitivo sia nelle metastasi, ove si formano precipitati densi e irregolari, in contrasto al reperto di precipitazioni omogenee e diffuse, reperibili negli altri tumori.

Il carcinoma midollare condivide con gli altri tumori del sistema APUD la proprietà di poter produrre ACTH, causando così, in rari casi, una sindrome di Cushing di severa entità e a rapido decorso. Il tumore può secernere altre sostanze quali istaminasi, dopa-decarbossilasi, serotonina, prostaglandine, somatostatina, e alla presenza di tali sostanze sono da riferire i *flushes* facciali, analoghi a quelli che si osservano nella sindrome da carcinoide.

L'aggressività clinica del carcinoma midollare è da considerare intermedia tra il carcinoma follicolare e quello anaplastico, osservandosi una sopravvivenza, a 5 anni, del 70%, e del 50%, a 10 anni. Il decorso è variabile e, di solito, tende a crescere lentamente metastatizzando precocemente ai linfonodi cervicali, mediastinici, e, a distanza, nel fegato, nel polmone, nello scheletro. La sopravvivenza è influenzata dall'entità delle metastasi e dalla chirurgia radicale, integrata dalla röntgenterapia associata a chemioterapia.

La *forma familiare del carcinoma midollare* fa parte di una sindrome che coinvolge il sistema delle cellule APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) di origine neuroectodermica ed endodermica, caratterizzata da una predisposizione genetica alla neoplasia, che esordisce con una diffusa iperplasia, per poi virare verso la neoplasia multifocale e plurighiandolare, funzionalmente caratterizzata da produzione ectopica di ormoni peptidici. La forma familiare del carcinoma midollare è per lo più bilaterale, e spesso plurifocale, con una diffusa iperplasia delle cellule C, associata a iperplasia o neoplasia del surrene e delle paratiroidi. L'associazione del carcinoma midollare familiare con il feocromocitoma e l'iperparatiroidismo, descritta da Sipple, può essere inte-

grata con altre displasie neuroectodermiche, delineandosi complessi quadri fenotipici che si esprimono con neuromi mucosi e con anomalie strutturali e funzionali del sistema nervoso autosomico e che costituiscono il quadro delle cosiddette neoplasie endocrine multiple (MEN), per le quali rinviamo alla voce POLIADENOMATOSI ENDOCRINE (XII, 135).

Linfoma maligno. – Il linfoma maligno della t. è appannaggio dell'età senile, e predilige il sesso femminile presentandosi con un rapporto F/M 3:1, in contrasto con la predominanza F/M 1,5:1 del carcinoma anaplastico. Il linfoma maligno deve essere differenziato dalla tiroidite di Hashimoto, e il brusco aumento volumetrico della t. in una donna anziana, con una pregressa storia di malattia di Hashimoto, soprattutto se refrattaria al trattamento tiroxinico, induce a porre il sospetto diagnostico di linfoma. La diagnosi di linfoma maligno sarà confermata dall'esame citologico, dal quale si rileva, oltre all'abbondanza di plasmacellule e di cellule di Hürthle, anche la presenza di linfociti monomorfi prevalentemente immaturi, in contrasto al reperto di linfociti maturi che caratterizza il quadro della tiroidite di Hashimoto, nella quale si riscontrano elementi follicolari frammisti alle plasmacellule e alle cellule di Hürthle. Talora, il quadro clinico del linfoma può presentarsi con un gozzo diffuso e con modica dolorabilità, aumento della tiroxinemia e ridotta captazione del radioiodio: tale quadro simula la tiroidite, sia nella sua forma paradigmatica sia nella sua espressione silente.

Tumori secondari. – Raramente la t. può essere sede di colonizzazione metastatica di tumori primitivi di altri organi, sia per estensione diretta da strutture adiacenti, che per diffusione linfatica retrograda, così come per disseminazione per via ematica. Qualsiasi carcinoma può metastatizzare alla t., ma più frequentemente derivano da tumori renali, mammari, polmonari, così come da localizzazione tiroidea di neoplasie sistemiche quali le leucemie ed i linfomi. Clinicamente, il più spesso, il tumore secondario tiroideo si manifesta con un nodulo solitario, ad insorgenza repentina ed a rapido accrescimento, caratterizzato, alla mappa scintigrafica, da una ridotta attività iodofissatrice, e da un quadro ecografico solido-misto, non distinguibile dalle nodosità sostenute da processi benigni o da carcinoma differenziato.

L'esame citologico, dimostrante una ricca cellularità, con spiccate atipie, potrà offrire elementi per il sospetto diagnostico e in presenza di una nodosità che aumenta di volume, nonostante il trattamento soppressivo, in un paziente con carcinoma diagnosticato in altri distretti corporei, si potrà escludere la diagnosi di carcinoma primitivo, talora con caratteristiche anaplastiche.

Approccio terapeutico

L'impostazione dei provvedimenti terapeutici da adottare nel trattamento del carcinoma tiroideo, non solo deve essere dettata dalla precisazione dell'istotipo, nella sua classe principale e nelle sue sottoclassi, ma deve anche tener conto delle variabili connesse con i diversi fattori che influenzano la storia naturale e l'evoluzione prognostica del processo tumorale.

Per il *carcinoma papillifero* e per quello *follicolare*, negli ultimi anni si è assistito al consolidarsi di un indirizzo più conservativo, ma a tale riguardo non sussistono orientamenti concordi, non solo per quanto attiene all'estensione della chirurgia ablativa, ma anche per quanto concerne il trattamento integrativo con radioiodio e con la terapia soppressiva, quali presidi idonei a dominare la crescita neoplastica. Tali divergenze sono motivate, sia dalla rarità della malattia, sia dalla tendenza non aggressiva delle lesioni neoplastiche, che, nella maggioranza dei casi, comporta una sopravvivenza di alcuni decenni. Infatti, nella maggior parte dei casi, la mortalità nel carcinoma papillifero e in quello follicolare non angioinvasivo è del 10% a 20 anni dall'esordio clinico della malattia. Purtuttavia, in alcuni pazienti, specificamente nei soggetti di età superiore a 40 anni al momento della diagnosi, e in quelli con carcinoma papillifero a invasione extracapsulare, così come in quelli portatori di carcinoma follicolare angioinvasivo, il tumore può assumere proprietà biologiche aggressive e fatali.

Ma, indipendentemente dai vari rilievi prognostici, sussiste un univoco orientamento terapeutico che contempla l'atto operatorio quale insostituibile provvedimento prioritario, pressoché risolutivo del processo neoplastico. I sostenitori della tiroidectomia pressoché totale giustificano l'intervento demolitivo, sul riscontro, ad un accurato esame istologico seriato, di una lesione tumorale plurifocale. Ma coloro che propugnano una terapia chirurgica più limitativa prospettano che tali focolai microscopici non implicano una recidiva clinica del carcinoma: a sostegno della loro tesi, relativamente conservativa, adducono i rilievi dimostranti che la sopravvivenza dei portatori di carcinoma occulto non differisce da quella dei soggetti normali non portatori di lesioni carcinomatose minime.

Pertanto, al momento attuale, considerando che la tiroidectomia totale è un intervento impegnativo per il trattamento chirurgico del carcinoma papillifero diffuso e per quello follicolare invasivo, che comporta una frequenza di ipoparatiroidismo del 10%, si ritiene non opportuno un intervento radicale. La maggior parte degli AA. ritiene ottimale la lobectomia totale in corrispondenza del lobo sede della lesione, integrata da lobectomia controlaterale quasi totale, con conservazione della porzione posteriore della capsula.

Per le lesioni papillifere occulte, e per quelle follicolari non invasive, la tiroidectomia subtotale è da considerare sufficiente.

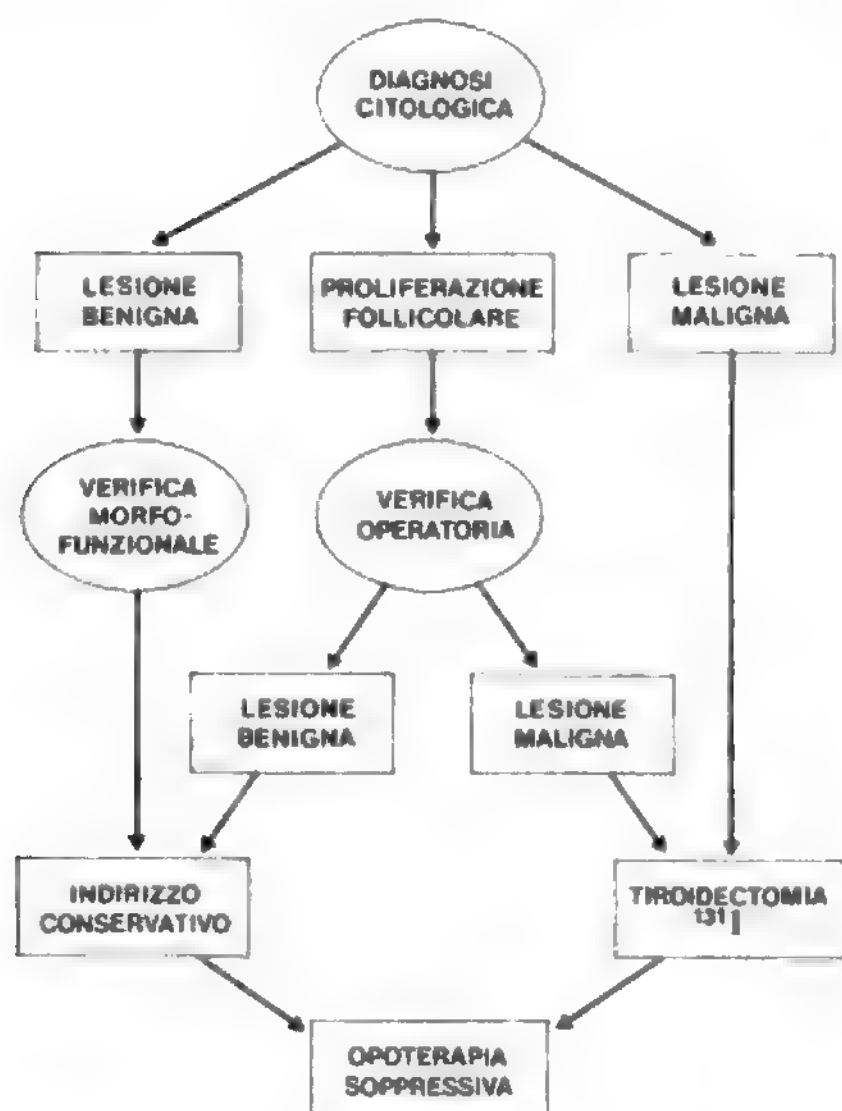
Inoltre è univoco il convincimento che per il trattamento chirurgico del carcinoma differenziato, di solito non trova indicazione la chirurgia radicale del collo, mentre in alcuni casi può apparire giustificata la rimozione dei linfonodi laterocervicali e la chirurgia più estensiva, che risparmi, comunque, il muscolo sternocleidomastoideo.

Per quanto attiene al *trattamento postchirurgico con radioiodio*, pur non sussistendo univoci orientamenti, si è rilevato che la terapia ablativa radiometabolica aumenta la sopravvivenza, soprattutto nelle forme metastatizzate a distanza. In ogni caso, indipendentemente dall'estensione della tiroidectomia e dalla successiva ablazione radiometabolica, deve essere istituito un trattamento soppressivo con ormone tiroideo (tab. XII).

In definitiva, le modalità di trattamento sono da valutare nei singoli casi, in ragione delle dimensioni del focolaio primario, richiedendosi un trattamento non necessariamente ampiamente demolitivo nel tumore unifocale di dimensioni inferiori ai 2 cm di diametro, senza fenomeni invasivi locali e senza diffusione angioinvasiva. I tumori di dimensioni superiori a 2 cm di diametro impongono un trattamento più demolitivo, integrato dalla terapia ablativa radiometabolica.

Ma qualsiasi tipo di trattamento istituito esige un controllo clinico periodico, con monitoraggio specifico, volto a riconoscere tempestivamente eventuali recidive della malattia. Il protocollo standard contempla un periodico dosaggio della tireoglobulina circolante e un controllo radiologico dell'apparato scheletrico e

TAB. XII. ITER TERAPEUTICO DEL NODULO TIROIDEO

DIAGNOSI CITOLOGICA
LESIONE BENIGNA
PROLIFERAZIONE FOLLICOLARE
LESIONE MALIGNA
VERIFICA MORFO-FUNZIONALE
VERIFICA OPERATORIA
LESIONE BENIGNA
LESIONE MALIGNA
INDIRIZZO CONSERVATIVO
TIROIDECTOMIA ^{131}I
OPOTERAPIA SOPPRESSIVA

del torace, nonché la scintigrafia corporea globale, volta a identificare focolai metastatici. L'aumento del livello della tireoglobulina nel sangue non consente di discriminare tra la ripetizione metastatica del tumore e l'attività del moncone di tessuto tiroideo residuato ai trattamenti ablativi. Pertanto sarà necessario un protocollo individuale che impieghi la scintigrafia corporea globale quale ausilio integrativo del monitoraggio mediante la valutazione del livello della tireoglobulina circolante.

Per il *trattamento del carcinoma midollare* si impone la rimozione chirurgica, che, considerata la plurifocalità della lesione, deve essere ampiamente demolitiva, conseguendo una tiroidectomia quasi totale, integrata dalla rimozione dei linfonodi cervicali. Ove, nonostante la tiroidectomia totale e la linfoadenectomia laterocervicale, il livello della calcitonina circolante persista elevato, si potrà procedere alla cateterizzazione venosa selettiva per il riconoscimento di metastasi locali prima che siano evidenti radiologicamente o clinicamente. Si tenga conto che sovente è associato il feocromocitoma e che, pertanto, si dovranno eseguire gli accertamenti necessari per escludere la presenza di tale endocrinopatia.

Per il *carcinoma anaplastico* la chirurgia trova indicazioni solo quale palliativo decompressivo, mentre in alcune forme, soprattutto quelle a piccole cellule, o nei linfomi, la radioterapia esterna può risultare efficace, anche nel trattamento di metastasi ossee isolate da lesione primitiva tiroidea differenziata non funzionante. La chemioterapia può trovare la sua indicazione quale trattamento palliativo nell'attenuare il decorso tumultuoso della neoplasia, e di recente sono stati riportati risultati incoraggianti mediante la somministrazione di doxorubicina (Adriblastina®) associata al trattamento radiante esterno.

Bibliografia

Andreoli M., Falzoi F., Martini M., *Minerva Endocrinol.*, 1987, **12**, 55.
Andreoli M., Monaco F., Robbins J., *Advances in Thyroid Neoplasia 1981*, 1981, Field Educational Italia.
Andreoli M., Falzoi F. *et al.*, *Minerva Med.*, 1986, **77**, 2069.
Felig P., Baxter J. D. *et al.*, *Endocrinology and Metabolism*, 1981, McGraw-Hill, New York, p. 351.
Gacenspan F. S., Forsham P. H., *Basic and Clinical Endocrinology*, 1986, Appleton Century Crofts, New York.
Inghar S., Braverman L., *Werner's The Thyroid*, 1986, Lippincott, Philadelphia, p. 1319.
Jaffiol C., Milhaud G., *Thyroid Cancer*, 1985, Int. Congr. In. n. 684, *Excerpta Medica*, Amsterdam.
Labhart A., *Clinical Endocrinology. Theory and Practice*, 1986, Springer, Berlin, p. 285.
Van Middlesworth L., *The Thyroid Gland. A Practical Clinical Treatise*, 1986, Year Book, Chicago.

MARIO ANDREOLI

PATOLOGIA CHIRURGICA

SOMMARIO

Malformazioni

Le anomalie della t. si suddividono in aplasie ed ectopie.

Le *aplasie* possono essere totali, istmiche, unilaterali. Le aplasie totali si distinguono, a loro volta, in false e vere a seconda della presenza o meno di tessuto tiroideo in sede ectopica. Per il momento non consideriamo le cosiddette agenesie «false», che si identificano, in pratica, con le ectopie tiroidee vere: intendiamo con questa nomenclatura la presenza di tessuto tiroideo in sede ectopica in assenza della ghiandola in sede ortotopica.

Le «vere» aplasie tiroidee sono da considerarsi un evento eccezionale e si manifestano a 2-4 mesi dalla nascita col quadro clinico del cretinismo cosiddetto «sporadico», raramente evidente nei primi mesi di vita per l'azione vicariante dell'ormone materno.

Le aplasie istmiche e quelle unilaterali sono da considerarsi relativamente più frequenti. L'assenza dell'istmo della ghiandola (5% dei casi) è evento di reperto non eccezionale e non comporta conseguenze patologiche.

Il riscontro dell'*agenesia di un lobo tiroideo* (con percentuali di circa lo 0,01-0,003%) può essere considerato come un grado estremo di asimmetria della ghiandola: va considerato un fenomeno «clinicamente» significativo per le possibili alterazioni indotte, fin dalla nascita, sotto stimolo tireotropinico, sul più o meno scarso residuo tiroideo lobare. Da quadri anatomopatologici di semplice ipertrofia e/o iperplasia tiroidea talvolta si possono verificare trasformazioni patologiche evolutive verso l'ipertiroidismo, il gozzo colloidocistico ma, soprattutto, una degenerazione neoplastica. Ciò comporta l'obbligo, nelle forme diagnosticate, di un'attenta sorveglianza nel tempo.

Segni clinici delle aplasie unilaterali della t. sono: la facilità di palpazione degli anelli tracheali e la medializzazione del margine dello sternocleidomastoideo dalla parte dell'agenesia. Nella pratica tali malformazioni pongono problemi di diagnosi differenziale, soprattutto nei confronti di adenomi autonomi, che si presentano con un quadro scintigrafico sovrapponibile. Dirimenti si rivelano gli esami scintigrafici dopo stimolo con TSH o dopo soppressione mediante T_3 o, in modo meno invasivo, l'ecotomografia della ghiandola.

Le *ectopie tiroidee* (fig. 47) devono la loro importanza in clinica alla possibilità di una probabile degenerazione

Digitized by Google

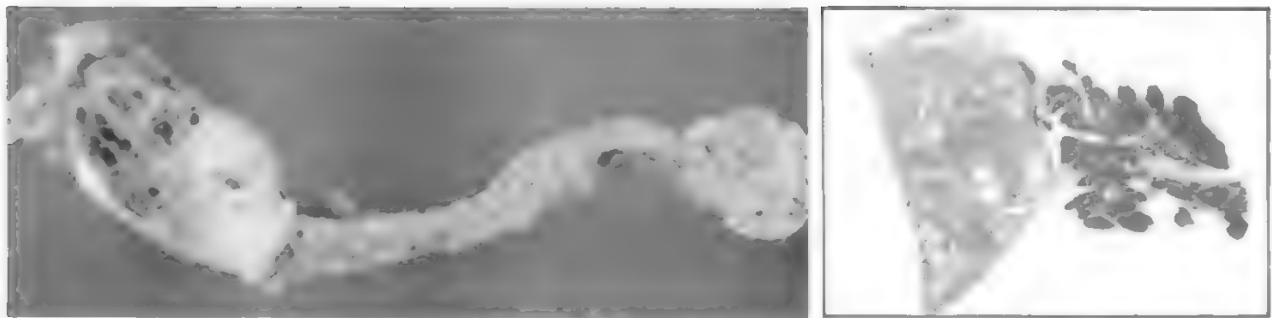



Fig. 47. *A sinistra*: t. eterotopica a livello della coda del pancreas; *a destra*: il preparato istologico a grandezza naturale (25 × 19 mm) mette in evidenza la basofilia del tessuto pancreatico e l'acidofilia di quello tiroideo. Colorazione ematossilina-eosina. (*Da L. Giarelli, M. Melato e G. Antonutto*).

neoplastica, alla sindrome endocrina carenziale che può seguire alla loro asportazione chirurgica per la mancanza della t. nella sede normale e alla frequenza con cui determinano l'ipotiroidismo infantile.

Premettiamo che una prima distinzione va fatta fra ectopie vere e proprie, che implicano la mancanza completa della ghiandola in sede normale, e t. accessorie. In quest'ultimo caso si tratta di residui tiroidei in sede ectopica, ma con ghiandola presente nella sua sede normale.

Riteniamo utile, per una più esatta interpretazione della genesi di queste malformazioni, fare un breve cenno sull'embriologia della t.

Il primitivo abbozzo tiroideo è già riconoscibile nell'embrione umano nelle prime 2 settimane di vita intrauterina come un abbozzo unico e impari derivante dall'entoderma. Si trasforma più tardi in una vescichetta cava che, dalla sua sede primitiva, sita nella porzione faringea della lingua, migra caudalmente lungo la linea mediana insieme al cuore, fino alla regione pretracheale, sua sede definitiva, dove viene a trovarsi verso la VII settimana di vita intrauterina.

Qui la vescicola tiroidea aumenta di volume e assume forma bilobata, mentre le cellule che la costituiscono cominciano a differenziarsi.

La porzione craniale del primitivo organo tiroideo costituisce, invece, il dotto tireoglosso, il quale, alla completa discesa dell'abbozzo tiroideo, si assottiglia, si frammenta e si atrofizza completamente. Normalmente ne residua solo una piccola porzione caudale unita all'istmo tiroideo che costituisce la piramide di Morgagni o di Lalouette o lobo piramidale.

Nell'embrione di 20 mm di lunghezza un abbozzo epiteliale derivante dalla IV tasca branchiale viene a contatto con ciascun lobo dell'abbozzo mediano tiroideo. Questo abbozzo epiteliale, derivante dagli ultimi corpi branchiali, si divide in 2 parti, dando luogo alle paratiroidi superiori e partecipando inoltre alla costituzione definitiva della ghiandola.

È chiaro come, in relazione all'embriogenesi della ghiandola, un arresto (per precoce saldatura fra i due tubercoli laterali del corpo della lingua con la radice) o un difetto nel meccanismo di discesa del primitivo abbozzo tiroideo comporti un'ectopia tiroidea mediana, che può verificarsi a diversi livelli costituendosi così, a seconda della sede, t. ectopiche linguali, sopraioidee e infraioidee. Più rare le ectopie false del dotto tireoglosso o quelle intratracheali e intralaringee, intraesofagee, mediastiniche, aortiche e intrapericardiche.

Solo pochi AA. ammettono invece, come evenienza eccezionale, la genesi disembrioplastica delle cosiddette t. laterali aberranti, in relazione a noduli che si distacchino dall'asse embriologico tiroideo e si dislochino lateralmente alla guaina carotidea quando la IV tasca branchiale si avvicina all'abbozzo tiroideo mediano. In questo stato embrionale il sistema linfatico della regione è costituito da una vasta rete di spazi e canali da cui, nella vita postnatale, hanno origine i vasi linfatici e i linfonodi. Pertanto, il tessuto tiroideo disembrioplastico potrebbe, in questo stadio precoce, venir incluso nel sistema linfatico e risultare, infine, in stretto rapporto con il parenchima linfonodale.

Fra gli AA. che non condividono la teoria disembrioplastica delle ectopie tiroidee laterali, alcuni parlano di «tiroidosi metastatica benigna» seguendo un concetto di autotrapianto spontaneo, con un processo analogo a quello ammesso per alcune forme di endometriosi. Altri AA., e sono la maggioranza, danno soprattutto valore all'ipotesi di una metastasi da carcinoma tiroideo occulto. Noi stessi siamo di quest'ultima opinione.

Clinicamente le ectopie tiroidee, oltre all'eventuale fenomenologia endocrina, presentano altri sintomi, diversi a secondo della loro sede (tab. XIII).

Quando il chirurgo si trovi di fronte a un caso di ectopia tiroidea e la riconosca preoperatoriamente, dovrà considerare essenzialmente 3 elementi: la topografia del parenchima ectopico, l'entità della sintomatologia presentata dal paziente ed eventuali segni di una trasformazione maligna. Per quanto riguarda la sede dell'ectopia tiroidea deve ricordare che le forme linguale, intratracheale e intralaringea sono le uniche che possono causare seri disturbi, ma che, in pratica, le intratracheali e le intralaringee hanno una scarsissima incidenza. Di fronte a una t. linguale accessoria con ghiandola ortotopica ben funzionante, l'exeresi del nodulo linguale può essere praticata senza il rischio di causare fenomeni di mixedema.

Nei casi di ectopia tiroidea vera, quando, cioè, manchi la t. in sede ortotopica, l'indicazione all'intervento deve

TAB. XIII. ECTOPIE TIROIDEE

Localizzazione	Sintomi
linguale	dispnea, disfagia, emorragia
sopraioidea, infraioidea	tumefazione regione anteriore del collo
sul dotto tireoglosso	nessuno, o tumefazione regione anteriore del collo
intratracheale, intralaringea	ostruzione respiratoria
aortica, intrapericardica	nessuno

Digitized by Google

essere molto restrittiva e riservata esclusivamente ai casi con grave sintomatologia faringolaringea. Inoltre, anche in quest'ultimo caso, tutti gli AA. concordano per un'exeresi parziale del nodulo linguale seguita da trapianto del pezzo asportato nel contesto dei muscoli retti dell'addome o nel sottocutaneo.

Un esame istologico estemporaneo del pezzo asportato eviterà il pericolo di trapiantare parenchima tiroideo in degenerazione neoplastica.

Nell'evenienza, infine, di un carcinoma insorto su tessuto tiroideo ectopico, si deve ovviamente sempre procedere a un'exeresi totale indipendentemente dalla sua posizione e dalla presenza del tessuto tiroideo funzionante in sede ortotopica. Si provvederà quindi a evitare, come di consueto, l'insorgere del mixedema postoperatorio con terapia sostitutiva per tutta la vita con ormone tiroideo.

Il trattamento delle ectopie tiroidee con ^{131}I o con roentgenterapia si mostra di ben scarsa utilità. L'eventuale effetto dello iodio radioattivo non si limita al solo tessuto ectopico e, d'altra parte, bisogna pur sempre considerare la possibilità, sia pure dimostrata, che esso possa, a lungo andare, indurre una carcinogenesi in soggetti molto giovani.

Traumi

I traumi della t. sono per lo più di estrema gravità in quanto spesso associati a lesioni delle strutture viciniori (trachea, laringe, fascio nerveovascolare). I traumi isolati della t. sono evento meno frequente e possono consistere in contusioni di vario grado, o, più spesso, in ferite da punta e da taglio, incidentali, colpose, in relazione alla sempre maggiore diffusione delle cosiddette «arti marziali», o iatrogene, conseguenza di tracheostomie. La t. è un organo parenchimatoso fortemente irrorato, per cui un qualsiasi trauma che provochi una lesione, diretta o indiretta, con lacerazione di un vaso produce una grave emorragia. Sono descritti casi di gravi emorragie intracapsulari della t. anche in seguito a traumi da contraccolpo, con compressione delle strutture vascolari vicine e spostamento della trachea, tanto da simulare uno stato di ematoma cervicale da lesione dei grossi vasi del collo. In questi casi, se le condizioni generali lo permettono, un'arteriografia d'urgenza è sicuramente dirimente; altrimenti occorre procedere direttamente all'esplorazione chirurgica del collo. Molto gravi, anche se rarissime, possono essere le emorragie da lesioni tiroidee come conseguenza di tracheostomie per le gravi complicanze broncopolmonitiche *ab ingestis* con ostruzione delle vie respiratorie alte.

Cisti e fistole del dotto tireoglosso

Le cisti e le fistole mediane del collo derivano dal residuo del dotto tireoglosso come conseguenza della discesa dell'abbozzo tiroideo nella sua sede anatomica definitiva. Presentano una morbilità di circa lo 0,003%, sono presenti nei bambini e nei giovani e hanno prevalenza familiare. Le sedi più frequenti delle cisti sono: quella intralinguale (al forame cieco), quella sottolinguale, quella sopraioidea, quella paraioidea, quella infraioidea e quella soprasternale.

Istologicamente sono rivestite da epitelio di diversa natura, sia cilindrico che ciliato, o malpighiano. Il contenuto è di natura mucoide. Oltre al danno estetico vanno incontro spesso a fenomeni suppurativi ricorrenti con conseguente formazione di fistole mediane: il tramite fistoloso ha spesso un decorso irregolare e, in alcuni casi, può essere ramificato. Dall'orifizio cutaneo, solitamente mediano o in prossimità della linea mediana, viene secreto un liquido biancastro e filante. I segni clinici utili alla diagnosi delle cisti sono: solidarietà con i piani profondi all'atto della deglutizione e stretta connessione con l'osso ioide. La terapia consiste nell'asportazione di tutto il residuo del dotto tireoglosso comprendendo la cisti e/o il tramite fistoloso. In relazione al fatto che lungo il percorso embriologico l'abbozzo tiroideo contrae stretti rapporti con l'osso ioide, si comprende come, per eseguire un intervento radicale che non esponga il paziente a recidive, atto chirurgico fondamentale sia quello di asportare, unitamente al dotto tireoglosso, anche, almeno, il corpo dell'osso ioide comprendente il periostio. Occorre inoltre seguire con la dissezione, e asportare completamente, il dotto sino alla radice della lingua, fino in prossimità del forame cieco.

Idatidosi tiroidea

L'infestazione tiroidea da echinococco è estremamente rara, con morbilità variante dallo 0,005 allo 0,05‰ a seconda della topografia endemica della parassitosi. La giustificazione della rarità della localizzazione tiroidea di tale malattia è dovuta al complesso itinerario che deve percorrere l'embrione esacanto per raggiungere la ghiandola. Escluse, infatti, ormai le ipotesi di impianti diretti attraverso le ghiandole buccali, o attraverso una cripta tonsillare, o attraverso il dotto di Stenone, a causa della necessità di un ambiente alcalino per il processo di liberazione dell'embrione, si ritiene oggi unica via possibile di diffusione quella digestivo-porto-epato-cavo-cardio-polmonare cardioarteriosa. In pratica l'embrione esacanto, superato il filtro epatico e raggiunta la vena centrolobulare per via cavocardiaca, giunge al filtro polmonare. Qui l'incongruenza tra i diametri dei capillari polmonari (8 μm) e l'embrione esacanto (30 μm) sembrerebbe un ostacolo insormontabile per il passaggio di tale barriera da parte del parassita. Per questa ragione sono state formulate 3 ipotesi riguardo al meccanismo del superamento del filtro polmonare: che esistano variazioni nelle dimensioni dell'embrione esacanto; che l'embrione passi attraverso *shunts* arterovenosi del piccolo circolo; che il sistema dei capillari polmonari vari il proprio diametro in rapporto a differenti situazioni funzionali.

L'idatidosi tiroidea è unica, eccezionalmente multipla per la fuoriuscita di cisti figlie dalla cisti madre.

La diagnosi di tale affezione è difficile soprattutto in relazione alla rarità della malattia, che viene quasi sempre interpretata come una normale cisti tiroidea. Elementi che possono indirizzare verso una diagnosi corretta sono: provenienza da una zona endemica per l'echinococcosi; la presenza di una localizzazione echinococcica sincrona o precessiva in un altro organo; la presenza di calcificazioni alla radiografia del collo, segno peraltro non sicuramente specifico; l'evoluzione volumetrica lenta, ma progressiva, della formazione; l'eosinofilia; la positività delle reazioni di Casoni e Ghedini-Weinberg, non specifiche peraltro, queste ultime, in pazienti provenienti da zone endemiche.

L'esame scintigrafico rivela una formazione «fredda» o ipocaptante. L'ecografia evidenzia una formazione liquida. La citodiagnosi per aspirazione dà luogo alla fuoriuscita di liquido limpidissimo come acqua di roccia, elemento, questo, dirimente nella diagnosi. Questo esame, tuttavia, è da evitare per la possibilità di diffusione della parassitosi.

Da un punto di vista anatomochirurgico, questa formazione risalta nel contesto della ghiandola tiroidea, che

sviluppa forti aderenze con le strutture circostanti, quali il nervo laringeo inferiore, l'esofago, la trachea, la laringe e l'asse vascolare del collo. È quasi sempre presente, inoltre, aderenza ai muscoli sottoioidei.

La terapia è esclusivamente chirurgica.

Pericolosi, in quanto condizionanti una diffusione della parassitosi, e quindi non indicati, sono gli interventi di marsupializzazione o la resezione delle cisti con pericistectomia, parziale o totale, e bonifica del cavo mediante soluzione al 2% di formalina. La lobectomia tiroidea regolata con preparazione del ricorrente è l'intervento di scelta per la sicura radicalità nei confronti di eventuali localizzazioni multiple del parassita.

Quando non sia trattata, questa patologia può provocare gravi complicazioni, quali la rottura della cisti idatidea, sia intracapsulare che in trachea, con gravi fenomeni anafilattici e/o dispnoici a tipo polmonite *ab ingestis* e la suppurazione, con tutti i relativi fenomeni generali e locali da compressione.

In conclusione, si può affermare che, anche se il reperimento di una cisti idatidea nella t. è evento eccezionale, praticamente misconosciuto prima dell'intervento chirurgico, la prognosi, se il trattamento è corretto, si presenta assolutamente favorevole.

Bibliografia

Per la *bibl.*, v. col. 2352.

GIORGIO DI MATTEO ED ENRICO DE ANTONI

CHIRURGIA E TECNICHE CHIRURGICHE

SOMMARIO

Generalità

Gli interventi possono essere distinti, a seconda dell'entità dell'exeresi ghiandolare e della sua eventuale estensione a strutture extratiroidee per necessità oncologica, nel modo seguente.

1) Lobectomia totale + istmectomia.
2) Tiroidectomia subtotale.
3) Tiroidectomia totale (con linfectomia funzionale bilaterale, di principio nei cancri differenziati in pazienti adulti e anziani, in tutti i casi (di necessità) in presenza di metastasi linfonodali. L'allargamento dell'exeresi al mediastino anterosuperiore viene eseguito solo in presenza di metastasi in questa sede.
4) Tiroidectomia allargata (prevalentemente per cancri differenziati con invasione diretta di strutture e organi circostanti: trachea, esofago, muscoli lunghi del collo).
5) Reinterventi. Si tratta, per lo più, di totalizzazioni imposte da un reperto istologico di neoplasia non sospettato macroscopicamente, né all'esame istologico estemporaneo eseguito all'epoca dell'intervento di lobectomia.

Il comportamento anatomico della patologia benigna della t., che quasi mai esprime noduli unici e, d'altra parte, la scelta di principio di un'exeresi sempre rigorosamente extracapsulare, dettata da ormai noti motivi di carattere biologico e anatomochirurgico, inducono a considerare come eccessivamente empirici e non consigliabili interventi come l'enucleoresezione e la lobectomia parziale mono- o addirittura bilaterale. L'enucleoresezione può essere eseguita soltanto occasionalmente per piccole formazioni istmiche sicuramente benigne; la lobectomia subtotale solo come completamento di una lobectomia controlaterale + istmectomia per tireopatie plurinodulari benigne.

Tempi fondamentali dell'intervento di exeresi condotta per via extracapsulare sono:

1) preparazione e sezione del peduncolo vascolare superiore, con rispetto della branca motrice nel nervo laringeo superiore;
2) legatura sul tronco dell'arteria tiroidea inferiore, distalmente alla sua emergenza dal versante posteriore dell'arteria carotide comune;
3) ricerca e preparazione del nervo laringeo inferiore (ricorrente) fino al suo ingresso nella laringe.

Tecnica chirurgica

Per l'intervento il paziente è posto in posizione supina sul letto operatorio, sollevandone il tronco di circa 30° ed esponendone la regione anteriore del collo mediante supporto apposito, disposto sotto le spalle. La cervicotomia trasversa, arcuata verso l'alto alle sue estremità, è condotta a circa 1 dito trasverso dalla linea sternoclavicolare e comprende la cute e il platisma. Il lembo superiore della ferita viene ampiamente scollato, fino a esporre la cartilagine tiroidea, quindi viene ribaltato verso l'alto; quello inferiore, invece, viene preparato soltanto medialmente, fino al giugulo.

Inciso il rafe mediano, si divaricano i muscoli nastriformi lateralmente; in caso di gozzo molto voluminoso, una migliore esposizione può essere ottenuta sezionandoli trasversalmente e piuttosto in alto. Una buona manovra per l'esposizione del peduncolo vascolare superiore, quando esso sia piuttosto alto o in caso di reinterventi, è quella di sezionare il solo muscolo sternotiroideo in alto, in prossimità della sua inserzione sulla cartilagine tiroidea. I muscoli nastriformi vengono invece asportati in caso di sospetta o accertata invasione neoplastica.

Non conviene lussare all'esterno il lobo tiroideo finché

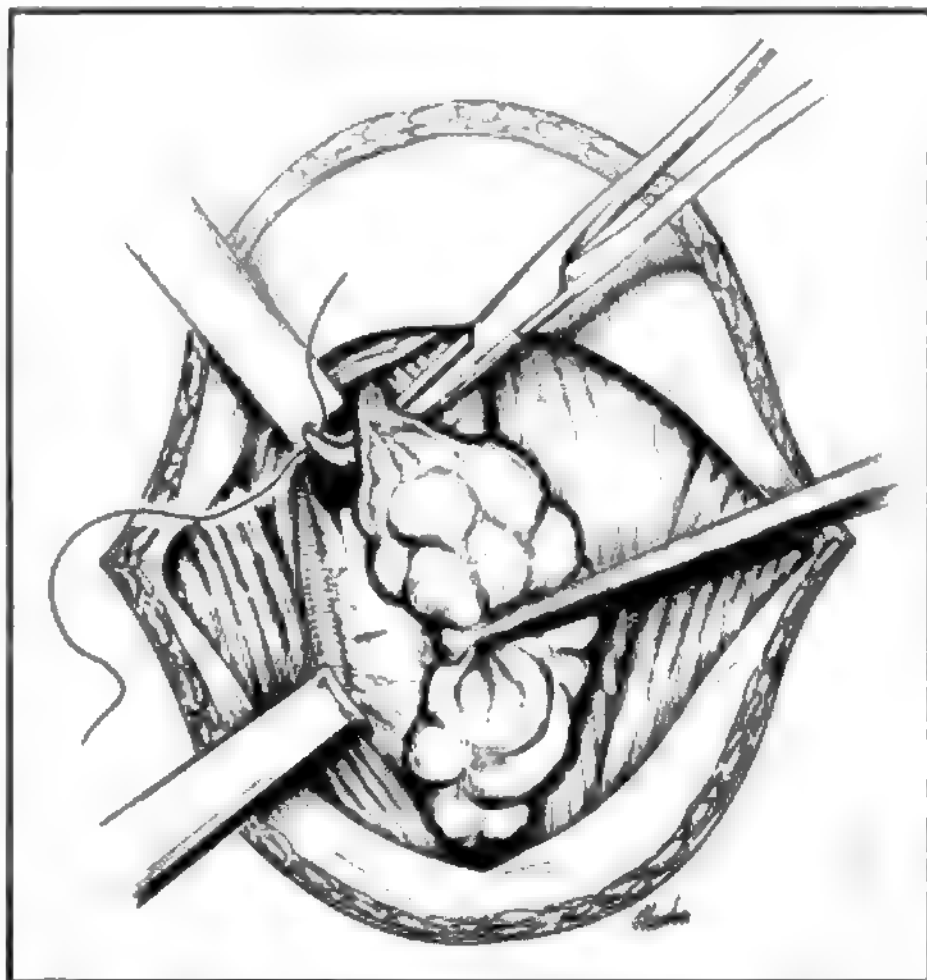



Fig. 48. Chirurgia della t. Schema intraoperatorio: legatura del peduncolo vascolare superiore.

Digitized by Google

non si sia preparato e sezionato il peduncolo vascolare superiore, soprattutto in caso di formazioni voluminose, poiché un grosso lobo tiroideo estrinsecato in una fase così precoce rende meno agevoli dette manovre.

La preparazione del peduncolo superiore si ottiene dissociando la lamina di addensamento connettivale iuxtacapsulare e aprendo medialmente lo spazio tra il peduncolo stesso ed il muscolo cricotiroideo (fig. 48).

Per evitare la lesione della branca motrice del nervo laringeo superiore, che a questo livello incrocia da dietro in avanti il peduncolo vascolare circa 1 cm più in alto del polo superiore della ghiandola, è generalmente sufficiente respingere delicatamente verso l'alto con un tampone montato il tessuto cellulare lasso periarterioso nel quale il nervo stesso decorre e sezionare l'arteria sul tronco a circa 1/2 cm dal polo superiore della ghiandola. Più raramente, in circa il 6% dei casi, la branca motrice del nervo passa tra i rami di divisione dell'arteria tiroidea superiore: per essere sicuri di risparmiarla, occorre riconoscere il nervo e sezionare isolatamente i rami di divisione periferici dell'arteria.

Sezionata dunque l'arteria tiroidea superiore tra legature, lo svincolamento verso il basso del polo tiroideo superiore deve essere cauto e non eccessivo, per non correre il rischio di ledere il nervo laringeo inferiore nel punto in cui esso penetra in laringe, ma anche per riconoscere e preservare un nervo laringeo inferiore che «non ricorre», ipotesi eccezionale e di riscontro quasi esclusivo dal lato destro.

In questo caso, il nervo laringeo inferiore, invece che provenire dal basso, decorrendo nell'angolo diedro formato bilateralmente da esofago e trachea, origina direttamente al collo dal nervo vago e si presenta come un cordone teso trasversalmente sul piano frontale, dal fascio nerveovascolare alla laringe.

Lussato all'esterno e respinto medialmente il lobo tiroideo, sezionata la vena tiroidea media, si procede al tempo fondamentale dell'intervento, quello dell'individuazione e preparazione del nervo laringeo inferiore e della sezione dell'arteria tiroidea inferiore o dei suoi rami.

È nella loggia posteriore dello spazio peritiroideo, alla quale si ha accesso previa dissociazione di apposizioni connettivali che collegano il fascio vascolonervoso alla capsula propria della ghiandola, che si individuano l'arteria tiroidea inferiore e il nervo ricorrente, che costituisce l'ipotenusa di un triangolo rettangolo i cui due cateti sono rappresentati dall'arteria carotide comune all'esterno e dall'arteria tiroidea inferiore in alto (triangolo di Simon).

L'individuazione del nervo è peraltro agevolata dalla palpazione digitale, che lo individua come un cordoncino consistente. Una volta identificato a valle dell'arteria tiroidea inferiore, nel cosiddetto spazio libero, dove emerge e si fa superficiale dal mediastino anterosuperiore, lo si segue prossimalmente, liberandolo dalle apposizioni connettivali che lo fissano al piano tracheale e dalle connessioni con le diramazioni periferiche dei vasi tiroidei inferiori (fig. 49).

La preparazione è più sicura mantenendosi a stretto contatto con il nervo, su un piano in cui esiste un preciso clivaggio. Una volta liberato il nervo fino al suo ingresso in laringe (in corrispondenza dell'articolazione cricotiroidea), si scolla la faccia profonda del lobo tiroideo dalla trachea e, discontinuato il parenchima in corrispondenza dell'istmo, lo si asporta.

Se è necessario associare una resezione del lobo controlaterale (tiroidectomia subtotale) si prepara anche qui

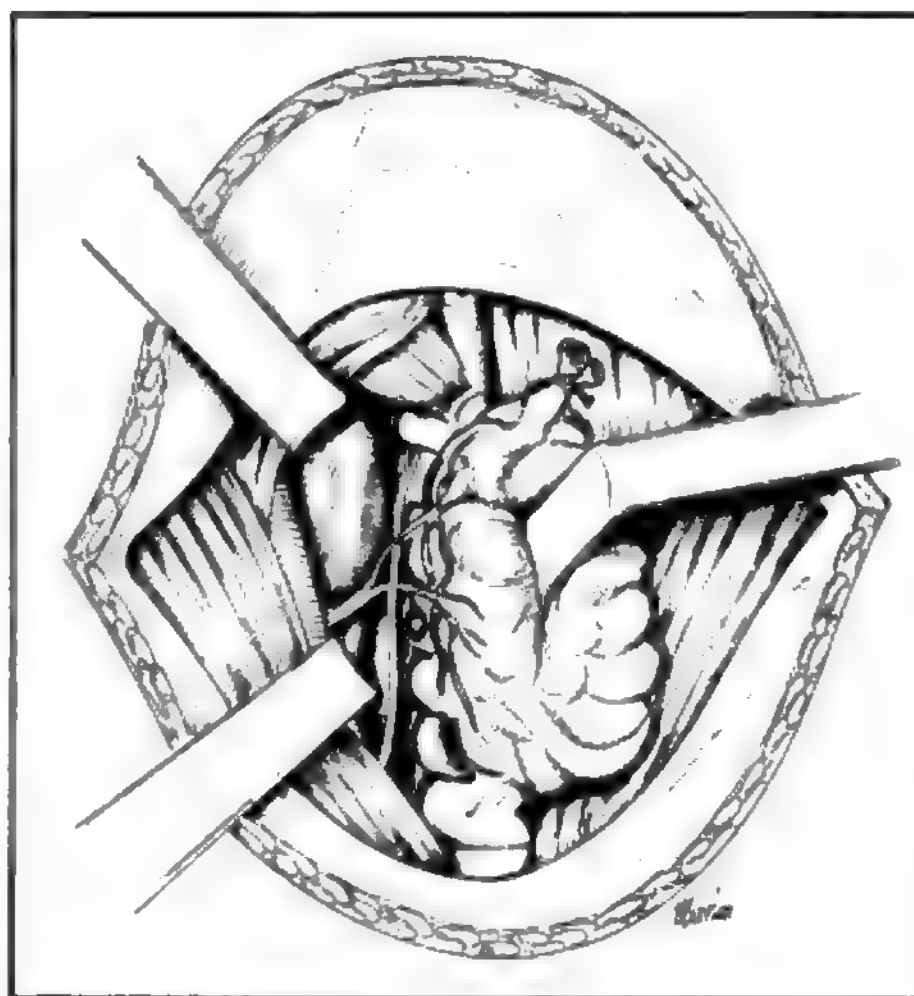



Fig. 49. Schema intraoperatorio: individuazione e preparazione del nervo laringeo inferiore nello spazio cosiddetto «libero», a valle dell'arteria tiroidea inferiore, laddove emerge dal mediastino anterosuperiore. È visibile una paratiroide III (inferiore).

il polo superiore come già descritto, ma si esegue poi la resezione del parenchima su pinze emostatiche, lasciando un residuo in corrispondenza dell'arteria tiroidea inferiore senza legare l'arteria e identificando semplicemente il nervo senza prepararlo.

Quando, invece, l'indicazione alla tiroidectomia subtotale è costituita da un gozzo parenchimatoso diffuso (malattia di Flajani-Basedow-Graves), è necessario tenersi più ampi nella resezione, e la preparazione dell'arteria tiroidea inferiore (che non va sezionata) e del nervo ricorrente corrispondono all'esigenza di un'ablazione parenchimale molto più ampia.

In caso di positività per neoplasia dell'esame istologico estemporaneo sul pezzo di lobectomia o di tiroidectomia subtotale, si procederà alla totalizzazione dell'exeresi ripetendo le stesse manovre dal lato opposto. In questo caso, per evitare l'insorgenza di un ipoparatiroidismo definitivo, ci asteniamo dal legare l'arteria tiroidea inferiore sul tronco almeno da un lato, riconoscendo e risparmiando da questa parte una o più paratiroidi.

Trattamento delle metastasi del collo

Per quanto riguarda il trattamento delle metastasi dimostrabili e supposte nei linfonodi cervicali da cancro della t., si è oggi orientati verso la linfadenectomia bilaterale simultanea cosiddetta «funzionale» (fig. 50). Essa consiste nello svuotamento regolato della massima parte delle stazioni linfatiche cervicali al momento della tiroidectomia totale, sezionando i due muscoli sternocleidomastoidei, ma ricostituendoli alla fine dell'intervento, conservando le due giugulari interne e la branca esterna del nervo accessorio spinale. Per lo più, noi non apriamo la loggia sottomascellare e non trattiamo la regione parotidea.

L'intervento viene eseguito ampliando l'incisione cervi-

Digitized by Google

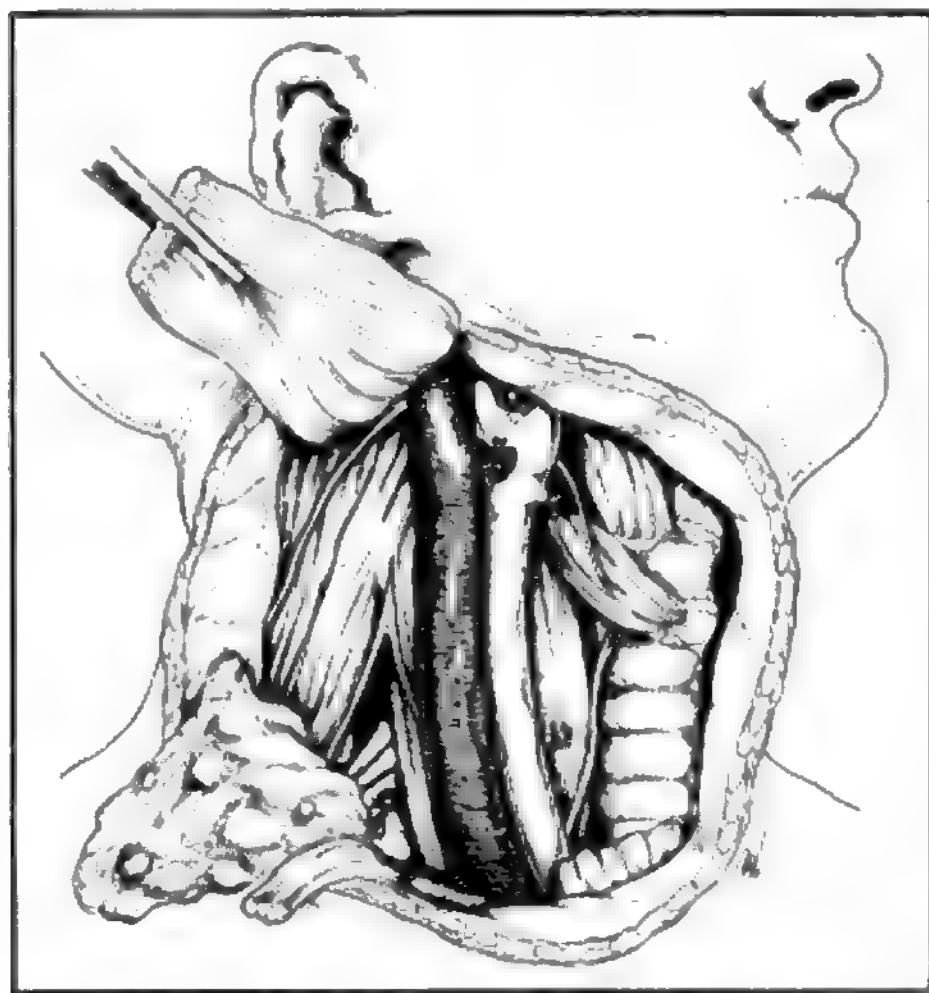



Fig. 50. Schema intraoperatorio: campo di linfectomia «funzionale» del collo.

cotomica mediante suoi prolungamenti, da entrambi i lati, verso l'alto, lungo i margini anteriori degli sternocleidomastoidei e, trasversalmente, sulle due regioni sopraclaveari. Si seziona lo sternocleidomastoideo in prossimità della sua inserzione distale e lo si solleva verso l'alto, preparandolo. Si apre in basso la guaina dei grossi vasi e si procede verso l'alto man mano isolando la lamina celluloadiposolinfatica. Si seziona l'inserzione ioidea del muscolo omoioideo e si continua la dissezione verso l'alto dall'interno. Si scopre e si oltrepassa la biforcazione carotidea, si legano all'origine l'arteria tiroidea superiore e la facciale, si riconoscono il ventre posteriore del muscolo digastrico e il nervo ipoglosso, di cui generalmente si seziona l'ansa discendente; quindi si passa a isolare la branca motrice del nervo accessorio spinale, divergente dal versante profondo della vena giugulare interna.

Riconosciuto e seguito questo nervo, che è necessario conservare per il trofismo del muscolo trapezio, lo si isola asportando tutto il cellulare che lo circonda. Con questa manovra si sacrificano alcuni rami del plesso cervicale, spesso si lega di nuovo l'arteria tiroidea inferiore all'esterno della carotide, si allarga l'exeresi sulla fossa sopraclavicolare escindendo in blocco l'arteria cervicale trasversa con la sua catena linfonodale. Infine si asporta il preparato così ottenuto sezionando in basso le sue connessioni con il cellulare mediastinico e la parte distale ed esterna dell'omoioideo. Profondamente, la dissezione arriva sul piano del muscolo scaleno anteriore, sulla cui guaina corre il nervo frenico, dello splenio e dell'elevatore della scapola.

Questa linfectomia cervicale si completa con lo svuotamento del mediastino anterosuperiore nei casi di metastasi palesi in questa sede. Nell'istotipo midollare, invece, la linfectomia del mediastino anterosuperiore è eseguita di principio. L'intervento consiste nell'asportazione del cosiddetto omento tireotimico, che contiene elementi linfonodali in intima connessione con le catene ricorrenziali. Per la sua esecuzione si seguono i due nervi ricorrenti verso il basso nel mediastino ponendo cura, nella dissezione, nello spostare medialmente il cellulare lasso che li circonda e che contiene, appunto, i linfonodi della catena ricorrenziale. Si penetra quindi in un piano di clivaggio esistente tra trachea e fascia pretracheale e si mette in tensione verso l'alto il preparato, che viene asportato discontinuando il foglietto posteriore dell'aponeurosi cervicale media, in basso, dall'arco dell'aorta. Occorre fare attenzione, in questa fase, a legare alcune vene tributarie del tronco anonimo sinistro, le arterie timiche e la tiroidea ima. Dal collo si asporta così il pezzo che comprende, con le stazioni linfonodali mediastiniche anterosuperiori, le più distali sedi di localizzazione di ghiandole paratiroidi. L'intervento è pertanto gravato da un'alta incidenza di ipoparatiroidismo definitivo (circa il 15%).

Un ultimo cenno merita l'evenienza di un allargamento dell'exeresi alla trachea cervicale in caso di cancri differenziati della t. particolarmente aggressivi (per lo più papilliferi) che l'abbiano infiltrata. È da sottolineare l'inopportunità di questo intervento in caso di neoplasie di istotipo indifferenziato.

Preparata la trachea toracica per via cervicale, con metodica analoga alla dissezione del mediastino anterosuperiore, è possibile ottenerne una mobilizzazione sufficiente a eseguire un'anastomosi diretta dopo resezione circonferenziale di un tratto comprendente fino a 5-6 anelli cartilaginei. Altro tempo fondamentale dell'intervento è quello della liberazione della parete posteriore dell'organo, cosiddetta *pars membranacea*, dalla tunica muscolare dell'esofago. L'anastomosi viene quindi eseguita a punti staccati in materiale monofilamentoso a lento riassorbimento.

Conclusioni

Abbandonati ormai gli interventi subtotali (enucleazioni o enucleoresezioni) perché empirici e imprecisi sul piano tecnico, incompleti sul piano biologico e funzionale, il chirurgo conduce l'intervento esclusivamente per via extracapsulare, secondo precise nozioni di una tecnica ormai standardizzata che prevede la sistematica identificazione e preparazione dei peduncoli vascolari, dei nervi laringei e il riconoscimento e la salvaguardia di una o più paratiroidi.

Altro elemento routinario deve essere considerato l'esame istologico estemporaneo, che indicherà se considerare concluso l'intervento con la lobectomia (operazione di minima nella gran parte dei casi) o se procedere alla tiroidectomia totale.

L'asportazione delle metastasi al collo, sia essa eseguita con indicazione di principio o di necessità, prevede il rispetto dell'integrità delle principali strutture vascolo-nervose secondo la tecnica funzionale.

Bibliografia

Campana F. P., De Antoni E. *et al.*, *Policlinico (Chir.)*, 1978, **85**, 305.
De Antoni E., Catania A. *et al.*, *G. Chir.*, 1982, **3**, 467.
De Antoni E., Catania A. *et al.*, *Atti 6° Congr. Naz. Soc. Ital. E. C.*, 1986, Acta Medica, Roma, p. 77.
Di Matteo G., *Tiroidectomia totale per cancro tiroideo*, in *Trattato di tecnica chirurgica*, I, 1983, UTET, Torino, p. 566.
Di Matteo G., Campana F. P. *et al.*, *Ann. Ital. Chir.*, 1977, **48**, 387.
Di Matteo G., Lucci S., Marchegiani C., *Ital. J. Surg. Sci.*, 1984, **14**, 3.
Di Matteo G., De Antoni E., *Chirurgia endocrina*, 1981, Piccin, Padova, p. 242.
Marchegiani C., Lucci S. *et al.*, *Int. Surg.*, 1985, **70**, 121.

GIORGIO DI MATTEO ED ENRICO DE ANTONI

Digitized by Google

TIROIDE CARTILAGINE: v. LARINGE (VIII, 1000).

TIROIDITI

F. *thyroidites.* - I. *thyroiditis.* - T. *Thyreoidites.* - S. *tiroiditis.*

SOMMARIO

Definizione e classificazione

Le tiroiditi comprendono un gruppo eterogeneo di affezioni che hanno in comune il carattere infiammatorio, ma differiscono per etiopatogenesi, sintomatologia e terapia. In base al decorso clinico, le t. vengono distinte in acute, subacute e croniche. Ulteriori classificazioni sono basate su criteri etiopatogenetici e sul quadro anatomoclinico (tab. I).

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE TIROIDITI

1. Acute e subacute
- A. Tiroidite acuta suppurativa
- B. Tiroidite subacuta (tiroidite di De Quervain)
- C. Tiroidite silente (*painless thyroiditis*)

2. Croniche
- A. Tiroidite linfocitaria (tiroidite di Hashimoto) e sue varianti
- B. Tiroidite fibrosa invasiva (tiroidite di Riedel)
- C. Tiroidite cronica suppurativa
- D. Tiroidite cronica non suppurativa (tubercolare, sifilide, etc.)

Tiroidite acuta suppurativa

Si tratta di un processo infiammatorio della tiroide molto raro, causato da un'infezione e caratterizzato da decorso clinico acuto.

Etiopatogenesi e anatomia patologica

Gli agenti etiologici sono rappresentati da batteri piogeni che raggiungono la ghiandola per diffusione da strutture del collo infette, per trauma diretto o per disseminazione ematogena da focolai settici lontani. La lesione interessa generalmente un lobo e solo raramente si estende a tutta la ghiandola. All'esame microscopico si osservano alterazioni congestizie ed essudative con infiltrazione leucocitaria neutrofila che possono evolvere verso la suppurazione.

Sintomatologia

Nei casi tipici l'esordio è brusco, con febbre elevata (39-40 °C), brividi, malessere, disfonia e intenso dolore in sede tiroidea irradiato all'orecchio e alla mandibola e accentuato con i movimenti del collo. Obiettivamente, oltre al quadro infiammatorio acuto locale, si rileva una tumefazione tiroidea asimmetrica molto dolorabile. In caso di suppurazione alla palpazione si può avvertire una fluttuazione intraghiandolare.

Diagnosi

Si basa sul quadro clinico e sul rilievo di una leucocitosi neutrofila. Gli ormoni tiroidei circolanti e la captazione tiroidea del radioiodio sono di regola normali. La scintigrafia può mettere in rilievo un'area di ipocaptazione nella zona colpita. L'agente etiologico può essere identificato mediante l'esame microscopico e colturale del materiale prelevato mediante agoaspirazione.

Terapia

Il trattamento della t. suppurativa acuta si fonda sulla somministrazione di antibiotici e analgesici. La scelta dell'antibiotico dovrebbe essere basata sull'identificazione dell'agente batterico in causa. In caso di ascessualizzazione è indicato il trattamento chirurgico. Di regola la t. batterica guarisce senza reliquati; eccezionalmente il processo suppurativo può essere tanto esteso da causare ipotiroidismo permanente.

Tiroidite subacuta (tiroidite di De Quervain)

La t. subacuta o t. di De Quervain (da taluni occasionalmente indicata con il termine di *t. di Crile*) è un processo infiammatorio della tiroide di probabile origine virale, caratterizzato clinicamente da un decorso acuto o subacuto a risoluzione spontanea e, istologicamente, da lesioni granulomatose a cellule giganti. È una condizione morbosa non rara che predilige il sesso femminile (femmine/maschi = 4-6/1) e colpisce più frequentemente i giovani e gli adulti di media età.

Etiologia

Si ritiene che questa affezione sia di origine virale, anche se non è mai stato identificato un virus specifico. Infatti la t. subacuta è stata osservata in associazione con parotite, morbillo, influenza, raffreddore comune e infezioni da adenovirus o virus coxsackie. Inoltre, in alcuni casi è stato documentato un aumento transitorio nel siero degli anticorpi diretti contro questi virus. Il riscontro di autoanticorpi antitiroide circolanti è relativamente frequente, ma il fenomeno è transitorio e tende a regredire dopo la fase iniziale. Nella t. subacuta è stata dimostrata la presenza di un'immunità cellulare contro antigeni tiroidei, ma anche questa scompare con la remissione della malattia suggerendo che i fenomeni autoimmunitari sono solo secondari alla liberazione in circolo di antigeni tiroidei.

Recenti studi hanno dimostrato un'associazione specifica tra la t. subacuta e l'aplotipo di istocompatibilità HLA-BW35 o CW4, suggerendo che la suscettibilità per questa forma morbosa sia geneticamente determinata.

Anatomia patologica

All'esame istologico si osserva la necrosi delle cellule follicolari e la comparsa di un infiltrato costituito da linfociti, macrofagi e cellule giganti da corpo estraneo. Con il progredire della malattia si formano i caratteristici granulomi che circondano aree di colloide in degenerazione. Nella fase di guarigione si ha la rigenerazione dell'epitelio follicolare accompagnata da scarsa fibrosi residua.

Sintomatologia

La malattia ha in genere un esordio brusco con dolore intenso nella regione tiroidea irradiato all'orecchio e alla mandibola ed esacerbato dai movimenti del collo e dalla deglutizione. È presente febbre non molto elevata (37,5-38 °C), malessere generale, tremori, sudorazione e tachicardia: questi ultimi in parte legati a una condizione iniziale di lieve ipertiroidismo. Alla palpazione del collo si riscontra una viva dolorabilità della ghiandola, che è solo

Digitized by Google

modicamente aumentata di dimensioni, talora con aspetto nodulare. Nei casi più gravi la cute nella regione tiroidea è calda ed eritematosa. La durata della malattia varia da poche settimane a diversi mesi; la guarigione è spontanea, ma nel 25% dei casi si osservano recidive.

Diagnosi
Oltre che sul tipico quadro clinico, la diagnosi si basa sul rilievo di un notevole aumento della velocità di eritrosedimentazione associato a modesta leucocitosi. Di grande importanza diagnostica è il basso valore della captazione tiroidea del radioiodio accompagnato da un modico aumento dei livelli degli ormoni tiroidei circolanti conseguente alla liberazione di iodioproteine dalla tiroide lesa dal processo infiammatorio. A dimostrazione di questo fenomeno, la tireoglobulina circolante è molto aumentata nel periodo di acuzie della malattia. Nella fase di risoluzione della t. la captazione ghiandolare del radioiodio torna gradualmente nella norma. Gli ormoni tiroidei circolanti possono presentare una riduzione transitoria fino a valori subnormali, ma ritornano nella norma con la guarigione. Nel 50% dei casi si rilevano nel siero autoanticorpi antitiroide a basso titolo che poi scompaiono nel giro di qualche mese.

Terapia
Il trattamento della t. subacuta è sintomatico e ha lo scopo di eliminare i disturbi locali e generali in attesa che la malattia guarisca spontaneamente. Si possono impiegare i cortisonici o farmaci antiflogistici quali l'ac. acetilsalicilico o l'indometacina. La risposta al trattamento cortisonico è spettacolare: il dolore e la febbre possono attenuarsi fin dalle prime 24 h e scompaiono entro 3-4 giorni. La durata del trattamento varia da poche settimane a diversi mesi, ma in genere non supera le 6 settimane. Un indice utile di guarigione è la normalizzazione della captazione tiroidea del radioiodio.

Tiroidite silente (*painless thyroiditis*)
Questa condizione è caratterizzata da ipertiroidismo transitorio, captazione tiroidea del radioiodio bassa o assente, mancanza di dolore nella regione tiroidea e VES modicamente elevata. Considerata un tempo una variante della t. di De Quervain, viene oggi considerata un quadro a se stante. La precisa incidenza della t. silente non è nota, ma è stato calcolato che negli U.S.A. questa forma morbosa sarebbe responsabile del 3-20% di tutti i casi di ipertiroidismo. La t. silente colpisce prevalentemente il sesso femminile (femmine/maschi = 3-4/1) e non ha particolari predilezioni di età.

Etiopatogenesi
La causa di questa t. è ignota. Per manifestazioni cliniche e decorso ricorda la t. subacuta, ma la presenza di infiltrati linfocitari suggerisce una possibile patogenesi autoimmune.

Anatomia patologica
Nei pochi casi studiati è stata spesso riscontrata un'infiltrazione linfocitaria. Generalmente è presente una distruzione dell'architettura follicolare, ma non si osservano cellule giganti come nella forma subacuta.

Quadro clinico
In genere la sintomatologia è quella caratteristica dell'ipertiroidismo. La tiroide può essere palpatoriamente normale o presentarsi aumentata di volume e consistenza. Tipicamente manca il dolore in sede tiroidea. I sintomi della tireotossicosi scompaiono spontaneamente dopo 1-5 mesi e possono essere seguiti da una fase più o meno transitoria di ipotiroidismo.

Diagnosi
Nella fase iniziale della malattia, gli ormoni tiroidei e la tireoglobulina circolanti sono elevati, mentre la captazione tiroidea del radioiodio è bassa o assente e non risponde alla somministrazione di TSH esogeno. Gli anticorpi antitireoglobulina e antimicrosomi sono di solito negativi, ma in rari casi sono presenti anche a titolo elevato. La velocità di eritrosedimentazione è solo modestamente aumentata. La biopsia tiroidea può essere di utilità diagnostica e mostra infiltrazione linfocitaria e necrosi follicolare.

Terapia
Nella terapia si devono evitare trattamenti definitivi quali la tiroidectomia o il radioiodio, dato che la malattia può guarire spontaneamente. Inefficaci sono gli antitiroidei poiché l'ipertiroidismo è secondario a liberazione di ormoni tiroidei da parte di una ghiandola danneggiata. I betabloccanti rappresentano i farmaci di scelta per eliminare gli effetti periferici degli ormoni tiroidei durante la fase tireotossica.

Tiroidite cronica linfocitaria (tiroidite di Hashimoto)
La t. cronica linfocitaria, detta anche t. di Hashimoto, è un'affezione cronica della tiroide di origine autoimmunitaria, caratterizzata istologicamente da una infiltrazione linfocitaria diffusa del parenchima ghiandolare e clinicamente da gozzo con o senza ipotiroidismo. Accanto alla forma classica si distinguono una serie di varianti (fibrosa, giovanile, atrofica e focale) che potrebbero rappresentare stadi diversi di un unico processo o disordini distinti.

L'incidenza della t. linfocitaria in casistiche autoptiche varia tra l'1 e il 6%, includendo anche la variante focale. La t. di Hashimoto colpisce con spiccata predilezione il sesso femminile (femmine/maschi = 9-25/1) e si manifesta in genere nell'età media, anche se non è rara in età pediatrica. Si ritiene che in zone di normale apporto iodico la t. di Hashimoto sia responsabile della maggior parte dei casi di gozzo non tossico nell'infanzia.

Anatomia patologica
Nella forma tipica, la tiroide presenta macroscopicamente un aumento di volume che interessa ambedue i lobi, ma che talora assume carattere nodulare. All'esame microscopico si riscontra la caratteristica infiltrazione linfocitaria diffusa associata a follicoli linfatici secondari con centri germinativi (fig. 1). I follicoli tiroidei sono piccoli, la colloide è scarsa e può contenere dei macrofagi. Nell'epitelio sono spesso rilevabili cellule ossifile. Frequente è un certo grado di fibrosi e atrofia epiteliale.

La variante *giovanile* non differisce molto da questo quadro, ma mancano le cellule ossifile e sono rari i follicoli linfatici. Le varianti *fibrosa* e *atrofica* sono caratterizzate dalla prevalenza di alterazioni fibrotiche o atrofiche rispetto all'infiltrazione linfocitaria. L'aspetto anatomopatologico di queste due varianti è simile a quello del mixedema idiopatico, che è stato interpretato come l'esito finale di una t. atrofica. La variante *focale* consiste nella presenza di infiltrati linfocitari focali dispersi nel parenchima tiroideo.

Etiopatogenesi
La t. di Hashimoto rappresenta un classico esempio di malattia autoimmune organospecifica poiché soddisfa pienamente i criteri proposti da Milgrom e Witebsky per questo gruppo di malattie.

by Google

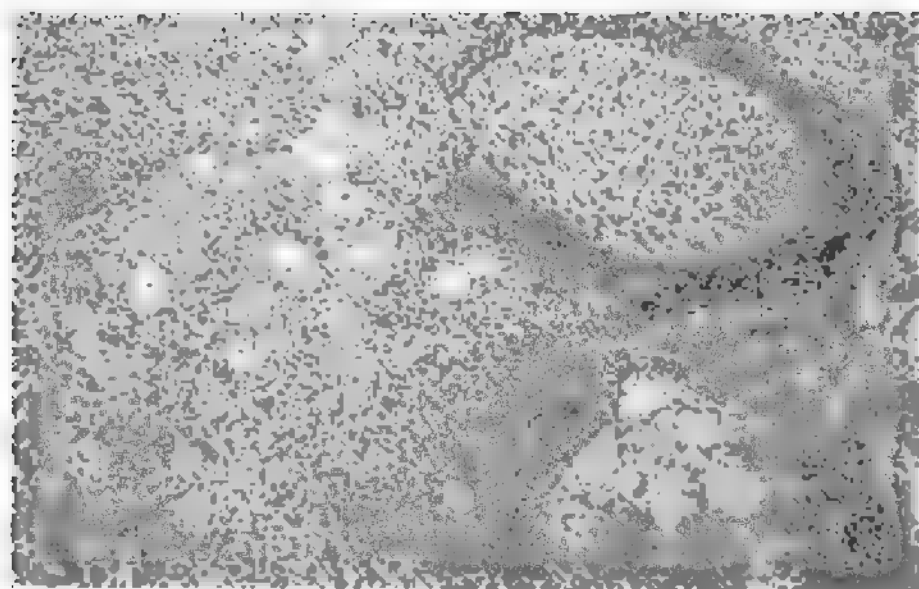



Fig. 1. Quadro istologico della t. di Hashimoto. Il parenchima ghiandolare è completamente sovvertito da una massiva infiltrazione linfocitaria che si organizza anche a formare follicoli linfatici secondari (in alto a destra). Sono visibili alcuni piccoli follicoli tiroidei che contengono scarsa colloide.

1) *Infiltrazione linfocitaria della ghiandola.* – Come già detto nel paragrafo precedente, la t. di Hashimoto è caratterizzata da una diffusa infiltrazione linfoplasmacellulare, spesso organizzata in follicoli linfatici secondari.

2) *Autoanticorpi circolanti e rispettivi antigeni.* – Nel siero dei pazienti con t. linfocitaria sono comunemente presenti a titolo elevato autoanticorpi diretti contro varie componenti della ghiandola. Questi antigeni includono la tireoglobulina, gli ormoni tiroidei, il secondo antigene della colloide e l'antigene microsomale espresso nel citoplasma e sulla superficie cellulare che, secondo studi recenti, può essere identificato con la perossidasi tiroidea. Nel siero dei pazienti con t. di Hashimoto sono talora presenti anche altri autoanticorpi capaci di influenzare la funzione tiroidea. Nelle fasi transitorie di ipertiroidismo (dette *Hashitossicosi*) sono stati repertati in circolo degli anticorpi tireostimolanti simili a quelli tipici del morbo di Basedow. In alcune forme associate a spiccata iperplasia ghiandolare sono stati descritti anticorpi stimolanti la crescita tiroidea (*Thyroid Growth Promoting Immunoglobulins, TGI*). Nella variante atrofica sarebbero invece presenti anticorpi capaci di bloccare l'effetto del TSH sulla produzione ormonale e sulla crescita delle cellule tiroidee. Gli antigeni contro cui sono diretti gli anticorpi bloccanti e stimolanti non sono ancora completamente noti, ma si sospetta che siano costituiti dal recettore del TSH o sue componenti.

3) *Immunità cellulomediata.* – Fenomeni autoimmuni sono stati dimostrati con varie tecniche quali l'inibizione della migrazione leucocitaria, la trasformazione blastica dei linfociti e prove di citotossicità.

4) *Modelli animali di tiroidite linfocitaria.* – Varie specie animali sviluppano una t. autoimmune dopo iniezione di materiale antigenico tiroideo omologo o autologo. Nei polli obesi e in altre specie animali è stata inoltre descritta una t. autoimmune spontanea. Contrariamente a quanto avviene nelle t. sperimentali che vanno rapidamente incontro a regressione in assenza di appropriata stimolazione antigenica, le forme spontanee hanno un decorso cronico e costituiscono probabilmente un modello più vicino alla patologia umana.

5) *Associazione con altre tireopatie autoimmuni e con altre malattie a patogenesi autoimmunitaria.* – La comune base patogenetica delle tireopatie autoimmuni è dimostrata dalla non rara osservazione di quadri clinici tipici della t. di Hashimoto, del mixedema idiopatico e del morbo di Basedow variamente associati nello stesso paziente o nei suoi familiari. Ben documentata è anche l'associazione della t. di Hashimoto, del morbo di Basedow e del mixedema idiopatico con altre affezioni a patogenesi autoimmunitaria organospecifica, quali: l'anemia perniciosa, il morbo di Addison, l'ipoparatiroidismo idiopatico, il diabete di tipo I, la miastenia grave, l'epatite biliare primitiva, la porpora trombocitopenica idiopatica, le anemie emolitiche autoimmuni e la vitiligine (v. anche: POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI [XII, 152]). Autoanticorpi circolanti diretti contro le cellule parietali gastriche, il fattore intrinseco, o il corticosurrene sono frequentemente presenti nel siero dei pazienti con t. linfocitaria, pur in assenza delle corrispettive manifestazioni cliniche.

6) *Meccanismi patogenetici della tiroidite di Hashimoto.* – L'esatta sequenza degli eventi che provocano il danno ghiandolare in questa t. è ancora controversa. Il ruolo degli anticorpi come fattori lesivi delle cellule tiroidee è tuttora dibattuto. L'effetto citotossico complemento-dipendente degli anticorpi antimicrosomi è stato documentato solo *in vitro*, mentre è ancora dubbio il suo valore *in vivo*. Gli anticorpi circolanti antitireoglobulina hanno un ruolo cruciale nei modelli animali, come è dimostrato dal trasferimento passivo della t. sperimentale con l'iniezione del siero di animali immunizzati. L'effetto lesivo degli anticorpi antitireoglobulina potrebbe essere dovuto alla formazione di immunocomplessi (tireoglobulina-anticorpi antitireoglobulina) a livello tiroideo, come indica la correlazione osservata nell'animale tra lesioni tiroiditiche e depositi di immunocomplessi. La presenza di immunocomplessi a livello della membrana basale delle cellule follicolari nella t. di Hashimoto è stata dimostrata anche in patologia umana. L'attivazione di particolari cellule mononucleate (*killer cells*) a opera di questi complessi o degli anticorpi circolanti potrebbe rappresentare un ulteriore meccanismo di danno anticorpodipendente. L'azione lesiva di meccanismi immunitari cellulari mediati da linfociti T è stata ripetutamente prospettata, ma i dati finora ottenuti non sono conclusivi. Gli anticorpi tireostimolanti sono probabilmente responsabili delle fasi di ipertiroidismo transitorio osservate talora nella t. di Hashimoto. Il ruolo degli anticorpi bloccanti l'effetto biologico del TSH deve essere ancora chiarito, ma verosimilmente essi hanno importanza nella patogenesi dell'ipotiroidismo e nell'impedire la rigenerazione ghiandolare nella variante atrofica.

7) *Perdita della tolleranza immunitaria nella tiroidite di Hashimoto.* – L'evento iniziale che porta allo sviluppo dell'autoimmunità tiroidea è ancora sconosciuto. Originariamente si pensava che qualsiasi danno ghiandolare capace di provocare la liberazione in circolo della tireoglobulina (considerato antigene «segregato» dal sistema immunocompetente) potesse causare una risposta autoimmune. Questa ipotesi è stata abbandonata quando è divenuto chiaro che la tireoglobulina è un normale costituente del siero umano. L'ipotesi di Burnet, che i fenomeni autoimmunitari siano dovuti alla presenza di cloni linfocitari autoreattivi (cloni proibiti) non inattivati nel corso dell'ontogenesi o comparsi per improvvisa mutazione somatica, non è mai stata suffragata da prove sperimentali. L'osservazione che nei soggetti normali sono costantemente presenti linfociti capaci di legare specificamente la tireoglobulina suggerisce che in tutti gli individui sia presente una potenziale reattività autoimmune. In condizioni normali la tolleranza verso gli autoantigeni tiroidei sarebbe causata dalla presenza di linfociti T soppressori che impediscono la proliferazione dei cloni auto-

Digitized by Google

reattivi. In accordo con questa ipotesi, nella t. di Hashimoto è stato descritto un difetto numerico e/o funzionale dei linfociti T soppressori. Tuttavia, dato che il difetto dei T soppressori è globale e non selettivo per antigeni tiroidei, l'importanza patogenetica di questo fenomeno richiede ulteriori prove.

Da tempo è stato ipotizzato che l'autoimmunità tiroidea possa essere causata da un'anomala presentazione di autoantigeni al sistema immunocompetente. Recentemente è stata dimostrata la presenza sui tireociti di ghiandole affette da t. di Hashimoto di antigeni di istocompatibilità di classe II (DR), che non sono espressi su cellule follicolari di tiroidi normali. L'espressione dell'HLA-DR sulle cellule tiroidee potrebbe favorire il riconoscimento degli autoantigeni da parte dei linfociti T e iniziare o perpetuare la reazione autoimmune.

8) *Aspetti genetici e familiari*. – Qualunque sia la natura della anomalia che porta allo sviluppo dell'autoimmunità tiroidea, numerosi dati indicano che essa è geneticamente determinata. Il riscontro di t. di Hashimoto e altre tireopatie autoimmuni nella stessa famiglia è osservazione comune. Nel 50% dei parenti di primo grado di pazienti portatori di tireopatie autoimmuni sono riscontrabili autoanticorpi antitiroide. Gli antigeni di istocompatibilità (HLA) sono considerati marcatori genetici di predisposizione immunitaria a varie malattie autoimmuni. Nella t. di Hashimoto è stata trovata un'associazione significativa con gli aplotipi HLA-DR3 o AW-30. Più recentemente è stato segnalato un aumento della frequenza di HLA-B8 e DR-3 nei pazienti con la variante atrofica della t. di Hashimoto e un'associazione della variante ipertrofica con l'HLA-D5.

Quadro clinico

La sintomatologia della t. di Hashimoto è il più delle volte limitata alla presenza di gozzo di modiche dimensioni non associato a rilevanti disturbi generali o locali. Talora il paziente può lamentare una lieve dolenzia in sede tiroidea o un vago senso di compressione. Sintomi di lieve ipotiroidismo, quali astenia, ipersensibilità al freddo, cute secca e metrorragie, sono rilevabili in circa 1/5 dei pazienti. Al momento della prima osservazione la sintomatologia della variante atrofica si identifica con quella del mixedema idiopatico ed è caratterizzata da ipotiroidismo franco. Talora può comparire un transitorio ipertiroidismo associato a elevata captazione ghiandolare del radioiodio (*Hashitossicosi*).

Alla palpazione la tiroide appare ingrandita, ha superficie nodulare e consistenza aumentata (tipo copertone di pneumatico). Può essere presente linfoadenopatia satellite.

Si è a lungo ritenuto che con il progredire del processo tiroiditico la malattia evolvesse lentamente verso l'atrofia tiroidea. Recenti osservazioni indicano, invece, che questa evoluzione non è né obbligatoria né frequente. Nelle forme infantili si ha una remissione spontanea in circa la metà dei casi.

Diagnosi

È basata sul rilievo del tipico gozzo associato a elevati titoli di autoanticorpi antitiroide circolanti. Gli anticorpi antitireoglobulina sono dimostrabili con la tecnica dell'emoagglutinazione passiva nel 60% circa dei pazienti. Con la stessa tecnica gli anticorpi antimicrosomi sono rilevabili in oltre il 95% dei casi. La presenza di anticorpi antitiroide, pur essendo fortemente indicativa per la diagnosi di t. di Hashimoto, non è però specifica di questa malattia. Gli anticorpi antitireoglobulina e antimicrosomi sono infatti presenti nella maggior parte dei pazienti basedowiani, in una minoranza di quelli con altre tireopatie e in alcuni soggetti apparentemente sani di sesso femminile e di età superiore ai 60 anni. Inoltre, una minoranza dei pazienti con t. di Hashimoto, soprattutto nelle forme infantili, presenta livelli bassi o indosabili di anticorpi antitiroide. I risultati delle prove di funzione tiroidea sono molto variabili e non specifici: la captazione ghiandolare del radioiodio può essere bassa, normale o elevata. Talora è positiva la prova del perclorato, indice di un difetto di organicazione dello iodio. I livelli sierici degli ormoni tiroidei sono normali o bassi, raramente elevati nei casi di Hashitossicosi.

La diagnosi può essere correttamente posta in base al complesso dei dati clinici e di laboratorio. In rari casi si deve ricorrere all'esame istologico mediante agobiopsia. Va tuttavia ricordato che l'agobiopsia tiroidea non è priva di rischi e che recentemente questa tecnica è stata largamente sostituita dall'esame citologico del materiale prelevato mediante puntura con ago sottile.

Terapia

La terapia della t. di Hashimoto è basata sulla somministrazione di L-tiroxina al fine di ridurre il volume del gozzo e prevenire o correggere l'eventuale ipotiroidismo. In linea di principio, il trattamento dovrebbe essere eseguito in maniera continuativa a tempo indefinito e possibilmente a dosi piene in modo da sopprimere la secrezione endogena di tireotropina. Nelle forme infantili può essere presa in considerazione una sospensione del trattamento dopo 2-3 anni, data la tendenza alla remissione spontanea osservata in alcuni casi.

Tiroidite fibrosa invasiva (tiroidite di Riedel)

La t. di Riedel o t. lignea è un processo fibroso che interessa la t. invadendo spesso la capsula e i tessuti adiacenti. È molto rara e colpisce soggetti di età avanzata con lieve prevalenza del sesso femminile. La sua frequenza oscilla tra lo 0,03 e lo 0,93% in casistiche chirurgiche che tendono a sovrastimare la reale incidenza della malattia dato che frequentemente questa affezione richiede un trattamento chirurgico.

L'etiologia è ignota; l'associazione con processi fibroinvasisi in altre regioni, come la fibrosi retroperitoneale e la mediastinite fibrosa suggerisce un'origine comune. Il quadro anatomopatologico è caratterizzato da un aumento di volume della tiroide di consistenza duro-lignea e di aspetto fibroso. Sul piano microscopico la fibrosi è molto prominente e può sconfinare dalla ghiandola invadendo i muscoli e i vasi del collo e avvolgendo la trachea fino a ridurne il lume. Clinicamente è presente un gozzo associato a disturbi da compressione locale: disfagia, tosse, dispnea e disfonia. Il decorso è tuttavia benigno: solo raramente può comparire ipofunzione ghiandolare. Le prove di funzione tiroidea sono normali, ma la captazione tiroidea del radioiodio è ridotta nella zona colpita. Gli anticorpi antitiroide sono in genere negativi o positivi a basso titolo.

Il trattamento chirurgico è spesso richiesto per escludere il sospetto diagnostico di un processo neoplastico e per eliminare la compressione su esofago e trachea. I corticosteroidi sono stati talora impiegati, ma con risultati non sempre favorevoli.

Altre forme di tiroidite cronica

La tiroide può essere sede di un'infezione cronica suppurativa, quale sequela di una forma acuta.

Digitized by Google

Raro è il rilievo di una tbc della tiroide, in genere a origine ematogena, ma a volte propagata da strutture contigue quali linfoghiandole caseificate.

La t. luetica è estremamente rara, potendo essere congenita o presentarsi con le tipiche granulazioni e successivamente con le gomme.

Del tutto eccezionali le altre forme di t. cronica, quali quelle, ad es., rilevabili in corso di actinomicosi.

Bibliografia

Doniach D., Roitt I. M., *Thyroid Autoallergic Disease*, in Gell P. G. H., Coombs R. R. A., Lachmann P. J. eds., *Clinical Aspects of Immunology*, 1976, Blackwell, Oxford, 1335.
Pinchera A., Fenzi G. F., *Endocrine autoimmune diseases*, in De Groot L. J. ed., *Endocrinology*, 1979, Grune & Stratton, New York, p. 2063.
Pinchera A., Fenzi G. F., Bartalena L., Chiovato L., Marcocci C., *Thyroiditis*, in De Visscher M. ed., *The Tyroid Gland*, 1980, Raven Press, New York, p. 143.
Pinchera A., Fenzi G. F., Vitti P., Chiovato L., Bartalena L., Macchia E., Mariotti S., *Significance of thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid diseases*, in Walfish P. G., Wall J. R., Volpè R. eds., *Autoimmunity and the Thyroid*, 1985, Academic Press, New York, p. 139.

LUCA CHIOVATO E ALDO PINCHERA

TIROSINA

F. *tyrosine*. - I. *tyrosine*. - T. *Tyrosin*. - S. *tirosina*.

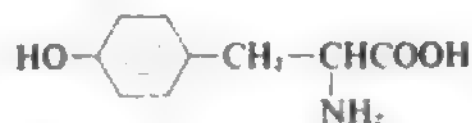
SOMMARIO

Definizione e generalità

La L-tirosina, ac. α-amino-β-(*p*-idrossifenil)-propionico, è un aminoacido aromatico, ampiamente distribuito in natura.

Il suo nome deriva dal gr. *tyròs* 'formaggio', da cui fu ottenuta in forma cristallina nel 1849 da Liebig; successivamente è stata estratta dalla caseina, dalla fibrina e da altre fonti.

La sua struttura, definita per sintesi da Erlenmeyer e Lipp nel 1883, è:

$$HO-C_6H_4-CH_2-CH(NH_2)COOH$$

La t. ha un p.m. di 181,19; decompone a 344 °C; è un composto levogiro con $[\alpha]_D^{18°} = -13,2$ in NaOH 3*N* e $[\alpha]_D^{25°} = -10,6$ in HCl 1*N*.

È poco solubile in H_2O: 0,196 g/l a 0 °C, 0,453 g/l a 25 °C, 1,052 g/l a 50 °C, 2,438 g/l a 75 °C e 5,65 g/l a 100 °C. È insolubile in alcol etilico assoluto, etere e acetone, mentre è solubile in soluzioni alcaline. La t. è un anfolita con pI = 5,66, $pK_1(—COOH) = 2,20$, $pK_2(—NH_2) = 9,11$ e $pK_3(—OH) = 10,07$.

È un aminoacido non essenziale per quasi tutte le specie animali, per cui non è noto il fabbisogno nell'uomo. Nel sangue umano la t. è presente in quantità pari a 0,8-2,5 mg/100 ml di plasma, nelle urine in quantità pari a 7-50 mg nelle 24 h e nel latte umano in quantità pari a 0,14-0,23 mg/100 ml.

Metabolismo

La t. si forma dall'aminoacido essenziale fenilalanina (v.) mediante una reazione di idrossilazione catalizzata dall'enzima fenilalanina-4-monossigenasi o fenilalaninaidrossilasi. Questo enzima è un'ossigenasi a funzione mista che richiede NADPH come coriducente e diidrobiopterina come cofattore. In questa reazione un atomo della molecola di ossigeno viene incorporato nella fenilalanina formando il gruppo *p*-ossidrile, mentre l'altro atomo di ossigeno viene ridotto ad acqua.

La reazione avviene in due passaggi:

1) $NADPH + H^+$ + diidrobiopterina → $NADP^+$ + tetraidrobiopterina;

2) L-fenilalanina + tetraidrobiopterina + O_2 → L-tirosina + diidrobiopterina + H_2O.

Il donatore di elettroni è la tetraidrobiopterina, forma ridotta della diidrobiopterina, che è un derivato pteridinico ridotto correlato all'ac. folico. La tetraidrobiopterina funziona come coenzima trasportando equivalenti riducenti dal NADPH a uno degli atomi di ossigeno dell'O_2.

Nei microrganismi, la biosintesi della t. è comune agli altri due aminoacidi aromatici, fenilalanina e triptofano, fino ad ac. corismico. Dall'ac. corismico si formano l'ac. antranilico, precursore del triptofano, e l'ac. prefenico, precursore della fenilalanina e della t.

Per la formazione della t., l'ac. prefenico viene deidrogenato e decarbossilato, in presenza di NAD^+, dall'ac. prefenicodeidrogenasi ad ac. *p*-idrossifenilpiruvico. Quest'ultimo, ricevendo il gruppo aminico di un acido glutammico, mediante una reazione di transaminazione viene trasformato in t.

La t. è un aminoacido chetogenetico e glicogenetico, il cui catabolismo porta alla formazione di ac. acetoacetico e ac. fumarico. L'ac. acetoacetico libero può essere attivato ad acetoacetil-CoA a spese del succinil-CoA. Poiché la t., negli organismi superiori, deriva dalla fenilalanina, la via catabolica è comune ai due aminoacidi. Le tappe della degradazione della t. sono riportate in fig. 1.

Altre reazioni della tirosina

La L-tirosina è il precursore delle catecolamine (noradrenalina e adrenalina), degli ormoni tiroidei e della melanina.

L'adrenalina e la noradrenalina (v. CATECOLAMINE), ormoni secreti dalla midollare del surrene, si formano dalla t. nelle reazioni di seguito riferite.

Ad opera della tirosinaidrossilasi, la L-tirosina viene ossidata a 3,4-diidrossifenilalanina (DOPA). In alcuni tessuti del ratto, come cervello, midollo e tessuti innervati dal simpatico, questa reazione è catalizzata da un'idrossilasi che richiede tetraidropteridina come cofattore e agisce secondo un meccanismo analogo all'idrossilazione della fenilalanina a t. La DOPA viene poi decarbossilata a 3,4-diidrossifeniletilamina (dopamina) e quindi idrossilata, dalla dopamina-β-idrossilasi, a noradrenalina. Quest'ultimo enzima richiede ac. ascorbico e O_2 ed è stimolato da fumarato e altri acidi dicarbossilici, come ac. malico, ac. α-chetoglutarico. La noradrenalina viene poi metilata ad adrenalina, ricevendo il gruppo metilico dalla S-adenosilmetionina.

La L-tiroxina e la L-triiodotironina, ormoni tiroidei anche noti con le abbreviazioni T_4 e T_3, derivano dalla t. attraverso una serie di reazioni enzimatiche che iniziano con la iodurazione dei residui di L-tirosina, presenti nella tireoglobulina, a residui di L-monoiodotirosina. Lo iodio, presente in tracce nella dieta, attraverso il sangue penetra nella tiroide, dove viene legato e concentrato dalla proteina del colloide e usato successivamente per iodurare i residui di t. della tireoglobulina. I passaggi successivi della sintesi degli ormoni tiroidei avvengono mentre i residui di iodotirosina restano attaccati alla tireoglobulina. Uno schema delle reazioni è riportato in fig. 2. Quasi la totalità della tiroxina e triiodotironina neoformate restano alla tireoglobulina fino a quando non vengono rilascia-

Digitized by Google

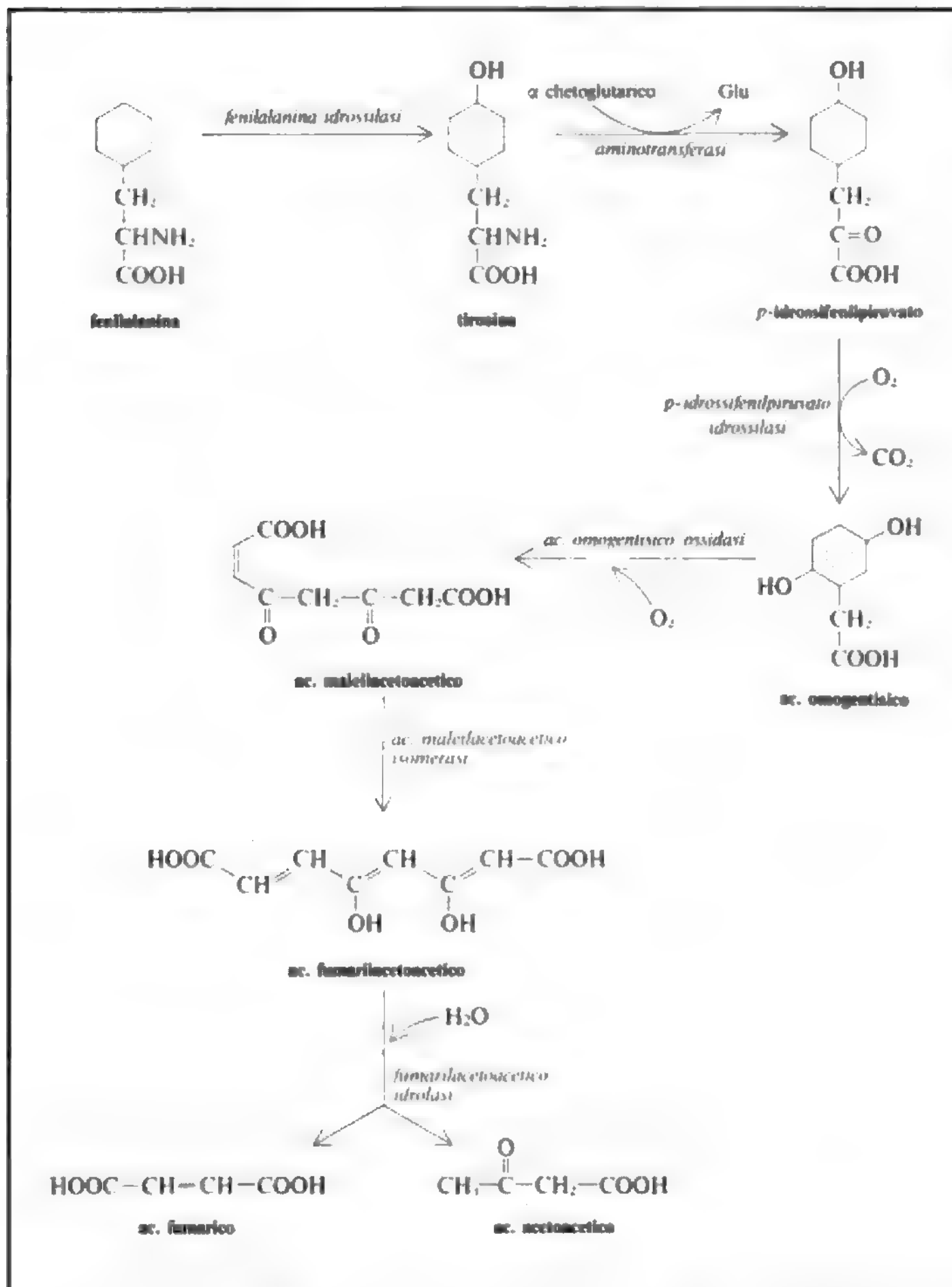



Fig. 1. Catabolismo della fenilalanina e della t. Glu = ac. glutammico.

ti nel sangue in forma libera per azione di enzimi proteolitici.

La t. è il precursore della melanina, pigmento scuro della pelle, dei capelli e degli occhi. Uno schema della sintesi della melanina è riportato in fig. 3.

Difetti del metabolismo della tirosina

La carenza o l'alterazione di alcuni enzimi del metabolismo della fenilalanina, e quindi della t. che da essa deriva, sono la causa di alcune malattie genetiche umane, come la fenilchetonuria (v.), la tirosinosi (v.) l'alcaptonuria (v.) e l'albinismo (v.).

La fenilchetonuria è un errore congenito del metabolismo dovuto all'assenza o alla deficienza di fenilalanina-idrossilasi o del suo cofattore tetraidrobiopterina, per cui viene bloccata la trasformazione della fenilalanina in t.

La tirosinosi è invece un errore congenito del metabolismo, inizialmente attribuito a carenza dell'enzima *p*-idrossifenilpiruvatoidrossilasi, ma oggi probabilmente da riferirsi ad altra causa (v. TIROSINOSI).

La carenza dell'enzima omogentisicossidasi provoca l'alcaptonuria (v.). In questa malattia l'ac. omogentisico non viene trasformato in ac. maleilacetoacetico, ma si accumula e viene escreto nelle urine che diventano scure per l'ossidazione e polimerizzazione dell'ac. omogentisico a una sostanza simile alla melanina.

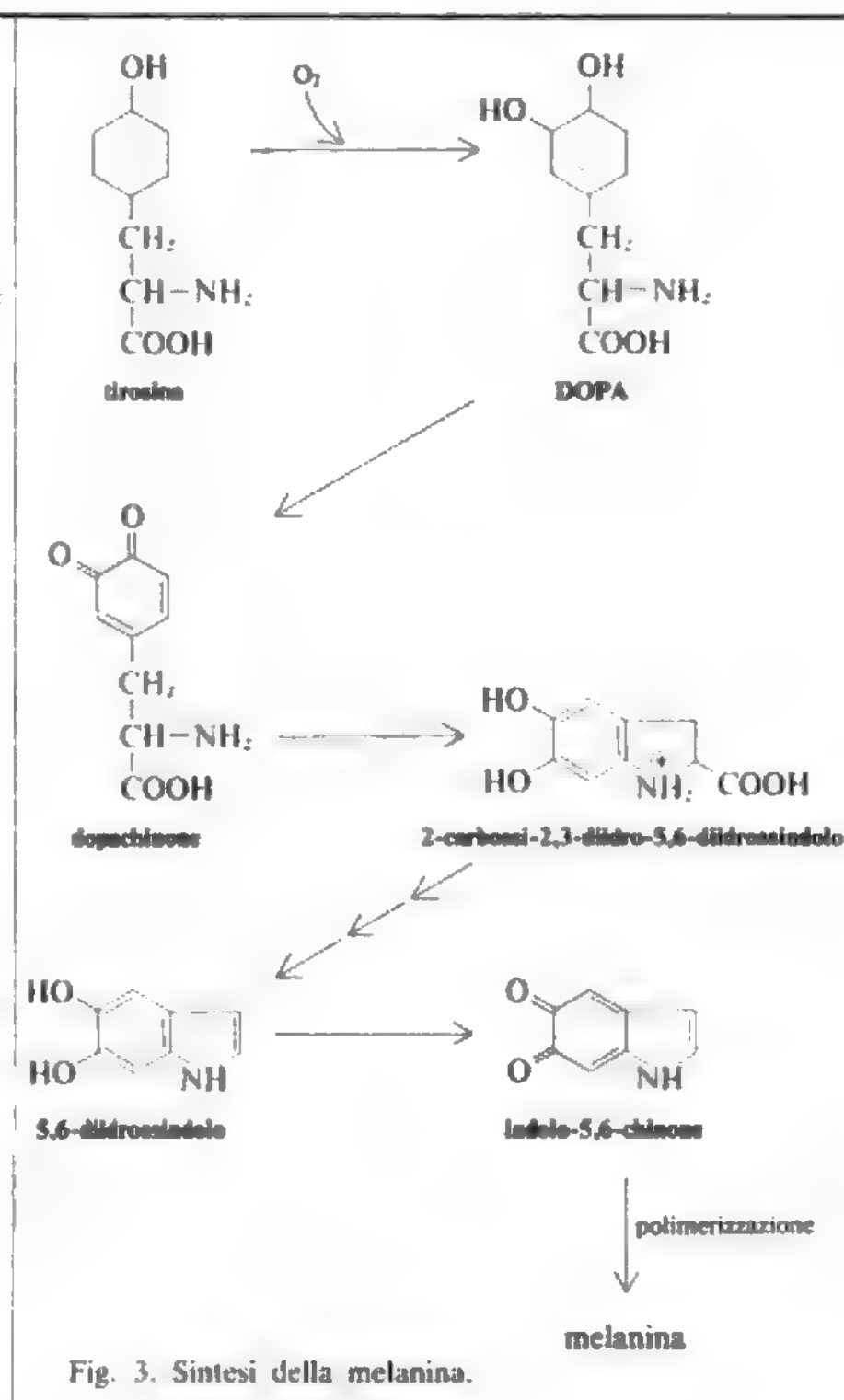
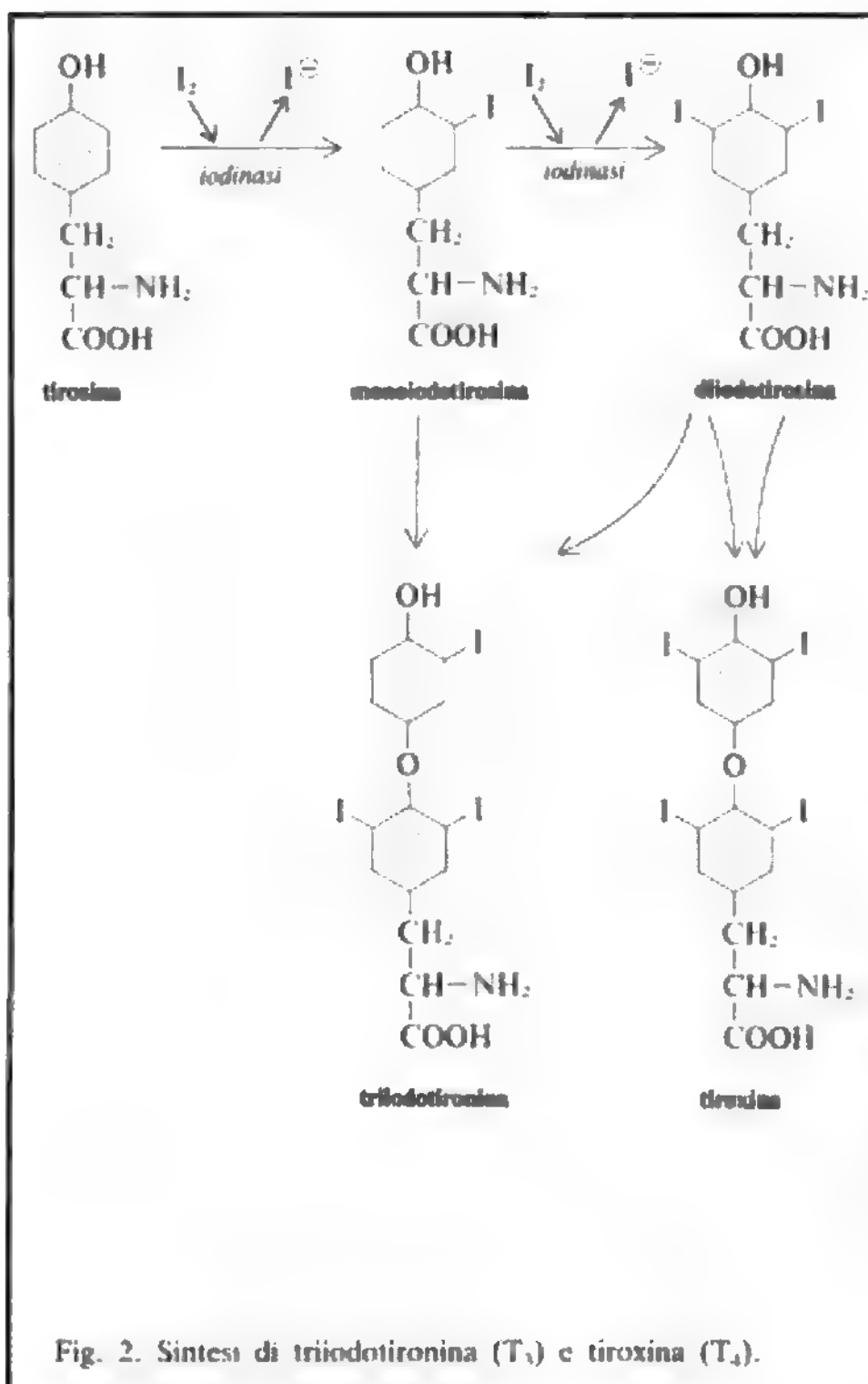
Il blocco della via metabolica che dalla t. porta alla formazione di melanina è causa dell'albinismo (v.).

Infine, un notevole aumento della formazione di 3,4-diidrossifenilanina (DOPA) e del suo rilascio nel sangue è stato osservato in pazienti affetti da feocromocitoma e neuroblastoma, in cui si ha un aumento della secrezione di adrenalina e noradrenalina.

V. anche: IPERTIROSINEMIA; TIROSINOSI.

Digitized by Google

Fig. 2. Sintesi di triiodotironina (T_3) e tiroxina (T_4).

Fig. 3. Sintesi della melanina.

Derivati e antagonisti della tirosina

Uno dei derivati della t. è la tirosina-*o*-solfato, composto che possiede una carica negativa ed è un costituente dei fibrinopeptidi.

La t. è un antagonista della fenilalanina in alcuni batteri.

Antagonisti della t. sono la fluorotirosina nei funghi e nel ratto, la *p*-aminofenilalanina nei funghi, la *m*-nitrotirosina e la β-5-idrossi-2-piridilalanina nei batteri.

Bibliografia

Bender D. A., *Amino Acid Metabolism*, 1978, Wiley, New York.

Dawson R. M. C., Elliot W. H., Jones K. M., *Data for Biochemical Research*, 1969, 2 ed., Clarendon, Oxford.

Greenstein J. P., Winitz M., *Chemistry of Amino Acids*, 1961, Wiley, New York.

Lehninger A. L., *Principi di biochimica*, 1983, Zanichelli, Bologna.

Meister A., *Biochemistry of the Amino Acids*, 1965, 2 ed., Academic Press, New York.

Shiio I., *Biotechnology of Amino Acid Production*, in Aida K. *et al.* eds., *Progress in Industrial Microbiology*, vol. 24, 1986, Elsevier, Amsterdam, p. 188.

PAOLA IZZO E FRANCESCO SALVATORE

TIROSINOSI

Sin: tirosinemia tipo 1; ipermetioninemia; tirosinosi congenita; tirosinemia; tirosinemia ereditaria; disfunzione epatorenale neonatale. - F. *tyrosinose*. - I. *tyrosinosis*. - T. *Tyrosinose*. - S. *tirosinosis*.

Definizione

Il termine *tirosinosi* designa un grave disturbo metabolico congenito caratterizzato da un complesso quadro clinico: epatosplenomegalia, cirrosi epatica, deficit del riassorbimento tubulare con iperfosfaturia, rachitismo, melituria, proteinuria, un tipico *pattern* aminoacidurico, tirosiluria.

La malattia è probabilmente secondaria a un deficit genetico dell'attività degli enzimi fumarilacetoacetasi e maleilacetoacetatoisomerasi.

Sono stati finora descritti circa 100 casi.

Genetica

La malattia si trasmette con carattere autosomico recessivo. Ambedue i sessi sono egualmente affetti. È stata rilevata una notevole prevalenza del gene nella popolazione francese del Quebec, con una prevalenza della malattia di 0,8 casi su 10.000 nati. Studi basati su *screening* neonatali di massa in Svezia e in Norvegia hanno evidenziato una prevalenza della malattia rispettivamente di 1:120.000 e 1:100.000 nati.

Patogenesi

L'enzima maleilacetoacetatoisomerasi (E.C.5.2.1.2.) catalizza, in presenza di glutatione come cofattore, la conver-

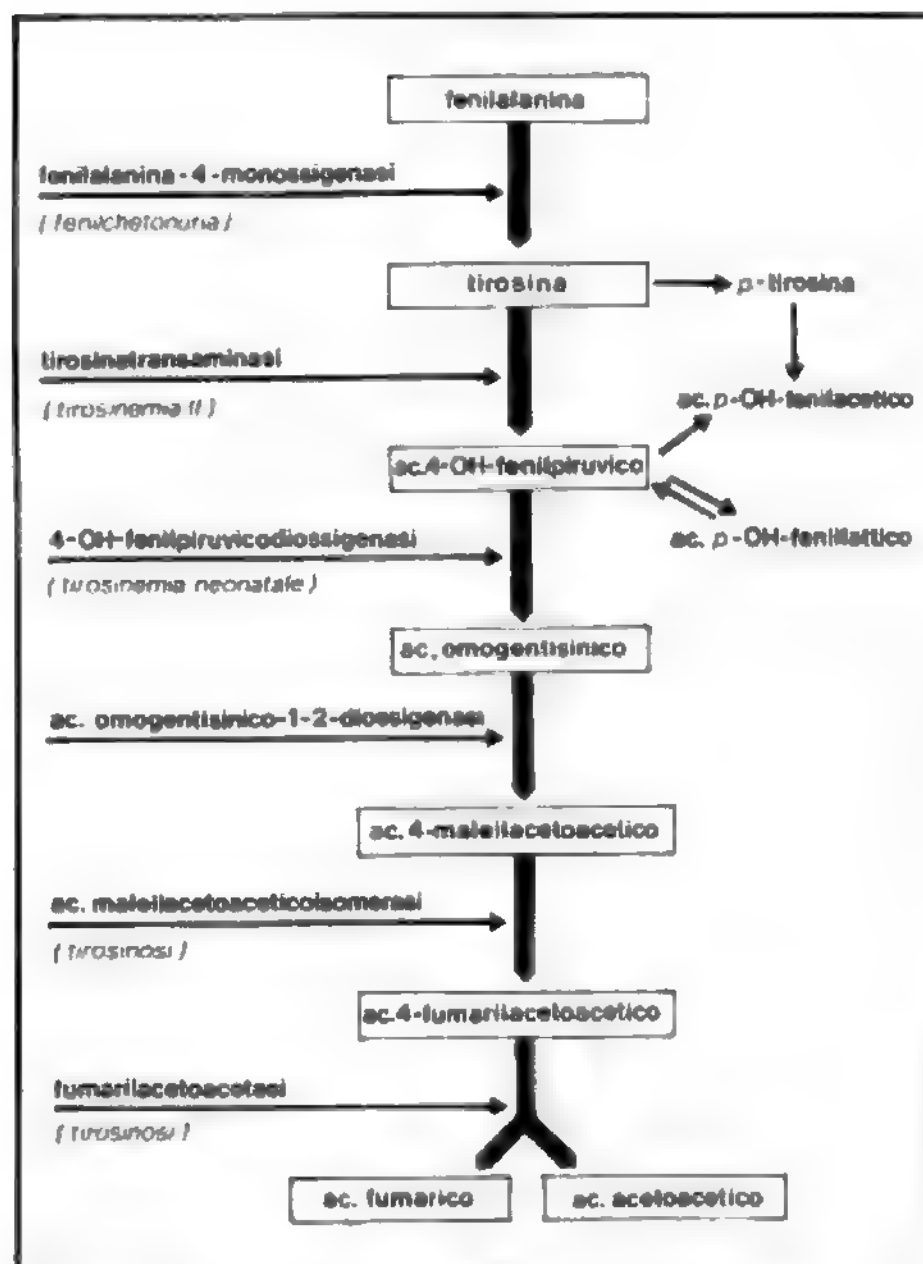



Fig. 1. Conversione della fenilalanina e della tirosina in ac. acetoacetico e ac. fumarico. Sono indicati gli enzimi coinvolti nelle successive fasi del processo e, in corsivo, le malattie relative ai diversi possibili blocchi metabolici.

sione dell'ac. 4-maleilacetoacetico (MAA) ad ac. 4-fumarilacetoacetico (FAA); quest'ultimo subisce quindi, a opera dell'enzima fumarilacetoacetasi (E.C.3.7.1.2.), una scissione idrolitica in ac. acetoacetico e ac. fumarico (fig. 1). Le due reazioni costituiscono le ultime fasi del catabolismo epatico dei due aminoacidi fenilalanina e tirosina.

Si ipotizza che al deficit di questi enzimi (lesione biochimica primaria) consegua un accumulo di FAA e MAA nei tessuti e una loro trasformazione, in presenza dell'enzima 4-idrossifenilpiruvatodiossigenasi, rispettivamente in succinilacetone e ac. succinilacetoacetico (fig. 2). Il succinilacetone è strutturalmente simile all'ac. maleico di cui è noto il potere inibitore sulla funzione tubulare renale. Inoltre esso inibisce l'enzima porfobilinogenosintetasi: a tale blocco consegue l'incremento dei livelli di ac. delta-aminolevulinico e i sintomi di porfiria acuta intermittente. Le lesioni epatiche sembrano in relazione con l'alterazione del metabolismo della metionina conseguente all'inibizione della S-adenosilmetionina da parte di un qualche metabolita tossico, non chiaramente identificato, derivato da MAA e FAA. La ridotta attività di altri enzimi, quali la tirosinatransaminasi e la 4-idrossifenilpiruvatodiossigenasi, è invece secondaria alla compromissione della funzione epatica.

Infine la depressione dei meccanismi endogeni di detossicazione glutatione-dipendenti è probabilmente legata alla reazione del glutatione con MAA e FAA e riduzione dei livelli di glutatione ridotto.

Una sindrome simile alla t. è stata indotta dalla somministrazione di cloralio idrato.

È probabile che l'espressione clinica della malattia, in forma acuta o cronica, sia in relazione con il grado di attività residua dei due enzimi: questa è infatti risultata pari al 6% dei controlli sani in pazienti affetti dalla forma acuta e al 20% dei controlli in pazienti affetti dalla forma cronica.

Sintomatologia clinica
La malattia può presentarsi in forma acuta, con rapido decorso ed *exitus* nell'arco di pochi mesi per insufficienza epatica, o in forma cronica a evoluzione più lenta ed *exitus* entro i primi 10 anni di vita. Forma acuta e forma cronica sono state riscontrate nella stessa famiglia. La prima esordisce precocemente, nelle prime settimane di vita, con arresto dello sviluppo, vomito, diarrea, febbre, epatosplenomegalia, edema, ittero, diatesi emorragica, un odore peculiare di «cavoli cotti» (*cabbagelike*), irritabilità, ipotonia muscolare, stato soporoso. Nella forma cronica sono presenti questi stessi sintomi, anche se in forma attenuata e più lentamente ingravescente; a partire dall'età di 1 anno il quadro clinico è dominato dai sintomi legati alla cirrosi epatica e alla sindrome di De Toni-Fanconi.

Possono aversi manifestazioni ipoglicemiche non sensibili al glutatione.

Ipertensione arteriosa, ipostenia muscolare, parestesie, manifestazioni dolorose addominali a carattere accessuale e disturbi neurovegetativi, riportati in alcuni casi, sono legati alle alterazioni biochimiche porfiria-simili a carattere intermittente.

Nel 37% dei pazienti il carcinoma epatico rappresenta una complicazione tardiva.

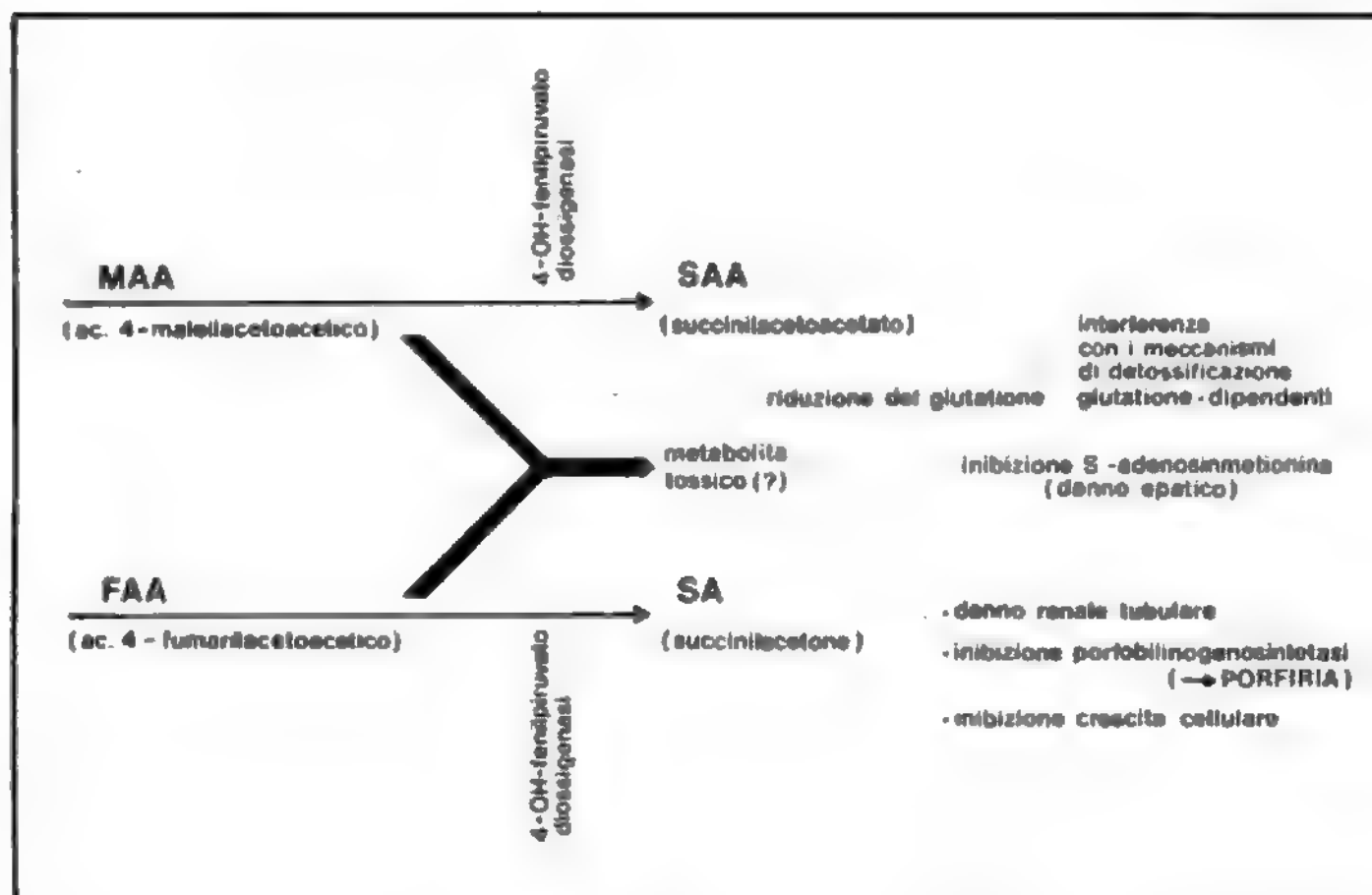
Dati di laboratorio
Tirosina e metionina aumentano significativamente nel plasma (6-12 mg/dl la prima; da 1 a 5 mg/dl la seconda); soprattutto nella forma acuta si può rilevare aumento di altri aminoacidi. Sia nella forma acuta che nella cronica, i valori di tirosina e metionina possono essere ridotti da una dieta a basso contenuto di fenilalanina, tirosina, metionina.

Nelle urine si rileva aminoaciduria con escrezione, in misura decrescente, di tirosina, prolina, treonina, alanina, glicina, fenilalanina, ac. alfa-aminobutirrico, isoleucina, serina, leucina, ac. aspartico, metionina. Nella forma acuta il quadro aminoacidurico è simile anche se più marcato, con escrezione di lisina, istidina, metilistidina, ornitina e idrossiprolina. È presente un'anomala escrezione di metaboliti della tirosina inclusi gli ac. *p*-idrossifenilpiruvico, *p*-idrossifenillattico, *p*-idrossifenilacetico (tirosiluria), dell'ac. delta-aminolevulinico e delle catecolamine. Glicosuria, fosfaturia e aumentata escrezione della gliceraldeide sono costanti. Il siero e le urine contengono succinilacetato e succinilacetone.

È di frequente riscontro un'anemia normocitica e leucocitosi. La bilirubina sierica e gli enzimi epatici (SGOT, SGPT, aldolasi, LDH, fosfatasi alcalina) sono aumentati, la colesterolemia è ridotta, il tempo di protrombina allungato. Sono anche aumentati l'alfa-1-fetoproteina e la renina plasmatiche.

Istologicamente, il fegato dimostra un quadro di cirrosi con fibrosi avanzata e accentuati fenomeni rigenerativi, frequentemente a carattere neoplastico carcinomatoso. Le cellule tubulari renali appaiono rigonfie e mostrano segni di degenerazione. Nel S.N.C. si rilevano alterazioni patologiche delle cellule gliali dei nuclei della base e astrogliosi nella sostanza bianca cerebrale. Le isole del Langerhans sono iperplastiche.

Digitized by Google

Fig. 2. Probabile catena degli eventi metabolici secondari al deficit degli enzimi maleilacetoacetatoisomerasi e fumarilacetoacetasi. La maggior parte degli effetti patogeni sembrano mediati dal succinilacetone e da altri metaboliti, non ancora identificati, derivati da MAA e FAA.

Diagnosi

Cirrosi epatica, tirosinemia, metioninemia, tirosiluria con prevalenza dell'ac. *p*-idrossifenillattico, aminoaciduria generalizzata con tipico profilo, proteinuria e iperfosfaturia con rachitismo, definiscono in modo abbastanza caratteristico la malattia, almeno nella forma cronica. Essa rientra, d'altra parte, nel novero delle cause d'insufficienza epatica nel bambino e va presa in considerazione quando questa condizione si verifichi.

La diagnosi di t. si basa sul rilevamento della massiva escrezione urinaria di succinilacetone (metodo gascromatografico) e sulla valutazione dell'attività idrossilasica dell'enzima fumarilacetoacetasi nel tessuto epatico.

Oltre che nel fegato, l'enzima è stato individuato in diversi tessuti. La misurazione dell'attività enzimatica nei linfociti, nei fibroblasti e negli eritrociti permette di differenziare omozigoti, eterozigoti e soggetti non portatori del carattere genetico. La misurazione di questa stessa attività in colture di cellule del liquido amniotico consente la diagnosi prenatale fra la XVI e la XX settimana di gravidanza. Ancora oggetto di discussione è la validità della misurazione dell'attività enzimatica nei villi coriali, misurazione che consentirebbe la diagnosi già all'VIII settimana di gestazione.

Trattamento

Una dieta povera di tirosina, di fenilalanina e di metionina è stata proposta partendo dal presupposto che tirosina, metionina e i loro metaboliti espletino un effetto tossico significativo. La tirosina e i suoi metaboliti non sembrano in realtà rivestire il ruolo patogenetico che veniva loro attribuito, come si è potuto verificare studiando la tirosinemia di tipo II, malattia in cui queste sostanze sono aumentate in quantità maggiore che nella t. senza tuttavia produrne le tipiche alterazioni.

Nei pochi casi in cui è stata tentata, una dieta a basso contenuto di fenilalanina e tirosina sembra tuttavia in grado di contrastare efficacemente le lesioni renali, con scomparsa dell'iperfosfaturia, dell'iperaminoaciduria, della glicosuria, della proteinuria. In alcuni casi si è assistito a un miglioramento del rachitismo, a una ripresa dello sviluppo somatico, a un miglioramento delle condizioni generali, con scomparsa di acidosi metabolica e ascite. L'effetto sul fegato è incerto: sono riferiti sporadici casi acuti in cui ripetute biopsie hanno mostrato riduzione della fibrosi e delle infiltrazioni. La supplementazione con cisteina sembra talora utile.

Bibliografia

Bremer H. J., Duran M. *et al.*, *Disturbances of Amino Acid Metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis*, 1981, Urban & Schwarzenberg, Baltimore/Munich, p. 377.
Goldsmith L. A., *Tyrosinemia and Related Disorders*, in Stanbury J. B., Wyngaarden J. B. *et al.* eds., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1983, 5 ed., McGraw-Hill, New York, p. 287.
Holme E., Lindblad B., Lindstedt S., *Lancet*, 1985, **1**, 527.
Pettie B. R., Kvittingan E. A., Leonard J. V., *Lancet*, 1985, **1**, 1038.

VINCENZO LEUZZI E ITALO ANTONOZZI

TIROTRICINA

F. *thyrotricine*. - I. *thyrotricin*. - T. *Thyrotrizin*. - S. *tirotricina*.

Generalità e biochimica

Tirotricina è il nome dato alla miscela antibiotica grezza estratta da Dubos nel 1939 da colture di *Bacillus brevis*, bacillo grampositivo aerobio, sporigeno del suolo.

La t. non viene secreta dal *B. brevis* durante il suo sviluppo, come la penicillina dal *Penicillium*, ma si forma all'interno del corpo batterico e passa nel mezzo di coltura soltanto in seguito alla rapida autolisi cui le colture di *B. brevis* vanno incontro.

La t. è costituita per il 20% dalla gramicidina (v.) e per l'80% dalla tirocidina.

Le *gramicidine* sono polipeptidi neutri a struttura lineare. Si tratta di 4 pentadecapeptidi A, B, C e D. Sono costituite da 10 α-aminoacidi e da un acido grasso saturo alifatico contenente da 14 a 16 atomi di carbonio. Il maggiore componente è la gramicidina A (v. GRAMICIDINA).

Le *tirocidine* sono polipeptidi basici a struttura ciclica. Si tratta di 3 decapeptidi ciclici con sigla A, B e C. Mentre l'emisequenza di aminoacidi a sinistra è comune a tutte le tirocidine, la composizione dell'emimolecola destra varia.

La t. grezza è una polvere incolore bianca o grigia, inodore e insapore, è stabile, anche a 100 °C allo stato secco o in soluzione glicolica; è quasi insolubile in acqua e cloroformio, è solubile in alcol, glicerina e glicoli e nei sali di ammonio quaternari; non viene distrutta dagli enzimi digestivi, microbici o tessutali. Può essere solubilizzata in acqua mediante polisorbato o composti ammonici

Digitized by Google

quaternari o polivinilpirrolidone e le sue soluzioni acquose sono stabili in ambiente alcalino, ma labili a pH inferiori a 5,5. Ha un notevole potere tensioattivo (maggiore nelle tirocidine che nelle gramicidine).

Spettro d'azione della tirotricina

La t. esplica attività battericida di tipo rapido verso i grampositivi e verso i cocchi gramnegativi e i *Trichomonas* per un'azione a livello della membrana cellulare.

L'attività antibatterica delle gramicidine è generalmente 20-100 volte più intensa di quella della tirocidina verso i germi grampositivi, specie verso gli streptococchi emolitici e gli pneumococchi: basta, infatti, un'unica iniezione di 2 mg di gramidicina per proteggere il topino infettato con 10.000 DML di streptococco o di pneumococco.

La tirocidina esercita invece una discreta attività su diversi germi gramnegativi, fra cui il meningococco, il gonococco, l'*Haemophilus influenzae*: pertanto, l'attività antibatterica dell'intero complesso antibiotico (t.) risulta più estesa e più completa.

Si ritiene che l'attività sui germi gramnegativi esplicata dalla tirocidina sia fortemente depressa dai liquidi e tessuti organici, per cui scompare quasi del tutto *in vivo*. L'azione sui grampositivi e sulle neisseriacee, che è riferita prevalentemente alle gramicidine, persiste parzialmente *in vivo* purché il siero e i tessuti, pur deprimendola, non la riducano a valori trascurabili. L'attività delle gramicidine è anche inibita dalla cefalina: questo spiegherebbe perché le gramicidine non agiscono sui germi gramnegativi, cioè per la presenza di fosfolipidi contenuti in questi microrganismi. È dimostrata *in vivo* e *in vitro* la possibilità dell'insorgenza della farmacoresistenza alla t.

Meccanismo d'azione

La t. (così come la gramicidina) può essere considerata come uno ionoforo del K^+ a livello della membrana cellulare; provoca perdita di K^+ che viene scambiato con altri ioni (Na^+, Li^+, NH_4^+) senza consumo di energia. La perdita di K^+ dal citoplasma dei batteri danneggia altri processi di trasporto e varie funzioni metaboliche (ad es., disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa) con morte della cellula per inattivazione della sintesi batterica.

La tirocidina, adsorbita dalla parete batterica, attraverso i pori di questa raggiunge la membrana sottostante dove interagisce con i complessi lipoproteici disorganizzandone la struttura e provocando fuoriuscita di metaboliti a basso peso molecolare (aminoacidi, fosfati, etc.), con successiva alterazione dell'ambiente citoplasmatico e degradazione delle proteine e degli acidi nucleici.

Per questo motivo, la tirocidina è stata definita da Hotchkiss detergente battericida.

Sia le gramicidine che le tirocidine non esplicano alcuna attività sulle tossine, sia *in vitro* che *in vivo*.

Effetti collaterali

L'assorbimento della t. da parte della cute e delle mucose, compresa quella gastrointestinale, è praticamente nullo. Il suo impiego per irrigazione dei seni paranasali è da evitare perché può provocare *anosmia* e *parosmia* per danneggiamento delle terminazioni del nervo olfattorio o addirittura meningiti chimiche se la soluzione arriva in prossimità degli spazi subaracnoidei. La t., inoltre, si dimostra fortemente emolitica. Questa sua azione sembra sia dovuta, se non in tutto, almeno in massima parte alle gramicidine per quanto non manchino AA. che attribuiscono l'attività emolitica solo alle tirocidine.

Altre azioni collaterali indesiderate comprendono: ipotensione arteriosa, insufficienza cardiaca, depressione respiratoria, ipotermia. La t. sembra svolgere anche azioni epatotossiche e nefrotossiche. Se applicata su ferite recenti può causare emorragie. Raramente dà sensibilizzazione.

Indicazioni

L'unica utilizzazione consigliabile di questo antibiotico è nelle infezioni superficiali e circoscritte (ad es., piodermiti, impetigini, dermatiti eczematose infette, etc.), nelle quali può essere possibile l'applicazione locale; così nelle scottature, nelle ferite anche ulcerate, nelle infezioni della congiuntiva e di altre mucose accessibili (naso, faringe).

In genere si adoperano soluzioni contenenti 0,1-0,5 mg di sostanza per ml; questa soluzione si prepara partendo da una soluzione alcolica concentrata del prodotto al 2% praticando poi la relativa diluizione con acqua distillata al momento dell'uso (1 ml di soluzione alcolica in 60 ml di acqua distillata). Si ottiene così una sospensione colloidale, dato che la t. non è solubile in acqua; questa sospensione è sufficientemente stabile, tuttavia è consigliabile adoperarla entro 4-5 giorni. Non è irritante per mucose e tessuti infiammati.

Si utilizzano esclusivamente preparazioni per uso topico contenenti t. in soluzione, pomate o unguenti (0,5 mg per ml o per g) da sola (Ginotricina®, Rinotricina®, Solutricina®, etc.) o associata alla neomicina, alla framicetina, ai glicorticoidi, ai sulfamidici, agli anestetici locali, al bismuto, etc.

In alcuni prodotti di associazione vengono utilizzati soltanto le gramicidine oppure il derivato idrossimetilico della gramicidina.

Bibliografia

Bertolini A., *Chemioterapia*, 1981, Patron, Bologna.
Brewer G. A., *Gramicidin*, in *Analitical Profiles of Drug Substances*, vol. 8, 1979, Academic Press, New York.
Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.
Dubos R. J., *J. Exp. Med.*, 1939, **70**, 1.
Hotchkiss R. D., Dubos R. J., *J. Biol. Chem.*, 1949, **132**, 791.
Reiner R., *Antibiotics*, 1982, Ed. Roche, Basilea.

EMILIO MARMO

TIROXINA

F. *thyroxine*. - I. *thyroxin*; *thyroxine*. - T. *Thyroxin*. - S. *tiroxina*.

SOMMARIO

Definizione

La *tiroxina* (3,5,3',5'-tetraiodotironina: T_4) costituisce il principale prodotto di secrezione della tiroide (fig. 1), giacché l'altro ormone tiroideo metabolicamente attivo (3,5,3'-triiodotironina: T_3) deriva in massima parte (~80%) dalla monodesiodazione della T_4 a livello dei tessuti periferici. Lo iodio rappresenta il 65% del peso della T_4 e il 58% di quello della T_3. V. TIROIDE.

Sintesi e secrezione

La sintesi della T_4 (e della T_3) avviene nell'interno della molecola della *tireoglobulina*, la proteina che è il principale costituente della colloide accumulata all'interno del lume del follicolo tiroideo.

Le diverse tappe del complesso processo ormonosintetico possono essere così schematizzate: lo ioduro plasmatico viene concentrato dalla tiroide con un meccanismo attivo e ossidato a opera di una perossidasi in presenza di un perossido (H_2O_2); lo iodio così attivato, reagendo con i residui tirosinici della tireoglobulina, viene "organicato" con la formazione dei precursori ormonali, monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT); l'accoppiamento, all'interno della molecola tireoglobulinica, di due residui di DIT o di un residuo di DIT con uno di MIT dà luogo, rispettivamente, alla formazione della T_4 e della T_3. La tireoglobulina penetra nella cellula follicolare attraverso un processo di endocitosi; all'interno della cellula tiroidea avviene l'idrolisi della tireoglobulina, che porta alla liberazione degli ormoni tiroidei che vengono immessi in circolo. V. anche: TIROIDE (XIV, 2271).

La quantità di T_4 prodotta dalla tiroide ogni giorno attraverso questo processo è pari a circa 80 µg. L'isomero della T_4 prodotto naturalmente è quello levogiro (L-T_4).

Trasporto e metabolismo

La T_4 circola nel sangue in massima parte (99,97%) legata a un gruppo di proteine di trasporto, principalmente rappresentate dalla *thyroxine-binding globulin* (TBG; globulina legante la tiroxina), dalla prealbumina e dall'albumina. La TBG veicola il 75% della T_4 sierica, la prealbumina il 15%, l'albumina il 10%.La frazione non legata o libera (*free* T_4: FT_4) è quella metabolicamente attiva e quindi responsabile dello stato tiroideo. La FT_4 rimane, infatti, costante in quelle condizioni, come la gravidanza, in cui, per l'aumento delle proteine di trasporto (soprattutto la TBG), si rileva un aumento degli ormoni tiroidei totali in assenza di un'alterazione dello stato tiroideo. Al contrario, la concentrazione della FT_4 è aumentata nell'ipertiroidismo, in cui l'aumento degli ormoni tiroidei totali ha luogo in assenza di parallele modificazioni dei livelli di TBG.

La T_4 viene degradata nei tessuti periferici attraverso diverse vie metaboliche: in piccola quantità viene eliminata come glicurono- o solfoconiugato attraverso la bile, in parte va incontro a deaminazione ossidativa e decarbossilazione. Il più importante processo di trasformazione della T_4 è, però, costituito dalla *monodesiodazione*. Quando essa interessa l'anello fenolico esterno (fig. 1), il processo dà luogo alla formazione della T_3, che è circa 3-4 volte metabolicamente più potente della T_4. Tale processo enzimatico, catalizzato da una 5'-desiodasi, ha luogo principalmente nel fegato e nel rene, ma anche in

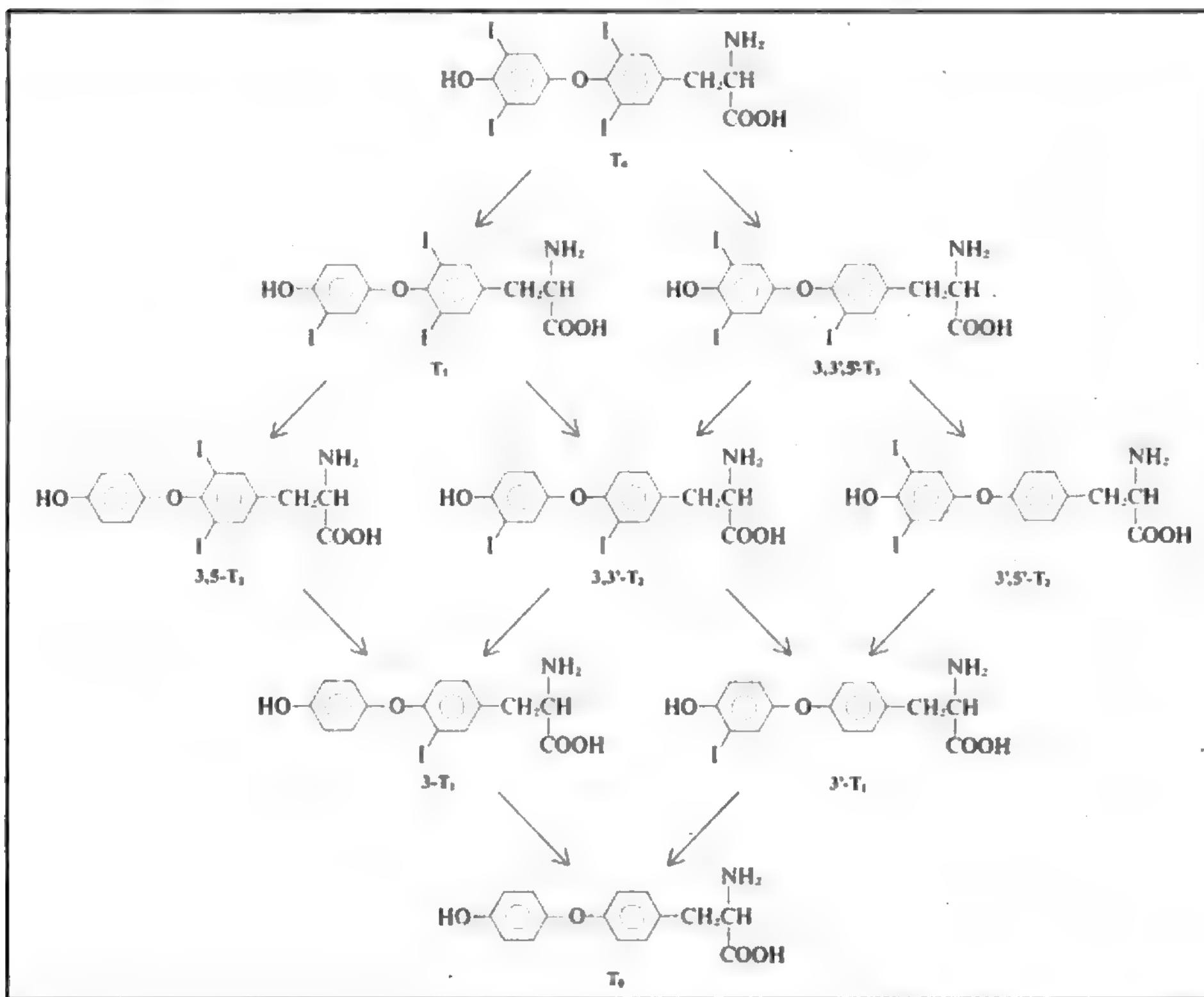



Fig. 1. Formula strutturale degli ormoni tiroidei e dei prodotti di degradazione metabolica.

Digitized by Google

molti altri tessuti, compresa l'adenoipofisi e la corteccia cerebrale. Quando la perdita di 1 atomo di iodio interessa l'anello fenolico interno (fig. 1), si ha la produzione della 3,3',5'-T_3 (o T_3 inversa, rT_3), che è metabolicamente inattiva. La T_3 e la rT_3 sono, a loro volta, sottoposte a successivi fenomeni di desiodazione, con la formazione di tutte le possibili di- e monoiodotironine, composti privi di attività metabolica (fig. 1).

La desiodazione periferica della T_4 è ridotta in condizioni fisiologiche (ad es., la vita fetale) e patologiche, quali il digiuno, l'anoressia nervosa, le gravi epatopatie e nefropatie, le malattie croniche non tiroidee, gli interventi chirurgici. Anche molti farmaci, come il propiltiouracile, l'amiodarone, il propranololo, i corticosteroidi, producono una significativa inibizione della conversione periferica della T_4 a T_3. Per questo eterogeneo gruppo di condizioni è stato adottato il termine descrittivo di *sindrome con bassa T_3*, che definisce la principale alterazione biochimica comune.

Meccanismo d'azione della T_4

Gli ormoni tiroidei esplicano la loro azione verosimilmente attraverso il legame con nucleoproteine associate con la cromatina. Queste proteine hanno per la T_3 un'affinità circa 10 volte superiore a quella per la T_4: ciò può in parte spiegare i maggiori effetti metabolici della T_3. Il legame degli ormoni tiroidei ai recettori nucleari si traduce in un incremento della sintesi dell'RNA messaggero e quindi della sintesi di molte proteine ed enzimi che regolano le varie vie metaboliche. Non si può, peraltro, completamente escludere che l'interazione della T_4 e della T_3 con componenti della membrana cellulare e con recettori presenti sui mitocondri possa contribuire a produrre gli effetti degli ormoni tiroidei.

La T_4 e la T_3 possiedono innumerevoli attività metaboliche, i cui effetti si ripercuotono sull'intero organismo. Gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo fondamentale nello *sviluppo fetale*, con particolare riguardo allo sviluppo dei tessuti nervoso e scheletrico. L'ipotiroidismo congenito porta, così, al cretinismo, con nanismo e ritardo mentale. Gli ormoni tiroidei aumentano il *consumo di ossigeno e la produzione di calore* in quasi tutti i tessuti, hanno un'*azione inotropa e cronotropa positiva*, un *effetto stimolante sul turnover osseo e sull'eritropoiesi*. Molti effetti degli ormoni tiroidei, soprattutto a livello cardiovascolare, sono simili a quelli delle catecolamine: ciò può essere collegato a un aumento del numero dei recettori per le catecolamine (soprattutto a livello del muscolo cardiaco) o a un'amplificazione dell'azione delle catecolamine a livello postrecettoriale.

Dosaggio della T_4 circolante

Poiché lo iodio contenuto negli ormoni tiroidei costituisce il 98% dello iodio circolante, il dosaggio della T_4 e della T_3 venne inizialmente attuato mediante tecniche iodometriche basate sulla misurazione dello iodio circolante legato a proteine (*protein-bound iodine* [PBI] e *butanol-extractable iodine* [BEI]: iodio butanoloestraibile). Queste metodiche sono state, però, abbandonate dopo l'introduzione di sensibili e specifici metodi di dosaggio radioimmunologico basati sulla competizione per il legame a uno specifico anticorpo anti-T_4 tra una quantità tracciante di T_4 marcata con iodio radioattivo e la T_4 sierica. I valori normali della T_4 totale (TT_4) sono compresi tra i 4 e i 12 µg/dl. Recentemente sono stati sviluppati metodi di dosaggio radioimmunologico della FT_4, che consentono di valutare più direttamente l'effettivo stato metabolico. I valori normali della FT_4 variano tra i 6 e i 16 pg/ml.

L'ipertiroidismo si associa di solito a un aumento dei livelli circolanti della TT_4 e della FT_4, mentre una riduzione dei valori ormonali si verifica nell'ipotiroidismo. Valori elevati di TT_4 possono, però, essere riscontrati anche in condizioni di eutiroidismo (ad es., per un eccesso congenito o acquisito di TBG o in corso di trattamento con L-T_4), o addirittura di ipotiroidismo, come nella rara sindrome da resistenza periferica agli ormoni tiroidei. Valori ridotti di TT_4 possono ritrovarsi in soggetti con normale funzione tiroidea, ad es. per un difetto congenito o acquisito di TBG, o per la presenza di anticorpi endogeni anti-T_4 in grado di interferire nel dosaggio radioimmunologico dell'ormone. Pertanto, una concentrazione aumentata o ridotta della TT_4 non corrisponde necessariamente a uno stato di iper- o ipotiroidismo. In tutti questi casi, il diretto dosaggio della FT_4 è di solito in grado di chiarire l'effettivo stato metabolico.

TAB. I. DOSI EQUIVALENTI DI L-TIROXINA (L-T_4), POLVERI O ESTRATTI TIROIDEI E L-TRIIODOTIRONINA (L-T_3).

L-T_4 µg	polveri o estratti tiroidei mg	L-T_3 µg
50	30	20
100	60	40
150	120	65
200	160	80
300	200	125

Utilizzazione terapeutica della T_4

La L-T_4, preparata sinteticamente, costituisce oggi il prodotto di elezione nella *terapia dell'ipotiroidismo*. Le dosi usuali di L-T_4 nell'adulto sono comprese tra 1,7 e 1,8 µg/kg di peso corporeo/*die*, ma la dose esatta dovrà essere individuata sulla base di opportuni rilievi clinici e di laboratorio. La dose piena dovrà essere raggiunta gradualmente, iniziando da 25 µg/*die* e raddoppiando il dosaggio ogni 3 settimane. Nel bambino ipotiroideo le dosi raccomandate sono: al di sotto dei 6 mesi 8 µg/kg/*die*; tra i 6 e i 12 mesi, 6 µg/kg/*die*; tra 1 e 5 anni di età, 5 µg/kg/*die*; tra i 5 e i 10 anni, 4 µg/kg/*die*.

La L-T_4 trova un'altra fondamentale utilizzazione nella *terapia del carcinoma tiroideo* sensibile all'ormone tireotropo (dopo la tiroidectomia totale) e del *gozzo diffuso o nodulare non tossico*. In entrambi i casi l'obiettivo del trattamento è quello di sopprimere la secrezione endogena dell'ormone tireotropo (TSH) e la conseguente stimolazione della crescita del tessuto tumorale nel primo caso, del gozzo nel secondo. Le dosi necessarie per ottenere la soppressione della secrezione tireotropinica sono di 2,5-2,9 µg/kg/*die* nei pazienti con carcinoma tiroideo e di 1,9-2,3 µg/kg/*die* nei pazienti gozzuti.

Nessun vantaggio rispetto alla L-T_4 dimostrano gli estratti e le polveri di tiroide. Anzi, è noto da tempo che in questi preparati esiste un'estrema variabilità della concentrazione ormonale, a volte anche tra lotto e lotto dello stesso preparato commerciale. Inoltre, ciascuna somministrazione di estratti tiroidei è seguita da transitori aumenti della concentrazione della T_3 nel *range* dell'ipertiroidismo, mentre la concentrazione della T_4 rimane spesso ai limiti inferiori della normalità. La terapia con L-T_3 presenta in misura anche maggiore il problema degli aumenti transitori della triiodotironinemia nel *range* dell'ipertiroidismo. Inoltre, la L-T_3 ha un'emivita più breve (24 h contro 7-8 giorni della L-T_4), per cui una so-

spensione anche breve della terapia può riportare il paziente a uno stato di ipotiroidismo. Le dosi equivalenti della L-T_4, degli estratti o polveri di tiroide e della L-T_3 sono riportate nella tab. I.

Bibliografia

Bartalena L., Martino E. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, **64**, 849.

Hennemann G. ed., *Thyroid Hormone Metabolism*, 1986, Dekker, New York.

Ingbar S. H., Braverman K. E., *Werner's the Thyroid. A Fundamental Clinical Text*, 1986, 5 ed., Lippincott, Philadelphia.

Robbins J., Bartalena L., *Plasma Transport of Thyroid Hormones*, in Hennemann G. ed., *Thyroid Hormone Metabolism*, 1986, Dekker, New York, p. 3.

Wilson J. D., Foster D. W., *Williams Textbook of Endocrinology*, 1985, Saunders, Philadelphia.

LUIGI BARTALENA E ALDO PINCHERA

TITANIO

F. *titane*. - I. *titanium*. - T. *Titan*. - S. *titanio*.

Elemento chimico appartenente al gruppo IV del sistema periodico (v. ELEMENTI CHIMICI, V, 871). Simbolo: Ti; n.a. 22; p.a. 47,90; *d* 4,5 a +20 °C; p.f. +1660 °C; p.e. +3287 °C; stato di ossidazione: +2, +3, +4.

Fu scoperto da Gregor nel 1791. Entra nella costituzione della maggioranza delle rocce e rappresenta lo 0,58% della crosta terrestre. In natura si trova specialmente come *biossido* TiO_2 e come titanato di ferro $FeTiO_3$ (ilmenite).

È un metallo bianco e lucente, duro e fragile. Tra i suoi composti il più importante è il *biossido* o *anidride titanica*, TiO_2, da cui derivano i *titanati*; altri composti sono: l'*idrato titanico*, $Ti(OH)_4$ o H_4TiO_4 (*ac. ortotitanico*), che funziona come debole acido e come debole base; l'*ac. metatitanico*, H_2TiO_3; il *tetracloruro di Ti*, $TiCl_4$; il *tetrafluoruro*, TiF_4.

Il Ti metallico trova estesa utilizzazione nell'industria aerospaziale; viene utilizzato anche in chirurgia come materiale impiantabile.

Le prime prove concernenti la possibilità di utilizzare il Ti come materiale impiantabile risalgono al 1930. Fu dimostrato che il metallo impiantato in femori di gatto era ben tollerato, allo stesso modo dell'acciaio inossidabile e del vitallio (lega Co-Cr-Mo). Caratteristiche salienti che lo rendono idoneo per queste applicazioni sono: la sua bassa densità e le buone proprietà meccaniche. Particolarmente usata per la realizzazione di materiali impiantabili è la lega Ti6Al4V i cui principali costituenti, oltre al Ti, sono l'alluminio (5,5-6,5%) e il vanadio (3,5-4,5%).

Il biossido di Ti viene impiegato largamente come pigmento bianco nelle vernici, nelle lacche, nelle cariche per carta e per plastiche. Per la sua alta efficienza quale filtro di radiazioni U.V. a basse lunghezza d'onda, l'ossido di Ti viene aggiunto anche in una larga gamma di cosmetici e di farmaci.

Il Ti è stato trovato in numerosi organismi vegetali e animali. Nelle piante è quasi costantemente associato al Si. Per quanto riguarda la distribuzione del Ti nei tessuti e fluidi biologici nell'uomo, sono riportate le concentrazioni seguenti: sangue: 0,03-0,15 mg/kg; cervello: 0,8 mg/kg; rene: 1,5 mg/kg; fegato: 1,3 mg/kg; polmone: 3,7 mg/kg; muscolo: 0,2 mg/kg.

Non vi sono prove evidenti che il Ti sia un elemento essenziale per l'uomo e per gli animali.

I composti del Ti, comunemente presenti nell'ambiente, probabilmente sono scarsamente assorbiti per ingestione o per inalazione (mancano però dati quantitativi). Il Ti è eliminato con le urine. Non sono disponibili informazioni su altre vie di escrezione.

Tossicità. – Da studi effettuati sembra che Ti e ossido di Ti, inalati come polveri, siano biologicamente inerti. I materiali di Ti, utilizzati come protesi, sono ben tollerati dai tessuti. Non sono riportati effetti dannosi da composti di Ti (salicilati, tannati, ossidi) utilizzati in cosmetici e farmaci.

Fibrosi polmonari lievi sono state indotte in animali trattati con somministrazione intratracheale di carburi, idruri, nitruri, boruri di Ti. È stato visto pure che questi composti causano distrofie epatiche nei ratti. Il tetracloruro di Ti provoca bruciature sulla pelle ed è fortemente irritante per le mucose e per gli occhi.

Un aumento di incidenza di fibrosarcoma e linfosarcoma è stato osservato in ratti trattati con iniezioni i. m. di sospensioni di Ti metallico in polvere.

Bibliografia

Friberg L., *Handbook on the Toxicology of Metals*, 1979, Elsevier, Amsterdam.

Jaffee R. T., Promisel N. E., *The Science, Technology, and Application of Titanium*, 1968, Pergamon, New York.

Park J. B., *Biomaterials Science and Engineering*, 1984, Plenum, New York.

GINO MORISI

TOBRAMICINA

F. *tobramycine*. - I. *tobramycin*. - T. *Tobramyzin*. - S. *tobramicina*.

La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico ottenuto da colture di *Streptomyces tenebrarius*. Al pari degli altri aminoglicosidi appartenenti alla famiglia delle kanamicine, la t. è costituita da due aminozuccheri legati centralmente all'aminociclitolo 2-desossistreptamina. La t. è disponibile commercialmente sotto forma di solfato idrosolubile (Nebicina®).

Anche se il meccanismo d'azione antibatterico non è stato ben studiato, l'azione battericida della t. sembra essere legata all'inibizione della sintesi proteica causata dal farmaco nei batteri sensibili tramite il suo legame irreversibile alle subunità ribosomali 30S.

Lo spettro antibatterico è simile a quello degli altri aminoglicosidi, risultando il farmaco attivo contro numerosi germi gramnegativi e grampositivi aerobi. Tra i batteri gramnegativi, esso risulta attivo in particolare nei confronti di *Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia* e *Serratia*. Tra quelli grampositivi, la t. risulta attiva nei confronti dello *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*. Esiste solo una parziale resistenza crociata con gli altri aminoglicosidi. Batteri resistenti a gentamicina e sisomicina possono infatti risultare sensibili alla t. (specie se trattasi di *Pseudomonas aeruginosa*); molto più raramente, però, ciò accade per germi resistenti all'amikacina o alla netilmicina.

Le caratteristiche farmacocinetiche della t. non differiscono di molto da quelle degli altri aminoglicosidi. A seguito della somministrazione di 1 mg/kg del farmaco per via i. m. in un soggetto adulto con funzionalità renale normale, si hanno concentrazioni sieriche di picco comprese tra 4-6 µg/ml, dopo 30-90 min dalla somministrazione. Concentrazioni plasmatiche terapeuticamente efficaci sono mantenute per circa 6-8 h. L'emivita plasmatica è di 2-3 h e si allunga notevolmente in presenza di insufficienza renale e nel neonato. Viene escreta quasi completamente per via renale, immodificata, per filtrazione glomerulare, raggiungendo nelle urine concentrazioni 10-20 volte superiori a quelle sieriche.

Ampiamente distribuita nei diversi organi e tessuti, non passa in concentrazioni adeguate la barriera ematoliquorale, per cui deve essere utilizzata per via intratecale, a dosi e intervalli appropriati, in caso di reale necessità, nel

igitized by Google

trattamento delle infezioni meningee. Passa invece facilmente la barriera placentare. Il farmaco è dializzabile.

Al pari degli altri aminoglicosidi, la t. viene utilizzata nella terapia di numerose infezioni causate da germi sensibili. Si tratta, in genere, di trattamenti di breve durata, in pazienti affetti da infezioni gravi, causate da germi gramnegativi, spesso nosocomiali e/o causate da germi resistenti. Indicazione importante è anche la presenza di fattori di rischio noti quali granulocitopenia e immunodepressione grave documentata; spesso l'impiego terapeutico della t. avviene, in questi casi, in combinazione con altri farmaci (in genere β-lattamici). Rispetto agli altri composti aminoglicosidici, la t. non presenta reali vantaggi di spettro antibatterico, fatta salva forse una possibile attività nelle infezioni da piocianeo resistente a gentamicina e sisomicina. Anche la tossicità, in particolare l'oto- e nefrotossicità, è analoga a quella esibita da tutti gli aminoglicosidi. Dati sperimentali nell'animale e alcuni studi clinici suggeriscono la possibilità che la t. abbia una minore nefrotossicità rispetto agli altri aminoglicosidi. Questi dati, per altro controversi, non devono comunque suggerire un comportamento terapeutico diverso, rispetto a quello suggerito per tutti i farmaci di questa categoria. Anche per la t. si richiede, pertanto, un attento controllo clinico e laboratoristico del paziente al fine di prevenire e ridurre i rischi connessi al suo impiego.

Accurata posologia, modificata in funzione della clearance della creatinina, adeguata idratazione del paziente, monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco e controllo delle funzionalità renale e vestibolococleare, sono elementi indispensabili di una corretta utilizzazione terapeutica del farmaco.

I livelli di picco plasmatico non dovrebbero superare i 10-12 µg/ml e quelli di valle 1-2 µg/ml. Da evitare l'uso concomitante di altri farmaci nefrotossici.

La t. può essere somministrata per via i. m. o e. v. In quest'ultimo caso il farmaco va infuso in circa 30 min.

Fatte salve le precauzioni sopra indicate, la posologia usuale per i soggetti con funzionalità renale normale è di 3 mg/kg/*die*, suddivisi in 3 somministrazioni. Nei neonati (<1 settimana) la posologia è di 4-5 mg/kg/*die*, suddivisa in 2 somministrazioni. In caso di insufficienza renale il dosaggio giornaliero va ridotto proporzionalmente alla riduzione della clearance della creatinina, utilizzando per il calcolo della dose sia specifici nomogrammi, sia il monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco. In associazione con la via i. m. e e. v., la t. è stata somministrata negli adulti anche per via intratecale e intraventricolare alla dose di 3-8 mg ogni 18-48 h.

Bibliografia

Bendush C. L., *Med. J. Aust.*, 1977, **2** (Suppl.), 22.
Tobramycin, in *J. Infect. Dis.*, 1976, **134**, 1.
Tobramycin, in *J. Antimicrob. Chemother.*, 1978, **4** (Suppl. A), 1.
Tobramycin, in *Drug Information 1986*, *American Hospital Formulary Service*, 1987, American Society of Hospital Pharmacists, Washington.

ALBANO DEL FAVERO

TOCOFEROLI: v. VITAMINE.

TOCOGRAFIA

F. *tocographie*. - I. *tocography*. - T. *Tokographie*. - S. *tocografía*.

Definizione e introduzione

La tocografia è una metodica che consente di studiare l'attività contrattile uterina; il rilievo contemporaneo dell'attività cardiaca fetale caratterizza la *cardiotocografia* per la quale si rimanda alla voce GRAVIDANZA (VII, 753-756).

La t. consente di valutare: l'*intensità della contrazione uterina*, il *tono di base*, la *frequenza delle contrazioni*, la *durata delle contrazioni* (v. GRAVIDANZA, VII, 751).

La rilevazione tocometrica può essere effettuata con la diretta misurazione della pressione intrauterina (*t. interna*), o indirettamente, per mezzo di un dinamometro posto sull'addome materno, che rileva le modificazioni della parete indotte dall'attività uterina (*t. esterna*).

Tocografia interna

La t. interna si basa sul principio di Pascal dell'uniformità di pressione in un sistema chiuso: la pressione endoamniotica viene misurata attraverso un piccolo catetere aperto, pieno di acqua distillata o soluzione fisiologica, che si posiziona, talvolta con l'ausilio di inseritori, all'interno della cavità uterina, dietro la testa fetale, a membrane rotte. L'altra estremità del catetere è collegata a un manometro che, per il principio *strain-gauge*, tramuta il segnale pressorio in tensione elettrica di entità proporzionale. Il segnale viene quindi elaborato e riportato su grafico cartesiano da una scrivente galvanometrica.

La t. interna permette di verificare tutti i parametri dell'attività uterina citati sopra e la precisa morfologia dell'onda contrattile. Risente, però, delle limitazioni dovute all'indaginosità di esecuzione. A prescindere dal rischio di infezioni amniotiche e di perforazione o emorragia uterina, nel caso in cui si adoperino gli inseritori, la sua applicazione può avvenire soltanto dopo rottura delle membrane e con una dilatazione cervicale di almeno 3 cm; questo la rende utilizzabile soltanto durante il travaglio di parto. Inoltre è assolutamente controindicata in caso di amnionite, metrorragie o placenta previa. Tutto ciò la confina a un'utilizzazione prettamente scientifica, o a particolari condizioni, quali, ad es., l'obesità marcata, in cui la t. esterna non fornisca dati attendibili.

Tocografia esterna

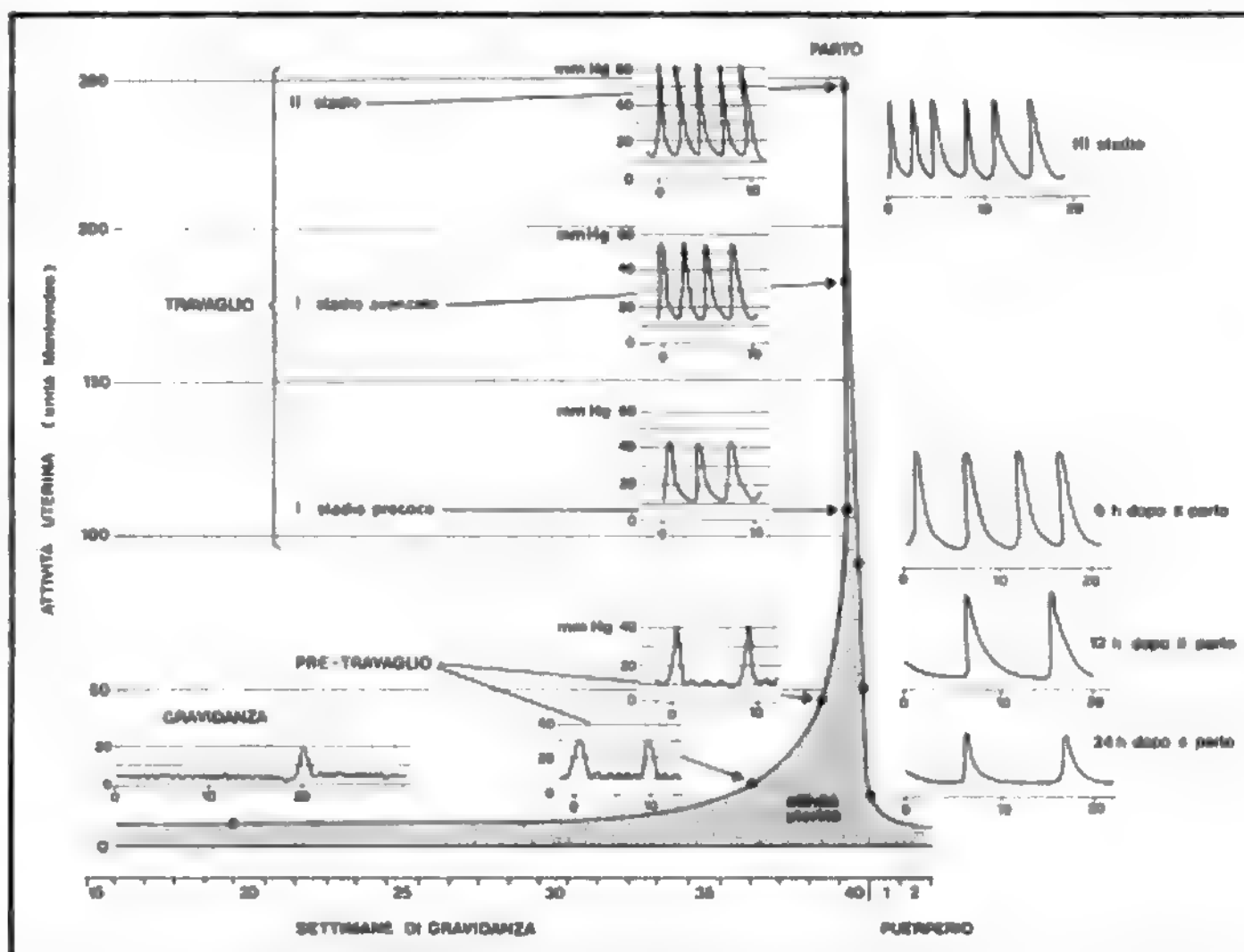
La t. esterna, relativamente meno precisa, ma ugualmente affidabile, è eseguibile con semplicità anche a membrane integre, potendo così applicarsi nel periodo *ante partum*, così come in travaglio. Scevra da rischi e controindicazioni, tenuta in considerazione l'intrinseca relativa imprecisione della trasduzione dei parametri, se applicata correttamente può fornire indicazioni di grande utilità in qualsiasi momento della routine clinica.

La t. esterna permette di ben valutare la frequenza delle contrazioni uterine, mentre non è in grado di definire con precisione il tono di base della muscolatura uterina e l'intensità delle contrazioni. È inoltre condizionata da interferenze di altri gruppi muscolari a contrazione volontaria, quali quelli della parete addominale e il diaframma, e dai movimenti attivi del feto.

Lo spessore eccessivo della parete addominale diminuisce l'accuratezza dell'indagine.

Il trasduttore esterno è costituito da un pistoncino messo a contatto di una membrana deformabile che, posto sull'addome materno, viene spostato dall'utero durante le contrazioni, o dalle parti fetali durante il movimento. Le ripercussioni di questo spostamento, tradotte in segnali elettrici, vengono riportate su grafico dopo elaborazione, come descritto sopra.

Per una migliore registrazione, il tocotrasduttore, che viene assicurato all'addome materno per mezzo di cinghie elastiche, deve essere posizionato in corrispondenza della parte superiore del corpo uterino, dove le variazioni si evidenziano in misura

Fig. 1. Grafico dell'andamento dell'attività uterina in gravidanza, travaglio e puerperio. Nella figura sono anche mostrati aspetti caratteristici del tocogramma durante varie fasi della gravidanza, del travaglio e del puerperio. Per ulteriori spiegazioni v. testo. (*Da Caldeyro-Barcia e Poseiro, modificata e ridisegnata*).

maggiore, e la taratura dello strumento deve effettuarsi in condizioni di riposo, in assenza di attività uterina.

Modalità d'impiego

La t. presenta delle caratteristiche, evidenziate sperimentalmente, specifiche della gravidanza e del travaglio (fig. 1).

In *gravidanza*, con la t. esterna, si rilevano fenomeni materni (atti respiratori, movimenti) e fetali (movimenti attivi, *hiccups*) oltre all'attività uterina. Questa, rilevabile nella 2ª metà della gravidanza con i tocografi di uso comune, al di fuori del tocogramma patologico da prematura contrattilità (minaccia d'aborto e di parto prematuro), può ricondursi a 2 modelli: le onde di Alvarez e le contrazioni di Braxton-Hicks. Le prime sono frequenti e di scarsa intensità; le seconde sono di intensità e durata maggiori, sporadiche, avvertite dalla gravida come non dolorose, e aumentano di frequenza col progredire della gravidanza, contribuendo alla formazione del segmento uterino inferiore.

In *travaglio*, per interpretare l'andamento dell'attività contrattile bisogna definire i parametri normali. Il *tono di base* è la pressione a riposo, presente cioè al di fuori della contrazione (5-10 mmHg); l'*intensità totale* è il valore pressorio raggiunto all'acme di una contrazione (circa 60 mmHg); l'*intensità reale* è la differenza fra l'intensità totale e il tono basale (circa 50 mmHg); la *frequenza* è il numero di contrazioni presenti in un determinato periodo di tempo (2-3 in 10 min); la *pausa*, lunga 2-3 min, è l'intervallo fra due contrazioni successive.

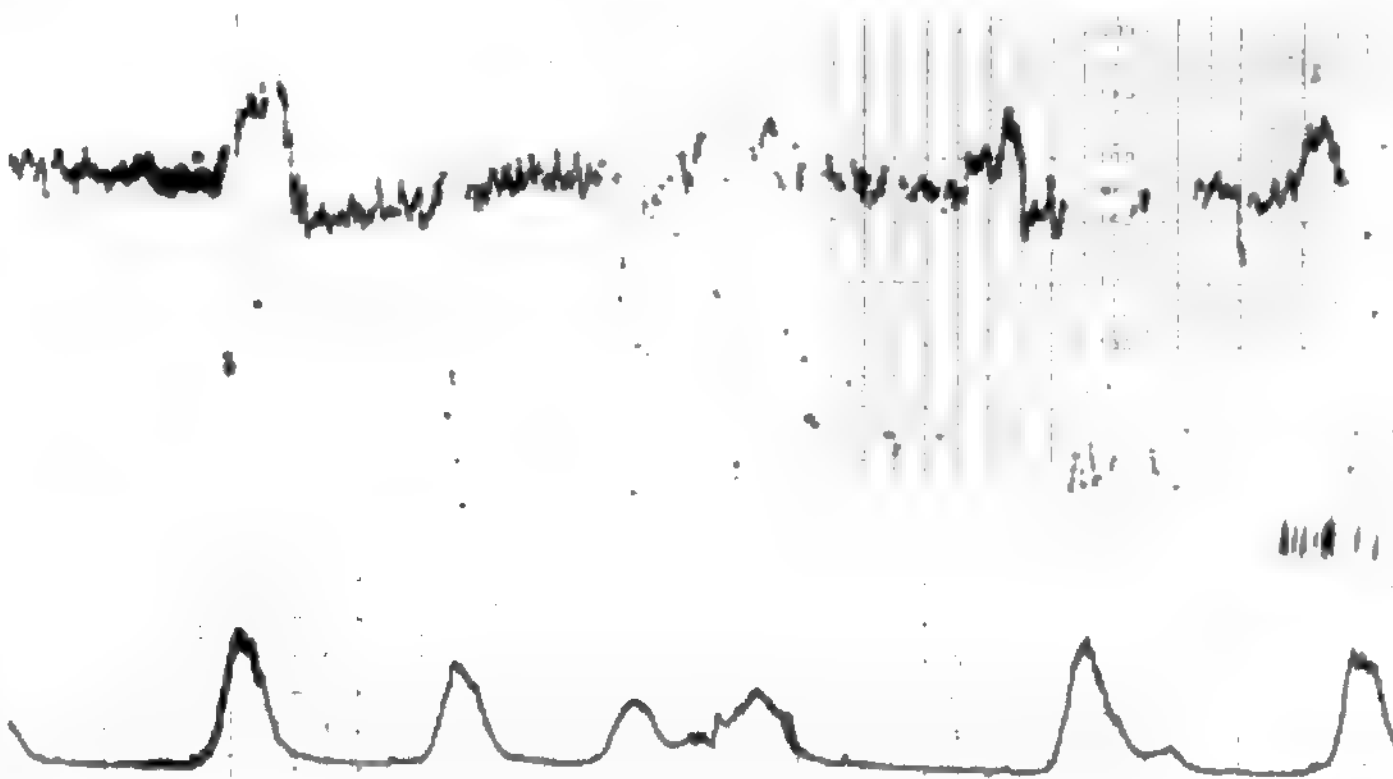



Fig. 2. Contrazioni uterine di tipo 3, caratteristiche del travaglio avanzato. Il tracciato in alto evidenzia le variazioni della frequenza cardiaca fetale.

Digitized by Google

Si è cercato di esprimere l'attività uterina quantificata in Unità Montevideo, moltiplicando l'intensità totale per la frequenza delle contrazioni.

Come illustrato in precedenza, l'esatto rilievo di questi valori è appannaggio esclusivo della t. interna; dalla t. esterna possiamo trarre informazioni indirette che andranno verificate continuamente con la tradizionale semeiotica. È possibile delineare un'evoluzione morfologica della contrazione nella dinamica del travaglio di parto. Nella fase latente del periodo dilatante sono presenti in prevalenza contrazioni (tipo 1) con incremento pressorio lento (branca ascendente) e decremento rapido. Nella fase attiva, a queste si associano contrazioni a incremento e decremento pressorio precoci (tipo 2) e altre ad ascesa rapida della pressione e rallentato decremento (tipo 3) (fig. 2). Queste ultime sono preponderanti nel periodo espulsivo.

Il corretto impiego della t. è indispensabile in relazione ai fenomeni intrinseci della contrazione, che si ripercuotono direttamente sull'equilibrio metabolico fetale. Incrementi patologici o iatrogeni del tono di base, dell'intensità, della durata, della frequenza delle contrazioni possono ridurre la capacità ossigenativa fetale (v. GRAVIDANZA, VII, 753). Alterazioni ipocinetiche dell'attività contrattile possono essere espressione o causa di patologia del travaglio (v. PARTO, XI, 1223; 1272).

La t. assume così un ruolo irrinunciabile durante l'impiego di sostanze uterocinetiche (ossitocina, prostaglandine), capaci di modificare significativamente l'attività contrattile spontanea fisiologica.

Bibliografia

AA.VV., *Cardiotocografia*, 1983, Piccin, Padova.
Romanini C., *Manuale di cardiotocografia*, 1983, Piccin, Padova.
Romanini C. *et al.*, *Vent'anni di ostetricia fetale: la cardiotocografia*, in *Atti Soc. Ital. Ginecol. Ostet.*, 1986, **64**, 519.

CARLO ROMANINI E ANDREA-LUIGI TRANQUILLI

TOCOLITICI FARMACI

F. *tocolytiques*. - I. *tocolytics*. - T. *Tokolytische Mittel*. - S. *tocolíticos*.

Definizione e introduzione

Col termine *farmaci tocolitici* vengono definiti quei farmaci che, inibendo la contrattilità dell'utero gravido, impediscono la comparsa e il procedere del travaglio.

L'indicazione di questi farmaci è evidentemente quella del parto pretermine, condizione ritenuta responsabile di circa la metà delle morti neonatali e di un numero ragguardevole, sebbene imprecisato, di sequele patologiche a distanza. L'importanza di una terapia tempestiva del parto pretermine è ulteriormente sottolineata dall'osservazione che la mortalità perinatale è dimezzata per ogni 2 settimane in più di vita intrauterina tra le 25 e le 37 settimane di gestazione. Non sempre, tuttavia, la diagnosi di travaglio prematuro costituisce indicazione di terapia con f. t. Essa è infatti da considerarsi controindicata in alcuni casi, quali l'età gestazionale inferiore alle 20 settimane, l'eclampsia, il distacco intempestivo di placenta, le anomalie fetali e la sofferenza fetale.

Numerose sono le possibilità di controllo farmacologico della contrattilità uterina: i principali f. t. attualmente in uso sono gli agonisti beta-adrenergici e il solfato di magnesio; potenti f. t. sono anche gli inibitori della sintesi delle prostaglandine, il diazossido e i calcioantagonisti. In disuso appare invece l'etanolo.

Farmaci beta-adrenergici

I principali farmaci beta-adrenergici impiegati nel parto prematuro sono la ritodrina, l'isossuprina, il salbutamolo, la terbutalina e il fenoterolo. Questi farmaci sono accomunati dalla proprietà di stimolare in maniera relativamente selettiva i recettori beta$_2$-adrenergici, requisito ritenuto importante per svolgere azione tocolitica. Nell'utero sottoposto al controllo progestinico, vi è infatti una notevole densità di recettori beta$_2$. La loro stimolazione porta a un accumulo intracellulare di adenosinmonofosfato ciclico (cAMP), che, a sua volta, è responsabile, attraverso una serie di passaggi, di una riduzione del calcio intracellulare. La conseguente disattivazione delle proteine contrattili delle miocellule è il responsabile più prossimo del rilasciamento muscolare. È interessante osservare che tale rilasciamento può essere indotto dai farmaci beta$_2$-adrenergici anche in maniera indiretta, e cioè attraverso una stimolazione della sintesi di progesterone da parte della placenta.

I farmaci beta$_2$-adrenergici sopra indicati sono assorbiti in varia misura per via orale, raggiungendo, comunque, concentrazioni ematiche terapeuticamente efficaci. Superano con facilità il filtro placentare. Sono escreti prevalentemente per via renale, sia immodificati che sotto forma di prodotti di coniugazione. Tra di essi, il fenoterolo è quello dotato di maggiore rapidità di azione e più breve durata. Gli studi clinici hanno dimostrato che sono in grado di prolungare in maniera statisticamente significativa la gestazione rispetto al trattamento con *placebo*. Non sembrano differenziarsi sostanzialmente tra di loro in termini di efficacia terapeutica e tutti appaiono più potenti del diazossido e dell'etanolo.

Per quanto concerne la posologia, a titolo di esempio, la ritodrina è somministrata per infusione e. v. alla dose di 0,1 mg/min. Se tollerata, la dose è aumentata di 0,05 mg/min ogni 10 min fino a un massimo di 0,35 mg/min. L'infusione è protratta per almeno 12 h dopo il termine delle contrazioni. Mezz'ora prima della interruzione della infusione, si dà inizio alla terapia orale con una dose di 10 mg, che viene ripetuta ogni 2 h durante le prime 24 h. In seguito le somministrazioni vengono intervallate di 4-6 h, tenendo conto che il dosaggio giornaliero non deve superare i 120 mg.

I principali effetti collaterali causati da questi farmaci sono a carico del sistema cardiovascolare e del metabolismo intermedio. Già alle dosi terapeutiche vi è infatti un marcato aumento della frequenza cardiaca, con un incremento della gittata cardiaca che, nel caso della ritodrina, raggiunge il 50%. È probabile che tali effetti siano dovuti sia alle residue proprietà beta$_1$-adrenergiche che questi farmaci possiedono, sia alla stimolazione miocardica riflessa dovuta all'ipotensione diastolica legata alla riduzione delle resistenze periferiche. L'aumentata secrezione di renina è poi responsabile di ritenzione idrosalina che, in caso di concomitante terapia idratante, può essere causa di un sovraccarico circolatorio. L'iperglicemia e l'aumentata lipolisi sono i principali effetti metabolici dei f. t. beta-adrenergici.

Solfato di magnesio

Questo composto inibisce le contrazioni della muscolatura uterina, probabilmente interferendo con l'attività della ATPasi miosinica, un enzima cruciale nel processo di contrazione muscolare. Magnesiemie di 4-8 mg/dl sono in grado di inibire le contrazioni uterine sia spontanee che stimolate da ossitocina. Per concentrazioni superiori compare una progressiva depressione delle funzioni respiratoria e cardiaca, particolarmente quando il solfato di

magnesio sia associato con analgesici narcotici e anestetici generali.

Il solfato di magnesio attraversa la placenta, senza tuttavia essere causa di importanti effetti collaterali a carico del feto. È rapidamente eliminato per via renale. In condizioni cliniche si è dimostrato più efficace dell'etanolo e del *placebo* nel protrarre la gravidanza. La posologia raccomandata contempla la somministrazione e. v. di una dose di carico di 6 g in un periodo di 20 min, seguita dalla somministrazione di 2 g/h fino a riduzione delle contrazioni a 1 ogni 10 min. La terapia viene quindi continuata alla dose di 1 g/h per un periodo variabile dalle 24 alle 72 h.

È controindicato in pazienti con insufficienza renale o cardiaca. È altresì da evitarsi l'associazione con anestetici e oppiacei. In definitiva, sebbene la principale indicazione del solfato di magnesio rimanga l'eclampsia, nel controllo del parto pretermine può essere una valida alternativa all'uso dei farmaci beta$_2$-adrenergici in caso di controindicazione all'uso di questi ultimi.

Inibitori della sintesi delle prostaglandine

In considerazione del ruolo cruciale svolto dalle prostaglandine nell'attivazione della motilità uterina, è sembrato logico considerare gli inibitori della loro sintesi quali tocolitici con potenzialità terapeutiche. Effettivamente, l'Aspirina® e l'indometacina sono in grado di prolungare la gravidanza, sia a termine che pretermine. Tuttavia la loro tossicità, sia materna che a carico del feto, è tale da escluderne un impiego sistematico. Particolarmente seria è la possibilità di una chiusura prematura del dotto arterioso con conseguente ipertensione polmonare.

Etanolo

L'uso dell'alcol nella terapia del parto pretermine si fonda sulla sua capacità di causare rilasciamento della muscolatura uterina, sia per azione diretta che per inibizione della liberazione di ossitocina. Gli studi clinici mostrano che l'etanolo è realmente in grado di prevenire il parto pretermine; tuttavia la sua tossicità fetale ne limita l'impiego solo a quelle situazioni in cui i beta$_2$-adrenergici e il solfato di magnesio siano controindicati.

Calcioantagonisti

I farmaci che bloccano l'ingresso del calcio, attraverso i canali voltaggiodipendenti rilasciano il miometrio *in vitro* e inibiscono l'ampiezza delle contrazioni prodotte dall'ossitocina. Uno di questi farmaci, cioè la nifedipina, è in grado di ritardare apprezzabilmente il parto. Tuttavia non sono ancora disponibili studi sufficienti a definire vantaggi e limiti di questi farmaci quali tocolitici.

Conclusioni

In definitiva, al momento attuale i farmaci beta$_2$-adrenergici appaiono i f. t. di prima scelta sotto ogni punto di vista. Tuttavia il fatto che debbano essere usati a dosaggi che possono avere importanti effetti cardiovascolari, sia a carico della madre che del feto, ne limita l'uso a quelle situazioni in cui tali effetti collaterali possano essere prontamente valutati e trattati.

Bibliografia

Caritis S. N., *Drugs*, 1983, **26**, 243.
Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York.

RED.

TOFI

F. *tophus*. - I. *tophi*. - T. *Tophi*. - S. *tofos*.

Sono costituiti da depositi di cristalli di urato monosodico immersi in una matrice amorfa talora ricca di sali di calcio e circondati da una reazione simile a quella da corpo estraneo. Presenti nel 20-30% dei pazienti affetti da gotta, hanno una dimensione variabile da pochi millimetri fino ad alcuni centimetri.

Sebbene possano localizzarsi ovunque, si rilevano più tipicamente nella cute e nel sottocutaneo in prossimità delle articolazioni. Recentemente è stato dimostrato che i cristalli di urato stimolano le cellule mesenchimali a produrre collagenasi e prostaglandine, le quali, pertanto, potrebbero avere un ruolo importante nella distruzione del tessuto articolare.

V. anche: GOTTA (VII, 606).

RED.

TOGAVIRUS

Introduzione

I togavirus, così chiamati perché provvisti di un caratteristico involucro di natura lipoproteica, sono virus estremamente diffusi in natura e causano numerose condizioni morbose nell'uomo, talora di estrema gravità. I t. comprendono alcuni virus che, per la loro caratteristica trasmissione attraverso artropodi vettori, fino a pochi anni fa erano classificati tra gli arbovirus (v.).

Sono suddivisi in 4 generi: *Alphavirus*, *Flavivirus*, *Rubivirus* e *Pestivirus*.

Caratteristiche generali

Osservati al microscopio elettronico, i t. appaiono sferoidali con un diametro che varia tra 40 e 90 nm. Possiedono una membrana limitante che avvolge il nucleocapside, il quale risulta formato da 32 capsomeri e ha forma icosaedrica. L'acido nucleico è costituito da una molecola di RNA a singola elica. Sulla loro superficie vi sono delle emoagglutinine che conferiscono a questi virus un'attività emoagglutinante nei confronti delle emazie di pulcino neonato e di piccione.

Come tutti i virus provvisti di membrana, i t. vengono rapidamente inattivati dai solventi dei lipidi.

Classificazione

Alphavirus

Il genere *Alphavirus* comprende almeno 25 diversi tipi antigenici di virus un tempo classificati come arbovirus di gruppo A. Hanno un diametro di 70 nm e sono circondati da una membrana esterna, costituita da un doppio strato di lipoproteine, che contiene 2 glicoproteine: E1, che corrisponde all'emoagglutinina virale; E2, contro cui sono diretti gli anticorpi neutralizzanti. In alcuni tipi di *Alphavirus* vi è una terza proteina non glicosilata.

Il principale animale vettore è la zanzara, mentre il serbatoio di questi virus è costituito da numerose specie di uccelli.

Sono virus estremamente diffusi in tutto il mondo; alcuni sono causa di malattie nell'uomo, quali i virus: Chikungunya, Mayaro, dell'encefalomielite equina occidentale, dell'encefalomielite equina orientale, dell'encefalomielite equina venezuelana, O'nyong-nyong, Sindbis. Per altri virus appartenenti a questo genere si è dimostrata solo la presenza di anticorpi nella popolazione di vari continenti, ma non è stato possibile documentare una sicura azione patogena.

Digitized by Google

Flavivirus

Il genere *Flavivirus* comprende 60 diversi tipi antigenici di virus che erano classificati come arbovirus di gruppo B. Per le fondamentali differenze con gli altri t., dovute, principalmente, alla struttura del genoma e alle modalità di replicazione, è a tutt'oggi in discussione se questo genere di virus non debba costituire una famiglia virale a sé stante.

Hanno un diametro di 40-50 nm e una membrana esterna, costituita da un doppio strato di lipoproteine, che contiene una glicoproteina E1 (corrispondente alla emoagglutinina virale) e una proteina non glicosilata E2. Un'altra proteina (M), a basso peso molecolare, è presente nel nucleocapside associata alla catena di RNA. In base all'animale vettore, i *Flavivirus* vengono distinti in virus trasmessi dalla zanzara e virus trasmessi dalla zecca: 21 virus appartenenti a questo genere sono stati correlati con malattie umane e di questi i principali sono: quelli della dengue, della febbre gialla, West Nile, della febbre emorragica di Omsk, della malattia della foresta di Kyasamur, dell'encefalite giapponese, dell'encefalite di St. Louis, dell'encefalite della valle di Murray, delle encefaliti trasmesse da zecche (*louping ill*, Powassan, etc.).

Rubivirus

Questo genere comprende un solo tipo di virus: il virus della rosolia (v.). Questo virus è strettamente correlato agli *Alphavirus*, dai quali si distingue essenzialmente per le caratteristiche antigeniche legate all'emoagglutinina, a un antigene fissante il complemento e a due precipitine (theta e iota).

Pestivirus

Genere che comprende virus non patogeni per l'uomo, ma solo per gli animali, quali i virus della diarrea virale bovina e del colera del maiale.

Bibliografia

Brown D. T., in Schlesinger R. W. ed., *The Togaviruses*, 1980, Academic Press, New York, p. 473.
Matthews R. E. F., *Intervirology*, 1982, **17**, 4.

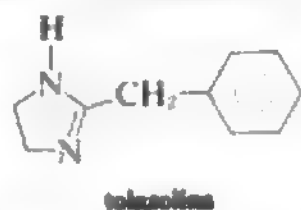
MASSIMO ANDREONI

TOLAZAMIDE: V. IPOGLICEMIZZANTI FARMACI (VIII, 403).

TOLAZOLINA

Sin.: benzolina. - F. *tolazoline*. - I. *tolazolin*. - T. *Tolazolin*. - S. *tolazolina*.

La tolazolina e la fentolamina sono i maggiori rappresentanti di una serie di composti imidazolici dotati di proprietà di blocco alfa-adrenergico (v. SIMPATICOLITICI FARMACI; FENTOLAMINA). La formula di struttura della t. è:

tolazolina

La t. (N. R.: Priscol) è un farmaco fornito di scarsa selettività d'azione. È infatti in grado di svolgere una azione antagonista a carico sia dei recettori adrenergici alfa$_1$ che di quelli alfa$_2$, sebbene sia più attivo su questi ultimi. Possiede inoltre proprietà antiserotoninergiche recettoriali e antistaminergiche di tipo H_1: blocca in maniera non competitiva i recettori purinergici di tipo P_2 e inibisce lievemente le fosfodiesterasi.

In vivo la t. ha azione alfabloccante moderatamente efficace e di breve durata. A tale azione è associata una vasodilatazione che si esplica sia sul letto arterioso che su quello venoso e a cui contribuisce anche un'attività miolitica diretta della t. Ne risulta una riduzione delle resistenze periferiche e un aumento della capacità venosa. Tuttavia, la riduzione delle resistenze periferiche che si ottiene per azione della t. non è necessariamente associata a una riduzione della pressione arteriosa. Vi si contrappone, infatti, un aumento della gittata sistolica conseguente a una stimolazione cardiaca la cui intensità non può essere ascrivibile al solo riflesso attivato dalla vasodilatazione periferica. È probabile che in tale stimolazione cardiaca un ruolo importante sia svolto dall'azione inibitoria della t. a carico dei recettori alfa$_2$ presinaptici. La inibizione di tali recettori è infatti causa di un'aumentata liberazione di noradrenalina anche da parte delle terminazioni simpatiche innervanti il miocardio.

La somministrazione di t. è associata a un aumento delle secrezioni salivare, lacrimale e bronchiale. Appaiono stimolate anche la secrezione gastrica di ac. cloridrico e di pepsina e la secrezione pancreatica. Aumento della peristalsi e diarrea sono ulteriori effetti della t. Poiché questi effetti sono inibiti dall'atropina, si ritiene che essi siano dovuti a un ipertono relativo del sistema parasimpatico in presenza del blocco alfa-adrenergico.

Farmacocinetica

La t. si *assorbe* facilmente per via orale e per via parenterale; la sua *eliminazione* è molto rapida, in prevalenza renale implicando un meccanismo di trasporto tubulare; viene eliminata prevalentemente sotto forma immodificata. La notevole rapidità dell'eliminazione sembra rendere ragione della transitorietà e della scarsa intensità degli effetti ottenibili mediante somministrazione orale del farmaco.

Effetti collaterali

La stimolazione cardiaca indotta dalla t. può essere causa di aritmie e costituire il fattore scatenante nell'insorgenza di crisi di *angina pectoris*. Nausea, vomito, diarrea ed esacerbazione dell'ulcera peptica possono essere invece conseguenze della stimolazione gastrointestinale. Per questi motivi la t. deve essere usata con cautela nei pazienti coronaropatici o portatori di ulcera peptica.

Ulteriori effetti collaterali della t. sono l'ipotensione posturale, l'*impotentia eiaculandi* e le parestesie cutanee. Somministrata in associazione con alcolici, la t. può causare effetti simili a quelli indotti dal disulfiram (v. TETRAETILTIOURAME BISOLFURO).

Impieghi terapeutici

Al pari di altri alfabloccanti, la t. trova impiego nella terapia delle arteriopatie distrettuali. In particolare, si è dimostrata di una certa efficacia nel trattamento del morbo di Raynaud e nell'acrocianosi. Non vi è invece nessuna prova convincente a sostegno dell'efficacia terapeutica della t. nella *claudicatio intermittens* e nelle vasculopatie ostruttive cerebrali.

La t. si usa sotto forma di cloridrato (Priscol®) in dosi di 25 mg *per os*, ripetibili anche fino a 6-8 volte al giorno oppure in dosi di 25-50 mg per via parenterale (e. v. o i. m.), anch'esse ripetibili più di una volta nelle 24 h.

Bibliografia

Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.
Dukes M. N. G., *Meyler's Side Effects of Drugs*, 1984, 10 ed., Elsevier, Amsterdam.

Digitized by Google

Goodman Gilman A., Goodman L. S. *et. al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1985, 7 ed., Macmillan, New York.
Marmo E., *Farmacoterapia delle aritmie cardiache*, 1986, Minerva Medica, Torino.
Skekeres L. ed., *Adrenergic Activators and Inhibitors*, part. 1, in *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 54/1, 1980, Springer, Berlin.

EMILIO MARMO

TOLBUTAMIDE: v. IPOGLICEMIZZANTI FARMACI (VIII, 403).

TOLOSA-HUNT, SINDROME DI

Il quadro clinico così denominato fu descritto, indipendentemente, da Tolosa e Hunt, rispettivamente nel 1954 e nel 1961, ed è attualmente indicato spesso, descrittivamente, come *oftalmoplegia dolorosa*.

Si tratta, infatti, di un quadro risultante dall'«intrappolamento» di uno o più nervi oculomotori, eventualmente anche della branca orbitaria del V nervo cranico e di quello ottico, più spesso a causa di una flogosi localizzata a livello dell'apice orbitale, o della fessura orbitaria superiore, o del seno cavernoso; l'edema infiammatorio «intrappolerebbe» i nervi periferici nel loro decorso attraverso aperture ossee inestensibili. Peraltro, il quadro può avere origine anche da una fistola carotidocavernosa, da un aneurisma della carotide interna o da una neoplasia a partenza sellare.

La sindrome dunque, diversificata nelle sue cause, trova un elemento unificante nel coinvolgimento di uno o più nervi oculomotori, associato a una sintomatologia dolorosa orbitaria. Caratterizzante è anche il rapido miglioramento che si ottiene con la terapia steroidea, che va peraltro continuata per mesi o anni.

Sul piano etiologico è da osservare che se trattasi d'infezione, nella gran parte dei casi non è tuttavia possibile individuare l'agente responsabile: le flogosi tubercolare, fungina, luetica, pure descritte, sono rare. Nel primo caso la biopsia indica solitamente un processo flogistico cronico, con un infiltrato rappresentato da linfociti, cellule giganti ed epiteliodi; anche le indagini di laboratorio non mostrano alcuna alterazione, eccezion fatta per un incremento della VES.

La diagnosi non presenta di norma difficoltà, fondandosi proprio sull'esistenza di una oftalmoplegia associata a dolore orbitario. Per conferma si procede a una venografia orbitaria, che può indicare l'occlusione della vena oftalmica provocata dall'edema infiammatorio, oppure, quando questo non sia dimostrabile, a un'arteriografia carotidea o anche alla T.A.C. del cranio.

Bibliografia

Adams R. D., Victor M., *Principles of Neurology*, 1985, McGraw-Hill, New York.

STEFANO CAGLIANO

TOLÙ, BALSAMO DEL

Sin.: *balsamum tolutanum*; *balsamum eustachii*; opobalsamo di Tolù; balsamo americano; resina di Tolù. - F. *baume du Tolu*. - I. *Tolu balsam*. - T. *Tolubalsam*. - S. *bálsamo de Tolú*.

Il balsamo del Tolù è una oleoresina (v. RESINE) che si ottiene dal *Myroxylon toluiferum* DC. (*sin.*: *Myrospermum toluiferum* A. Rich., *Myroxylon H. Baillon*, A. Rich., *Myroxylon balsamum* L. var. *toluifera* Tschivsch), albero assai diffuso nel Sud-America, appartenente alla famiglia delle Leguminose.

È un grande albero sempreverde, alto oltre i 20 m, con tronco che si ramifica solamente dopo i 10 m, con una chioma rotondeggiante, con corteccia del tronco liscia, giallo-bruna, con foglie stipolate, alterne, composte, imparipennate.

È spontaneo in Columbia (nelle foreste lungo il fiume Magdalena e il suo affluente Canca), coste del San Salvador e Venezuela; viene coltivato nelle Antille e specialmente a Cuba.

Il balsamo si ottiene incidendo progressivamente il tronco a varie altezze, cominciando dalla base, con dei V a punta rivolta in basso, interessando tutto lo spessore della corteccia e mettendo sotto l'apice della incisione una piccola zucca ove si raccoglie il balsamo, che poi viene versato in recipienti metallici.

Il b. del T. fresco è un liquido denso, viscoso, giallognolo; a poco a poco si trasforma in una massa solida, granulosa, cristallina, di color bruno-roseo, fragile. Presenta odore assai grato di benzoino e di vaniglia. È composto da circa l'80% di resina, costituita in prevalenza di esteri benzilici (75-80%), quali benzile benzoato e benzile cinnamato; inoltre contiene ac. benzoico e ac. cinnamico liberi (12-15%), cinnamato e benzoato di benzile (7-8%), vanillina (circa 0,05%), olio etereo (1,5-7%).

Brucia svolgendo un gradevole odore. Ha netta reazione acida. Insolubile in acqua fredda, impartisce il suo aroma all'acqua calda. Quasi insolubile in benzolo, etere di petrolio e solfuro di carbonio, solubile appena negli oli essenziali, è solubile in etanolo, cloroformio, acetone, ac. acetico e nelle soluzioni degli alcali caustici, parzialmente in etere.

Il b. del T., per il contenuto di olio essenziale e di acidi benzoico e cinnamico, possiede proprietà antisettiche ed espettoranti e per il contenuto di resina esplica azione protettiva locale. È specialmente usato per via interna, come balsamico ed espettorante, nei casi di bronchite catarrale acuta o cronica e come disinfettante delle vie urinarie nella cura delle cistiti e delle uretriti. Per uso esterno è stato proposto, come balsamico e come protettivo, negli eczemi, in certe forme pruriginose, nella cura delle ulcerazioni delle mucose, specialmente della lingua e della pelle. Ma per queste applicazioni è ormai assai poco usato.

Si somministra per via orale in polvere, in pastiglie e in pillole (0,25-0,5 g e più *pro dose*) o in forma di sciroppo al 3% (30-60 g e più *pro dose*) o in forma di tintura alcolica al 20% (2-10 g *pro dose*) o di tintura eterea al 20% (1-4 g). Per via esterna si usa per inalazioni, in soluzione idroalcolica e in pomate.

Bibliografia

Capasso F., Donatelli L., *Farmacognosia*, 1982, Piccin, Padova.
Donatelli L., Marmo E., *Farmacologia*, 1981, UTET, Torino.

EMILIO MARMO

TOLUENE

Sin.: toluolo, metilbenzene, idruro di cresile. - F. *toluène*. - I. *toluene*. - T. *Toluolum*. - S. *tolueno*.

È l'omologo superiore del benzene. Ha la formula bruta $C_6H_5 \cdot CH_3$.

Liquido incolore, mobile, molto rifrangente, di odore un po' diverso da quello del benzene, pressoché insolubile in acqua, molto solubile in alcol, etere, benzene, cloroformio, solfuro di carbonio, etc. P. m. 92,13; *d* 0,872, a + 15° e 0,866, a + 20 °C (riferita all'acqua a +4 °C); p. f. −95 °C; p. e. +110,8 °C. È un buon solvente per molte sostanze: solfo, fosforo, bromo, iodio, resine, grassi. Solidifica soltanto a temperatura inferiore a −90 °C (il benzene a + 5 °C).

Il t. può essere facilmente ossidato in corrispondenza del gruppo metilico, dando luogo ad *ac. benzoico* (v. BENZOICO ACIDO E BENZOATI).

Il t. trova impiego nell'industria come solvente e come materia prima per la preparazione dell'ac. benzoico, della

Digitized by Google

benzaldeide, di sostanze coloranti, di esplosivi, etc. Si impiega in laboratorio come antisettico per preservare sostanze e materiali diversi. Nel passato è stato raramente utilizzato contro affezioni parassitarie del cuoio capelluto e sotto forma di pennellature nell'erisipela.

Il t. è assorbito principalmente per via inalatoria dando luogo a un rapido raggiungimento dell'equilibrio tra concentrazioni ambientali ed ematiche (nell'uomo 300 p.p.m. causano concentrazioni ematiche di 7,3 mg per litro di sangue). L'assorbimento transcutaneo, seppure presente, non appare rilevante.

L'elevata apolarità del t. ne determina uno spiccato tropismo per il S.N.C., a carico del quale esercita azioni depressive. L'esposizione a 200-300 p.p.m. per 8 h induce sintomi di affaticamento e di disorientamento. L'incremento a 600 p.p.m. aggrava tale sintomatologia ed è inoltre causa di incoordinazione motoria e nausea. Il fatto che il t. sia uno dei costituenti delle miscele solventi per collanti ha indotto ad associarlo etiologicamente alla patologia epatica e renale causata dall'inalazione voluttuaria di tali miscele (*gluesniffing*). Malgrado le analogie chimicofisiche, il t. appare molto meno ematotossico del benzene.

Solo una piccola quota di t. è escreta immodificata per via polmonare. Il t. è infatti rapidamente ossidato ad ac. benzoico, che, a sua volta, è coniugato con glicina a formare ac. ippurico. Si calcola che per una esposizione di 200 p.p.m., il 68% del t. assorbito è escreto per via urinaria come ac. ippurico.

Bibliografia

O'Brien E. T. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1971, **3**, 29.
Ogata M. *et al.*, *Br. J. Ind. Med.*, 1971, **28**, 383.
Von Oettingen W. F. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1942, **118**, 579.

EMILIO MARMO

TOMOGRAFIA

Sin.: stratigrafia, planigrafia, laminografia. - F. *tomographie*. - I. *tomography*; *laminography*; *body section radiography*. - T. *Tomographie*; *Schichtaufnahme*. - S. *tomografia*.

SOMMARIO

Definizione

Il termine *tomografia*, seppur cronologicamente posteriore alle denominazioni stratigrafia (v.) e planigrafia, è ormai universalmente accettato per indicare una tecnica radiografica in grado di ottenere immagini di sezioni (gr. *tòmos* 'taglio') prestabilite del corpo umano.

La t. propriamente detta, trattata in questo capitolo, è riferita a immagini di sezioni ottenute con tecniche radiografiche tradizionali; tuttavia, alcune applicazioni recenti hanno permesso di trasferire il principio tomografico all'elaborazione di immagini digitali ottenute per trasmissione di raggi X (T.A.C., o t. assiale computerizzata [v.]) oppure ottenute per emissione di radiazioni da parte di radionuclidi o per emissione di fotone singolo (SPECT) (V. TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI SINGOLI FOTONI), o di positroni (PET) (V. TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI). Ultimamente si è aggiunta anche la t. a risonanza magnetica nucleare (v.).

È merito della Scuola radiologica italiana avere proposto e, successivamente, esteso l'uso della t. a gran parte delle attuali applicazioni. Sono infatti dovute a Vallebona (1930) le prime ricerche mondiali nel campo, seguite a breve distanza da quelle di altri pionieri come Ziedses des Plantes (1931), Bartelink (1932), Grossmann (1935). La Scuola genovese, in particolare, è rimasta per anni il centro universalmente riconosciuto della t.; da essa sono state proposte sempre nuove applicazioni della tecnica: t. assiale trasversa (1947), t. selettiva, t. in rilievo (1955).

Molte applicazioni della t. sono oggi cadute in disuso (ad es., la t. assiale trasversa), soppiantate da tecniche radiografiche a maggior contenuto informativo; la t. rimane, tuttavia, tecnica di impiego routinario in numerose indagini radiografiche e, in alcuni casi, costituisce una componente essenziale dell'esame stesso.

Principi della tomografia

La t. si basa sul fatto che se, durante una ripresa radiografica, vengono spostati in senso opposto il tubo radiogeno e la cassetta radiografica, risultano a fuoco i punti dell'oggetto contenuti nello strato (piano focale) che costituisce il fulcro del movimento; al contrario, tutti i punti situati al di sotto o al di sopra del piano focale appaiono sfumati in grado più o meno marcato (fig. 1). Il *tomogramma*, perciò, è la somma d'immagine di un *piano focale* e della *sfumatura* dei piani sovra- e sottostanti. I presupposti anatomici, geometrici e radiologici su cui si basa la t. sono anche descritti sotto la voce RADIODIAGNOSTICA, alla quale si rimanda.

Numerosissimi sono i fattori che influenzano le caratteristiche del piano focale e della sfumatura; qui sono riportati i più importanti.

1. *Movimento di cancellazione*. – Il fattore più significativo nel determinare la qualità dell'immagine tomografica è costituito dalla direzione spaziale del movimento del tubo radiogeno e della cassetta radiografica (*sistema tubo-cassetta*). L'analisi del movimento dimostra che il massimo di cancellazione si ottiene per

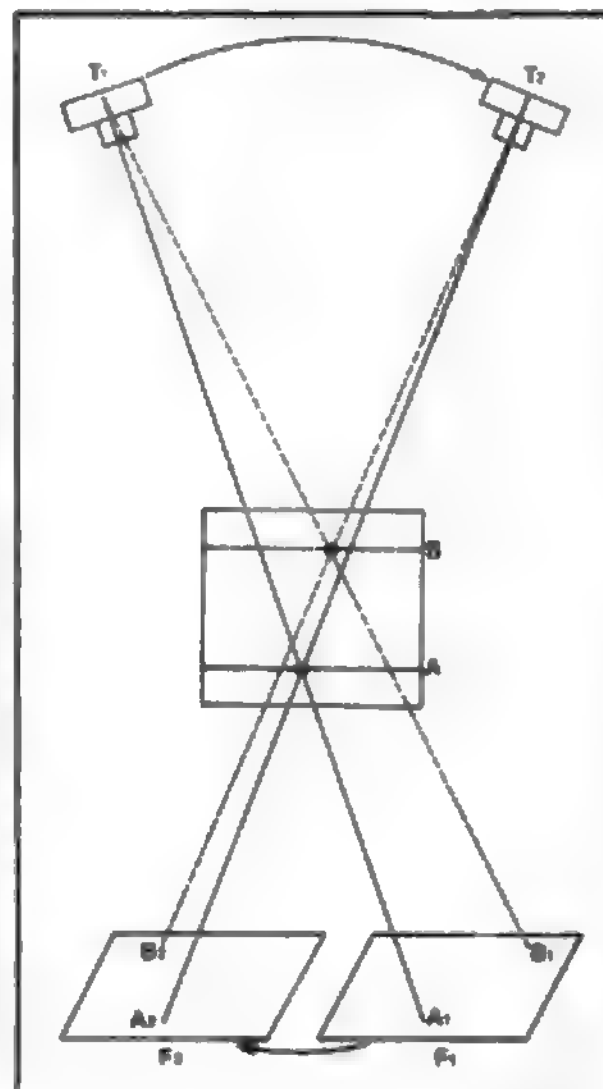
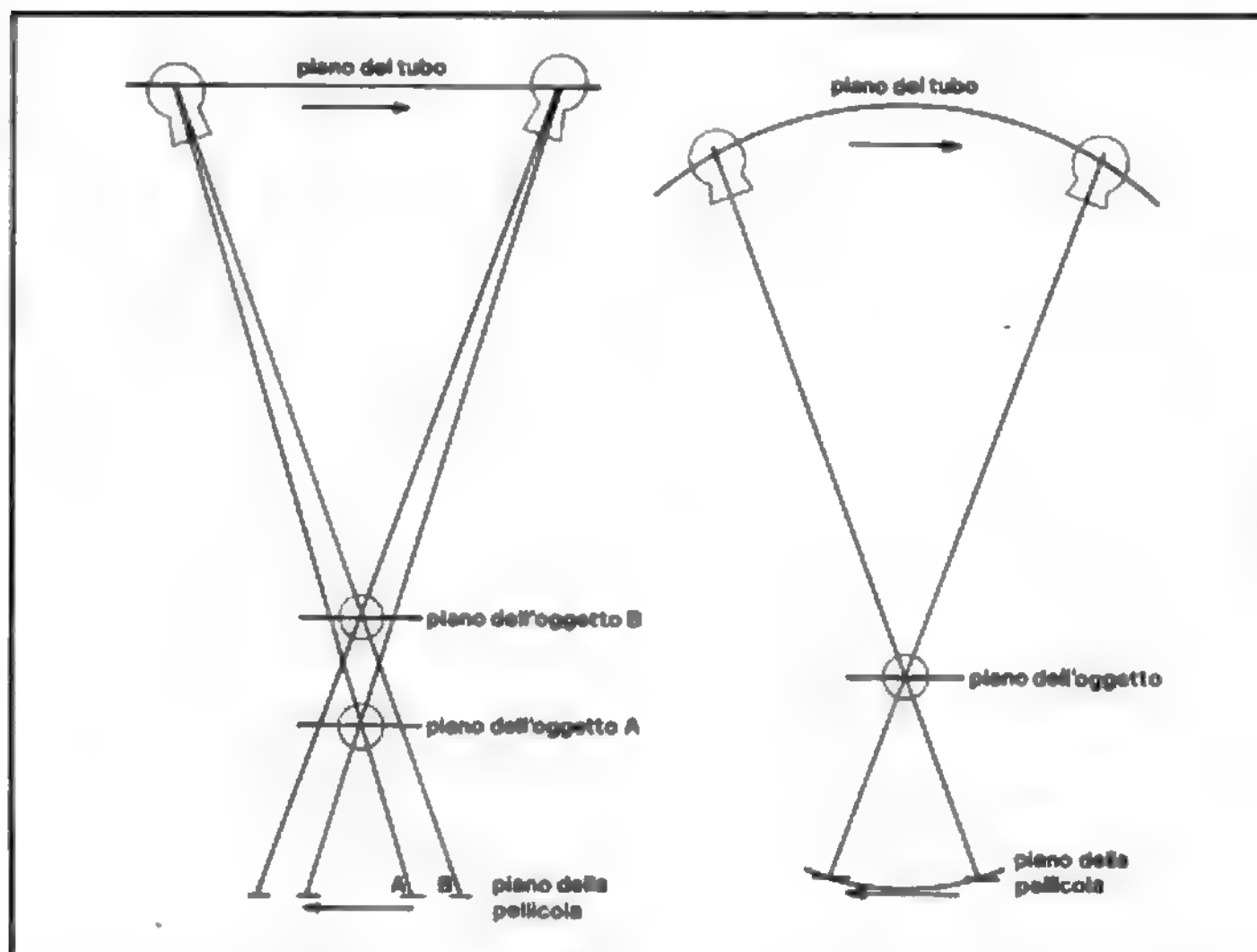



Fig. 1. Rappresentazione schematica del principio della t. L'immagine A, contenuta nel piano dell'oggetto e corrispondente al fulcro del movimento tubo-pellicola, viene rappresentata sempre sullo stesso punto della pellicola nel movimento da F_1 a F_2 e, perciò, apparirà a fuoco. L'immagine B, fuori piano, viene invece rappresentata in punti diversi della pellicola e, perciò, verrà sfumata. T_1 e T_2) Posizioni del tubo radiogeno.

Digitized by Google

Fig. 2. Schema del sistema planigrafico a fulcro variabile (*a sinistra*) e di quello tomografico a fulcro fisso (*a destra*).

piano del tubo
piano dell'oggetto B
piano dell'oggetto A
piano della pellicola
piano del tubo
piano dell'oggetto
piano della pellicola

strutture che hanno asse perpendicolare al piano di sezione, mentre strutture che giacciono con asse parallelo vengono solamente allungate, ma non cancellate. Questa limitazione è molto importante perché significa che il movimento tomografico più semplice, quello lineare, non è in grado di cancellare efficacemente molte strutture complesse del corpo umano (cranio, rachide, etc.), per le quali si può peraltro far ricorso a movimenti di cancellazione di tipo diverso.

I movimenti di cancellazione impiegati nei tomografi attuali sono di vario genere: lineare (il più usato), ellittico, circolare, ipocicloidale, pseudosinusoidale e spirale. Ciascuno di essi presenta particolari caratteri:

movimento *lineare*: produce una cancellazione incompleta e irregolare;

movimento *ellittico*: migliora la cancellazione, ma mantiene caratteristiche lineari;

movimento *circolare*: dà una cancellazione uniforme, ma tende facilmente a produrre false immagini;

movimento *pseudosinusoidale*: mantiene caratteristiche lineari e tende a dare numerose false immagini;

movimento *spirale*: la cancellazione dipende dall'angolo totale di movimento e dal numero delle spire. Per un movimento a 3 spire vi è un'eccellente cancellazione, con limitate possibilità di false immagini dovute alle modificazioni del raggio durante il movimento;

movimento *ipocicloidale*: consente la miglior cancellazione possibile con tendenza molto limitata a dare formazione di false immagini.

2. *Livello di sezione*. – Il livello della sezione tomografica si modifica variando l'altezza del punto di rotazione del sistema tubo-cassetta (chiamata *fulcro*). Quasi tutti gli attuali apparecchi sono basati sul principio del cosiddetto «fulcro variabile»: in questi apparecchi, cioè, il soggetto da esaminare rimane fermo, appoggiato sul piano portapaziente, mentre viene modificato il fulcro del sistema tubo-cassetta. Nei sistemi a «fulcro fisso», invece, il punto di rotazione del sistema non si modifica; al contrario, il paziente viene spostato in piani diversi per ottenere le corrispondenti sezioni. Quest'ultima tecnica è stata indicata da Grossmann come «metodo tomografico» per distinguerla dalla precedente, chiamata «metodo planigrafico». Nella tecnica di Grossmann, infatti, il tubo e la cassetta, muovendosi coordinatamente in direzioni opposte, sottendono segmenti di arco (tomografia) e non di retta (planigrafia) (fig. 2).

3. *Spessore di strato*. – Lo spessore di una sezione tomografica è funzione dell'angolo di esposizione sotteso durante il movimento tubo-cassetta. Nei movimenti complessi pluridirezionali (spirale, ipocicloidale, etc.) l'angolo di esposizione effettivo è funzione degli angoli minimo e massimo sottesi durante tutto il movimento.

Nei sistemi a fulcro fisso, l'angolo di esposizione non si modifica variando la posizione del paziente, e perciò rimane sempre uguale qualsiasi sia il livello di strato. Nei sistemi a fulcro variabile, all'opposto, l'angolo di esposizione aumenta man mano che il fulcro si allontana dal piano del tavolo portapaziente. Per es., un movimento circolare con angolo di esposizione di 45° al piano del tavolo portapaziente, diviene di 57° ponendo il fulcro nel punto più elevato, a 27 cm dal piano di appoggio del paziente. L'effetto provocato sullo spessore dello strato da questa variazione d'angolo non è molto evidente per angoli superiori a 10°, mentre è importante per angoli di esposizione inferiori a tale valore.

Deriva inoltre dalla geometria tomografica che più è ridotto l'angolo di esposizione (detto anche «angolo di pendolazione»), maggiore è lo spessore dello strato a fuoco. Se si desidera visualizzare uno «strato spesso» della regione corporea esplorata, si devono, perciò, utilizzare angoli inferiori a 10-12°; questi consentono di ottenere spessori di sezione dell'ordine di 4-5 mm. La tecnica tomografica corrispondente è stata chiamata *zonografia*.

Nel corpo umano, d'altra parte, esistono elementi anatomici di grandezza molto limitata (ad es., componenti dell'orecchio) per i quali uno spessore di strato superiore a 1 mm comporta l'impossibilità di differenziare un elemento anatomico dall'altro. In queste particolari evenienze è indispensabile la *t. a strato sottile*, ottenibile con movimenti complessi e con ampi angoli di esposizione (superiori a 45°).

È peraltro inutile aumentare l'angolo di esposizione oltre un determinato limite (circa 60°), nell'intento di ottenere spessori di strato sempre più sottili. Oltre i 60°, infatti, intervengono fenomeni di distorsione geometrica che annullano i vantaggi dello spessore di strato sottile.

4. *Altri fattori*. – La qualità dell'immagine tomografica è influenzata da numerosi altri fattori, in aggiunta a quelli dipendenti dalla geometria del sistema tomografico citati ai punti precedenti.

a) *Emulsione della pellicola*. – Le differenze riscontrabili con l'uso di pellicole monoemulsionate o biemulsionate rimangono al di sotto dei limiti di visibilità sul tomogramma.

Digitized by Google

b) *Schermi di rinforzo.* – Introducono un importante fattore di degradazione dell'immagine e, tuttavia, devono essere sempre impiegati per poter ottenere un'immagine tomografica valida. La distorsione dell'immagine e la perdita di contrasto dovute agli schermi possono essere molto elevate: da ciò la necessità di un'accurata scelta degli schermi di rinforzo per ogni tipo di sistema tomografico.

c) *Macchia focale.* – La qualità d'immagine è inversamente proporzionale alle dimensioni della macchia focale. La differenza tra uso di macchie focali piccole e uso di macchie focali grandi (1,2 mm o più) è sempre bene riconoscibile in termini di qualità d'immagine. Meno dimostrabile, invece, la differenza esistente tra tomogrammi ottenuti con macchia focale piccola da 0,6 mm o ancor più piccola, da 0,3 mm.

d) *Griglia.* – L'impiego della griglia antidiffondente non ha influenza sulla qualità d'immagine di oggetti situati sull'asse centrale del sistema tomografico, mentre provoca un effetto sfavorevole distorcendo i contorni di oggetti situati alla periferia del campo di immagine, specie se questo è di grandi dimensioni. Gli inconvenienti sono molto più accentuati nei sistemi tomografici a fulcro variabile.

Apparecchiature e tecniche

Le numerose e assai diversificate applicazioni della t. hanno condotto alla progettazione e alla costruzione di diversi tipi di apparecchiature, molte delle quali di uso specifico.

1. *Apparecchi per la tomografia abituale.* – Poiché la t. è divenuta indagine radiologica routinaria, nel corso degli anni si è consolidata la necessità di disporre di accessori tomografici su tutte le apparecchiature che espletino esami nei quali la t. risulti complementare alla tecnica radiografica diretta. Questi apparecchi dispongono, nella quasi totalità dei casi, di un sistema tomografico a cancellazione lineare, basato — per semplicità costruttiva — sul metodo planigrafico del fulcro variabile.

Gli apparecchi più semplici e più economici, detti *trocotomografi*, consentono di eseguire la t. per semplice inserimento di un'asta rigida che rende solidale il movimento tubo-cassetta. In genere, in questi apparecchi è consentita la scelta tra due o tre angoli di pendolazione e tra due o tre tempi di esposizione. Si possono così ottenere t. con solo due o tre diversi spessori di strato. Anche i sofisticati apparecchi telecomandati, prevalentemente utilizzati per indagini contrastografiche gastrointestinali, sono quasi sempre dotati di un dispositivo tomografico lineare.

Particolari esigenze della t. abituale hanno condotto, in passato, alla costruzione degli *ortoclinotomografi*. Questi apparecchi sono basati sullo stesso principio tomografico dei precedenti, con la differenza che la t. può essere eseguita anche a paziente eretto o seduto. La diffusione di questi apparecchi è sempre stata piuttosto limitata, essendo la t. ortostatica quasi esclusivamente confinata alla patologia polmonare, ed è stata bloccata dalla comparsa degli apparecchi telecomandati che possono operare anche in posizione verticale.

2. *Apparecchi per zonografia.* – La *zonografia* è, come già detto, la t. a strato spesso, dell'ordine di 4-5 mm. Per ottenere spessori di strato così elevati è necessario disporre di apparecchiature in grado di eseguire angoli di esposizione di 10°-20° o anche meno (v. sopra). Se l'apparecchio permette solo il movimento lineare, si ottiene la *zonografia lineare*, utile esclusivamente in determinate indicazioni (rachide, reni, trachea, etc.), e perciò raramente eseguita. La tecnica zonografica è, invece, indispensabile nello studio di superfici curve, come quelle del massiccio facciale e della mandibola. Sono stati pertanto costruiti apparecchi che consentono lo studio panoramico di uno strato curvo (*ortopantomografia di Paatero*).

L'esame ortopanoramico si basa sulla geometria della t. circolare rotatoria e della radiografia a fessura (v. RADIODIAGNOSTICA, *la ortopantomografia*, XII, 2363-2366, fig. 35). Caratteristica peculiare di questi sistemi è quella di utilizzare una cassetta radiografica ricurva e di modificare, durante l'esposizione radiografica, il centro di rotazione del sistema. L'ortopantomografia richiede l'utilizzazione di 3 centri di rotazione successivi, in modo da far coincidere — senza spostare il paziente — il piano a fuoco con tutti i punti della struttura da esaminare (mandibola). Per ulteriori dettagli sulla tecnica ortopantomografica v. anche: RADIODIAGNOSTICA. L'estensione della zonografia a superficie curva ad altri settori corporei oltre quello della mandibola è permessa da un apparecchio denominato Zonarc®, che consente, inoltre, di eseguire indagini ortopanoramiche a pazienti supini.

3. *Apparecchi per tomografia pluridirezionale.* – Si è già detto come i movimenti complessi, secondo direzioni variabili nello spazio, producano i migliori risultati in termini di qualità dell'immagine tomografica. I tomografi pluridirezionali sono apparecchi sofisticati che consentono di scegliere tra più movimenti (circolare, spirale, ipocicloidale, etc.) e tra più angoli di esposizione. Ne deriva che, a seconda del movimento e dell'angolo prescelti, si avranno diverse qualità di cancellazione, diversi spessori di strato e diversi tempi di esposizione.

I tomografi pluridirezionali sono particolarmente utili per eseguire t. a strato sottile, dell'ordine di 1 mm. Impiego estensivo di queste apparecchiature si ha nella t. del cranio e delle ossa in generale. Il costo elevato di tali tomografi, tuttavia, ha limitato la loro diffusione ai soli centri radiologici più importanti, là dove è possibile l'utilizzazione dell'attrezzatura a tempo pieno.

4. *Dispositivo per tomografia simultanea.* – Si tratta di un artificio geometrico che consente di ottenere, nel corso di una singola esposizione, una serie simultanea di 4-5 strati, distanti fra loro 5 o 10 mm.

Il dispositivo è costituito da una specie di «libro» le cui pagine hanno spessore di 5 o 10 mm, corrispondente alla distanza tra uno strato e l'altro; a ciascuna pagina sono applicati gli schermi di rinforzo: questi sono di tipo differenziale, essendo la coppia meno sensibile posta nelle pagine superiori vicine al tubo; la coppia più sensibile, al contrario, si trova nella pagina finale del «libro», la più distante dal tubo radiogeno. Il libro viene appoggiato sul piano portacassetta, opportunamente abbassato.

Nel corso dell'unica esposizione radiografica, le pellicole interposte tra le pagine del «libro» vengono impressionate simultaneamente, riproducendo ciascuna lo strato a essa corrispondente. La tecnica non ha trovato diffusione a causa del degrado di immagine sostenuto sia dalla geometria della t. simultanea che dalla scarsa efficienza degli schermi differenziali.

Indicazioni

Non esistono settore corporeo o tecnica radiologica che non abbiano sperimentato, nel corso degli anni, un'applicazione della t. con l'intento di migliorare i risultati diagnostici. La descrizione accurata delle indicazioni allo esame tomografico risulterebbe, pertanto, eccessivamente lunga. Qui di seguito vengono riportate, perciò, solo le indicazioni più frequenti o quelle che, per peculiari caratteristiche, meritano una descrizione.

Cranio

Le indicazioni alla t. dei distretti cranici sono numerose, in rapporto al fatto che molte strutture anatomiche del

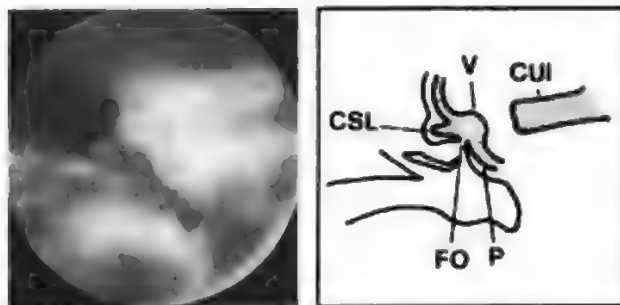



Fig. 3. T. pluridirezionale dell'orecchio medio e dell'orecchio interno. CSL) Canale semicircolare laterale; V) vestibolo; FO) finestra ovale; P) promontorio cocleare; CUI) canale uditivo interno.

capo sono situate profondamente e che la loro esplorazione con radiografie tradizionali non riesce a eliminare la sovrapposizione delle strutture ossee del cranio. I settori anatomici che più frequentemente necessitano di indagine tomografica sono la base del cranio e il massiccio facciale. Quest'ultimo riceve utilissimi ragguagli anche dall'applicazione delle tecniche ortopanoramiche.

Una citazione a parte merita la *t. dell'orecchio*, distretto anatomico nel quale si concretizza la sintesi delle difficoltà tecniche tomografiche: strutture complesse e profondamente situate, sovrapposizione di piani ossei ostacolanti una perfetta cancellazione, dimensione delle formazioni anatomiche ai limiti inferiori della visibilità tomografica (0,9-1 mm), coesistenza di elementi tenuemente radiopachi (ossicini) in ambiente ad alta differenza di contrasto (aria e osso). Solo la t. a movimento pluridirezionale (spirale o ipocicloidale) permette uno studio corretto della rocca petrosa e delle strutture in essa contenute (fig. 3). È da dire, d'altronde, che proprio lo studio pluridirezionale dell'orecchio ha messo in luce i vantaggi di questa tecnica, imponendone l'uso anche a tutti gli altri settori della diagnostica cranica, e ossea in generale.

Laringe e trachea

Lo studio tomografico di queste strutture consente di trarre importanti ragguagli sul decorso, sul lume e sulle pareti delle alte vie aeree. La t. permette l'analisi della regione glottidea, altrimenti non riconoscibile per la sovrapposizione del rachide cervicale. Lo studio tomografico della laringe assolve anche i compiti di indagine funzionale perché si avvale di tomogrammi ripresi in fasi diverse dell'attività laringea (inspirazione, fonazione, manovra di Valsalva, etc.).

Bronchi

Lo studio tomografico di questo distretto anatomico (fig. 4) è importante soprattutto nella diagnosi di carcinoma broncogeno. Le moderne tecniche broncoscopiche ne hanno in parte ridotto la necessità; tuttavia, la t. è ancora l'unica indagine in grado di mettere in evidenza, in maniera non invasiva, il lume dei bronchi di 1° e 2° ordine.

Polmoni

Per lungo tempo gli studi di t. si sono indirizzati particolarmente in questo settore anatomico. La diffusione della malattia tubercolare, la variabilità delle sue manifestazioni macroscopiche, la necessità di controllo nel tempo, sono stati alcuni degli elementi che hanno contribuito in maniera determinante all'estensiva applicazione al polmone dell'indagine tomografica. La minor diffusione della tbc polmonare ha comportato una proporzionale riduzione di indagini tomografiche in ambito polmonare. Tuttavia, rimangono valide le indicazioni per lo studio in dettaglio delle opacità parenchimali di tipo solido; in esse la t. è in grado di analizzare i contorni, le dimensioni, l'eventuale presenza di calcificazioni, di escavazioni o di inclusi nel loro contesto. Altre situazioni morbose nelle quali la t. trova frequente impiego sono la malattia bronchiettasica e la ricerca di metastasi parenchimali polmonari.

Vie biliari

Lo studio radiologico delle vie biliari (colangiografia e. v.) si avvale routinariamente dell'indagine tomografica. Questa permette la visione in dettaglio di tutta la via biliare extraepatica, consentendo rilievi sul decorso, sul calibro e sul lume dell'epatocoledoco. La sospetta calcolosi dello epatocoledoco, le malattie della papilla e le pancreatiti sono le entità morbose che la t. di questa regione consente di acclarare.

Reni e vie urinarie

L'indagine tomografica dei reni senza mezzo di contrasto viene usualmente espletata per meglio evidenziare le ombre renali in tutti quei casi nei quali il meteorismo o la scarsa toilette intestinale non consentono di riconoscere adeguatamente la sede e le dimensioni dei reni all'esame diretto dell'addome. Più comune è la t. dei reni in corso

Fig. 4. T. lineare del mediastino e dell'albero tracheobronchiale.

Digitized by Google

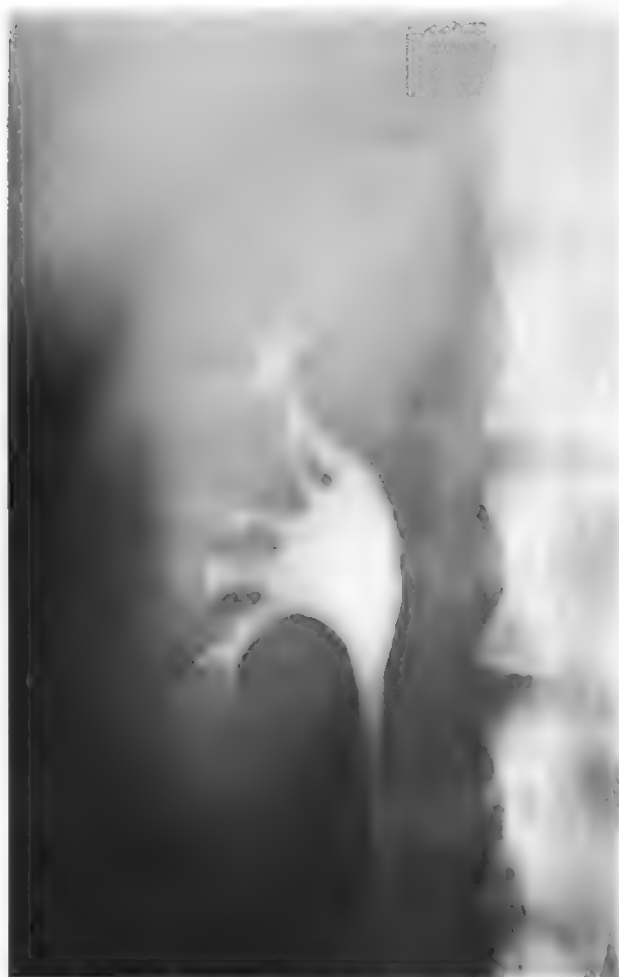



Fig. 5. T. del rene con evidenziazione delle fasi nefrografica e pielografica.

di urografia (fig. 5), dovendosi considerare la tecnica come essenziale complemento di ogni indagine urografica. A seconda della fase cronologica nella quale viene eseguita, la t. mette in luce la situazione del parenchima renale (nefrotomografia) e delle vie escretrici (pielotomografia). Nel primo caso, la valutazione dell'aspetto nefrografico consente di riconoscere sia i difetti di impregnazione con o senza aumento volumetrico (solitamente cisti), sia gli aumenti volumetrici settoriali a intensa nefrografia (solitamente processi espansivi solidi). Nel secondo caso, il dettaglio delle vie escretrici intrarenali permette di riconoscere iniziali erosioni papillari oppure calcoli radiotrasparenti di piccole dimensioni.

Rachide e ossa lunghe

L'applicazione della t. ai segmenti scheletrici extracranici è molto meno frequente di quanto descritto per il cranio stesso. Il rachide, per la sua complessità, è quello che più se ne avvantaggia. Un esempio è lo studio della cerniera occipitovertebrale che, per complessità anatomica e perché sede di malformazioni poco conosciute, si può studiare compiutamente solo con la t. I processi flogistici, i tumori ossei e, limitatamente al rachide, alcune lesioni traumatiche sono altre situazioni patologiche che spesso richiedono il ricorso all'indagine tomografica.

Fig. 6. Angiotomografia. Nella figura è riconoscibile la fine e irregolare vascolarizzazione dovuta a un angioma talamico, ripresa con t. simultanea (5 strati a 0,5 cm di distanza l'uno dall'altro) in corso di angiografia carotidea.

Neuroradiologia e indagini speciali

Abbastanza comune è l'associazione della t. a indagini speciali effettuate con introduzione di mezzi di contrasto positivi (sostanze organoiodate) o negativi (aria). Le indagini neuroradiologiche sono quelle che più comunemente si associano a uno studio tomografico. La pneumoencefalografia, seppur solo con valore storico, essendo stata ormai sostituita dalla T.A.C., è l'esempio più importante in quest'ambito. Lo studio del midollo spinale con contrasto iodato o gassoso è un altro importante campo di applicazione.

Un'interessante tecnica combinata è rappresentata dall'associazione della t. simultanea con l'angiografia (*angiotomografia*). Questa tecnica consente di ottenere immagini tomografiche dell'albero vascolare durante la sua visualizzazione angiografica (fig. 6). I settori anatomici a vascolarizzazione complessa (encefalo, rene) sono quelli che più si avvantaggiano dell'angiotomografia.

Anche l'introduzione di mezzi di contrasto nelle cavità articolari (artrografia) viene più compiutamente analizzata associando lo studio tomografico.

Bibliografia

Bartelink D. L., *Ned. Tijdschr. Geneeskd.*, 1932, **76**, 23.
Berrett A., Brünner S., Valvassori G. E., *Modern Thin-Section Tomography*, 1973, Thomas, Springfield.
Chiesa A., D'Attoma N., *Guida anatomo-clinica alla radiologia del temporale*, 1979, Cortina ed., Verona.
Chiesa A., Florio F., *Panoramic Zonography of the Facial Skeleton*, 1983, Palomex, Helsinki.
Edholm P., *Acta Radiol.*, 1960, Suppl. 193.
Grossmann G., *Röfo*, 1935, **52**, 44.
Littleton J. T., *Tomography: Physical Principles and Clinical Applications*, 1976, Williams & Wilkins, Baltimore.
Mattsson O., *Acta Radiol.*, 1972, Suppl. 318.
Paatero I. V., *Acta Radiol.*, 1949, **32**, 177.
Phelps P. D., Ashley A. J., *Br. J. Radiol.*, 1978, **51**, 437.
Reisner K., Gosepath J., *Craniotomography*, 1977, Thieme, Stuttgart.
Vallebona A., *Radiol. Med.*, 1930, **27**, 1090.
Ziedses des Plantes B. G., *Acta Radiol.*, 1932, **13**, 182.

ANTONIO CHIESA

Digitized by Google

TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI

Sin.: PET. - F. *tomographie à émission de positrons.* - I. *positron emission tomography (PET).* - T. *Positronausstrahlungstomographie.* - S. *tomografía a emisión de positrones.*

SOMMARIO

Introduzione

La tomografia a emissione di positroni (*Positron Emission Tomography* [PET]) è una recente metodica che consente indagini *in vivo* della biochimica e del metabolismo. Ciò è di fondamentale importanza sia per la comprensione dei meccanismi fisiopatologici di base che per la diagnosi e terapia delle malattie allo stadio più precoce, quando, cioè, eventuali modificazioni metaboliche non hanno ancora indotto mutamenti funzionali o morfologici irreversibili.

La PET fa uso di molecole biologicamente attive che, una volta marcate con un radioisotopo prodotto artificialmente, vengono iniettate *in vivo* per valutarne dallo esterno la distribuzione negli organi in cui tali molecole si fissano e studiarne l'evoluzione nel tempo in modo quantitativo. Tale valutazione avviene attraverso le visualizzazioni e l'analisi di immagini tomografiche.

Tutto ciò è reso possibile dalla combinazione di molteplici fattori: *a*) la disponibilità, mediante acceleratori di particelle quali i ciclotroni (v. ACCELERATORI DI PARTICELLE, I, 140; fig. 7), di *radionuclidi emittenti positroni* (elettroni positivi) a brevissima emivita quali ossigeno-15 (^{15}O), azoto-13 (^{13}N), carbonio-11 (^{11}C), fluoro-18 (^{18}F) in grado di marcare costituenti molecolari fondamentali dell'organismo e di tracciarne il cammino metabolico; *b*) l'uso di sofisticate apparecchiature, i *tomografi*, in grado di rilevare, dall'esterno, la distribuzione, nello spazio e nel tempo, delle molecole marcate somministrate e in grado di produrre immagini di sezioni dell'organismo nelle quali tale distribuzione è visibile e misurabile.

La PET si è sviluppata in modo significativo solamente negli ultimi 10-11 anni mentre, nel passato, una tappa importante del suo sviluppo è stata la scoperta, nel 1932, da parte di Carl Anderson del positrone che decade combinandosi con un elettrone (*annichilazione*) per produrre due fotoni da 511 KeV che vengono emessi in direzione opposta, a 180°. L'annichilazione dei positroni può essere rivelata da contrapposti rivelatori che localizzano sia la linea di emissione dei fotoni che la posizione, purché la «velocità» di rivelazione dei singoli fotoni consenta di discriminarne i tempi di arrivo. Questi presupposti di base diedero spazio allo sviluppo degli attuali tomografi a emissione di positroni. Tale sviluppo ha, fra l'altro, beneficiato fortemente della diffusione e dei risultati tecnologici ottenuti in tomografia computerizzata a raggi X, specialmente per ciò che concerne le tecniche di ricostruzione di immagini.

L'uso medico e biologico di radioisotopi prodotti da ciclotrone, la maggior parte dei quali emettono positroni, a causa dell'abbondanza di protoni nel nucleo prodotti in seguito alla reazione nucleare indotta, risale al 1934, quando Ernest Lawrence, l'inventore del ciclotrone, ne scoprì il potenziale valore come traccianti di fenomeni biologici: già fra il 1930 e il 1940 si registrano i primi studi sperimentali con ^{11}C. Per quanto riguarda, invece, le tecniche di rivelazione, i primi approcci nello studio dei positroni per applicazioni *in vivo* risalgono al 1951-1953, mentre occorre attendere il 1968 perché il primo strumento complesso per rivelazione di immagini venga realizzato da Brownell.

Principi e metodologie della tomografia a emissione di positroni

La fig. 1 descrive gli aspetti fondamentali dell'annichilazione *in vivo* dei positroni e della loro successiva rivelazione. Infatti, in seguito all'introduzione di un radionuclide che decade emettendo positroni, questi vengono rallentati perdendo la loro energia nella materia in cui sono distribuiti e, successivamente, interagiscono con un elettrone annichilandosi e generando la formazione di due fotoni da 511 KeV che vengono emessi collinearmente ma in verso opposto. I due fotoni vengono rivelati da due cristalli posti in coincidenza: vengono, cioè, accettati solo i fotoni che sono stati rivelati lungo il volume di coincidenza individuato dai due rivelatori. Al contrario, l'interazione con i rivelatori di uno solo dei due fotoni viene rigettata. Ciò equivale a definire un campo di vista di rivelazione ottenuto tramite collimazione elettronica. Questa modalità di misura fa sì che la probabilità di rivelazione dei due fotoni emessi sia indipendente dal punto in cui l'annichilazione si è prodotta; si ha cioè una risposta uniforme. È da notare, inoltre, che, non essendo necessaria una collimazione meccanica per individuare la direzione dei fotoni, ne risulta un'efficienza maggiore rispetto alle tecniche di rivelazione di fotoni singoli comunemente adoperate nelle metodiche convenzionali di medicina nucleare. I due fotoni da 511 KeV, nel loro cammino all'interno dei tessuti, vengono attenuati. Tuttavia, conoscendo il grado di attenuazione che può essere misurato utilizzando sorgenti emittenti positroni poste all'esterno della sezione, l'informazione relativa alle linee di coincidenza rilevate può essere corretta per questo effetto, diversamente da quanto accade con le tecniche che utilizzano fotoni singoli. Con l'uso di questi principi, l'immagine della distribuzione di indicatori emittenti positroni introdotti nell'organismo può essere determinata rivelando le linee di coincidenza a vari angoli, per 180°, allo scopo di ottenere tutte le proiezioni necessarie alla ricostruzione di immagini tomografiche con tecniche matematiche simili a quelle utilizzate nella tomografia a raggi X che utilizza la rivelazione di radiazione trasmessa.

La tab. I elenca alcuni fra i più importanti *radionuclidi emettitori di positroni* che vengono utilizzati nella PET e che sono tutti caratterizzati da emivita brevissima (da 2 a 110 min). In particolare, i radioisotopi dell'ossigeno

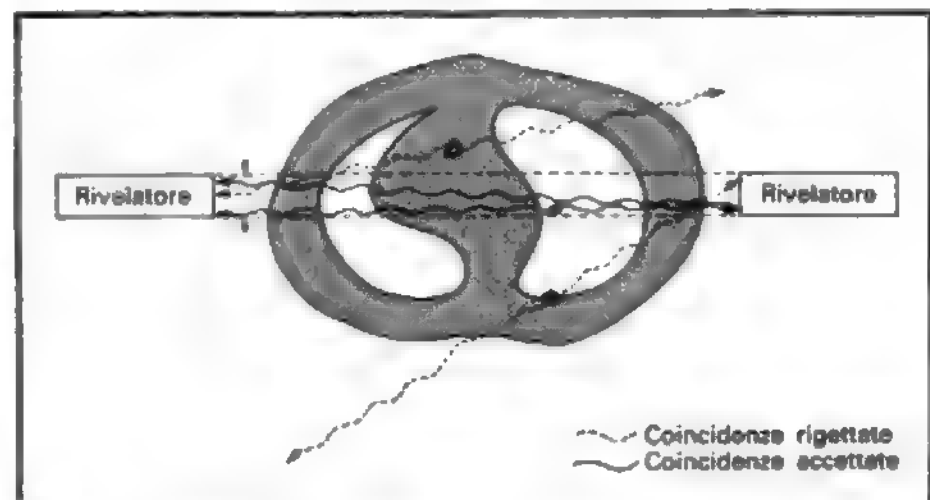



Fig. 1. Schema del principio della tecnica di rivelazione delle coincidenze gamma prodotte in seguito alla annichilazione *in vivo* dei positroni. Nell'illustrazione è schematizzata una sezione a livello mediotoracico con due rivelatori contrapposti. Le linee continue evidenziano le «coincidenze accettate» essendo i due fotoni «visti» dai due rivelatori in coincidenza. Le linee tratteggiate evidenziano le «coincidenze rigettate» in quanto uno solo dei due fotoni ha interagito con uno dei rivelatori. (*Da Camici, Parodi e Guzzardi, in Beretta Anguissola, 1987*).

Digitized by Google

TAB. I. PRINCIPALI RADIONUCLIDI A BREVISSIMA EMIVITA EMITTENTI POSITRONI UTILIZZABILI *IN VIVO* E PRODOTTI DA CICLOTRONE OPPURE CON LA TECNICA DEL «GENERATORE», PRODOTTI CIOÈ IN SEGUITO A SEPARAZIONE DA UN RADIOISOTOPO «PADRE» DI EMIVITA LUNGA

Radionuclide	Emivita	Metodo di generazione	Emivita del generatore
Prodotti da ciclotrone			
Ossigeno-15	2,0 min	...	...
Azoto-13	9,9 min	...	...
Carbonio-11	20,4 min	...	...
Fluoro-18	110,0 min	...	...
Potassio-38	7,7 min	...	...
Rubidio-81	4,7 min	...	...
Prodotti da generatore			
Rubidio-82	1,3 min	Stronzio-82 → Rubidio-82	25,0 giorni
Gallio-68	68,3 min	Germanio-68 → Gallio-68	287,0 giorni
Rame-62	9,7 min	Zinco-62 → Rame-62	9,2 giorni

(^{15}O), del carbonio (^{11}C) e dell'azoto (^{13}N) possono essere legati a composti fisiologici senza alterarne le proprietà biologiche. Anche il ^{18}F può essere utilizzato per marcare analoghi chimici di substrati attraverso, ad es., sostituzione idrogenionica.

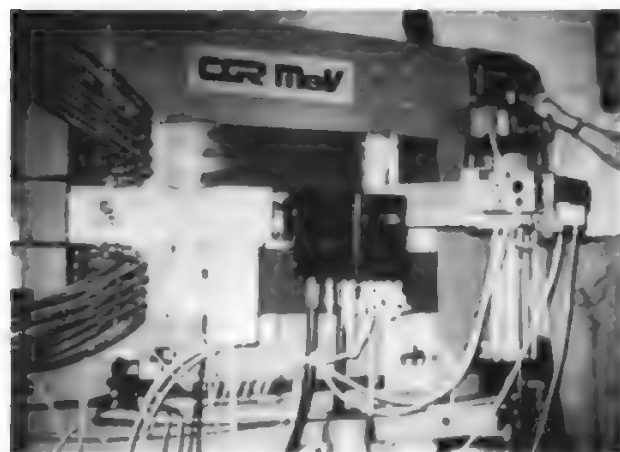
Tuttavia, la brevissima emivita dei radionuclidi menzionati ne limita un largo uso poiché richiede l'impiego di un ciclotrone per la produzione *in loco*. Il ciclotrone, concepito da E. O. Lawrence nel 1930, risulta sostanzialmente costituito da un campo magnetico statico e da un campo elettrico, perpendicolare al campo magnetico, variabile sinusoidalmente e applicato a opportuni elettrodi all'interno di una camera a vuoto. Il campo magnetico è responsabile della curvatura della traiettoria delle particelle, mentre il campo elettrico consente di aumentarne l'energia per portarlo su traiettorie di raggio sempre più grande mantenendo tuttavia invariata la frequenza di rivoluzione. In definitiva, le particelle descrivono una specie di spirale che, iniziando dal centro, ove è posizionata la sorgente di ioni da accelerare, termina con il raggio massimo ove le particelle vengono impiegate per bombardare il bersaglio.

Fig. 2. Foto di un ciclotrone per produzione di radionuclidi emittenti positroni. Le dimensioni di questo tipo di macchina, in grado di produrre alcuni dei radioisotopi elencati nella tab. I, sono particolarmente adatte per l'uso in ambiente medico. (*Da Camici, Parodi e Guzzardi, in Beretta Anguissola, 1987*).

In questo settore un rilevante sforzo tecnologico è stato fatto per lo sviluppo di acceleratori compatti, di basso costo e di facile impiego e per lo sviluppo di metodi automatizzati per la riproduzione di composti marcati. La fig. 2 mostra la foto di un ciclotrone dedicato alla produzione di ^{15}O, ^{11}C, ^{13}N e ^{18}F da utilizzare in ambiente medico e nelle vicinanze della sala diagnostica in cui il tomografo e il paziente si trovano. Si tratta di un acceleratore in grado di produrre un'energia di protoni di 16 MeV e di deutoni di 8 MeV che, interagendo con un materiale bersaglio, allo stato gassoso o liquido, consentono di formare i radionuclidi già menzionati.

La necessità di acceleratori dedicati alla produzione locale di emettitori di positroni, può essere superata, per alcuni aspetti, con l'impiego dei cosiddetti «generatori». Con questo sistema, alcuni radionuclidi, adatti per essere impiegati nella PET, possono essere ottenuti in modo analogo a quanto viene fatto nella medicina nucleare convenzionale, dove sono utilizzati generatori di molibdeno-99/tecnezio-99m. Come si vede nella tab. I, l'emivita del radionuclide padre è sufficientemente lunga per l'utilizzazione prolungata. Tuttavia, per il momento, il numero di radionuclidi emittenti positroni disponibili con la tecnica del generatore è limitato. Inoltre, l'incorporazione di questi isotopi in composti fisiologici, senza alterarne il loro comportamento biologico, non si presenta ancora completamente soddisfacente.

La produzione dei *radiofarmaci*, cioè dei composti marcati con radioisotopi emittenti positroni, è un aspetto fondamentale di questa metodologia poiché il tipo e la qualità di tali composti sono alla base della capacità di indagine della PET. La sintesi chimica avviene a partire dal radionuclide all'interno dell'ambiente schermato in cui si trova il ciclotrone. Successivamente, il materiale irradiato, sotto forma liquida o gassosa, viene inviato in «celle calde» dove si trovano istallate le apparecchiature di produzione e controllo di qualità delle molecole marcate.

La tab. II dà una lista parziale, ma significativa, dei composti più importanti producibili, evidenziandone altresì il tipo di impiego con una gamma che abbraccia qualsiasi problema riguardante il comportamento dei costituenti fondamentali del nostro organismo vivente. Allo scopo di facilitare la diffusione di queste tecniche, particolare enfasi è attualmente rivolta alla costruzione di si-

Digitized by Google

TAB. II. LISTA PARZIALE DI COMPOSTI MARCATI CON RADIONUCLIDI EMITTENTI POSITRONI

Flusso sanguigno cerebrale
$H_2{}^{15}O$; $C^{15}O_2$*; ^{77}Kr; $CH_3{}^{18}F$; antipirina-^{18}F; alcoli-^{11}C; etanolo-^{18}F

Volume sanguigno cerebrale
^{11}CO; $C^{15}O$; EDTA-^{68}Ga

Trasporto e metabolismo

Ossigeno
$^{15}O_2$

Glicoso, analoghi e metaboliti del glicoso
2-desossi-2[^{18}F]fluoro-D-glicoso; 2-[^{11}C]-desossi-D-glicoso; [^{11}C]D-glicoso; 3-O[^{11}C]metil-D-glicoso;
[^{11}C]-lattato, -piruvato, -acetato, -succinato, -ossalacetato

Aminoacidi marcati con ^{13}N
L-[^{13}N]glutammato, -α e ω-glutammina, -alanina, -aspartato, -leucina, -valina, -isoleucina, -metionina

Aminoacidi marcati con ^{11}C
L-[^{11}C]aspartato, -glutammato, -valina;
D-L[^{11}C]alanina, -leucina, -triptofano, -l-aminociclopentano ac. carbossilico, -l-aminociclobutano ac. carbossilico

Acidi grassi liberi
[^{11}C]ac. palmitico, -oleico, -eptadecanoico, -β-metileptadecanoico

Diffusione molecolare
EDTA marcato con ^{68}Ga; ^{82}Rb

Sintesi proteica
L-1-[^{11}C]leucina, -metionina, -fenilalanina;
L[^{11}C]-metilmetionina

Sistemi recettoriali

Dopaminergici
[^{18}F]spiperone; [^{11}C]spiperone; [^{75}Br]- e [^{76}Br]-*p*-bromospiperone; [^{18}F]aloperidolo; [^{11}C]pimozide; [^{11}C]metilspiperone; L-[^{11}C]DOPA; [6-^{18}F]fluoro-L-DOPA

Colinergici
[^{11}C]imipramina; [^{11}C]chinoclidinilbenzilato

Benzodiazepine
[^{11}C]flunitrazepam; [^{11}C]diazepam; [^{18}F]fluorovalium

Oppioidi
[^{11}C]etorfina; *N*-metil[^{11}C]morfina, -eroina, -carfentanil

Anticonvulsivanti
[^{11}C]valproato; [^{11}C]difenilidantoina

* convertito in $H_2{}^{15}O$ nei polmoni dopo inalazione

stemi automatici di produzione di molecole marcate. Ciò è di fondamentale importanza non solo per lo sviluppo e la diffusione della PET presso centri medici, ma anche per garantire condizioni di: *a*) sicurezza nella preparazione (date le alte dosi iniziali, da 50 a 200 mCi); *b*) rigoroso controllo di qualità; *c*) riproducibilità e affidabilità.

Per quanto riguarda il *tomografo*, il semplice schema di principio di rivelazione in coincidenza, descritto in fig. 1, diventa tecnologicamente complesso allorché occorre produrre immagini rappresentanti la distribuzione, in una sezione trasversa del corpo, di un radiofarmaco marcato con un radioisotopo, quando, cioè, si voglia fare della PET. In particolare, un tomografo adatto per applicazioni *in vivo*, e quindi per un organo anche in movimento, con strutture da risolvere inferiori al centimetro, oppure per organi stazionari in cui occorre studiare fenomeni in rapida evoluzione, deve possedere adeguate caratteristiche di efficienza, risoluzione spaziale e temporale e contrasto. Questi parametri sono dipendenti dalle soluzioni tecnologiche e progettuali adottate tenendo conto di alcune limitazioni fisiche intrinseche.

L'*efficienza* è un parametro legato sia all'efficienza intrinseca del singolo rivelatore che a quella di tipo geometrico dipendente dalla superficie utile globale dei rivelatori esposti ai fotoni: entrambe le componenti sono fondamentali nell'identificazione del campo e delle modalità di applicazione *in vivo* oltre a determinare il costo e la complessità del tomografo.

La *risoluzione spaziale* è legata, da un lato, alla dimensione del singolo cristallo esposto ai fotoni incidenti, e, dall'altro, alle modalità di campionamento, cioè di acquisizione delle differenti proiezioni, oltre che ai criteri utilizzati per la ricostruzione matematica dell'immagine tomografica.

La *risoluzione temporale* è l'indeterminazione temporale nella rivelazione delle coppie di fotoni in coincidenza da parte dei singoli rivelatori. Quanto questa è minore, tanto migliore è la precisione nell'individuazione del punto di annichilazione e minore il numero di coincidenze fortuite (accidentali) rivelate. Ciò è principalmente legato alle caratteristiche del cristallo a scintillazione utilizzato per la rivelazione dei fotoni.

Infine, l'ultimo e importante parametro caratterizzante è il *contrasto*, direttamente legato alla qualità dell'informazione acquisita, considerato usualmente come rapporto fra le coincidenze vere e quelle totali, somma di quelle vere e spurie o «rumore», che, tuttavia, sono state acquisite simultaneamente.

Le fonti principali di *rumore* in PET sono le coincidenze accidentali e quelle di diffusione: le prime sono causate dall'interazione con due rivelatori in coincidenza di fotoni generati da eventi diversi di annichilazione dei positroni, mentre le seconde sono causate dalla rivelazione di fotoni diffusi, provenienti dalla stessa annichilazione e che, per *scattering Compton*, hanno variato direzione, provocando un'errata valutazione della linea di emissione e, quindi, della posizione di annichilazione. Entrambi i problemi possono essere affrontati con opportuna scelta del rivelatore che consenta di minimizzare le coincidenze spurie acquisite, oppure con metodi di correzione, *a posteriori*, delle coincidenze totali acquisite.

Uno degli elementi fondamentali costituenti un tomografo a emissione di positroni è il *rivelatore* (cristalli scintillatori) che, data l'energia dei fotoni (511 KeV), deve possedere un elevato coefficiente di attenuazione. In questo modo è infatti possibile ridurne le dimensioni conservando una buona efficienza: le dimensioni della superficie utile del cristallo rivelatore esposto al fascio di fotoni sono uno dei parametri fondamentali per la determinazione della risoluzione spaziale dell'immagine sia sul piano trasverso ricostruito che lungo la direzione assiale, ortogonale a questo, e individuante lo spessore della sezione.

I *cristalli scintillatori* utilizzati come rivelatori nella costruzione dei tomografi sono il germanato di bismuto, che viene indicato come BGO, e il fluoruro di bario (BaF_2). Il primo, in particolare, è caratterizzato da un più elevato coefficiente di attenuazione, mentre il secondo dà una migliore velocità di risposta o, in altri termini, dà un migliore potere risolutivo temporale nella rivelazione delle coincidenze. Questa caratteristica è molto importante poiché si traduce sia in un numero minore di coincidenze

Digitized by Google

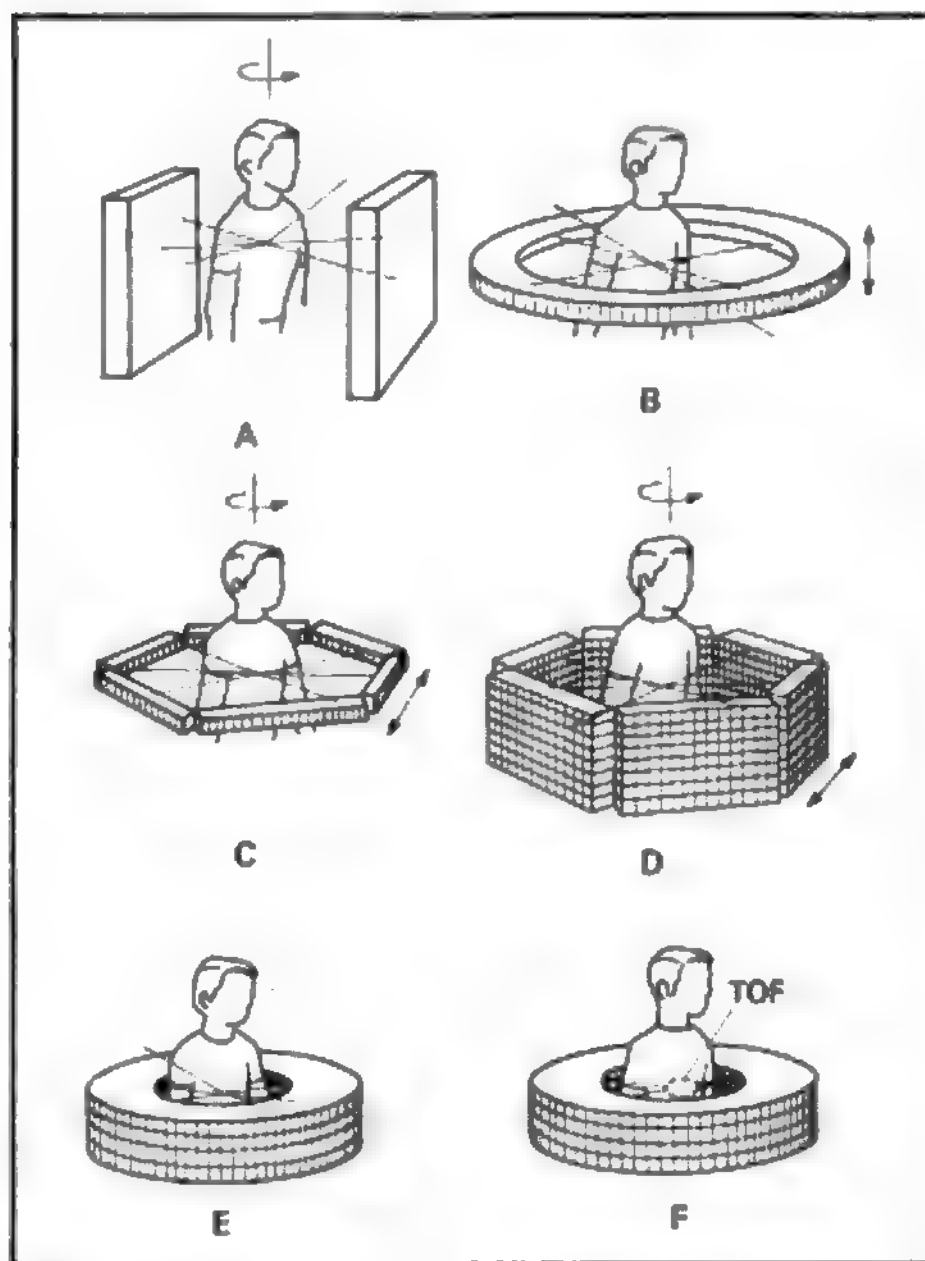



Fig. 3. Schema delle tecniche tomografiche: *A*) rivelatori di superficie contrapposti; *B*) anello di rivelatori; *C*) struttura poligonale a 6 banchi di rivelatori; *D*) come *C*) ma in grado di rivelare molte sezioni adiacenti; *E*) anelli adiacenti di rivelatori; *F*) anelli adiacenti di rivelatori «veloci» (TOF = *time of flight*). (*Da Camici, Parodi e Guzzardi, in Beretta Anguissola, 1987*).

casuali rivelate, e quindi in una migliore qualità dell'immagine, sia in una riduzione elettronica del volume di rivelazione delle coincidenze mediante la tecnica del «tempo di volo» (*time of flight*, TOF). Tale metodo si basa sulla possibilità di misurare la differenza nei tempi di arrivo dei due fotoni da 511 KeV ai due rivelatori posti in coincidenza. Idealmente, questa modalità di rivelazione, se attuata con la sufficiente risoluzione temporale, renderebbe inutile il processo di ricostruzione delle immagini, dalle varie proiezioni, perché si otterrebbe una diretta localizzazione spaziale attraverso la misura delle differenze nei tempi di arrivo. Tuttavia, in realtà, la migliore risoluzione attualmente ottenibile con cristalli adatti per essere utilizzati in tomografia è di 300-400 psec. In questo tempo i fotoni percorrono uno spazio molto superiore a quello richiesto dalle necessità di risoluzione spaziale; tuttavia, anche utilizzando tecniche ricostruttive, la possibilità di limitare il campo di vista delle coincidenze consente un miglioramento della qualità dell'immagine, oltre a una significativa riduzione delle coincidenze casuali. L'unico svantaggio del BaF_2, rispetto al BGO, è la ridotta efficienza.

La fig. 3 schematizza alcune delle soluzioni utilizzate nella realizzazione di tomografi a emissione di positroni: la diversa concezione di ognuna di esse si traduce in differenti prestazioni. È opportuno esaminare quali sono le caratteristiche ideali per un tomografo in grado di misurare con accuratezza la distribuzione di radiofarmaci in qualsiasi sezione del corpo:

risoluzione spaziale sul piano dell'immagine di almeno 5 mm;

alta efficienza, intendendo con ciò la frazione di fotoni in coincidenza rivelati rispetto al numero di annichilazioni prodotte all'interno della sezione trasversa sotto indagine;

possibilità di *studi dinamici* per l'acquisizione anche dei dati relativi alla funzione di ingresso arteriosa;

possibilità di *sincronizzazione* con segnali fisiologici esterni, come l'ECG, analogamente alle tecniche di *Blood Pool Gating* utilizzate con la gammacamera nelle tecniche di medicina nucleare a fotone singolo;

possibilità di *orientare* il piano dell'immagine rispetto all'asse del corpo tenendo conto della specifica posizione dell'organo: questo accade, ad es., nello studio del miocardio;

numero di *sezioni tomografiche* simultanee tali da consentire l'acquisizione dei dati, e quindi la formazione di immagini, da tutto il volume di interesse.

Tenendo conto dei criteri sopraesposti, esaminiamo le diverse configurazioni descritte in fig. 3.

A) *Tomografo con rivelatori di area contrapposti in coincidenza*: questo metodo offre il vantaggio di fornire l'informazione di volume relativa a molte sezioni contigue acquisendo i dati attraverso una rotazione del sistema di rivelazione. Lo svantaggio principale è la scarsa efficienza per sezione, che non consente studi di fenomeni dinamici.

B) *Tomografo ad anello*: è certamente questo un metodo che fornisce la più alta efficienza sulla singola sezione e, allo stesso tempo, il più alto potere risolutivo spaziale (5-6 mm) con l'uso di minuscoli rivelatori, attualmente fino a 512. L'anello è stazionario o dotato di movimento di rotazione dell'intero anello o di ogni singolo rivelatore (*wobble*) allo scopo di migliorare la risoluzione spaziale. L'acquisizione dei dati relativi ad altre sezioni è ottenuta per spostamento del paziente lungo il suo asse.

C) *Tomografo con disposizione poligonale*: questo schema, costituito da 6 banchi contrapposti di rivelatori (nelle configurazioni per il cervello l'esagono è sostituito da un ottagono), è quello che ha trovato la prima realizzazione industriale utilizzando rivelatori da NaI(Tl), dotati di efficienza minore rispetto al già menzionato BGO. La necessità di completare l'acquisizione di tutte le proiezioni, lungo la sezione, per la ricostruzione dell'immagine, impone un movimento sia di traslazione che di rotazione nel piano dell'immagine dei banchi di rilevazione.

D) *Tomografo a multisezione poligonale*: si tratta di una generalizzazione dello schema (*C*) con banchi adiacenti per l'acquisizione dell'informazione di volume.

È opportuno, a questo punto, notare che, nella PET, il numero di sezioni tomografiche rivelato è uguale a 2n-1 se n è il numero di anelli di rivelazione adiacenti essendo possibile rivelare anche le coincidenze incrociate tra piani adiacenti.

E) *Tomografo a multianelli*: questo sistema è una generalizzazione su molte sezioni di quello evidenziato in (*B*).

F) *Tomografo a multianelli di rivelatori «veloci»*: questa configurazione è equivalente a quella mostrata in (*E*) con la differenza che si usano rivelatori «veloci» come, ad es., il floruro di bario. In questo caso è possibile, utilizzando le tecniche di «tempo di volo» (TOF), limitare il campo di vista a una ristretta regione di interesse all'interno della sezione, e rigettare le coincidenze che si verificano al di fuori di essa. In questo modo si migliora fortemente il rapporto segnale/rumore dell'immagine complessiva. Tuttavia, data la minore efficienza di questi rivelatori rispetto al BGO, occorre che le dimensioni dei singoli cristalli siano superiori, comportando con ciò un minore potere risolutivo spaziale. Inoltre, l'uso di queste

by Google

Fig. 4. Tomografo a emissione di positroni ECAT-III, per indagini su qualsiasi organo, istallato presso l'Istituto di Fisiologia Clinica del C.N.R. di Pisa. Sono visibili il tunnel in cui il corpo del paziente viene introdotto e la struttura meccanica all'interno della quale sono alloggiati i rivelatori.

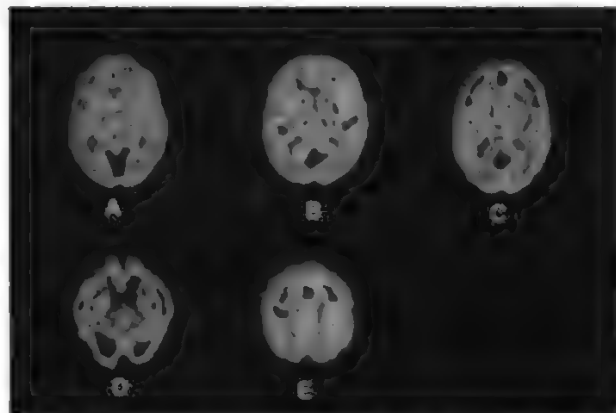



Fig. 5. Mappa neuroanatomica funzionale ottenuta mediante PET in soggetti normali: utilizzazione differenziale del glicoso in varie zone cerebrali in seguito a stimoli visivi (*A*) o uditivi (*B*), in seguito ad attività intellettuale («pensare», *C*, «ricordare», *D*), o motoria (*E*). (*Da Phelps e Mazziotta, 1985*).

tecniche comporta un notevole incremento del tempo di elaborazione dei dati.

La fig. 4 mostra la foto di un tomografo a positroni con struttura anulare e con tunnel di diametro adeguato ad applicazioni sul torace. Esso è costituito da due anelli, formati ognuno da 512 cristalli di BGO con relativo tubo fotomoltiplicatore per la rivelazione della luce emessa dal cristallo. Tale strumento è in grado di rivelare simultaneamente 3 sezioni tomografiche (2 «dirette» e una «incrociata») con una risoluzione spaziale di 5 mm sul piano dell'immagine.

Tutta la strumentazione è naturalmente completata dall'elettronica e dall'informatica necessaria per l'acquisizione dei dati, per la ricostruzione e l'elaborazione delle immagini, per la visualizzazione e la memorizzazione. Si tratta di sistemi intrinsecamente complessi e di costo elevato, ma che costituiscono ormai uno strumento fondamentale per l'indagine dei meccanismi fisiopatologici *in vivo*. Attualmente la tecnologia che viene sviluppata ha come obbiettivo quello di cercare soluzioni semplificative, ad es. riducendo il numero dei tubi fotomoltiplicatori rispetto al numero di rivelatori o adottando rivelatori «continui». Ciò con l'obiettivo di ridurre i costi senza abbattere le prestazioni e rendere più semplice l'operatività e il mantenimento della strumentazione.

Applicazioni della tomografia a emissione di positroni

La disponibilità dei radionuclidi prodotti da ciclotrone e dei radiofarmaci, di cui si è discusso nei paragrafi precedenti, ha consentito di aprire un nuovo e importante settore di indagine, che è quello dello studio del biochimismo tessutale *in vivo* mediante immagini. Conseguentemente, la PET rappresenta il metodo di indagine che si pone a monte dell'evolversi della patologia consentendo di studiare e valutare in modo quantitativo alterazioni dello stato e del comportamento dei costituenti fondamentali della vita biologica dell'individuo.

Molto importanti sono stati i risultati finora ottenuti con particolare riferimento al settore neurologico e cardiologico.

Neurologia

Nel cervello, la PET, a differenza delle altre metodiche utilizzanti immagini, consente di misurare processi fisiologici specifici, come, ad es., il metabolismo del glicoso e dell'ossigeno, il flusso e il volume del sangue, il metabolismo degli aminoacidi, i meccanismi di trasporto di membrana, o indici di funzioni neurochimiche attraverso i neurotrasmettitori.

Poiché tutte le malattie del cervello risultano da, o producono, alterazioni biochimiche, le immagini funzionali in grado di visualizzare tali processi hanno consentito di mostrare precocemente lesioni più grandi e più distribuite di quelle trovate utilizzando tecniche di immagini più orientate verso lo studio dell'anatomia. Ciò è stato dimostrato in situazioni quali quelle presenti nella demenza, nei processi degenerativi e negli infarti cerebrali acuti. In particolare, per es., pazienti con forme generalizzate di epilessia dimostrano una globale alterazione nell'utilizzazione di glicoso, mentre nella malattia di Alzheimer si nota una riduzione di utilizzazione nella corteccia con *patterns* di distribuzione selettivi e specifici tali da consentire di differenziare le diverse cause di demenza. In questa malattia, infatti, il consumo di glicoso si riduce in media del 33% rispetto al normale con una simmetrica riduzione nella corteccia frontale e temporo-parietale. Inoltre, in soggetti con perdita di memoria e di altre funzioni conoscitive, è importante poter differenziare la malattia di Alzheimer da depressione, delirio, effetto di farmaci o altri disturbi neurologici.

La PET è in grado anche di fornire indicazioni nuove e molto importanti sulla funzione cerebrale normale attraverso lo studio delle funzioni locali sensoriali, motorie, della memoria e dell'apprendimento come dimostrato dalla fig. 5. Infine, nel campo delle malattie neurologiche un settore molto importante è quello degli studi farmacologici *in vivo*, nei quali occorre riuscire a identificare i sistemi neurochimici coinvolti nella specifica malattia. In questo caso un farmaco può essere marcato con un radioisotopo emittente positroni e il suo comportamento può essere esaminato direttamente *in vivo* in condizioni in cui il farmaco stesso è presente in concentrazioni traccianti, cioè molto basse, oppure tale da produrre effetti significativi.

Un largo numero di composti marcati (tab. II) sono stati sviluppati allo scopo di essere usati con la PET e permettere di studiare i meccanismi che sono alla base di sistemi fondamentali, quali, ad es., quello dopaminergico o i meccanismi di azione delle benzodiazepine. La capacità

Digitized by Google

di quantificare reazioni chimiche nel cervello dà la possibilità di correlarne la struttura con la funzione attraverso la valutazione quantitativa dei modi di distribuzione e della quantità dei neurorecettori. Una immediata applicazione di misure di dopamina, serotonina o altri neurorecettori, è quella di rendere possibile la misura di specifici effetti di farmaci utilizzati per terapia in disturbi psichiatrici come, ad es., la schizofrenia.

È interessante notare che l'avanzamento delle conoscenze e della ricerca nel settore neurologico permette di prevedere nel futuro l'impiego, accanto alla strumentazione complessa di *imaging*, anche di tecnologie più semplici per misure locali integrali in volumi selezionati. Prototipi utilizzanti semplicemente due rivelatori contrapposti per lo studio dei neurorecettori sono già in funzione. Ciò ha l'ovvio vantaggio, oltre alla semplificazione della metodologia di misura e alla riduzione dei costi, di ridurre la dose al paziente e di consentirne il monitoraggio.

Cardiologia

In campo cardiologico, la PET permette di studiare la perfusione e il metabolismo regionale miocardico nell'uomo in modo non invasivo. In generale, quindi, i traccianti utilizzati sono: *a*) di flusso; *b*) metabolici; *c*) per la marcatura del *blood pool*; *d*) per lo studio dei recettori.

Importanti e promettenti risultati sono stati raggiunti nello studio della cardiopatia ischemica, dell'*angina pectoris* e delle cardiomiopatie.

Lo studio delle alterazioni perfusionali e metaboliche che si accompagnano a episodi di ischemia transitoria reversibile si presenta non facile. In questo caso la brevissima emivita dei radioisotopi utilizzati risulta estremamente vantaggiosa poiché permette di ripetere le misurazioni in differenti momenti di un episodio ischemico. In particolare, gli studi fino a oggi compiuti si sono rivolti alla dimostrazione di «segnali» metabolici associati a episodi di ischemia miocardica transitoria. La fig. 6 descrive uno studio condotto, appunto, utilizzando sia un tracciante di flusso (^{82}Rb) che un tracciante metabolico: il fluorodesossiglicoso (2-desossi-2-[^{18}F]fluoro-D-glicoso) o ^{18}FDG.

Un'altra applicazione cardiologica molto importante, di notevole rilevanza clinica, sia per le implicazioni prognostiche che per quelle terapeutiche, è rappresentata dalla possibilità di valutare la presenza di tessuto residuo, potenzialmente recuperabile in caso di infarto acuto del miocardio. L'impiego della PET, in questo caso, ha dimostrato, anche in accordo con dati sperimentali condotti utilizzando animali, che questa tecnica consente di discriminare, nelle fasi iniziali della necrosi, le diverse forme di infarto oltre a consentire l'identificazione di aree miocardiche ischemiche potenzialmente recuperabili. Ciò è stato dimostrato in pazienti che mostrano un aumento dell'utilizzazione del glicoso nelle regioni infartuate pur essendo presenti alterazioni della capacità contrattile del muscolo. Il *follow-up* di questo tipo di paziente sembra dimostrare che le capacità meccaniche recuperano con il passare dei giorni consentendo, quindi, interventi di salvataggio del tessuto ischemico perché ancora solo reversibilmente danneggiato.

La fig. 7 mostra come, con le moderne tecnologie di rivelazione attualmente disponibili, sia possibile ottenere anche immagini tomografiche sincronizzate con le fasi del ciclo cardiaco. Ciò è di particolare importanza per associare lo studio del metabolismo regionale con la funzione contrattile. Le 16 immagini mostrate nella fig. possono infatti essere visualizzate in modo «cinematografico», consentendo quindi di apprezzare le alterazioni di tipo meccanico in un esame in cui il tracciante iniettato, ^{18}FDG, è di tipo metabolico.

Fig. 6. Tomogrammi cardiaci di flusso ottenuti con il rubidio-82 (^{82}Rb), in condizioni di controllo (Rb-*control*) e durante esercizio (Rb-*exercise*) in un paziente con angina stabile che sviluppa ischemia anterosettale durante sforzo. *In basso* sono mostrati due tomogrammi ottenuti dopo somministrazione di ^{18}FDG, in due differenti occasioni, durante esercizio (*a sinistra*) e nella fase di recupero (*a destra*). Si può osservare che quando il ^{18}FDG è iniettato durante la prova da sforzo l'utilizzo del tracciante è ridotto nel territorio ischemico mentre è aumentato nel miocardio normale come conseguenza dell'aumentato lavoro. Quando il tracciante è iniettato nella fase di recupero, solo la regione precedentemente ischemica mostra un'elevata captazione di glicoso, che è ritornato ai valori di controllo nelle aree normali. (*Da Camici, Parodi e Guzzardi, in Beretta Anguissola, 1987*).

Fig. 7. Attività meccanica del cuore di un soggetto normale determinata mediante PET effettuata con il tracciante ^{18}FDG. Le 16 immagini mostrate rappresentano altrettanti tomogrammi, sincronizzati con 16 fasi del ciclo cardiaco. (*Da Hoffman et al., 1986*).

Digitized by Google

Anche in campo cardiologico appare particolarmente promettente la possibilità di marcare sostanze con alta affinità per i recettori cellulari. Questi composti permettono lo studio *in vivo* della densità dei recettori miocardici e delle interazioni di farmaci che agiscono a livello recettoriale.

Bibliografia

Bice A. N., Wagner N. H. jr. *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 1986, **27**, 184.
Birattari C., Bonardi M. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1986, **72**, 316.
Brownell G. L., Sweet W. H., *Nucleonics*, 1953, **11**, 40.
Brownell L. L., Burnham C. A., Wilensky S., *Proc. Symp. Medical Radioisotope Scintigraphy*, 1968, I.A.E.A., Vienna, 163.
Budinger T. F., Derenzo S. E. *et al.*, *Trans Nucl. Sci.*, 1982, **NS-29**, 488.
Camici P., Parodi O., Guzzardi R., *La tomografia a emissione di positroni*, in Beretta Anguissola A., *Trattato delle malattie cardiovascolari*, 1987, UTET, Torino.
Guzzardi R., *Elettronica*, 1982, **69**, 805.
Hoffman E. J., Phelps M. E. *et al.*, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 1986, **33**, 452.
Mazziotta J. C., Engle J. jr., *Epilepsia*, 1984, **25** (Suppl.), **2**, 886.
Phelps M. E., *Sem. Nucl. Med.*, 1977, **7**, 337.
Phelps M. E., Mazziotta J. C., *Science*, 1985, **228**, 799.
Raichle M. E., Martin W. R. W., *J. Nucl. Med.*, 1983, **24**, 790.
Salvadori P. A., Bottigli U. *et al.*, *J. Nucl. Med. Allied Sci.*, 1982, **26**, 41.
Vacher J., Allemand R. *et al.*, *Proc. Third World Congress of Nuclear Medicine and Biology*, 1982, **1**, Pergamon, Oxford, 539.
Wagner N. H. jr., *Diagnostic Imaging*, 1985, **11**, 138.
Wolf A. P., *Sem. Nucl. Med.*, 1981, **11**, 2.
Wrenn F. W., Good M. L., Handler P., *Science*, 1951, **113**, 523.

RICCARDO GUZZARDI

TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI SINGOLI FOTONI

Sin.: SPECT. - F. *tomographie à émission de photons uniques*. - I. *single photon emission computed tomography; SPECT*. - T. *Einzelphotonenemissionscomputertomographie*. - S. *tomografía a emisiòn de fotones solitarios*.

SOMMARIO

Definizione e introduzione

La tomografia a emissione di singoli fotoni (*Single Photon Emission Computed Tomography* [SPECT]) è quella tecnica di indagine di medicina nucleare che consente di visualizzare, mediante sezioni tomografiche, la distribuzione tridimensionale, nell'organo in esame, di un tracciante radioattivo che emette singole radiazioni fotoniche gamma.

Rispetto alla scintigrafia (v.) planare, vengono registrati, sulla memoria di un calcolatore in linea con lo strumento di rilevazione (una gammacamera che ruota intorno al paziente), i segnali raccolti da più angoli di vista; successivamente, mediante appositi algoritmi, analoghi a quelli impiegati per la tomografia computerizzata per trasmissione di raggi X (T.A.C.), si ricostruiscono immagini digitali transassiali, coronali e sagittali, opportunamente corrette per l'attenuazione che la radiazione gamma subisce nel percorso dall'organo in cui è localizzata al rivelatore.

Questo tipo di procedura è simile anche a quello della tomografia a emissione di positroni (v.) (PET: *Positron Emission Tomography*) in cui, al posto dei radioisotopi gammaemittenti, si utilizzano radionuclidi che emettono positroni, ossia elettroni positivi che, annichilandosi nell'organo in cui sono incorporati, danno origine a una coppia di fotoni, la cui rilevazione in coincidenza, mediante rivelatori contrapposti, fornisce l'immagine tomografica.

Strumentazione per SPECT

Attualmente la strumentazione più in uso per questa modalità di indagine è rappresentata da una gammacamera tipo Anger (v. SCINTIGRAFIA), corredata di un apposito accessorio che le consente di compiere una rotazione di 360° intorno al corpo del paziente; esistono anche sistemi a due gammacamere contrapposte, che permettono di ridurre i tempi di esame.

Nel primo caso si tratta di strumenti in uso da vent'anni per la scintigrafia planare, quindi di larga diffusione, di cui sono ormai dotati quasi tutti i servizi di medicina nucleare. L'unico svantaggio di queste apparecchiature è costituito da una relativamente bassa sensibilità, che richiede tempi di esame piuttosto lunghi, di 20-30 min nel caso di una tomografia cerebrale.

Esistono anche sistemi a più rivelatori (*multidetectors*), dotati di più elevata sensibilità, con conseguenti tempi rapidi (dell'ordine di pochi minuti) di acquisizione dei dati, con i quali è possibile quindi eseguire anche studi dinamici. Trattandosi peraltro di sistemi dedicati a impieghi specifici sono meno diffusi delle gammacamere, anche per il costo più elevato.

I segnali fotonici vengono poi elaborati attraverso il computer collegato al tomografo cui è affidato il compito della realizzazione dell'immagine.

I traccianti per SPECT

Ciò che differenzia sostanzialmente la tomografia per emissione (sia SPECT che PET), propria della medicina nucleare, dalla tomografia per trasmissione radiologica (T.A.C.) è che la prima utilizza sempre traccianti radioattivi; in quanto tali, essi si localizzano nell'organo in esame in base a specifici meccanismi biologici, di cui è espressione l'immagine di distribuzione che se ne ricava, dando luogo dunque a una rappresentazione funzionale delle strutture che si studiano. La tomografia per trasmissione, al contrario, rilevando l'attenuazione dei raggi X che attraversano un organo, fornisce, dello stesso, informazioni esclusivamente di tipo anatomostrutturale.

Nel caso della SPECT si impiegano traccianti costituiti o marcati da radionuclidi (^{81m}Kr; ^{113}Xe; ^{123}I; ^{99m}Tc), che decadono emettendo singole radiazioni fotoniche gamma, rilevabili con le gammacamere, alcuni dei quali sono di uso routinario in diagnostica medico-nucleare, quindi facilmente disponibili, al contrario dei positroni (nel caso della PET) che, avendo una breve emivita radioattiva, necessitano di un ciclotrone che li produca in vicinanza del luogo di impiego. Questi, per contro, rappresentano i traccianti ideali in quanto sono fisiologicamente presenti nell'organismo e consentono quindi la rappresentazione diretta di diversi processi metabolici cerebrali (metabolismo energetico, sintesi proteica). Altro limite della PET è costituito dall'elevato costo dell'apparecchiatura necessaria per ottenere le immagini tomografiche, ancora, di conseguenza, scarsamente diffusa.

Per queste ragioni, la PET rimane un'indagine soprattutto di ricerca mentre la SPECT appare un utile strumento diagnostico per la routine clinica anche in campo neurologico, ove la maggior parte dei traccianti ora utilizzati presenta caratteristiche fisicochimiche tali che la loro distribuzione nel cervello è proporzionale al flusso

Digitized by Google

ematico regionale (rCBF: *regional Cerebral Blood Flow*); i traccianti che invece valutano le alterazioni della barriera ematoencefalica (^{99m}Tc-DTPA, ^{99m}Tc-pertecnetato, etc.) molto impiegati negli anni scorsi, hanno visto ridotta la loro importanza da queste nuove sostanze che forniscono maggiori informazioni.

Sono stati sintetizzati anche alcuni traccianti, marcati con isotopi gammaemittenti, che si legano a particolari recettori cerebrali. Tra i traccianti per rCBF, alcuni sono gas inerti, che somministrati per via inalatoria, diffondono rapidamente e liberamente attraverso la barriera ematoencefalica e raggiungono concentrazioni regionali cerebrali proporzionali al flusso ematico distrettuale: il più usato è lo xenon-133 che consente una determinazione anche quantitativa del rCBF (i valori medi per la sostanza grigia sono di 55-60 ml/100 g/min). Questo tracciante richiede però tempi di esame molto brevi e quindi l'impiego di apparecchi SPECT a detettori multipli, senza considerare i problemi di radioprotezione legati all'uso di gas radioattivi.

Per questi motivi stanno trovando sempre maggiore diffusione per lo studio del rCBF molecole liposolubili che vengono captate dal cervello immediatamente dopo somministrazione e. v. Una volta all'interno della sostanza grigia il composto subisce alcune modificazioni chimiche che ne impediscono la fuoriuscita per un periodo sufficiente all'esecuzione dell'esame SPECT con una tradizionale gammacamera rotante.

In questa categoria rientrano composti aminici liposolubili marcati con ^{123}I come la N-isopropil-(^{123}I)-*p*-iodoamfetamina (IMP), e come la N,N,N'-trimetil-N'-(2-idrossi-3-metil-5-^{123}I-iodobenzil)-1,3-propandiamina (HIPDM). Tuttavia lo iodio-123, prodotto da ciclotrone, è piuttosto costoso e di non facile disponibilità, e quindi poco adatto per un impiego clinico di routine, visto anche il suo tempo di dimezzamento di 13,3 h.

È stato recentemente sviluppato ed è attualmente commercializzato un tracciante di rCBF (esametil-propilen-amino-ossima, HM-PAO) marcato con tecnezio-99m, sostanza di impiego routinario in ogni reparto di medicina nucleare. Questo radiotracciante può essere preparato da un *kit* radiofarmaceutico e iniettato e. v. entro 30 min dalla preparazione; la sua distribuzione all'interno del cervello, stabile fino a 6 h, consente studi SPECT con gammacamera rotante e collimatore ad alta risoluzione.

Applicazioni cliniche

Lo studio del flusso ematico cerebrale mediante SPECT è stato utilizzato sia per la ricerca in condizioni fisiologiche, sia a scopo diagnostico in vari tipi di patologia neurologica, vascolare o degenerativa. Aumenti focali del rCBF sono stati dimostrati, ad es., nella corteccia calcarina dopo stimolazione visiva (fig. 1) e nelle regioni motorie corticali dopo stimolazione motoria.

La determinazione del rCBF in patologia cerebrovascolare ha certamente un notevole rilievo diagnostico. In questi casi, sono state rilevate all'esame SPECT alterazioni corrispondenti alla sintomatologia clinica, presenti entro poche ore dall'inizio dell'evento patologico e con quadro T.A.C. ancora negativo. Una volta stabilizzatosi il quadro clinico, l'area ipocaptante SPECT permane molto più estesa della corrispondente lesione ischemica T.A.C. In fase subacuta (dopo 1-2 settimane), si osserva di frequente un transitorio quadro di iperemia nell'area precedentemente ipocaptante (fig. 2); questo fenomeno di «perfusione di lusso» in un'area funzionalmente compromessa sembra dovuto alla lisi spontanea dell'occlusione embolica con transitoria riperfusione vasoparalitica dell'infarto. Sono state evidenziate anche aree di ipoperfusione lontane dalla regione ischemica, come ad es. nell'emisfero cerebellare controlaterale. Queste alterazioni a distanza sono espressione di ridotta attività funzionale per fenomeni di disconnessione neuronale («diaschisi ce-

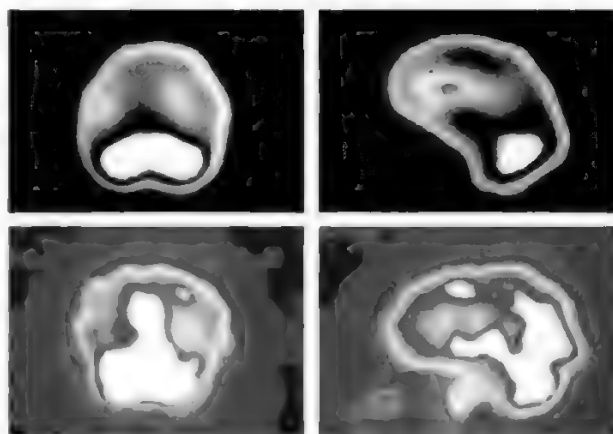



Fig. 1. Esame SPECT della corteccia calcarina. *In alto*: in condizione basale; *in basso*: dopo stimolazione visiva.

Fig. 2. Esame SPECT: quadro ipercaptante di iperemia a livello dell'emisfero frontale sinistro durante la fase subacuta di una lesione cerebrovascolare (a distanza di 1-2 settimane dalla lesione ischemica). Nell'emisfero destro, area non perfusa in corrispondenza di un infarto cerebrale stabilizzato.

Fig. 3. Esame SPECT: quadro tipico di demenza di Alzheimer (ridotta perfusione della corteccia temporoparietale bilaterale).

Digitized by Google

rebellare»). Sempre in patologia cerebrovascolare, la SPECT si è dimostrata utile per evidenziare precocemente l'insorgenza di vasospasmo dopo emorragia subaracnoidea, per valutare gli effetti di interventi di endoarteriectomia e *bypass* extra- e intracranico e per evidenziare alterazioni di flusso durante attacchi emicranici con sintomatologia neurologica focale.

La SPECT con traccianti per rCBF ha trovato impiego clinico in forme di patologia non cerebrovascolare. In questi casi, ad es., in condizioni di stimolazione sensoriale o in patologia degenerativa, le variazioni della perfusione ematica regionale sono dipendenti da variazioni del metabolismo tessutale. Rappresentano quindi un indice indiretto di modificazioni dell'attività funzionale cerebrale.

Nell'epilessia focale, l'area corrispondente al *focus* epilettogeno è nettamente ipocaptante durante il periodo intercritico e ipercaptante durante la crisi.

Un quadro tipico di deficit di perfusione corticale (in particolare nella corteccia temporoparietale) è stato descritto nella demenza di Alzheimer usando vari radiotraccianti (fig. 3). Questo quadro SPECT è utile nel differenziare tale tipo di patologia sia dai quadri di pseudodemenza per grave depressione, sia da altri tipi di demenza. Nella demenza multinfartuale, si osservano aree di ipoperfusione multiple e asimmetriche cortico-sottocorticali.

Fig. 4. Esame SPECT: alterazioni prevalenti a livello dei gangli della base di sinistra in un caso di morbo di Parkinson con segni clinici limitati al lato sinistro.

Per quanto riguarda il morbo di Parkinson, le alterazioni prevalenti sono state descritte a livello dei gangli della base (fig. 4), verosimilmente in rapporto al deficit della neurotrasmissione dopaminergica nigro-striatale.

Bibliografia

Ell P. J., Holamn B. L. eds., *Computed Emission Tomography*, 1982, Oxford Un. Press, New York.
Sharp P. F. *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 1986, **27**, 171.
Yeh S. H. *et. al.*, *Nucl. Med. Commun.*, 1986, **7**, 873.

LEONTINO BATTISTIN E GIORGIO FERLIN

TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

Sin.: TRMN. - F. *tomographie à résonance magnétique nucléaire.* - I. *Nuclear Magnetic Resonance Tomography; Magnetic Resonance Imaging (MRI).* - T. *Nuclearmagnetische Resonanz-Tomographie.* - S. *tomografía por resonancia magnética nuclear.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Apparato cardiovascolare	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Fegato	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Formazione dell'immagine	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Ghiandole surrenali	SURRENALI GHIANDOLE (XIV, 1655); TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Magneti superconduttori	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Mezzi di contrasto paramagnetici	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Pancreas	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Patologia flogistica cerebrale	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Patologia vascolare cerebrale	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Patologia vertebromidollare	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Pelvi	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Principi fisici	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (XIII, 1526); TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Reni	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Sclerosi a placche	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE; SCLEROSI A PLACCHE DISSEMINATE
Sicurezza in TRMN	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Siringomielia	SIRINGOBULBIA E SIRINGOMIELIA
Tomografia a TRMN	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
Tumori cerebrali	TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

SOMMARIO GENERALE

PRINCIPI FISICI E TECNICI DELLA TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

SOMMARIO

Introduzione

Dopo la scoperta dei raggi X, vari tipi di radiazioni sono state utilizzate per ottenere, ai fini diagnostici (v. RADIODIAGNOSTICA), immagini di parti interne del corpo umano: i raggi X, la tomografia assiale computerizzata (v.)

Digitized by Google

(T.A.C.), la tomografia a emissione di positroni (v.), la tomografia a emissione di singoli fotoni (v.) e gli ultrasuoni (v.). Fra queste tecniche diagnostiche, che, in prospettiva, si dovranno collocare nell'ambito dei dipartimenti per lo studio delle immagini, sta avanzando rapidamente la tomografia a risonanza magnetica nucleare (TRMN). Le immagini con essa ottenibili hanno come termine di raffronto più vicino quelle ottenute con la T.A.C. e inoltre hanno avuto uno sviluppo rapido in quanto hanno potuto utilizzare le esperienze ottenute dall'uso del calcolatore in tomografia computerizzata.

Le immagini in TRMN presentano la peculiarità di dipendere da più parametri (i tempi di rilassamento, la densità dei nuclei, la velocità di flusso) e questo apre, in prospettiva, una maggiore gamma di applicazioni. Bisogna però dire con chiarezza che la dipendenza da più parametri costituisce anche una difficoltà per poter avere delle informazioni diagnostiche facilmente interpretabili e univoche. A questo scopo, un notevole impegno di ricerca è rivolto a ottenere immagini TRMN che dipendano da uno solo di questi parametri e siano quindi più facilmente intellegibili.

È bene però precisare subito che, benché ormai le immagini TRMN siano andate molto al di là delle promesse iniziali, pur tuttavia rimane la necessità obiettiva di attraversare una fase di sperimentazione che permetta di analizzare e di sviluppare la potenzialità di questa nuova tecnica diagnostica prima di poter diffondere questa metodica nella pratica ospedaliera corrente.

La risonanza magnetica nucleare (RMN) è un fenomeno fisico che è stato osservato, quasi contemporaneamente e indipendentemente da Edward Purcell a Harvard e da Felix Bloch a Stanford nel 1946 (v. RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE). Questa osservazione sperimentale e i presupposti teorici che ne sono alla base, furono considerati così importanti che, nel 1952, a Purcell e a Bloch fu conferito il premio Nobel per la Fisica. Si può affermare con certezza che nessuno dei due AA. ipotizzò che la branca della spettroscopia che si sviluppò in seguito ai loro primi esperimenti avrebbe avuto, dopo circa 30 anni, così importanti applicazioni nella diagnostica medica per immagini, tanto da poter essere considerata come una tecnica alternativa ai tradizionali esami radiologici o come una raffinata tecnica diagnostica complementare. La situazione è stata pertanto completamente diversa da quella dei raggi X che, scoperti da Roentgen nel 1895, furono immediatamente applicati per ottenere le prime immagini del corpo umano.

Se si considerano, in generale, le tecniche diagnostiche che danno luogo a immagini, in esse le radiazioni (corpuscolari o non) si fanno interagire con il corpo umano. La formazione dell'immagine richiede che la lunghezza d'onda delle radiazioni sia inferiore o almeno paragonabile alla più piccola caratteristica del corpo che si vuole distinguere in modo da poter ottenere un'immagine risolta, limitatamente alla regione d'interazione.

Se si esamina tutto lo spettro delle radiazioni elettromagnetiche che va dalle onde radio ai raggi γ (fig. 1), sia i raggi γ che i raggi X attraversano il corpo umano a causa della loro elevata energia. I raggi X, che hanno lunghezza d'onda dell'ordine dei decimi di nanometro, (10^{-10} m), attraversano il corpo umano con una parziale attenuazione che dipende dal differente assorbimento dei vari tessuti del corpo umano: questa proprietà, insieme alla piccola lunghezza d'onda, permette di ottenere immagini a elevata risoluzione. Se si considerano, invece, nello spettro delle radiazioni elettromagnetiche, valori più alti di lunghezza d'onda (U.V., visibile, infrarosso, microonde), il corpo umano risulterà «non trasparente» a questo tipo di radiazioni in quanto le onde elettromagnetiche vengono assorbite in uno spessore di dimensioni piccole rispetto a quelle del corpo umano. A lunghezze d'onda più elevate, corrispondenti a frequenze dell'ordine di 10 megahertz (MHz), si è nella regione delle onde radio, che sono in grado di attraversare il corpo umano, ma che hanno tuttavia una lunghezza d'onda troppo elevata, dell'ordine delle decine di metri, per poter da sole permettere l'ottenimento di immagini di buon potere risolutivo. Si vedrà in seguito come questa limitazione è stata superata da Lauterbur facendo interagire il corpo umano, oltre che con un'onda radio, anche con un sistema di campi magnetici.

Fig. 1. Spettro delle onde elettromagnetiche.

Per quanto concerne la descrizione analitica dei principi fisici che sono alla base della RMN si rimanda alla voce RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE. Si è visto, in quella sede, che i due parametri fondamentali estraibili da un esperimento RMN sono il tempo di rilassamento longitudinale o tempo di rilassamento spin-reticolo T_1 e il tempo di rilassamento trasversale o tempo di rilassamento spin-spin T_2.

Un terzo parametro importante è il numero totale di nuclei per unità di volume, detto anche *densità dei nuclei*, che è dato dalla somma del numero di nuclei paralleli e antiparalleli per unità di volume. Il segnale RMN dipende da questi 3 parametri, a differenza del segnale della T.A.C. a raggi X, che è legato soltanto alla densità elettronica.

I valori dei tempi di rilassamento dipendono dalla mobilità che hanno i singoli momenti magnetici nelle strutture molecolari a cui appartengono: pertanto, se si considera una molecola di piccole dimensioni come quella dell'acqua in fase liquida che si muove rapidamente, i tempi di rilassamento T_1 e T_2 sono, a temperatura ambiente, dell'ordine di 2 sec e coincidenti tra loro.

Se si considerano, invece, dei protoni appartenenti a molecole di peso molecolare maggiore (ad es. proteine) in cui i moti molecolari sono più lenti, allora i tempi di rilassamento, da una parte risultano più brevi, dall'altra diversi tra loro. In tab. I sono rappresentati i valori caratteristici dei tempi di rilassamento dei protoni di vari tessuti in condizioni fisiologiche. Damadian (1971) che, insieme a Lauterbur, va considerato uno dei fondatori delle applicazioni cliniche della RMN, in una serie di esperienze pionieristiche effettuate nel 1971, dimostrò che, in un tessuto interessato da un processo neoplastico, si ha un aumento dei tempi di rilassamento.

Formazione dell'immagine nella TRMN

Si intende presentare qui, brevemente, qual è l'idea fondamentale elaborata da Lauterbur che permette di utiliz-

zare la RMN per ottenere delle immagini di parti del corpo umano. Come si è detto, nella RMN la lunghezza dell'onda incidente è molto più grande (si è nella regione delle radioonde) rispetto a qualunque parte del corpo umano che si voglia visualizzare; pertanto, la lunghezza d'onda in RMN costituisce una limitazione all'ottenimento di una buona risoluzione spaziale.

Questa limitazione dovuta alla lunghezza d'onda può essere rimossa, e una nuova classe di immagini ottenuta, avvalendosi di un'interazione indotta locale. Il problema è proprio come indurre tale interazione locale.

La tecnica di RMN tradizionale sottopone il campione in esame a un campo magnetico statico B_0 omogeneo su tutto il volume del campione, e successivamente lo irradia con impulsi a radiofrequenze (r.f.). In questo modo tutti i nuclei risonanti (ad es. i protoni) contenuti nel campione producono un segnale la cui frequenza di risonanza è indipendente dalla posizione che essi occupano dentro il corpo in esame: infatti, una volta definito il campo magnetico statico B_0, la frequenza di risonanza dei nuclei è praticamente definita su tutto il campione.

In presenza di un secondo campo che limita l'interazione dell'oggetto con il primo campo a una regione definita, la risoluzione diventa indipendente dalla lunghezza d'onda. Poiché questo effetto è dovuto alla presenza di due campi magnetici che interagiscono con il corpo in esame, Lauterbur (1973) ha proposto di chiamare questa tecnica *zeugmatografia* (dal gr. *zèugma* 'unione') proprio per indicare l'azione congiunta di due campi.

La RMN-*imaging* si avvale di gradienti di campo magnetico per ottenere la risoluzione spaziale dei segnali di RMN. Poiché, infatti, il valore del campo magnetico determina il valore della frequenza di risonanza, se si crea un campo magnetico che sia diverso in ogni punto del campione, i nuclei, nelle diverse posizioni, risuoneranno a frequenze diverse.

Si considerino tre campioni di acqua identici in un campo magnetico omogeneo con un gradiente lineare sovrapposto (fig. 2). Si supponga di applicare il campo statico B_0 nella direzione z e un gradiente nella direzione x lungo l'asse orizzontale. I tre campioni vedranno tre campi esterni diversi B_1, B_2 e B_3. Si supponga di eccitare la risonanza mediante un impulso a radiofrequenza che conterrà quindi le frequenze opportune per la risonanza a campi diversi. I protoni che si trovano nelle tre provette emetteranno tre segnali a radiofrequenza le cui intensità decadranno esponenzialmente. Si supponga di avere un rivelatore che registri il segnale complesso formato dai tre segnali individuali, chiamato il segnale nel dominio temporale; da questo, tramite un'operazione matematica denominata *trasformata di Fourier*, si ottiene l'intensità del segnale in funzione della frequenza. Poiché il valore del campo magnetico è noto, ciascun valore di

TAB. I. TIPICI VALORI RMN DEI TESSUTI A 0,15 TESLA (T)

Tessuto	T_1(msec)	T_2(msec)
Tessuto adiposo	150	150
Fegato	250	44
Pancreas	275	43
Sostanza bianca	300	133
Milza	400	107
Corticale renale	400	70
Midollare renale	650	170
Muscoli	450	64
Sostanza grigia	475	118
Sangue	525	261
Liquor	2000	250

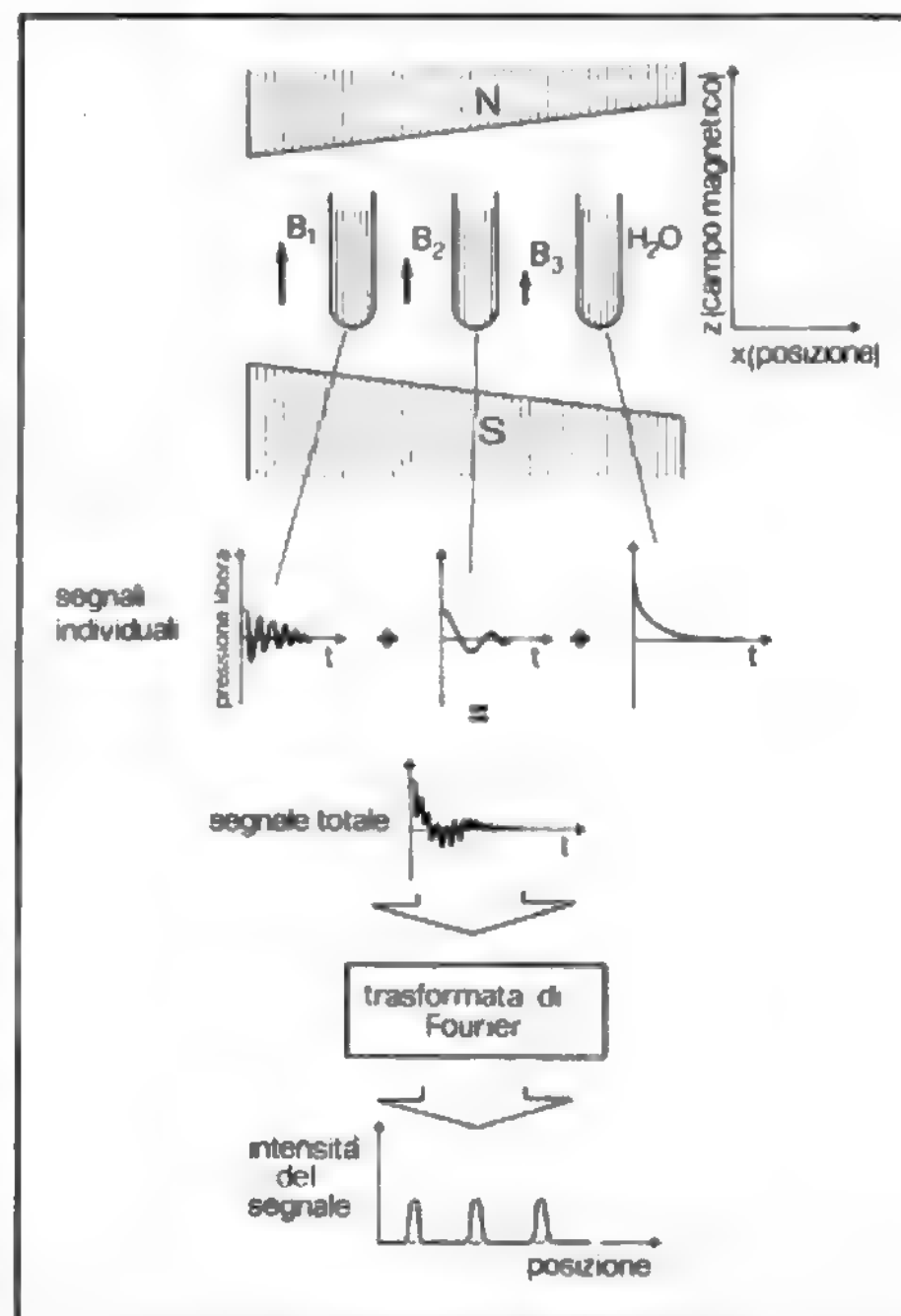



Fig. 2. Presentazione schematica dell'utilizzazione dei gradienti al fine di ottenere un'immagine RMN.

frequenza individuerà la posizione spaziale della provetta. Se le 3 provette, invece che contenere campioni d'acqua identici, contengono tre tessuti tra di loro diversi, i 3 segnali che si osserveranno dopo l'applicazione dell'impulso a r.f., dipenderanno almeno da 3 parametri: la densità protonica e i tempi di rilassamento T_1 e T_2. Questo significa che, dopo aver effettuato la trasformata di Fourier, si otterranno, nel dominio delle frequenze, 3 segnali la cui frequenza di risonanza darà ancora la posizione spaziale della provetta, ma il segnale RMN così ottenuto dipenderà dai 3 parametri sopra citati (v. anche: RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE). Si vedrà successivamente quali tecniche di acquisizione siano necessarie per mettere in evidenza la dipendenza del segnale di RMN dai singoli parametri.

Schema a blocchi di un tomografo a RMN e sequenze d'impulso

La fig. 3 presenta lo schema a blocchi di un tomografo a RMN mettendone in risalto le componenti essenziali. In questo schema si possono evidenziare le parti seguenti.

a) Il magnete che produce il campo magnetico B_0: esso contiene al suo interno il lettino portapaziente. L'intensità del campo B_0 dipende dal tipo di magnete utilizzato (resistivo o superconduttivo); al suo interno sono alloggiate delle bobine che permettono di creare gradienti di campo magnetico lungo le tre direzioni dello spazio (x, y, z) e di ottenere, di conseguenza, un gradiente del campo magnetico lungo una qualsiasi direzione dello spazio.

b) Le bobine a r.f., il cui asse è perpendicolare al campo magnetico B_0; esse possono essere eccitate con il

Digitized by Google

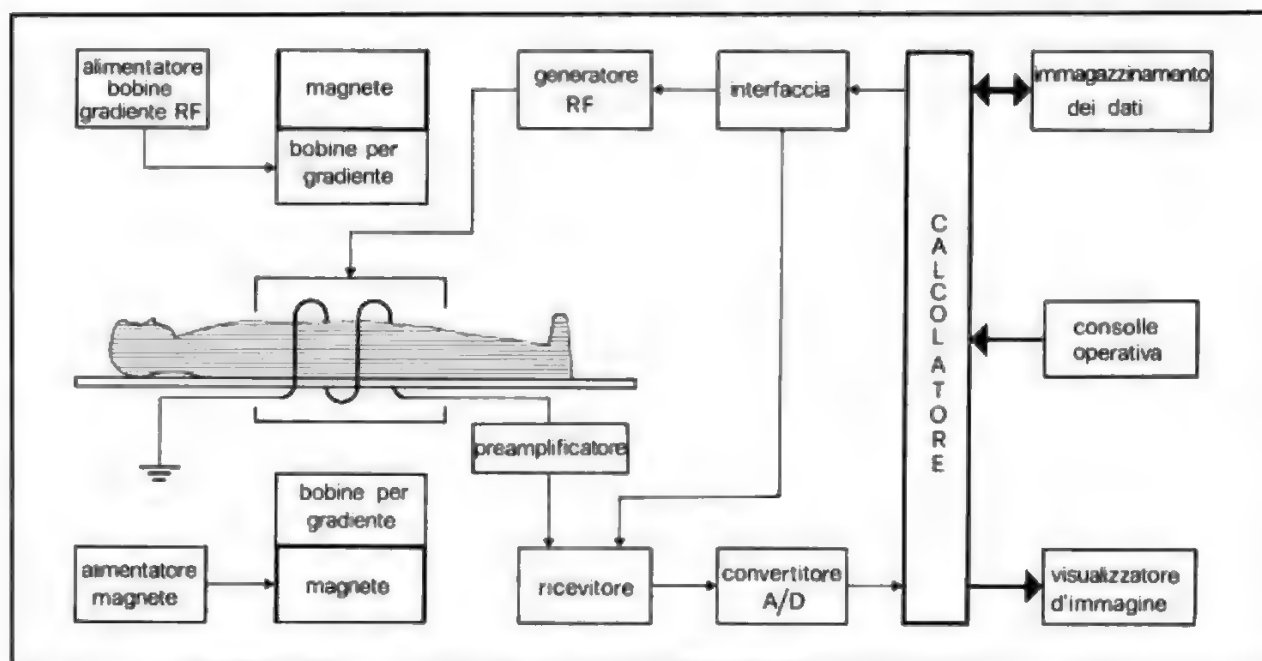



Fig. 3. Schema a blocchi di un tomografo a RMN.

campo magnetico oscillante B_1 ed ai loro estremi può essere prelevato il segnale di RMN.

c) Il generatore del segnale a r.f.: esso produce, su istruzione del calcolatore, gli impulsi di forma, durata e ampiezza programmati per la misura.

d) Il ricevitore con relativo preamplificatore: permette di aumentare il rapporto segnale/rumore della tensione RMN proveniente dalla bobina ricevente.

e) Il convertitore analogico-digitale: esso permette di trasferire le informazioni fisiche del fenomeno RMN, rappresentate da grandezze che variano con continuità nel tempo, in informazioni che variano in forma discreta

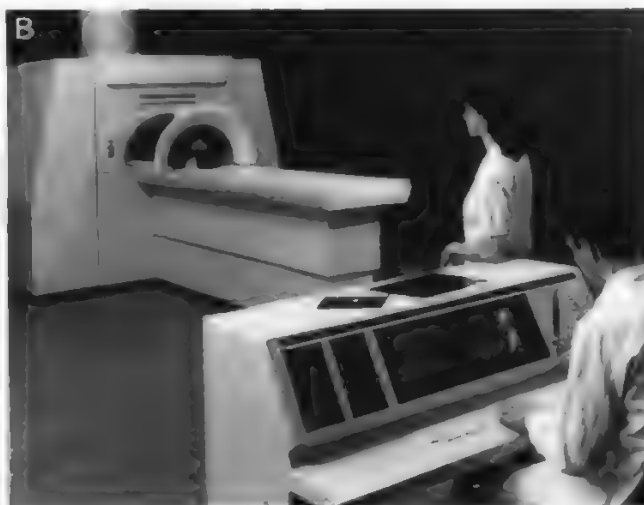



Fig. 4. *A*) Tomografo TRM ESATOM MR/1500 della Ansaldo con magnete resistivo da 0,15 T (Tesla). *B*) Tomografo Gyroscan S 5 della Philips con magnete superconduttivo da 0,5 T.

Digitized by Google

e che possono essere quindi trasferite ed elaborate dal calcolatore.

f) Il calcolatore: esso effettua la ricostruzione dell'immagine, che può poi essere presentata su di un monitor e/o immagazzinata (disco, nastro magnetico, etc.), e inoltre esegue in tempo reale il controllo di tutta la misura.

g) Consolle operativa: essa viene utilizzata direttamente dall'operatore per programmare la misura e per ottenere le immagini dell'esperimento RMN o, eventualmente, copie su film.

Si è visto che il segnale RMN dipende in generale da più parametri: la densità protonica, il tempo di rilassamento trasversale e longitudinale; oltre a tutto ciò bisogna aggiungere che l'intensità dipende anche dalle caratteristiche di moto degli spin nel campione.

Si è visto che l'intensità del segnale RMN e la sua dipendenza temporale possono essere osservate dopo l'applicazione di un impulso a radiofrequenza. Se, invece di applicare un singolo impulso, si perturba il sistema di spin mediante un insieme di più impulsi, possiamo ottenere un segnale che permetterà una misura, o della densità dei protoni o di T_1, o di T_2. Poiché l'immagine è strettamente correlata ai valori dell'intensità del segnale RMN, è possibile ottenere, di conseguenza, un'immagine dipendente, in modo preponderante, dal parametro selezionato.

Nella fig. 4 sono mostrati due tomografi a RMN.

Cenni sulla TRMN nello studio di diversi organi e apparati

La RMN è in corso avanzato di sperimentazione clinica presso centri di ricerca, accuratamente selezionati, a livello sia internazionale che nazionale, in cui sono installate delle apparecchiature di tomografia RMN (TRMN) che hanno lo scopo di analizzare situazioni patologiche in diversi organi e apparati al fine di valutare la potenzialità e i limiti di questa tecnica, da sola o in connessione con altre metodiche d'indagine e, in particolare, con la tomografia assiale computerizzata (T.A.C.).

Si può affermare che, allo stato attuale, la TRMN ha raggiunto i migliori risultati diagnostici in molte situazioni patologiche a livello cranico. Ciò è connesso al fatto che la TRMN permette di ottenere una riproduzione della morfologia con buona risoluzione spaziale e inoltre un elevato contrasto tra sostanza grigia, bianca e liquor. Inoltre le immagini non presentano artefatti ossei a livello della fossa cranica posteriore (Young *et al.*, 1981) a causa della quasi totale assenza di segnale RMN proveniente dalle strutture ossee. Con la TRMN si possono ottenere delle sezioni comunque orientate del cranio. In fig. 5 sono riportate sezioni coronali e sagittali; queste nuove immagini del cranio, non ottenibili direttamente mediante T.A.C., offrono indicazioni sull'estensione in profondità delle lesioni e danno, quindi, informazioni utili al neuropatologo e al neurochirurgo.

Informazioni cliniche assai rilevanti possono essere ottenute con la TRMN sulla patologia a livello cranico: malformazione (ad es., siringobulbia), encefaliti, processi di demielinizzazione (ad es., sclerosi multipla), patologia vascolare, neoplasie, benigne e maligne.

Bisogna precisare che, benché la sensibilità della TRMN sia alta per i tumori, non vi è possibilità di determinare la natura istologica dei diversi tipi di neoplasie per l'ampio accavallamento dei valori di T_1 e T_2. Purtuttavia, in alcuni casi, è possibile predire il grado di differenziazione. Questa possibilità è connessa al fatto che i valori di T_1 e T_2, nei tumori immaturi e più invasivi, sono più elevati in rapporto al maggior contenuto d'acqua (Araki *et al.*, 1984).

I risultati ottenuti nell'adulto sono ancora più rilevanti e vantaggiosi in età pediatrica ed è stato mostrato (Johnson *et al.*, 1983) che, in alcune situazioni patologiche di tipo neurologico, la TRMN fornisce informazioni difficilmente ottenibili con la T.A.C. e con gli ultrasuoni.

Particolari vantaggi offre la TRMN nella diagnosi della patologia vascolare cerebrale (Sipponen *et al.*, 1983; Gomori *et al.*, 1985).

La TRMN permette di ottenere importanti informazioni diagnostiche su tutte le situazioni patologiche che possono interessare la colonna vertebrale (ad es., ernia del disco, traumi, processi neoplastici, etc.).

Per quanto concerne lo studio del midollo spinale, la TRMN permette di ottenere immagini multiplanari dirette e inoltre, a differenza della mielografia e della mielo-T.A.C., non necessita dell'uso di mezzi di contrasto. I risultati ottenuti fanno ritenere che in futuro la TRMN possa divenire l'indagine d'elezione nella diagnostica della patologia vertebrale e del midollo spinale.

Per quanto concerne lo studio analitico della patologia del S.N.C., v. sotto, coll. 2430-2439.

Per quanto riguarda il tronco, i vantaggi della TRMN e la possibilità di ottenere immagini di buona qualità stanno emergendo dopo che si è passati all'uso quasi esclusivo di *magneti superconduttori ad alto campo* e, a livello del torace, di sistemi che consentono la sincronizzazione

Fig. 5. Sezione coronale e sagittale del cranio ottenuta con un tomografo resistivo della CGR.

Digitized by Google

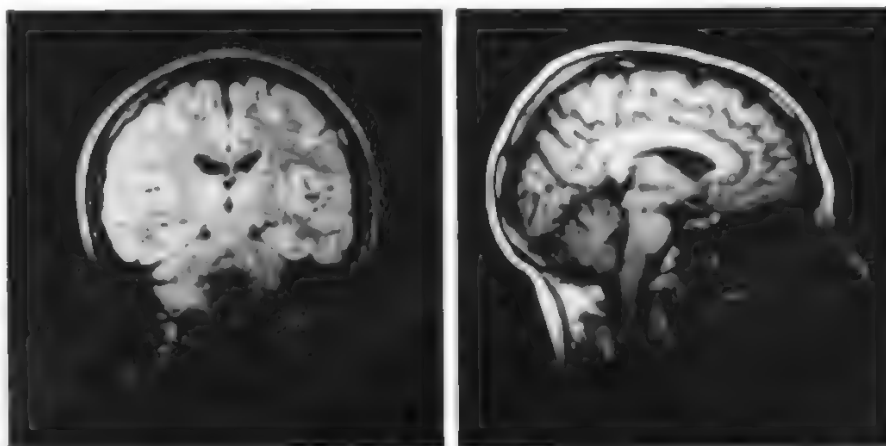
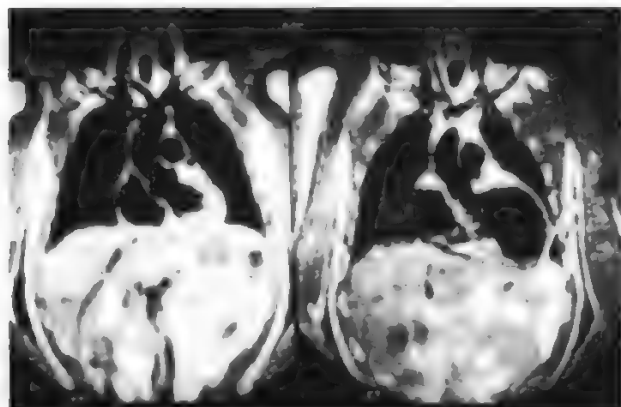



Fig. 6. Utilizzando la sincronizzazione cardiaca, si possono ottenere immagini statiche del cuore. In particolare, vengono mostrate le fasi sistolica e diastolica. (*Per cortesia della CGR*).

(Feiglin *et al.*, 1985) (*gating*) sia cardiaca (fig. 6) che respiratoria.

Risultati eccellenti sono stati ottenuti a livello del fegato, delle vie biliari, del pancreas, dei reni, dei surreni, della pelvi maschile e femminile, delle mammelle, dell'apparato muscoloscheletrico, del collo, del polmone, del mediastino e, infine, delle strutture cardiovascolari. In quest'ultimo settore, bisogna precisare che, tramite la TRMN, è possibile sia diagnosticare condizioni patologiche dei grandi vasi, sia effettuare misure del flusso ematico. Ulteriori informazioni cliniche possono essere ottenute, tramite la TRMN, nel settore della diagnostica delle malattie organiche e funzionali del cuore.

Per quanto concerne lo studio analitico della patologia del corpo intero (escluso il S.N.C.), v. sotto, coll. 2440-2468.

Le aspettative e le prospettive della TRMN, riceveranno un ulteriore impulso utilizzando i cosiddetti *mezzi di contrasto paramagnetici*. Queste sostanze sono dotate di una magnetizzazione dovuta alla presenza di momenti magnetici elettronici che, interagendo con i momenti magnetici nucleari, portano a una diminuzione dei tempi di rilassamento con l'effetto finale di poter influenzare il contrasto in modo controllato.

Questi composti paramagnetici possono essere somministrati per via orale, inalatoria, endovenosa e permettono di migliorare la qualità dell'immagine.

Infine, si può concludere che la TRMN, alla luce dell'esperienza attuale, è sicuramente equivalente, se non superiore, alla T.A.C. in campo neuroradiologico, mentre è assai promettente a livello toracoaddominale e, in particolare, nello studio del cuore e dei grossi vasi.

Problemi di sicurezza in TRMN

Fin dalle prime applicazioni della TRMN è stato sempre messo in evidenza che l'utilizzazione di radiazioni non ionizzanti rende questa metodica più sicura o a rischio più basso rispetto alle tecniche a raggi X tradizionali. È importante, tuttavia, analizzare le possibili fonti di rischio in TRMN.

In un'immagine a RMN l'organismo viene immerso in un campo magnetico statico, non omogeneo all'interno dell'organismo per la presenza di gradienti di campo e sottoposto a un campo a r.f.; inoltre, per l'effettuazione della misura, si utilizzano campi magnetici variabili nel tempo. Il corpo umano è quindi invaso da varie componenti di energia elettromagnetica che, interagendo con i momenti magnetici nucleari dell'organismo, danno luogo all'immagine a RMN. Nella valutazione del rischio si dovrà stimare l'effetto biologico prodotto e l'eventuale nocività a esso associata.

Va sottolineato che questa valutazione non è banale: studi *in vitro* possono identificare i meccanismi di interazione con i sistemi biologici e suggerire i rischi, ma non riflettono necessariamente gli effetti *in vivo*.

I possibili danni all'individuo risultano dall'esposizione a:
1) un intenso campo magnetico statico B_0;
2) un campo magnetico variabile nel tempo dB/dt;
3) un campo elettromagnetico a r.f.

Gli *effetti biologici risultanti dall'esposizione al campo magnetico statico* B_0 possono derivare dai fatti seguenti.

Interazione con biomolecole, organuli cellulari, cellule. Sono stati osservati: orientamento di macromolecole (ad es.: rodopsina nei bastoncelli retinici per $B_0 > 1$ T[Tesla]), alterazioni di cinetiche enzimatiche, aberrazioni cromosomiche ($B_0 > 1$ T), orientamento di eritrociti «falciformi» ($B_0 > 1$ T).

Interazione con sistemi fisiologici in cui esistono processi di conduzione elettrica. Sono stati osservati: effetti sulla conduzione nervosa (teoricamente: 24 T, sperimentalmente 1 T), e variazioni nei tracciati elettrocardiografici (0,3 T).

Alterazioni ematologiche a carico di piastrine e leucociti.

Effetti sul comportamento e induzioni di aborti.

Gli *effetti biologici dovuti alla componente del campo magnetico che varia nel tempo*, dB/dt, provocano la comparsa di correnti indotte in accordo alle leggi di Faraday-Newmann. La corrente risultante dipende dalla conducibilità e dalle caratteristiche geometriche della porzione di corpo interessata. Nella valutazione del rischio viene comunemente valutato che a variazioni di 1 T/sec corrispondono densità di corrente indotta pari a 1 $\mu A/cm^2$. Sono attesi effetti termici, se l'assorbimento di energia è elevato, ed effetti non termici. Gli *effetti termici* sono esaminati insieme agli effetti risultanti dall'esposizione alle r.f. Gli *effetti non termici* osservati sperimentalmente inducono:

alterazioni nel potenziale d'azione del nervo (3000 $\mu A/cm^2$);
induzione di fibrillazione cardiaca (100-1000 $\mu A/cm^2$);
attivazione delle piastrine (24 $\mu A/cm^2$);
induzione di magnetofosfeni (2 $\mu A/cm^2$);
variazioni reversibili di permeabilità di membrana (soglia non accertata).

Per quanto riguarda i *rischi derivanti da campi elettromagnetici a radiofrequenze*, si ricorda che la TRMN utilizza frequenze diverse a seconda dell'intensità del campo magnetico applicato: per es., 15 MHz per campi di 0,3 T, 98 MHz per campi di 2 T. L'assorbimento di energia, fornita sotto forma di onde elettromagnetiche a r.f., può a sua volta provocare effetti termici e non termici.

Sugli effetti non termici esistono dati molto controversi, essenzialmente relativi a danni a carico del S.N.C. Poiché sono effetti associati a esposizioni prolungate e ripetute, non sono da prendere in considerazione per i pazienti sottoposti a singole indagini. Gli effetti termici sono dovuti all'assorbimento di energia da parte dei tessuti e al conseguente innalzamento di temperatura. Tale assorbimento dipende dalla frequenza in relazione

TAB. II. PENETRAZIONE NEI TESSUTI IN FUNZIONE DELLA FREQUENZA

Frequenza (MHz)	Penetrazione (cm)	
	alto contenuto di acqua	basso contenuto di acqua
1	91,3	—
10	21,6	—
40	11,2	118
100	6,7	60,4

Digitized by Google

TAB. III. LINEE GUIDA PER LA PROTEZIONE IN TRMN

National Radiological Protection Board (UK), 1983	
Campi magnetici statici:	
paziente	< 2,5 T
lavoratore	< 0,02 T (0,2 T per t < 10 sec) per l'intero corpo
	< 0,2 T (< 2 T per t < 10 sec) per mani e braccia
Campi magnetici variabili	< 20 T/s (t < 10 msec)
	< $(dB/dt)^2$ × 4 (t < 10 msec)
Radiofrequenze (SAR)	< 0,4 W/kg
	< 5 W/kg su 1 g di tessuto
Bureau of Radiological Health (USA), 1982	
Campi magnetici statici	< 2 T
Campi magnetici variabili	< 3 T/s
Radiofrequenze (SAR)	< 0,4 W/kg
	< 4 W/kg su 1 g di tessuto

alle caratteristiche dei tessuti, in modo particolare al loro contenuto acquoso. In tab. II è presentata la penetrazione a diverse frequenze nelle due situazioni estreme di basso e alto contenuto d'acqua.

La valutazione dell'assorbimento viene effettuata mediante l'uso del SAR (*Specific Absorption Rate*) e si assume che un assorbimento di 4W/kg provochi un innalzamento termico di 1 °C, che rientra nei limiti delle variazioni termiche metaboliche normali. Resta da valutare, mediante l'uso di opportuni fantocci, il reale assorbimento in profondità.

Alcuni organi, infine, non sono in grado di cedere il calore assorbito in quanto poco vascolarizzati (occhio, gonadi) e vanno quindi considerati organi critici.

Problemi particolari presentano i pazienti portatori di protesi metalliche, di clip metalliche vascolari intracraniali o di *pacemakers*. Questi pazienti presentano rischi diversi sia nei riguardi del campo magnetico statico B_0, che del campo magnetico variabile dB/dt, che delle r.f. *L'utilizzazione della TRMN per questi pazienti è da escludere*.

In campo internazionale, gli stessi paesi che per primi hanno sviluppato la TRMN a scopo diagnostico hanno anche per primi indicato delle linee guida per la protezione del paziente e dei lavoratori, riassunte in tab. III. Per quanto riguarda i campi magnetici statici i valori sono tra di loro poco discordanti. Infine, per quanto riguarda l'esposizione a campi a r.f. i valori indicati sono quelli accettati da altri organismi internazionali per i lavoratori esposti e anche per le popolazioni.

In Italia non esistono ancora linee guida generali, né una normativa per procedure autorizzative per nuove tecniche diagnostiche. Bisogna tuttavia menzionare che nell'agosto 1985 (nel Decreto del Presidente del Consiglio dell'1 ag. 1985, G. U. n. 184 del 6 ag. 1985) è stato pubblicato un atto di indirizzo e coordinamento delle attività amministrative delle Regioni per l'installazione di apparecchiature a RMN. Questo atto legislativo potrebbe dare gli strumenti affinché lo sviluppo della TRMN in Italia avvenga in modo programmato, a differenza, ad es., dello sviluppo caotico che ha avuto la T.A.C. nel nostro paese.

Bibliografia

Amparo E. G. *et al.*, *Radiology*, 1985, **154**, 451.
Araki T. *et al.*, *Radiology*, 1984, **150**, 95.
Bloch F., Hansen W. W., Packard M., *Phys. Rev.*, 1946, **69**, 127.
Bradley W. G. *et al.*, *Radiology*, 1985, **154**, 450.
Damadian R., *Science*, 1971, **171**, 1151.
De Dominicis R., Bartolozzi C., Dal Pozzo G., *La Diagnostica per immagini in Risonanza Magnetica*, 1987, USES, Firenze.
Feiglin D. M. *et al.*, *Radiology*, 1985, **154**, 129.
Gomori J. N. *et al.*, *Radiology*, 1985, **157**, 87.
Higgins C. B., *Cardiovascular Imaging*, in James T. L., Margulis A. R. eds., *Biomedical Magnetic Resonance*, 1984, Univ. California, S. Francisco, p. 135.
Higgins C. B. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1986, **146**, 907.
Johnson M. A. *et al.*, *Am. J. Radiol.*, 1983, **141**, 1005.
Lauterbur P. C., *Nature*, 1973, **242**, 190.
Purcell E. M. *et al.*, *Phys. Rev.*, 1946, **69**, 37.
Sargentini. A. *et al.*, *Studio di problemi connessi all'utilizzazione di apparecchiature di NMR in diagnostica clinica. Rapporto elaborato per la commissione per la ricerca biomedica finalizzata (C.R.B.S.)*. Pubblicato dal servizio centrale della programmazione sanitaria. Ministero della Sanità, Roma, 19-V-1983.
Schulthess G. K. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1985, **103**, 317.
Sipponen J. T. *et al.*, *J.A.C.T.*, 1983, **7**, 954, **150**, 79.
Tenforde T. S., Budinger T. F., *Biological Effects and Physical Safety Aspects of NMR Imaging and in vivo Spectroscopy*, in Thomas S. R. ed., *NMR in Medicine: Instrumentation and Clinical Applications*, 1986, Monogr. Ser., American Association of Physicists in Medicine, New York.
Young I. R. *et al.*, *Am. J. Radiol.*, 1981, **137**, 895.

PIETRO LUIGI INDOVINA, RICCARDO PALLIOLA E VINCENZA VITI

LA TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE NELLO STUDIO DELLA PATOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

SOMMARIO

Introduzione

La TRMN, per la possibilità di ottenere immagini sui vari piani e per l'elevata sensibilità nel rilevare modificazioni indotte dalla presenza di una patologia nei tessuti, si è dimostrata particolarmente utile nello studio delle malattie del S.N.C. (Brant-Zawadzki *et al.*, 1984).

In considerazione dei diversi parametri utilizzabili (tempi di rilassamento T_1 e T_2 e densità protonica) è possibile ottenere varie informazioni sulla struttura intrinseca dei tessuti superiore a quelle ottenibili con la tomografia assiale computerizzata (T.A.C.).

La maggior parte delle lesioni del sistema nervoso presenta tempi di rilassamento T_1 e T_2 più lunghi rispetto al tessuto cerebrale normale. In alcuni tessuti patologici si può osservare un accorciamento dei tempi di rilassamento T_1 tale da permettere una caratterizzazione del tessuto. Le immagini pesate prevalentemente in T_2 forniscono un miglior contrasto tra tessuti patologici e tessuti normali, e quelle pesate in T_1 un miglior dettaglio anatomico (fig. 7).

Tumori cerebrali

I tumori cerebrali della serie gliale, astrocitomi (fig. 8), gliomi e oligodendrogliomi, si presentano alla TRMN come aree ipointense nelle immagini pesate prevalentemente in T_2. Utilizzando opportune sequenze è possibile inoltre distinguere il confine tra tessuto neoplastico ed edema perifocale e differenziare la componente solida da quella cistica (Kyos *et al.*, 1985). Le calcificazioni, quando presenti, si manifestano come aree di assenza di segnale (Holland *et al.*, 1985).

La TRMN è di particolare utilità diagnostica nello studio dei gliomi della fossa cranica posteriore, e ciò grazie

Digitized by Google

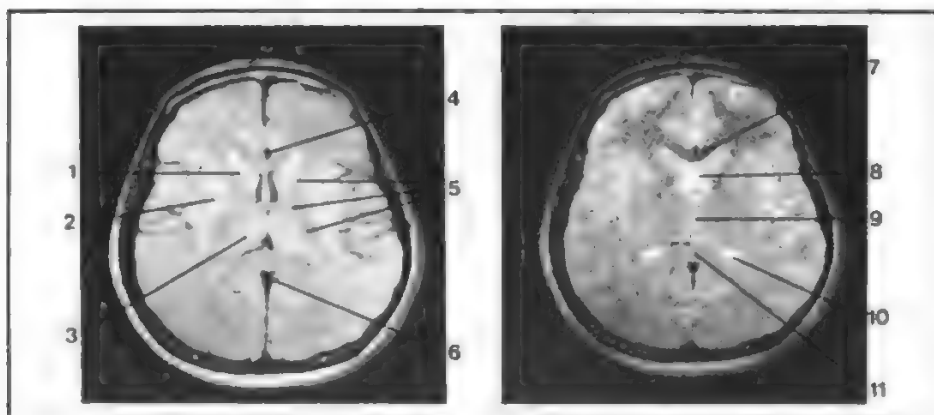



Fig. 7. TRMN dell'encefalo normale. Sequenze pesate in T_1 (*a sinistra*) e in T_2 (*a destra*). Tomogrammi assiali. 1) Testa del nucleo caudato; 2) corpo striato; 3) talamo; 4) arterie cerebrali anteriori; 5) capsula interna; 6) vena di galeno; 7) ginocchio del corpo calloso; 8) corno frontale del ventricolo laterale; 9) III ventricolo; 10) trigono del ventricolo laterale; 11) splenio del corpo calloso.

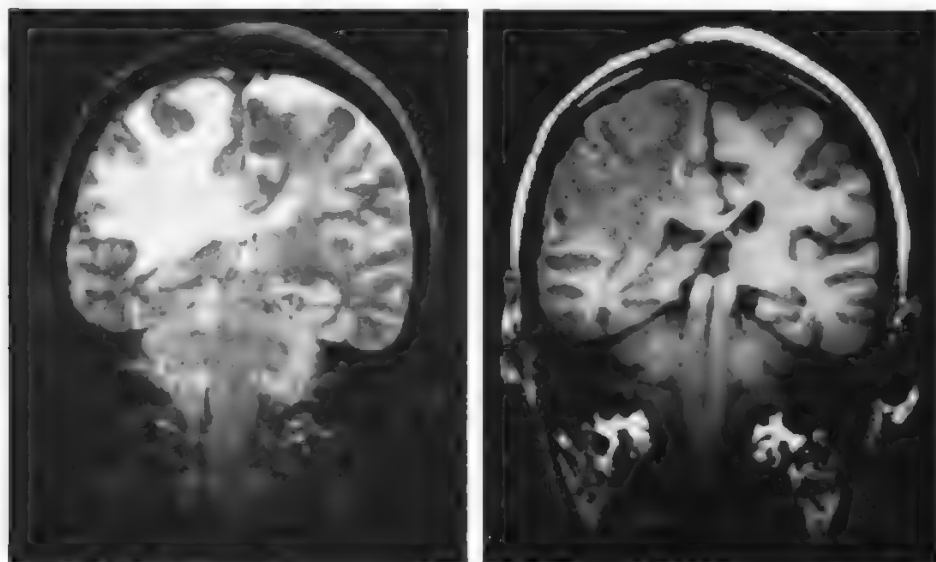



Fig. 8. Astrocitoma. *A sinistra*: tomogramma coronale (TR-500 TE-17), presenza di area di tenue ipointensità localizzata in sede parietale destra; marcata compressione della cella media del ventricolo laterale. *A destra*: tomogramma coronale (TR-2000 TE-90). Presenza di estesa area iperintensa in sede parietale destra; non è possibile distinguere la neoplasia dall'edema perifocale.

Nota: TR è il tempo di ripetizione in msec; TE è il tempo di eco in msec. Con SE (*spin echo*) vengono anche riassunti i due valori TR e TE (ad es. come nei casi di fig. 8, SE 500/17, SE 2000/90).

all'elevata sensibilità e all'assenza di artefatti ossei (Lee *et al.*, 1985); la TRMN è in grado di dimostrare con esattezza estensione e rapporti del tumore stesso con le strutture vicine.

La possibilità di ottenere direttamente immagini sui piani sagittali e coronali permette, inoltre, una più dettagliata definizione della patologia e dei suoi rapporti con le strutture ventricolari (fig. 9).

Le metastasi, più frequentemente multiple, si presentano alla TRMN come aree a localizzazione ubiquitaria, di solito lievemente ipointense in T_1 e iperintense in T_2 e circondate da abbondante edema perilesionale caratteristicamente iperintenso nelle immagini pesate in T_2 (Lee *et al.*, 1985).

I tumori disembriogenetici, colesteatomi (fig. 10) ed epidermoidi, in considerazione dell'elevato contenuto lipidico, si presentano alla TRMN come aree di segnale iperintenso sia nelle immagini pesate in T_1 che in quelle pesate in T_2 (Johnson *et al.*, 1983).

Difficoltà diagnostiche sorgono nello studio dei meningiomi. La T.A.C. è in grado di documentare con precisione sede ed eventuali calcificazioni presenti in queste lesioni. Alla TRMN i meningiomi presentano un comportamento variabile, ma generalmente appaiono lievemente ipointensi nelle immagini pesate in T_1 e leggermente iperintensi nelle immagini pesate in T_2 (Zimmerman *et al.*, 1985). È inoltre difficile identificare con esattezza le eventuali calcificazioni presenti. L'uso di mezzi di contrasto paramagnetici renderà più facile la diagnosi di queste neoplasie (Bydder *et al.*, 1985).

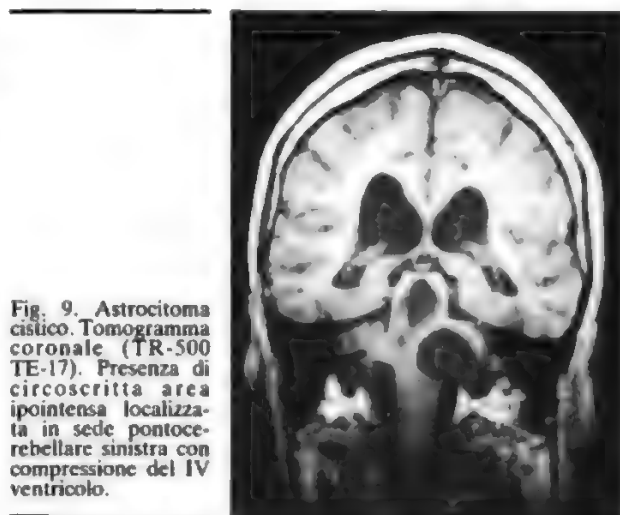
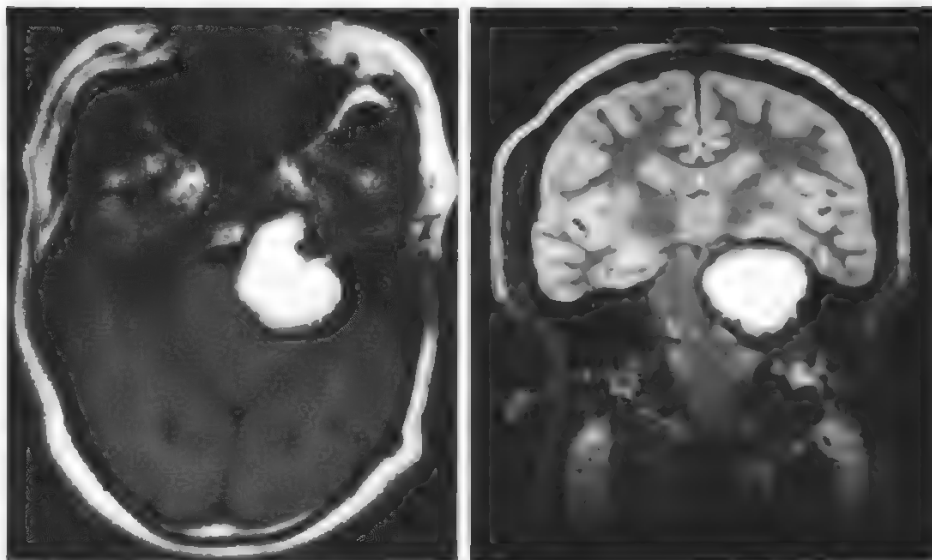



Fig. 9. Astrocitoma cistico. Tomogramma coronale (TR-500 TE-17). Presenza di circoscritta area ipointensa localizzata in sede pontocerebellare sinistra con compressione del IV ventricolo.

Digitized by Google

Fig. 10. Colesteatoma. *A sinistra* Tomogramma assiale (TR-500 TE-30). Area iperintensa di morfologia rotondeggiante localizzata nella cisterna dell'angolo pontocerebellare di sinistra; il tronco dell'encefalo appare compresso e dislocato controlateralmente. *A destra* Tomogramma coronale (TR-3000 TE-30). Si conferma la presenza di un'area rotondeggiante, iperintensa, estrinseca al tronco dell'encefalo.

Il neurinoma dell'acustico è visibile come un'area di iperintensità nelle immagini pesate in T_2; l'estremità mediale del nervo è più correttamente studiata nelle immagini pesate in T_1: ciò grazie all'assenza di artefatti ossei e all'alto contrasto esistente tra le strutture nervose e il liquor (Young, 1983; Kingsley *et al.*, 1985) (fig. 11).

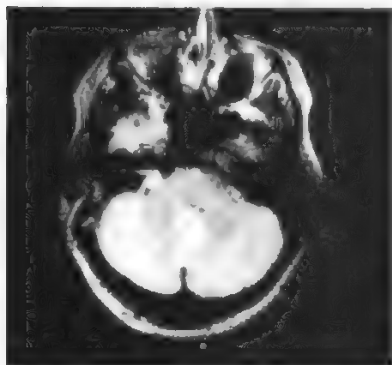



Fig. 11. Neurinoma dell'acustico; tomogramma assiale (TR-3000 TE-30). Circoscritta area iperintensa localizzata nella cisterna dell'angolo pontocerebellare di destra.

Gli adenomi ipofisari appaiono come aree isointense o lievemente ipointense rispetto al parenchima circostante nelle immagini pesate in T_1 e iperintense nelle immagini pesate in T_2. Il vantaggio principale della TRMN è quello di poter meglio definire i rapporti del tumore con la cavità sellare e la cisterna chiasmatica, oltre a poter dimostrare con chiarezza la presenza di eventuali emorragie o aree di necrosi nel contesto della neoplasia (Oot *et al.*, 1984; Hawkes *et al.*, 1983).

Anche nei craniofaringiomi la TRMN permette di definire correttamente con immagini sui piani sagittali la estensione e i rapporti con le strutture vicine (Rosa *et al.*, 1986). L'impossibilità di documentare le calcificazioni così frequenti in questo tipo di tumore, può rappresentare una limitazione alla corretta interpretazione delle immagini.

Patologia vascolare cerebrale

Nell'ischemia cerebrale il ridotto apporto ematico, in un definito territorio vascolare, porta allo sviluppo di un danno ischemico che inizialmente si manifesta con la comparsa di una reazione edemigena tessutale. L'edema visibile con la T.A.C. a 12-24 h dall'*ictus* (Wall *et al.*, 1982) è più precocemente documentabile alla TRMN, manifestandosi già dopo 1-4 h come un'area di aumentata intensità nelle immagini pesate in T_2, come dimostrato sperimentalmente (Brant-Zawadski *et al.*, 1986). In fase subacuta e cronica gli infarti cerebrali si presentano come aree ipointense nelle immagini pesate in T_1 e iperintense in quelle pesate in T_2. La TRMN si è rivelata particolarmente utile, grazie all'assenza di artefatti ossei nell'evidenziare piccoli infarti del tronco encefalico di difficile documentazione con la T.A.C.

L'emorragia cerebrale in fase acuta è chiaramente visibile alla T.A.C. come un'area iperintensa; alla TRMN la emorragia cerebrale in fase acuta si evidenzia come una area isointensa nelle immagini pesate in T_1 e nettamente ipointensa in quelle pesate in T_2. Ciò dipende dal contenuto di desossiemoglobina presente all'interno dei globuli rossi.

Con la T.A.C. assistiamo successivamente, in fase subacuta, a una graduale diminuzione della densità fino alla formazione, in fase cronica, di un'ipodensità circoscritta riferibile a necrosi tessutale esito di pregressa lesione acuta. In fase subacuta, alla TRMN l'emorragia, si presenta invece iperintensa nelle immagini pesate sia in T_1 che in T_2 e ciò in relazione all'alto contenuto di metaemoglobina libera (Gomori *et al.*, 1986). Successivamente, e in fase cronica, permane un'area iperintensa che tende a ridursi con il tempo, circondata da un alone ipointenso, espressione di raccolta di emosiderina (Sipponen *et al.*, 1983), più evidente nelle immagini pesate in T_2 (fig. 12). Questo comportamento, rilevabile alla TRMN, permette pertanto di formulare diagnosi di emorragia anche a distanza di alcuni mesi, quando il danno alla TC è divenuto ormai aspecifico (Gomori *et al.*, 1985, 1986).

Le malformazioni vascolari si manifestano alla TRMN come zone di assenza di segnale, di morfologia rotondeggiante negli aneurismi e di morfologia irregolare e tortuosa negli angiomi arterovenosi. Il flusso ematico non consente, infatti, ai protoni contenuti nel sangue di rimanere nel campo magnetico per un tempo sufficientemente lungo da poter essere rilevati, conferendo all'immagine il tipico aspetto di assenza di segnale (Mills *et al.*, 1983)

Digitized by Google

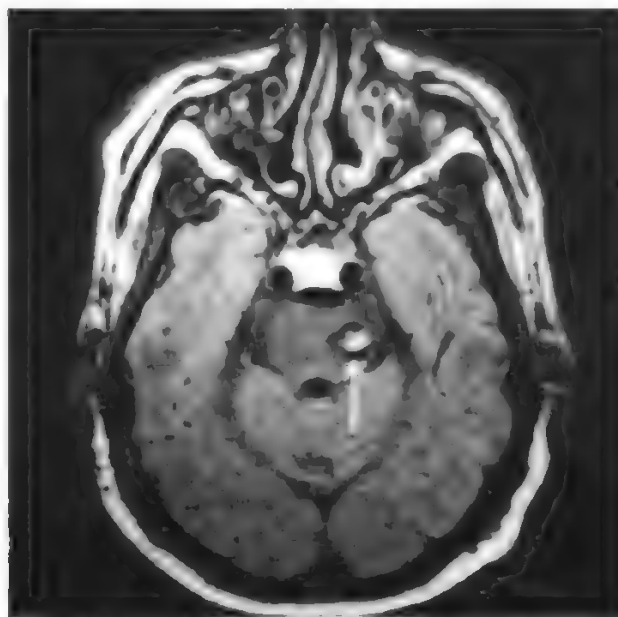
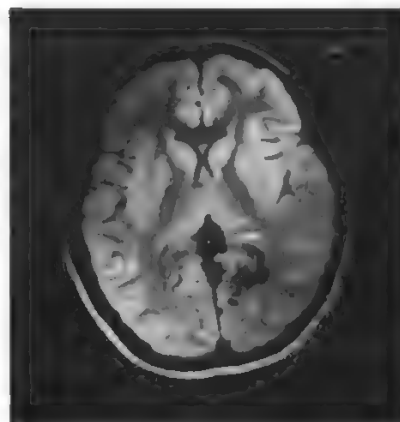



Fig. 12. Ematoma intracerebrale in fase cronica, nel contesto di angioma cavernoso (TR 2000 TE 30): tomogramma assiale. Si rileva la presenza in sede pontomesencefalica di un'area iperintensa centrale, corcondata da una raccolta di emosiderina.

Fig. 13. Malformazione arterovenosa (MAV): tomogramma assiale (TR-2500 TE-30). Area di «assenza di segnale», di morfologia irregolare, localizzata in sede occipitale sinistra, espressione della malformazione vascolare.

(fig. 13), che può trasformarsi in un segnale iperintenso nelle immagini della seconda eco nelle sequenze multieco (*even echo rephasing*). Un segnale iperintenso proveniente dall'interno di un vaso si può rilevare quando il flusso è molto rallentato (*paradoxical enhancement*).

L'ematoma subdurale in fase subacuta si presenta alla TRMN come un'area di morfologia a falda, di aumentata intensità nelle immagini pesate in T_1 e in T_2, consentendo una facile diagnosi differenziale con l'igroma (Sipponen *et al.*, 1984).

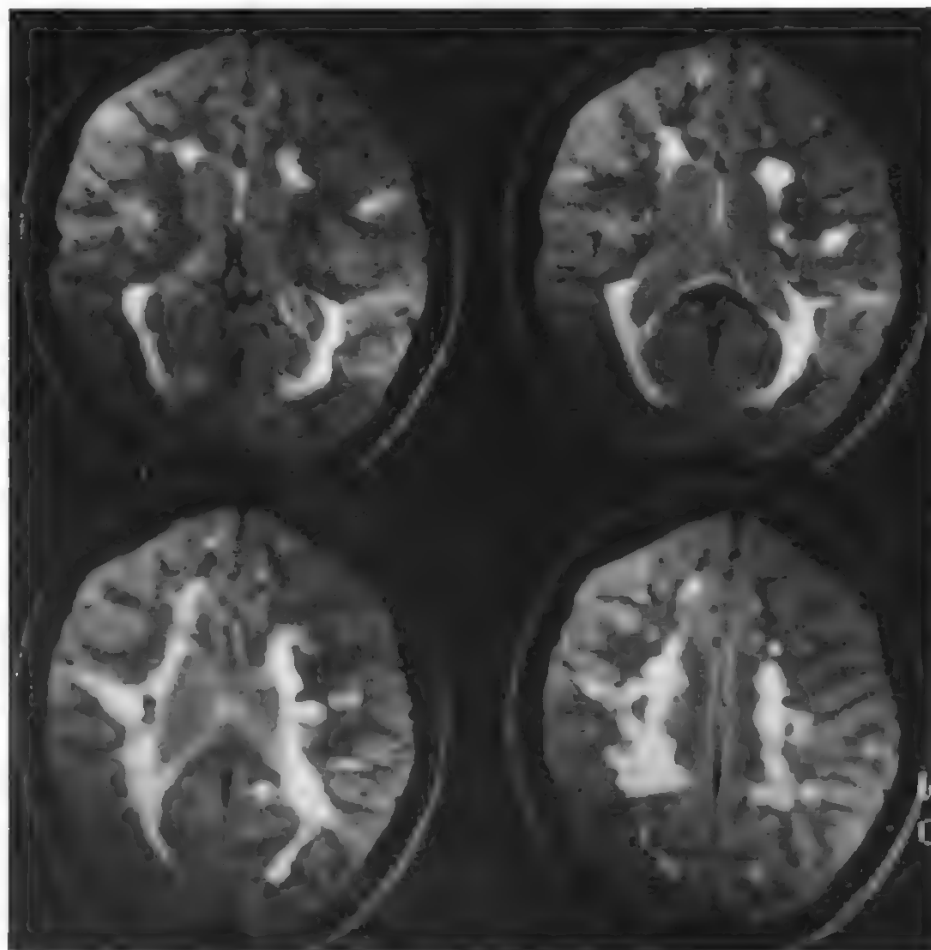



Fig. 14. Sclerosi multipla: tomogrammi assiali (TR-2900 TE-40). Presenza di aree iperintense multiple, in parte confluenti, localizzate nella sostanza bianca periventricolare.

Digitized by Google

Patologia flogistica cerebrale

Con la TRMN è possibile documentare più precocemente, rispetto alla T.A.C., le alterazioni tessutali conseguenti a un processo flogistico che si evidenzia con aree di aumentato segnale nelle immagini pesate in T_2 (Davidson e Steiner, 1985). Particolare interesse sembra rivestire la TRMN nell'evidenziare le complicanze flogistiche nella sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) (Post *et al.*, 1986; Yarcoan *et al.*, 1987).

Nella fase di ascessualizzazione il pus presenta un segnale meno intenso rispetto all'edema circostante consentendo così di seguire l'evoluzione della lesione nel tempo.

Sclerosi multipla

Clinicamente si osserva un quadro caratterizzato da disturbi neurologici multifocali e ripetuti nel tempo. A livello cerebrale il quadro anatomopatologico è caratterizzato dalla presenza di aree di demielinizzazione, placche, che interessano la sostanza bianca cerebrale, cerebellare, troncale e midollare.

La T.A.C. evidenzia aree di alterata densità in circa il 60% dei casi con diagnosi clinica accertata (Spiegel *et al.*, 1985). La TRMN, per la sua maggiore sensibilità, evidenzia un maggior numero di aree di demielinizzazione, evidenti come zone ipointense in T_1 e iperintense in T_2 (fig. 14), risultando più sensibile della T.A.C. in questa malattia (Poser *et al.*, 1983; Jackson *et al.*, 1985; Stewart *et al.*, 1987). Al momento attuale, non è comunque possibile distinguere la placca in fase attiva da quella in fase non attiva, nozione di estremo interesse per una corretta valutazione prognostica e terapeutica.

Patologia vertebromidollare

Nello studio della patologia vertebromidollare, la TRMN sembra essere superiore ad altre tecniche diagnostiche nel documentare la patologia intrinseca midollare, mentre risulta meno efficace nella patologia discoartrosica, ben documentabile alla T.A.C. (Norman *et al.*, 1983). L'elevata sensibilità della TRMN e la possibilità di ottenere immagini direttamente su piani sagittali consentono di visualizzare in maniera corretta i tumori intramidollari di origine gliale ed ependimale, che si presentano iperintensi nelle immagini in T_2 (Modic *et al.*, 1983; Bradley *et al.*, 1984). Come per le localizzazioni cerebrali i lipomi midollari si presentano iperintensi sia nelle immagini in T_1 che in quelle in T_2 (Kean *et al.*, 1985).

Nei tumori extramidollari, neurinomi e meningiomi, il segnale non presenta caratteristiche particolari. Risulta pertanto importante la definizione anatomica offerta dalla TRMN, che consente di stabilire con esattezza i rapporti tra midollo spinale e spazio subaracnoideo perimidollare (Scotti *et al.*, 1985).

Per lo studio della siringomielia la TRMN si è rivelata un esame di alta specificità. La cavità siringomielica viene meglio evidenziata nelle immagini pesate in T_1 (fig. 15), nelle quali appare come un'area ipointensa rispetto al parenchima circostante e iperintensa nelle immagini pesate in T_2, comportandosi come il liquor degli spazi perimidollari (Yeates *et al.*, 1983).

Per lo studio della patologia della colonna vertebrale, spondilartrosi ed ernie discali, la T.A.C. risulta l'esame di elezione (Maravilla *et al.*, 1984). La TRMN è in grado, comunque, di documentare più precocemente la degenerazione del disco intersomatico che si manifesta come un'area ipointensa nel contesto dello stesso, mentre più difficile è la documentazione dei processi osteofitosici (Genant *et al.*, 1982; Modic *et al.*, 1984). Alla TRMN l'ernia discale determina un'impronta sul sacco durale e sul liquor contenuto nello spazio subaracnoideo (fig. 16) (Edelman *et al.*, 1985).

Conclusioni

La TRMN, per la probabile assenza di rischi biologici, per l'elevata sensibilità nel rilevare la presenza di alterazioni strutturali tessutali, per l'assenza di artefatti ossei e per la possibilità di ottenere immagini direttamente su vari piani, rappresenta al momento attuale una metodica di fondamentale importanza nello studio del S.N.C. La

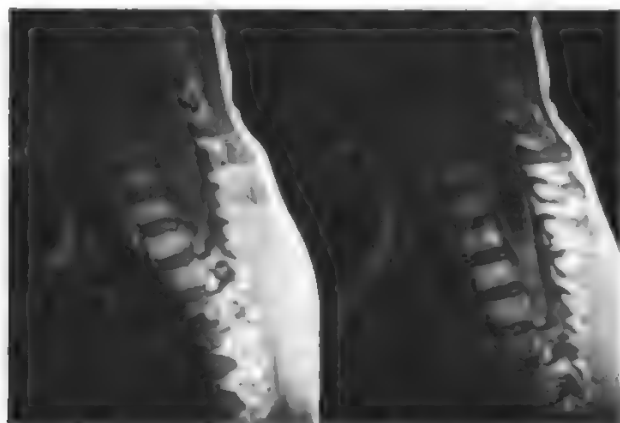



Fig. 15. Siringomielia: tomogramma sagittale (TR-500 TE-15). Si rileva la presenza di una voluminosa cavità con segnale simile a quello del liquor, localizzata nella parte centrale del midollo spinale che è allargata.

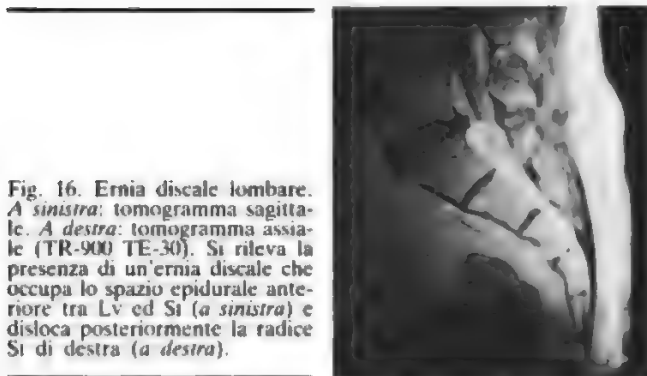



Fig. 16. Ernia discale lombare. *A sinistra*: tomogramma sagittale. *A destra*: tomogramma assiale (TR-900 TE-30). Si rileva la presenza di un'ernia discale che occupa lo spazio epidurale anteriore tra Lv ed Si (*a sinistra*) e disloca posteriormente la radice Si di destra (*a destra*).

Digitized by Google

TRMN si è dimostrata particolarmente utile per lo studio dei tumori, specie della fossa cranica posteriore, definendone con esattezza estensione e rapporti; nelle emorragie cerebrali, per la possibilità di documentare pregressi sanguinamenti anche a distanza di alcuni mesi dalla fase acuta; nei processi flogistici, per la sua elevata sensibilità nell'evidenziare le alterazioni tessutali; si è dimostrata inoltre essenziale per lo studio della patologia intramidollare.

I limiti attuali sono rappresentati dalla scarsa specificità diagnostica, dall'insensibilità ai tessuti calcifici e dall'impossibilità di esaminare pazienti con protesi metalliche e portatori di stimolatori cardiaci.

L'evoluzione tecnologica e l'uso, nella pratica clinica, di mezzi di contrasto paramagnetici aumenterà l'efficienza diagnostica rendendo la TRMN più specifica per le diverse patologie del S.N.C.

Bibliografia

Bradley W. G., Waluch V. *et al.*, *Radiology*, 1984, **152**, 695.
Brant-Zawadzki M., Norman T. H. *et al.*, *Radiology*, 1984, **152**, 71.
Brant-Zawadzki M., Pereira B. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1986, **7**, 7.
Bydder G. M., Kingsley D. P. E. *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1985, **9**, 699.
Davidson H. D., Steiner R. E., *Am. J. Neuroradiol.*, 1985, **6**, 499.
De Dominicis R., Bartolozzi C., Dal Pozzo G., *La Diagnostica per immagini in Risonanza Magnetica*, 1987, USES, Firenze.
Edelman R. R., Shoukimas G. M. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1985, **6**, 479.
Genant H. K., Chafetz N., Helmes C. A., *Computed Tomography of the Lumbar Spine*, 1982, Univ. of California Printing Dept.
Gomori J. N., Grossman R. I. *et al.*, *Radiology*, 1985, **157**, 87.
Gomori J. N., Grossman R. I. *et al.*, *Radiology*, 1986, **158**, 707.
Hawkes R. C., Holland G. N., Moore W. S., *Am. J. Neuroradiol.*, 1983, **4**, 221.
Holland B. A., Kucharcyzk W. *et al.*, *Radiology*, 1985, **157**, 353.
Jackson J. A., Leak D. R. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1985, **6**, 171.
Johnson M. A., Pennock J. M. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1983, **4**, 1013.
Kean D. M., Smith M. A. *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1985, **9**, 494.
Kingsley D. P. E., Brooks G. B. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1985, **6**, 1.
Kyos B. O., Brant-Zawadzki M. *et al.*, *Radiology*, 1985, **155**, 363.
Lee B. P. C., Kneeland J. B. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1985, **6**, 159.
Maravilla K. R., Lesh P. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1985, **6**, 237.
Mills C. M., Brant-Zawadzki M. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1983, **4**, 1161.
Modic M. T., Weinstein M. A. *et al.*, *Radiology*, 1983, **148**, 757.
Modic M. T., Pavlicek W. *et al.*, *Radiology*, 1984, **152**, 103.
Norman D., Mills C. M. *et al.*, *Am. J. Radiol.*, 1983, **141**, 1147.
Oot R., New P. F. J. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1984, **5**, 131.
Poser C. M., Paty D. W. *et al.*, *Ann. Neurol.*, 1983, **13**, 227.
Post M. J. D., Shelson J. J. *et al.*, *Radiology*, 1986, **158**, 141.
Rosa M., Tortori Donati P. *et al.*, *Quaderni di tomografia a risonanza magnetica*, 1986, ECIG, Genova.
Scotti G., Scialfa G. *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1985, **6**, 1037.
Sipponen J. T., Sepponen R. E., Sivula A. S., *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1983, **7**, 954.
Sipponen J. T., Sepponen R. E., Sivula A. S., *Radiology*, 1984, **150**, 79.
Spiegel S. M., Vinuela F. V. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1985, **6**, 533.
Stewart J. M. *et al.*, *Mayo Clinic. Proc.*, 1987, **62**, 174.
Wall S. D., Brant-Zawadzki M. *et al.*, *Am. J. Radiol.*, 1982, **138**, 307.
Yarcoan R. *et al.*, *Lancet*, 1987, **1**, 132.
Yeates A., Brant-Zawadzki M. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1983, **4**, 234.
Young I. R., Bydder G. M. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1983, **4**, 223.
Zimmerman R. D., Fleming C. A. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1985, **6**, 149.

LUIGI BOZZAO

LA TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE NELLO STUDIO DELLA PATOLOGIA DEL CORPO INTERO (ESCLUSO IL S.N.C.)

SOMMARIO

Introduzione

Le prime applicazioni cliniche della TRMN hanno riguardato lo studio dell'encefalo e della colonna vertebrale. Tali strutture anatomiche, per la possibilità di immobilizzare il paziente durante i lunghi tempi di esame, risultavano facilmente analizzabili, con immagini di elevata qualità diagnostica (v. sopra).

Soltanto l'introduzione dei *magneti superconduttori* a elevata intensità e stabilità del campo magnetico ha consentito di estendere le applicazioni della TRMN allo studio del corpo intero, grazie alla migliorata risoluzione delle immagini e alla riduzione del rumore di fondo (aumento del rapporto segnale/rumore).

L'evoluzione rapida delle ricerche in questo settore ha permesso, nel breve periodo intercorso tra il 1981, con la comparsa delle prime immagini addominali, e il 1987, di stabilire in alcune applicazioni l'esatta possibilità diagnostica offerta dalla TRMN e il vantaggio nei confronti delle altre tecniche di diagnostica per immagine. In altri settori, l'importanza della TRMN è ancora da definire e solo l'esperienza successiva potrà del tutto chiarire il ruolo definitivo della TRMN.

Recenti sono, inoltre, le acquisizioni relative alla caratterizzazione tessutale con nuclei diversi dell'idrogeno, e in particolare con l'*analisi degli spettri del fosforo-31*. La spettroscopia a RMN, nelle apparecchiature con elevata intensità del campo magnetico (superiore a 1,5 T[Tesla]), può essere eseguita su aree delimitate nell'ambito delle immagini precedentemente ottenute, consentendo una analisi accurata delle strutture patologiche identificate.

Va infine ricordata la potenzialità delle immagini ottenute con sequenze rapide, per la valutazione dinamica di strutture mobili (apparato cardiovascolare) o della diffusione di *mezzi di contrasto paramagnetici* a livello di parenchimi o di processi espansivi, dopo iniezione e. v.

In questo capitolo riassumeremo le possibilità diagnostiche offerte dalla TRMN nello studio del corpo intero, escludendo le applicazioni neurologiche, descritte sopra (coll. 2430-2439).

Collo, laringe, faringe

La sede superficiale delle alterazioni di interesse otorinolaringoiatrico permette quasi sempre di formulare una corretta diagnosi durante l'esame clinico. Nelle neoplasie è tuttavia importante una corretta valutazione dell'estensione profonda della lesione, seguita eventualmente da prelievo bioptico; la TRMN presenta a questo riguardo notevoli vantaggi sulle altre tecniche di diagnostica per immagini (Lufkin *et al.*, 1986). L'eccellente visualizzazione anatomica delle strutture del collo, con ottimo contrasto intrinseco tra le diverse componenti (muscolari, adi-

pose, vascolari) permette di identificare chiaramente le estrinsecazioni profonde dei processi neoplastici, che presentano inoltre abnorme prolungamento dei valori dei tempi di rilassamento.

Particolarmente, in questa regione anatomica risultano vantaggiose le immagini ottenute sui tre piani dello spazio con corretta delimitazione dell'estensione negli spazi cervicali.

L'infiltrazione delle strutture muscolari è riconosciuta, soprattutto nelle sequenze pesate in T_2, per l'elevata intensità del segnale relativo al processo neoformato nei confronti del basso segnale corrispondente al muscolo sano. L'identificazione del coinvolgimento vascolare non richiede l'introduzione del mezzo di contrasto per l'assenza del segnale a livello dei vasi con flusso normale presente. Infine, il coinvolgimento linfonodale è evidente anche quando interessa ghiandole profonde, di difficile valutazione alla semplice palpazione.

Questi dati, associati a quelli ottenuti con l'esame clinico e con la valutazione della diffusione alla mucosa, identificata all'esame otorinolaringoiatrico, consentono di eseguire una corretta stadiazione delle neoplasie. Tale fattore è altamente importante in quanto sono indicati, ove possibile, interventi di resezione parziale, con preservazione della fonazione, nei tumori limitati che interessano la base della lingua, l'orofaringe e la laringe.

La TRMN ha valore nello studio dei pazienti operati, consentendo la chiara identificazione della recidiva neoplastica e della sua estensione. L'aumento del segnale nelle immagini T_2-pesate è osservato solo nelle recidive, mentre nella fibrosi postoperatoria si rileva segnale basso. Tali elementi vanno tuttavia presi in considerazione a distanza di tempo dall'intervento. Nelle prime fasi, infatti, l'edema e le residue aree emorragiche possono presentare segnale sovrapponibile a quello del tessuto neoplastico residuo.

Le stesse valutazioni morfologiche possono essere ottenute nello studio dei tumori della parotide (fig. 17).

Nello studio della tiroide e delle paratiroidi, le applicazioni della TRMN risultano essere più limitate. Difficilmente è richiesto uno studio accurato della tiroide, a meno che il chirurgo non voglia pianificare una emitiroidectomia. I noduli tiroidei, inoltre, sono studiabili correttamente con l'ecografia bidimensionale, e si è osservato una sovrapposizione notevole dei tempi di rilassamento relativi agli adenomi e ai carcinomi, che rende impossibile la differenziazione nelle immagini RMN.

Attualmente, la TRMN può avere valore in casi selezionati, per valutare l'estensione e l'invasività locale e linfonodale di grossi carcinomi tiroidei a estrinsecazione parzialmente intratoracica (Higgins, *et al.* 1986a). Anche nell'identificazione delle ricorrenze postoperatorie, la TRMN può riconoscerne l'estensione, differenziando, in base alle caratteristiche del segnale, le aree fibrotiche postoperatorie.

Nella ricerca degli adenomi paratiroidei, la TRMN può affiancarsi alla T.A.C., permettendo uno studio accurato della regione del collo e del mediastino superiore. Gli adenomi hanno segnale intenso nelle sequenze T_2-pesate e possono, per tale motivo, essere distinti dal tessuto parenchimale tiroideo.

Torace e mediastino

Le indicazioni dello studio del torace (v.) e del mediastino mediante TRMN non sono ancora ben chiare, nonostante l'esperienza acquisita indichi un'alta sensibilità di questa tecnica nel riconoscimento delle strutture normali e patologiche. I risultati ottenuti sono tuttavia per lo più sovrapponibili a quelli della T.A.C. e solo in alcuni casi selezionati si può giustificare l'impiego della TRMN, decisamente più costosa della T.A.C.

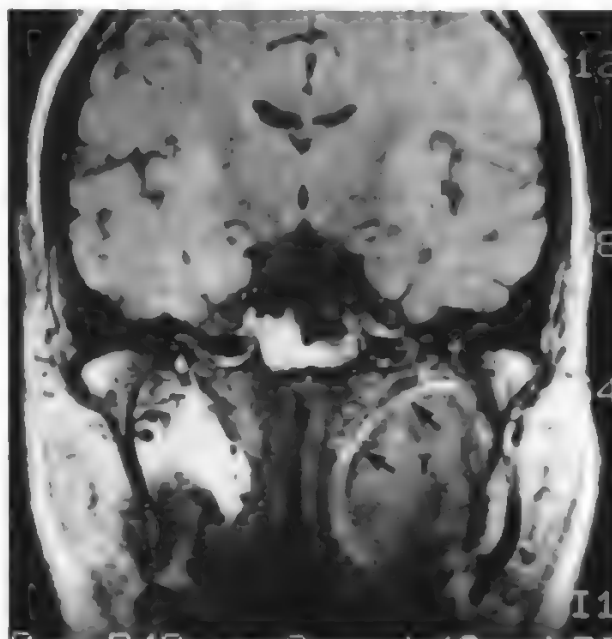



Fig. 17. Tumore benigno (adenoma pleomorfo) della ghiandola parotide sinistra. Intensità del campo magnetico: 1,5 T. Immagine coronale pesata in T_1 (*Partial Saturation* 600/20). La TRMN dimostra un grossolano tumore a sinistra (T), che origina dal lobo profondo della ghiandola parotide sinistra. La massa presenta segnale di media intensità e comprime il tessuto adiposo parafaringeo (*frecce*).

Nella patologia non neoplastica del polmone non vi sono possibilità della TRMN nella caratterizzazione degli addensamenti parenchimali, se si esclude la *proteinosi alveolare*, che presenta accorciamento significativo dei valori del T_1 in relazione al contenuto lipoproteinaceo. Nell'*embolia polmonare* è stato rilevato che, per poter essere riconosciuto con TRMN, l'embolo deve interessare un ramo polmonare principale. Non sembra invece possibile riconoscere le alterazioni parenchimali conseguenti all'embolia.

Più interessanti sono le prospettive riguardo all'impiego della TRMN nella patologia neoplastica polmonare.

Le *neoformazioni polmonari*, primitive e metastatiche, sono riconoscibili nelle immagini della TRMN con alto contrasto, in virtù dell'assenza di segnale del polmone normale; tuttavia la T.A.C. è in grado di discriminare con più alta sensibilità le lesioni di dimensioni minori, elemento particolarmente importante nella ricerca di ripetizioni metastatiche multiple. Infine, viene a mancare con la TRMN, la semeiotica T.A.C. legata alla densità delle masse polmonari, non potendosi riconoscere le calcificazioni, che rendono certa la diagnosi di benignità. Allo stato attuale delle cose non appare possibile una differenziazione sicura tra lesioni benigne e maligne in base alle alterazioni dei tempi di rilassamento osservate in TRMN.

Lo *staging del carcinoma primitivo* del polmone è possibile con la TRMN (fig. 18) con una accuratezza simile a quella della T.A.C. (Musset *et al.*, 1986). Delle lesioni si possono analizzare i contorni e le caratteristiche tessutali interne (aree di necrosi, cavitazioni).

La TRMN consente una facile discriminazione tra il tessuto neoplastico e l'atelettasia distale a esso associata, spesso non dif-

Digitized by Google

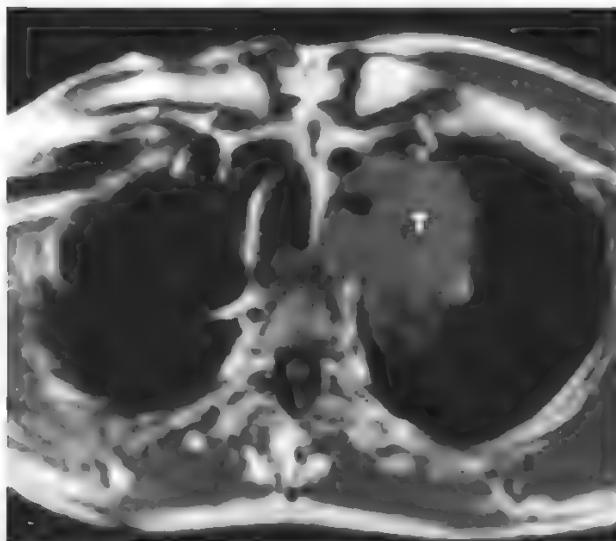



Fig. 18. Carcinoma del polmone. Intensità del campo magnetico: 0,35 T. Immagine trasversa pesata in T_1 (SE 500/30). A livello del lobo polmonare superiore sinistro è evidente una massa a media intensità di segnale (T), che invade il mediastino superiore.

ferenziabile con la T.A.C. Allo stesso modo è possibile valutare l'estensione pleurica della neoplasia e il coinvolgimento della parete toracica, del diaframma e della regione cervicale, particolarmente evidenti nelle scansioni sagittali e coronali.

Il *coinvolgimento linfonodale ilare* e *mediastinico* può essere identificato con la TRMN grazie alla capacità di distinguere i linfonodi aumentati di volume dalle strutture vascolari mediastiniche. Gli stessi dati sono ottenibili con T.A.C. solamente dopo iniezione di mezzo di contrasto. Inoltre, le immagini coronali e sagittali presentano vantaggi notevoli nel riconoscimento delle formazioni linfonodali sottocarenali e della finestra aortopolmonare, non sempre differenziabili nelle immagini assiali della T.A.C. Anche l'eventuale invasione delle strutture vascolari è visibile direttamente nelle immagini RMN, senza bisogno di iniettare mezzo di contrasto.

Nello studio delle masse mediastiniche, la TRMN conserva, nei confronti della T.A.C., il vantaggio della multiplanarità e della visualizzazione diretta delle strutture vascolari (Schulthess *et al.*, 1986). Possono così essere studiati i rapporti delle masse nei confronti delle strutture anatomiche mediastiniche, allo scopo di valutare gli eventuali criteri di operabilità.

Anche per le masse mediastiniche, tuttavia non è possibile, nella maggior parte dei casi, eseguire una differenziazione sicura tra lesioni benigne e maligne sulla sola base delle caratteristiche del segnale rilevato in RMN. Solamente tessuti a componente liquida o lipomatosa hanno un segnale altamente caratteristico in RMN. Al contrario la maggior parte delle lesioni solide non presenta una sufficiente differenziazione dei tempi di rilassamento. Inoltre non sono riconoscibili con la TRMN calcificazioni interne alla neoformazione, che indirizzano a una diagnosi di benignità. Soltanto l'eccellente valutazione morfologica sui diversi piani di scansione e il fatto che non vi è necessità di mezzo di contrasto, possono far preferire l'impiego della TRMN.

Anche nel caso delle mediastiniti, le informazioni relative alla componente tessutale non sono specifiche, mentre l'identificazione dell'estensione delle fibrosi nei confronti delle strutture vascolari è eseguita con la TRMN in maniera superiore alla T.A.C.

Mammella

La ghiandola mammaria, per la sua localizzazione, si presta a uno studio ottimale con TRMN mediante l'impiego di particolari bobine di superficie di 10-15 cm di diametro. Gli studi eseguiti hanno dimostrato un'elevata accuratezza della TRMN nel riconoscimento e nella differenziazione delle alterazioni patologiche interessanti la mammella.

In condizioni normali lo stroma ghiandolare è finemente disperso nel tessuto adiposo mammario e la sua identificazione è facilitata dall'elevato contrasto, per l'alta intensità del segnale del tessuto adiposo. Le immagini, ottenute su piani sagittali e coronali, comprendono anche il tessuto adiposo retromammario e il prolungamento ascellare. Inoltre sono ben evidenti i vasi e le catene linfonodali mammarie interne.

Le caratteristiche morfologiche e del segnale delle lesioni mammarie consentono di discriminare le forme benigne dalle forme maligne in un'elevata percentuale di casi (Dash *et al.*, 1986).

Riguardo alla morfologia, le *lesioni benigne* (iperplasie duttali, cisti, fibroadenomi), presentano generalmente contorni regolari e rotondeggianti, al contrario dei *carcinomi*, che sono circondati da propaggini tessutali neoformate irradiantisi nel tessuto adiposo adiacente.

L'intensità del segnale rilevato nelle sequenze T_2- pesate è elevato sia nelle forme benigne che in quelle maligne e non sempre è possibile una corretta differenziazione. A questo riguardo, molto interessanti appaiono le prospettive offerte dall'introduzione di mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio) (Heywang, 1986). Mentre nelle sequenze pesate in T_1 non vi è aumento di segnale nelle cisti o nelle aree fibrotiche della displasia, nei fibroadenomi si osserva aumento omogeneo dell'intensità del segnale e nei carcinomi incremento di intensità disomogeneo, dopo iniezione e. v. del mezzo di contrasto.

La mancata visualizzazione delle microcalcificazioni, elemento di notevole valore diagnostico in mammografia, non sembra ridurre l'accuratezza della TRMN.

Ovviamente, le applicazioni di questa tecnica vanno limitate a casi selezionati dall'esame mammografico. Il suo impiego risulterà particolarmente utile nello studio della mammella densa, la cui valutazione è difficile sia con mammografia che con ecografia, e nella differenziazione tra aree cicatriziali e recidive dopo interventi o dopo terapia radiante.

Infine, lo studio con TRMN delle stazioni linfonodali ascellari e delle catene mammarie interne risulta particolarmente valido nel riconoscimento preoperatorio di coinvolgimento neoplastico.

Apparato cardiovascolare

Le esperienze ottenute con la TRMN ne dimostrano l'utilità clinica nella valutazione del sistema cardiovascolare (Higgins *et al.*, 1986b). Esiste infatti, nelle immagini della TRMN, un contrasto naturale tra la corrente ematica e le pareti vascolari in virtù del fatto che i protoni ematici soggetti al flusso non determinano alcun segnale rilevabile. Nelle immagini, quindi, le pareti vascolari hanno diversi valori di grigio, mentre le cavità cardiache e il lume dei vasi si presentano neri per l'assenza di segnale (Nazarian *et al.*, 1987). Questa regola generale a volte non è rispettata e, in presenza di flusso rallentato o turbolento, si può riscontrare segnale ematico.

Per lo studio del cuore è necessario effettuare le rilevazioni del segnale RMN sempre nello stesso momento del ciclo cardiaco. Tale sincronizzazione può essere ese-

Digitized by Google

guita accoppiando all'apparecchiatura RMN per immagini il segnale rilevato attraverso un monitor elettrocardiografico (*ECG-gated*). Si ottengono, in questo modo, immagini delle diverse fasi del ciclo cardiaco (sistole-diastole) ai diversi livelli anatomici studiati.

Molto utili sono le applicazioni delle tecniche di acquisizione rapida delle immagini nella valutazione morfofunzionale del cuore. Con particolari tecniche è infatti possibile acquisire in pochi minuti una serie di immagini delle singole fasi del ciclo ai diversi livelli anatomici. La qualità delle immagini è lievemente inferiore, ma non vi è significativa riduzione delle informazioni di valore diagnostico.

L'elevato contrasto tessutale proprio della TRMN permette di discriminare nel soggetto normale le diverse componenti strutturali del cuore: miocardio, pericardio, strutture valvolari. Oltre all'identificazione chiara delle strutture anatomiche sui diversi piani di immagine (assiale, coronale, sagittale e obliqua), è possibile studiare con la RMN la funzionalità cardiaca, in rapporto alla capacità contrattile, valutata comparando le immagini sistoliche e diastoliche, ed eseguire la caratterizzazione tessutale del miocardio identificando precocemente alterazioni del segnale in rapporto a varie condizioni patologiche.

Malattia ischemica del cuore

Nell'*infarto miocardico acuto* si osserva un'alterazione dei tempi di rilassamento della regione miocardica interessata. In particolare, si rileva un prolungamento del T_2, in relazione a una condizione di edema tessutale che determina un segnale più intenso nelle relative immagini a paragone con il tessuto miocardico sano. Tali risultati, osservati inizialmente su animali da esperimento, sono stati poi confermati dalle esperienze cliniche (McNamara *et al.*, 1985). La valutazione con RMN degli infarti acuti sottoposti a terapia fibrinolitica non ha dimostrato riduzione significativa dell'area a segnale alterato o del tempo di rilassamento dell'area infartuale.

Nell'*infarto miocardico cronico* la TRMN dimostra l'assottigliamento della parete cardiaca affetta e una alterazione dei tempi di rilassamento con riduzione del T_2, indice di formazione di tessuto fibroso. Oltre a queste informazioni tessutali, la TRMN dimostra in maniera ottima la presenza di complicazioni dell'infarto: aneurismi ventricolari e/o trombi murali.

Allo stato attuale, l'identificazione con RMN delle arterie coronarie, possibile solo in alcuni tratti, non permette di individuare lesioni stenosanti concomitanti ad alterazioni ischemiche.

Recenti esperienze hanno dimostrato le potenzialità diagnostiche della caratterizzazione tessutale effettuata mediante spettroscopia del fosforo-31 su aree miocardiche sottoposte a stimoli ipossici (legatura di rami coronarici).

Le apparecchiature per immagini con elevata intensità del campo magnetico (1,5 Tesla) permettono di ottenere studi spettroscopici regionali e possono quindi, in linea teorica, essere impiegate nello studio della parete cardiaca.

Cardiomiopatie

Sia le cardiomiopatie ipertrofiche che le cardiomiopatie congestizie possono essere dimostrate nelle immagini ottenute con RMN. Nelle prime si evidenzia l'estensione dell'ipertrofia, con aumentato spessore di almeno una porzione del setto interventricolare. Nelle forme più estese, inoltre, si possono identificare anatomicamente le singole porzioni ipertrofiche e valutarne la severità del coinvolgimento. Nelle cardiomiopatie congestizie, invece, le immagini RMN dimostrano la dilatazione delle camere cardiache e, in particolare, del ventricolo sinistro. Le pareti cardiache, in questi casi, risultano avere spessore normale o addirittura ridotto.

I risultati ottenuti sono sovrapponibili e, a volte, superiori a quelli conseguiti con ecocardiografia.

Cardiopatie congenite

Le diverse forme di cardiopatie congenite possono essere riconosciute nelle immagini RMN, grazie all'identificazione di alterazioni che concernono le cavità cardiache, le strutture valvolari, i grossi vasi e le pareti cardiache (Higgins, 1986b). Risultano particolarmente significative le immagini ottenute su piani coronali e sagittali.

La TRMN potrà in futuro essere impiegata come metodica di *screening*: si è infatti dimostrata un'accuratezza del 90% nella corretta identificazione dell'anomalia.

L'angiocardiografia resta esame utile per la valutazione delle complesse alterazioni di flusso ematico riscontrate nelle singole cardiopatie. Va ricordata, tuttavia, la superiorità della TRMN nello studio dell'atresia dell'arteria polmonare. La pervietà dei rami polmonari distali, passibili di intervento chirurgico, è evidente nelle immagini RMN, mentre non può essere dimostrata con l'angiocardiografia.

Malattie del pericardio

Nelle immagini della TRMN ottenute con sincronizzazione cardiaca, il pericardio si presenta come una sottile linea curva, di 1-2 mm di spessore (Stark *et al.*, 1984). L'ispessimento pericardico può quindi essere valutato direttamente, mentre risulta più difficile l'identificazione di aree calcifiche per l'assenza di segnale RMN rilevabile. Anche i processi espansivi a origine pericardica sono riconosciuti nelle immagini RMN (fig. 19). In relazione al segnale rilevato si può discriminare tra formazioni cistiche, lipomatose e di tipo solido. Nei versamenti pericardici (ematoma, fig. 20), le caratteristiche del segnale

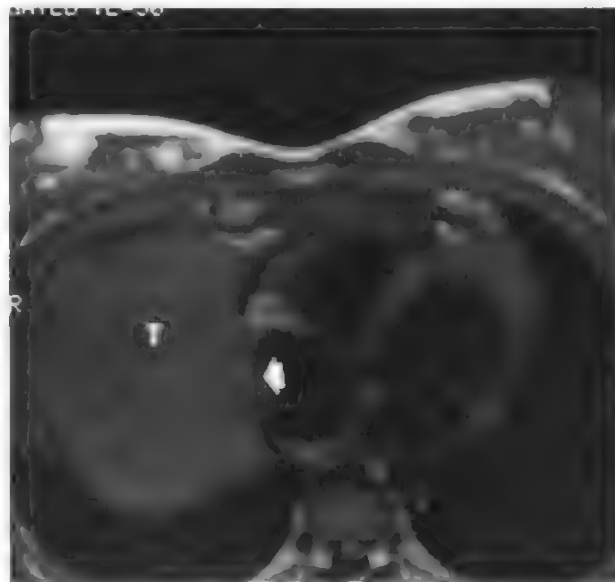



Fig. 19. Tumore paracardiaco. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine assiale pesata in T_1 e acquisita con sincronizzazione cardiaca (*ECG-gated*; SE: *spin echo*, TR = attività cardiaca/TE = 30). Esiste un tumore paracardiaco (T) che invade il pericardio e la parete atriale destra (*freccia*).

Digitized by Google

Fig. 20. Ematoma pericardico. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine assiale pesata in T_1 ed acquisita con sincronizzazione cardiaca (*ECG-gated*; SE: *spin echo*; TR = attività cardiaca/TE = 30). La raccolta liquida (H) con alta intensità del segnale, caratteristica dell'ematoma, comprime il ventricolo destro. Le frecce indicano il pericardio.

RMN del liquido permettono di distinguere fra trasudati ed essudati. La presenza della componente proteica degli essudati ne aumenta in misura corrispondente i valori del tempo di rilassamento T_2. Possono inoltre essere valutate le sinechie pericardiche.

Fig. 21. Aneurisma dissecante dell'aorta. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine assiale pesata in T_1 ed acquisita con sincronizzazione cardiaca (*ECG-gated*; SE: *spin echo*; TR = attività cardiaca/TE = 30). Si noti il lembo intimale. Il segnale presente nel falso lume (*) è correlato al basso flusso.

Tumori intracardiaci

L'eccellente dimostrazione dell'anatomia cardiaca con la TRMN consente di identificare la presenza di processi espansivi intracardiaci e di determinare i rapporti con le pareti cardiache e la sede di impianto. A volte può essere difficile distinguere tra un trombo intracardiaco e un tumore (soprattutto mixomi atriali). Le caratteristiche del segnale nelle diverse sequenze sono tuttavia diverse nelle due condizioni patologiche.

Valutazione funzionale dell'attività cardiaca

Lo studio con TRMN sincronizzata alle pulsazioni cardiache, o, soprattutto, con immagini veloci, consente di eseguire valutazioni funzionali della contrattilità miocardica.

Si è dimostrata un'estrema accuratezza nella misurazione della frazione di eiezione e dei singoli volumi di eiezione del ventricolo destro e sinistro, con corrispondenza con i valori rilevati mediante angiocardiografia.

Le applicazioni principali riguardano la misurazione della frazione di eiezione nell'infarto miocardico e della frazione di rigurgitazione nelle insufficienze valvolari.

La TRMN, inoltre, è l'unica tecnica non invasiva che permetta una diretta valutazione, morfologica e anche funzionale, della cavità ventricolare destra, non possibile con l'ecocardiografia e con la medicina nucleare.

La dinamica della parete vascolare, studiata in sistole e in diastole, è analizzabile nelle condizioni patologiche che comportano riduzione (infarto cronico) o aumento (miocardiopatia ipertrofica) dello spessore cardiaco.

Patologia dei vasi

La TRMN è stata impiegata con successo nella valutazione di diverse patologie dei vasi. I risultati sono sovrapponibili a quelli ottenuti con la T.A.C., con il vantaggio di poter acquisire le immagini RMN direttamente su piani diversi da quelli assiali e dalla possibilità di discriminare il lume dalla parete vascolare senza necessità di iniettare mezzo di contrasto.

Nella *coartazione aortica* si riconosce la sede e l'estensione del segmento interessato e si può valutare il calibro del lume residuo.

Più importanti le informazioni ottenibili nello studio degli *aneurismi aortici*: si identificano chiaramente, nelle immagini RMN, le dimensioni, il lume vascolare residuo, l'entità del trombo parietale, l'estensione e il coinvolgimento di altri vasi (renali e iliaci), la presenza di ematoma periaortico indice di rottura.

Gli aneurismi dissecanti (fig. 21) rappresentano un problema troppo delicato in fase acuta, per cui si rende indispensabile l'esame angiografico. Le immagini RMN sono invece promettenti nel *follow-up* di casi ad evoluzione cronica seguiti con terapia medica o nel periodo postoperatorio. Si può infatti visualizzare direttamente il lembo intimale, il falso lume con eventuale trombosi, l'estensione anatomica (tipo A o B), l'ematoma periaortico e/o la presenza di ascesso periaortico nella fase postoperatoria.

Il segnale RMN rilevato nelle ascessualizzazioni adiacenti ad anastomosi vascolari, è molto tipico e differenziabile da quello rilevato nell'ematoma o nelle fibrosi.

Sono state anche valutate con la TRMN le infezioni stabilitesi su anastomosi di *bypass* aortofemorali.

Lo studio delle alterazioni aterosclerotiche è possibile solo su vasi di grosso calibro (aorta e arterie iliache). Si possono riconoscere stenosi e occlusioni e identificare direttamente la morfologia delle placche aterosclerotiche parietali. I dati ottenuti sono correlabili alle informazioni fornite dall'angiografia.

Digitized by Google

Fig. 22. Anatomia normale dell'addome. Intensità del campo magnetico 0,35 T. *A*) Immagine coronale pesata in T_1 (SE 500/30). *B*) Immagine sagittale pesata in T_1 (SE 500/30). *C*) Immagine coronale ottenuta con acquisizione rapida (TR = 130/TE = 12, angolo di deflessione 70°). H = fegato; L = milza; c = corticale renale; m = midollare renale; frecce = ghiandole surrenali; * = muscoli psoas; i = intestino.

Infine sono da ricordare le ultime acquisizioni relative alle immagini ottenute con sottrazione delle differenze di fase che permettono di studiare i vasi con immagini simili a quelle angiografiche.

Anche per le vene valgono gli stessi concetti: si possono riconoscere occlusioni di grosse vene (vena cava, vene renali, vena porta). Inoltre sono molto importanti le informazioni ottenibili nel riconoscimento di invasione tumorale delle vene renali e della vena cava in caso di tumore renale.

Studio dei flussi vascolari

Il caratteristico comportamento dei protoni in movimento nel circolo ematico può essere impiegato per valutare l'entità del flusso. Esistono al riguardo, numerosi studi sperimentali che convalidano questa tesi; allo stato attuale delle cose, tuttavia, tali informazioni non vengono impiegate nella pratica clinica routinaria.

Fegato

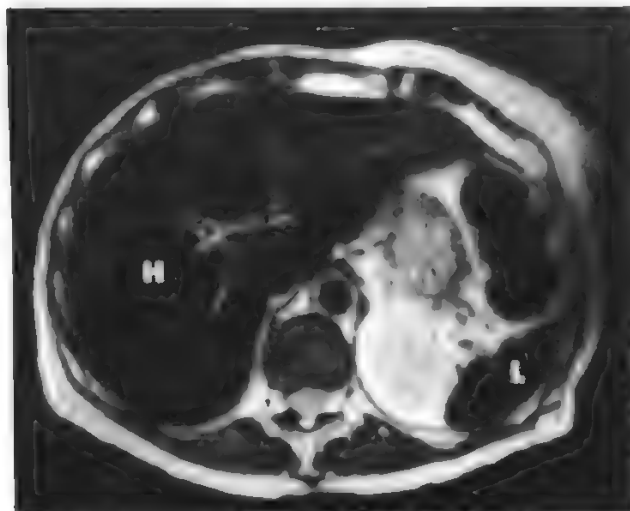
Inizialmente limitata a causa dell'elevato numero di artefatti presenti nelle immagini addominali, la TRMN del fegato ha successivamente trovato importanti applicazioni nella valutazione di patologie diffuse e focali.

Gli artefatti delle immagini epatiche, relativi per lo più ai movimenti respiratori occorrenti nel corso dell'acquisizione dei segnali, sono stati risolti con l'impiego di tecniche particolari. È stato proposto l'uso di tempi di eco molto brevi (12-16 msec) con contemporaneo aumento del numero di acquisizioni, che comporta un aumento del rapporto segnale/rumore, altrimenti basso con questa sequenza intensamente pesata in T_1 (con contrasto relativo a differenza dei valori del T_1 dei singoli tessuti). In alternativa, possono essere impiegate sequenze rapide che permettono al paziente di mantenere l'apnea durante i 5-20 sec necessari all'acquisizione del segnale (Edelman *et al.*, 1986). Queste ultime tecniche hanno una qualità delle immagini inferiore per

Digitized by Google

ridotto rapporto segnale/rumore. Le sequenze pesate in T_2 restano comunque importanti, nonostante gli artefatti respiratori, per la valutazione delle caratteristiche del segnale di lesioni focali.

L'anatomia epatica rilevata nelle immagini della TRMN (fig. 22) è sovrapponibile a quella T.A.C. I vasi e i dotti biliari hanno segnale ridotto o assente nelle tecniche convenzionali. Nelle immagini veloci, al contrario, i vasi hanno segnale intenso.

In caso di alterazioni diffuse epatiche, quali l'*epatite virale* e la *cirrosi*, le alterazioni del segnale RMN epatico sono minime, potendosi riscontrare solo lieve prolungamento dei tempi di rilassamento T_1 e T_2. Nella cirrosi, però, sono facilmente apprezzabili i circoli venosi collaterali portali a livello retroperitoneale e del fondo gastrico. La tecnica è stata impiegata inoltre con successo nella valutazione della pervietà di *shunts* portocavali o splenorenali. La pervietà è dimostrata dall'assenza di segnale interno allo *shunt*, mentre la condizione di occlusione è identificata per l'intenso segnale relativo al trombo.

Nella *sindrome di Budd-Chiari* si riconoscono l'assenza delle vene sovraepatiche principali, la compressione cavale e la presenza di circoli venosi collaterali intraparenchimali epatici (Stark *et al.*, 1986a). L'entità dell'epatomegalia e dell'ascite può anche essere quantizzata nelle immagini, così come i circoli collaterali epatofughi.

Un'alterazione caratteristica del segnale epatico è rilevata nell'*emocromatosi* diffusa (fig. 23). Per le proprietà magnetiche del ferro accumulato in sede epatica, si riscontra un'intensa riduzione del segnale parenchimale. È stato proposto anche di sfruttare tale riduzione con l'introduzione e. v. di sostanze magnetiche che si accumulano a livello del sistema reticoloendoteliale e consentono di riconoscere eventuali lesioni espansive epatiche, nelle quali il mezzo di contrasto non è accumulato.

Nella *steatosi* diffusa o focale, al contrario, l'alterazione di segnale può essere identificata solo se vengono usate tecniche particolari che permettono di ottenere immagini separate degli organi addominali sulla base dei segnali relativi ai protoni dell'acqua da un lato e del grasso dall'altro. Esiste, infatti, una lieve differenza nella frequenza di risonanza (*chemical shift*) dei protoni inseriti in molecole di acqua e grasso, indotta dall'ambiente molecolare in cui i protoni stessi sono inseriti (Frahm *et al.*, 1985).

Lo studio delle lesioni focali resta comunque la principale applicazione della TRMN nel fegato. La valutazione del comportamento del segnale nelle diverse sequenze consente di differenziare con elevata accuratezza le cisti, gli emangiomi e le lesioni neoplastiche.

Le *cisti*, oltre i caratteri morfologici ben noti alla T.A.C., quali la regolarità dei contorni e l'assenza di pare-

Fig. 23. Emocromatosi epatosplenica. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine trasversa pesata in T_2 (SE 2000/60). Il fegato (H) e la milza (L) presentano segnale marcatamente basso nelle immagini pesate in T_2. L'accumulo di ferro in questi organi causa una significativa riduzione del tempo di rilassamento T_2 per effetto paramagnetico.

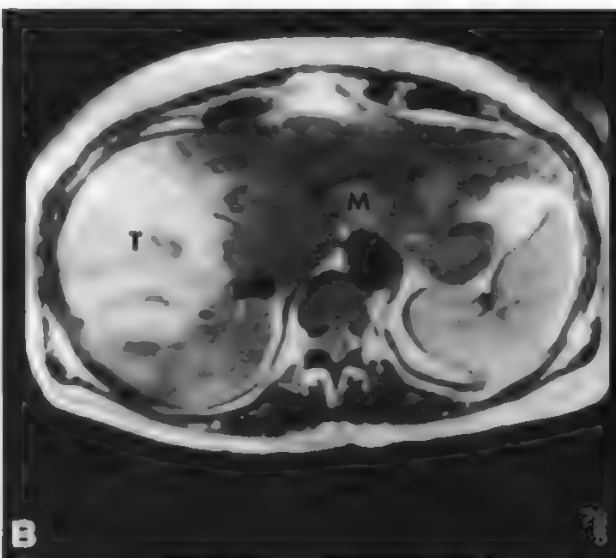
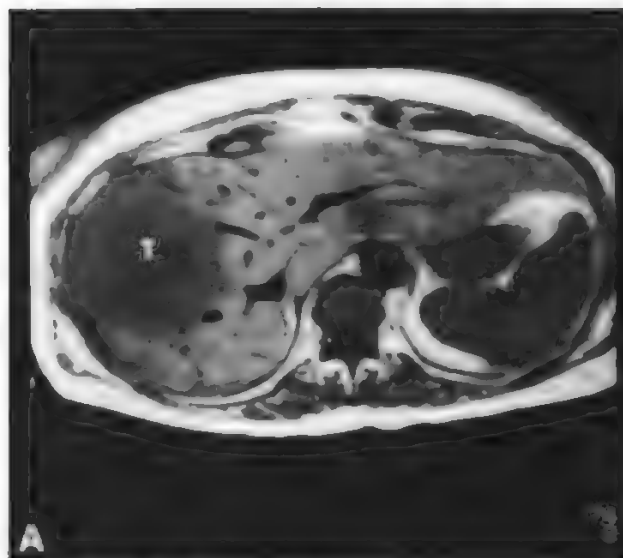



Fig. 24. Tumore maligno epatico. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagini assiali: *A*) immagine pesata in T_1 (SE 500/30). *B*) Immagine pesata in T_2 (SE 2000/60). Nella sequenza pesata in T_2 il tumore (T) presenta un netto incremento dell'intensità del segnale e mostra di coinvolgere i segmenti anteriori e posteriori del lobo destro. Inoltre, nel lobo sinistro si visualizzano lesioni ripetitive (M) con intensità del segnale medio-alta.

Digitized by Google

ti presentano segnale identico a quello dell'acqua con bassa intensità nelle immagini pesate in T_1 e alta intensità nelle immagini pesate in T_2.

Più importante è l'identificazione corretta degli *emangiomi*, ottenibile in RMN per l'elevato segnale riscontrato nelle sequenze pesate in T_2 (Itai *et al.*, 1985). Spesso, infatti, gli emangiomi vengono riscontrati in pazienti neoplastici, in cui è elevato il rischio di alterazioni ripetitive epatiche, e devono essere differenziati dalle metastasi eventuali. L'angiografia è richiesta come ultimo esame diagnostico, quando la T.A.C. abbia dato un quadro non sicuramente pertinente a una lesione angiomatosa. Attualmente, questa diagnosi differenziale può essere ottenuta con la TRMN.

Le *lesioni neoplastiche* (fig. 24) hanno, al contrario, valori d'intensità del segnale minori degli emangiomi nelle immagini pesate in T_2. Le caratteristiche del segnale permettono di riconoscere disomogeneità interne alla lesione e la presenza di anello periferico con basso segnale relativo alla capsula, elemento importante nella valutazione dell'operabilità del tumore.

È soprattutto nell'identificazione delle *metastasi* epatiche (fig. 25) che la TRMN sembra avere un ruolo predominante, potendo superare l'accuratezza ottenibile con la T.A.C.

Stark *et al.* (1986b) hanno infatti dimostrato che la TRMN permette di riconoscere un numero maggiore di lesioni che non la T.A.C. in pazienti con ripetizioni epatiche. L'accuratezza della TRMN è solo inferiore a quella della T.A.C. eseguita con iniezione intrarteriosa del mezzo di contrasto. Se questi dati verranno confermati dall'esperienza successiva, la TRMN potrebbe assumere un ruolo rilevante sia nello *screening* di lesioni ripetitive epatiche, sia nell'identificazione di lesioni ulteriori in pazienti nei quali la T.A.C. abbia dimostrato metastasi a un solo lobo epatico, suscettibili di intervento.

Nello *studio delle vie biliari*, la TRMN consente il riconoscimento della dilatazione dell'albero biliare intra- ed extraepatico e la localizzazione della sede dell'ostacolo. Essa è stata inoltre impiegata con successo nella stadiazione dei colangiocarcinomi riconoscendone l'estensione locale e l'infiltrazione epatica (Dooms, 1986).

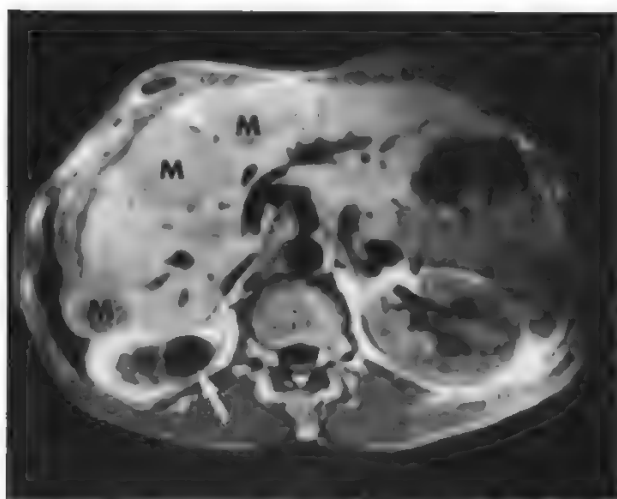



Fig. 25. Metastasi epatiche multiple. Idronefrosi. Intensità del campo magnetico 0,35 T_1. Immagine assiale pesata in T_1 (SE 500/30). Si dimostrano multiple lesioni (M) che coinvolgono tutti i segmenti epatici. Il rene destro è notevolemte idronefrotico (*freccia*) e presenta riduzione volumetrica e parenchimale.

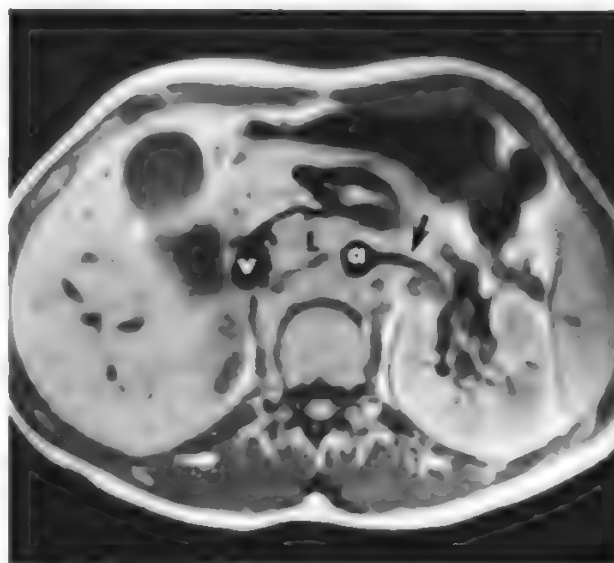



Fig. 26. Linfoadenopatia retroperitoneale. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine assiale pesata in T_1 (SE 500/30). Il processo espansivo, lobulato (L), disloca l'aorta (a) e la vena cava inferiore (v) anteriormente. Entrambi i vasi sono pervi. La freccia indica l'arteria renale sinistra.

La composizione della bile può essere alterata in corso di colecistite, e con la TRMN si sono riscontrate alterazioni corrispondenti dei tempi di rilassamento con riduzione del segnale nelle immagini pesate in T_2. Anche lo spessore della parete della colecisti può essere valutato, anche se l'elevata accuratezza dell'ecografia in questo campo riduce notevolmente le possibili applicazioni della TRMN.

Infine, la TRMN è stata impiegata nella valutazione della pervietà portale e cavale, sia prima che dopo intervento di trapianto epatico. È un dato abbastanza importante, in quanto spesso l'angiografia non è in grado di identificare correttamente la vena porta a causa dell'estremo rallentamento di flusso o della riduzione del calibro.

L'impiego del mezzo di contrasto paramagnetico iniettato e. v. non ha determinato un aumento della sensibilità o della specificità della TRMN nella valutazione di lesioni focali epatiche. È possibile che miglioramenti tecnici nell'acquisizione di immagini veloci permettano studi dinamici dopo iniezione del mezzo di contrasto, aumentando la specificità della tecnica sulla base delle considerazioni relative alla vascolarizzazione delle lesioni.

Spazio retroperitoneale

La TRMN consente un'eccellente visualizzazione delle strutture retroperitoneali, in quanto le immagini sono meno coinvolte dagli artefatti connessi con i movimenti respiratori. I linfonodi paraortici e paracavali sono dimostrabili sia in condizioni normali, sia, soprattutto, quando coinvolti da processi neoplastici (ad es. linfomi [figg. 26 e 27]). Le immagini TRMN identificano la localizzazione e la pervietà della vena cava e dell'aorta nei confronti del processo tumorale, senza l'impiego di mezzi di contrasto.

Pancreas

Il pancreas è uno degli organi di più difficile identificazione e studio mediante TRMN, a causa del movimento re-

Digitized by Google

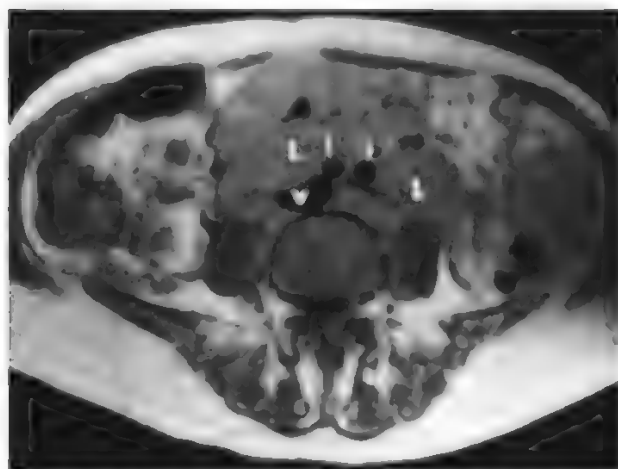



Fig. 27. Linfoma non Hodgkin. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine assiale pesata in T_1 (SE 500/30). Nell'addome inferiore è presente un grosso tumore lobulato (L) di media intensità del segnale, che circonda la vena cava inferiore (v) ed entrambe le arterie iliache (*frecce*). Il lume dei vasi è pervio.

spiratorio e peristaltico. Recentemente, tuttavia, è stato proposto l'impiego di bobine di superficie per studiare selettivamente la regione addominale corrispondente al pancreas. Con questa tecnica si sono ottenute immagini eccellenti della ghiandola pancreatica, con identificazione molto dettagliata della struttura ghiandolare acinosa e del dotto pancreatico normale (Simeone *et al.*, 1985).

La valutazione delle *pancreatiti acute* dimostra un prolungamento diffuso e focale dei tempi di rilassamento (T_1 e T_2) ghiandolari. Si possono anche identificare le raccolte fluide e le pseudocisti peripancreatiche, il cui contenuto può essere caratterizzato in rapporto alla componente prevalente (sierosa, emorragica, piogena).

Nelle *pancreatiti croniche*, al contrario, è difficile identificare le aree calcifiche sede di pregressa infiammazione. È tuttavia possibile riconoscere la dilatazione del dotto pancreatico, il cui aspetto può consentire considerazioni di carattere diagnostico differenziale nei riguardi di dilatazioni conseguenti a ostruzione neoplastica.

Le *lesioni neoplastiche* sono identificate con aree di alterata morfologia pancreatica e con prolungamento dei tempi di rilassamento T_1 e T_2.

Con le bobine per il corpo, tuttavia, si sono riconosciute solamente lesioni di diametro superiore ai 3 cm. Al contrario, l'uso delle bobine di superficie è risultato molto promettente, consentendo il riconoscimento di lesioni di diametro minore e permettendo l'identificazione precisa dell'estensione tumorale ai tessuti retroperitoneali e ai linfonodi.

Ulteriori informazioni ottenibili con la TRMN riguardano la presenza di *metastasi* epatiche e la condizione di pervietà dell'asse splenoportale. In presenza di occlusione, si riconoscono, inoltre, i circoli peripancreatici epatopeti senza l'ausilio di mezzo di contrasto.

I *tumori insulari* non presentano alterazioni caratteristiche dei tempi di rilassamento, tali da poter eseguire una differenziazione anatomopatologica rispetto ai processi espansivi adenocarcinomatosi.

Reni

I reni si prestano in maniera migliore allo studio con la TRMN, rispetto agli altri organi parenchimali addominali in quanto, per la loro posizione retroperitoneale, sono sottoposti a una ridotta escursione respiratoria, con riduzione notevole degli artefatti da movimento dovuti ai lunghi tempi di acquisizione delle immagini.

In *condizioni normali* è possibile differenziare, nelle immagini RMN, la corticale dalla midollare renale (fig. 22). Infatti la midollare presenta valori di tempi di rilassamento T_1 e T_2 più lunghi rispetto alla corticale. Inoltre, nelle immagini ottenute sui diversi piani è possibile valutare con esattezza le dimensioni renali. La pelvi renale e l'uretere presentano caratteristiche di segnale simili a quelle dell'acqua mentre i vasi renali risultano facilmente riconoscibili per l'assenza di segnale del sangue circolante.

Nelle *condizioni patologiche diffuse* renali, si possono riconoscere le riduzioni delle dimensioni del parenchima renale nelle malattie croniche, mentre, nella patologia infiammatoria acuta, l'unica alterazione riconoscibile è spesso rappresentata dalla mancata differenziazione tra corticale e midollare. Tale segno, da considerare aspecifico e solo indicativo della presenza di patologia renale, è riscontrato anche nelle ostruzioni delle vie escretrici renali. In questi casi, tuttavia, è sempre possibile valutare con esattezza l'entità dell'idronefrosi e la riduzione volumetrica parenchimale nelle forme croniche.

La difficile identificazione delle calcificazioni con la TRMN ne preclude l'impiego nella valutazione di ostruzioni dovute a calcolosi.

Nello studio dei *trapianti renali* la TRMN è altamente sensibile e specifica nella diagnosi di complicazioni o di rigetto del trapianto (Baumgartner *et al.*, 1986). Lo studio del rene trapiantato in fossa iliaca può inoltre essere eseguito con bobine di superficie, con notevole incremento della risoluzione spaziale e del dettaglio anatomico delle immagini.

Il *rene trapiantato normale* presenta ottima differenziazione della corticale e della midollare sulla base del segnale diverso relativo al diverso contenuto in acqua.

In caso di *rigetto acuto* esiste precoce scomparsa della differenziazione corticomidollare nelle immagini RMN. Tale reperto è specifico del rigetto e consente di differenziare le forme in cui l'insufficienza renale sia dovuta a necrosi tubulare acuta o a tossicità da ciclosporina. In entrambi questi casi si osserva, infatti, normale differenziazione corticomidollare. La TRMN può quindi sostituire, con controlli ripetuti nel tempo, la biopsia del rene trapiantato.

Infine si possono riconoscere le raccolte fluide periferiche al trapianto, caratterizzandone il contenuto in base al segnale RMN osservato. Si possono quindi differenziare tra loro gli ematomi, gli urinomi, gli ascessi, i sieromi e i linfoceli. Anche l'ostruzione della via escretrice con dilatazione della pelvi del rene trapiantato è identificabile facilmente nelle immagini RMN.

Le *cisti renali* semplici e i *reni policistici* non creano problemi di diagnostica differenziale per il carattere del contenuto liquido. Alterazioni del segnale possono essere conseguenti a emorragie o ascessualizzazione della cisti.

Nella diagnosi delle *neoplasie renali* la TRMN è risultata superiore alla T.A.C. (Hricak, 1985). Nelle immagini su piani coronali e sagittali è infatti spesso più facile differenziare tra masse a partenza renale e tumori surrenali o epatici (fig. 28). Il segnale dei tumori è disomogeneo per la presenza di aree cistiche e necrotiche.

Le immagini RMN consentono una corretta stadiazione delle neoplasie in oltre il 90% dei casi. Oltre alle valutazioni riguardanti l'estensione locale della massa, la TRMN identifica facilmente le adenopatie ilari e periva-

Digitized by Google

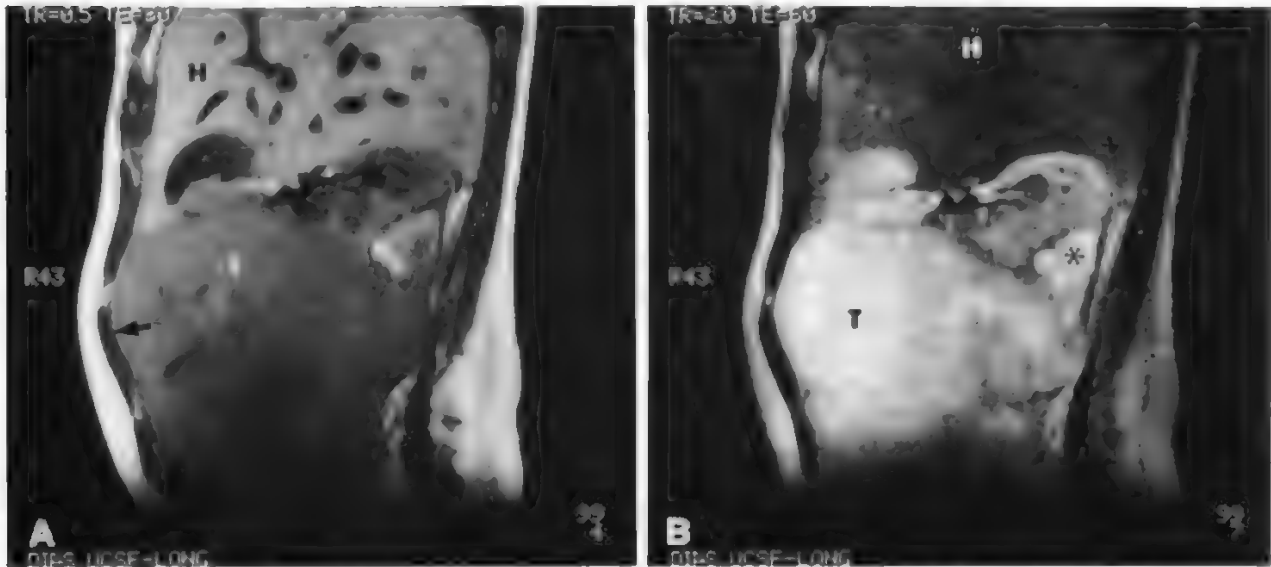



Fig. 28. Carcinoma renale. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagini sagittali: *A*) pesata in T_1 (SE 500/30). *B*) Pesata in T_2 (SE 2000/60). Esiste un grosso tumore renale destro (T) che deforma la parete addominale anteriore (*freccia nera*) e infiltra il tessuto adiposo perirenale (*). H = fegato.

scolari e, soprattutto, consente lo studio della vena renale e della vena cava senza iniezione di mezzo di contrasto (fig. 29). La presenza di segnale abnorme e con caratteristiche simili a quelle del tumore a livello delle strutture venose è indice di trombosi neoplastica. L'estensione del trombo tumorale nella vena cava fino all'atrio destro può essere seguita nelle immagini RMN ottenute con piani sagittali e coronali.

Anche nello studio del *tumore di Wilms*, la TRMN presenta una accuratezza simile a quella della T.A.C. nella corretta stadiazione della neoplasia e dell'estensione linfonodale e intravascolare. I controlli ripetuti dopo chemioterapia possono essere eseguiti con TRMN, riducendo i rischi da esposizione a radiazioni ionizzanti (Belt *et al.*, 1986).

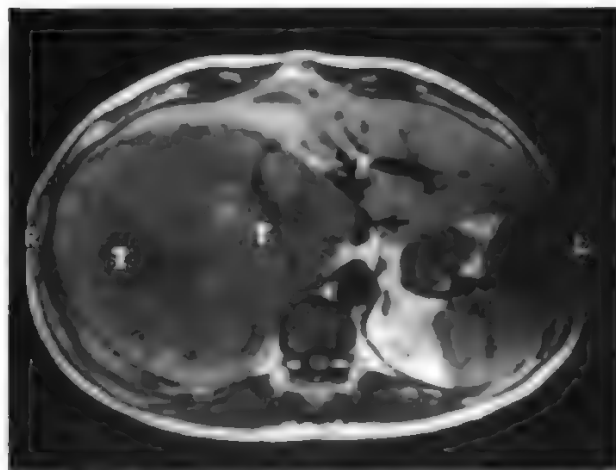



Fig. 29. Carcinoma renale. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine assiale pesata in T_1 (SE 500/30). La grossa neoformazione (T) che origina dal rene destro ha intensità del segnale bassa-media. La massa disloca ma non invade la vena cava inferiore (*freccia dritta*) e la porta (*freccia curva*).

Ghiandole surrenali

La TRMN si è dimostrata una tecnica molto utile per l'individuazione e la differenziazione delle diverse forme neoplastiche che possono interessare le ghiandole surrenali (Reinig, 1986).

La migliorata risoluzione anatomica ottenuta con le apparecchiature con magnete superconduttore consente di individuare le masse surrenali e di studiare accuratamente i rapporti con gli organi circostanti. In particolare, nel caso di processi espansivi di grosse dimensioni, le scansioni su piani sagittali e coronali facilitano l'esatta interpretazione dell'origine surrenalica della massa, separando i parenchimi adiacenti (epatico e renale).

Più importanti sono le considerazioni riguardanti la natura del processo espansivo. Infatti, in base alle caratteristiche del segnale, si è ottenuta un'elevata accuratezza nella distinzione tra gli adenomi, i carcinomi, i feocromocitomi e le metastasi.

Le immagini pesate in T_2 sono le più indicative in questo senso. I feocromocitomi presentano segnale molto intenso in tali sequenze, le metastasi hanno segnale elevato, mentre i carcinomi presentano segnale di intensità intermedia. Gli adenomi sono caratterizzati da basso segnale.

Il rapporto tra intensità della lesione e intensità del segnale a livello surrenalico può essere impiegato per distinguere le diverse forme. Esso è uguale a 1,2 negli adenomi, superiore a 3 nei feocromocitomi e inferiore a 3 nelle metastasi e nei carcinomi.

Esiste una sovrapposizione dei valori del segnale del 20% tra le diverse forme. Nonostante ciò, sulla base delle caratteristiche del segnale e morfologiche, la TRMN si pone come tecnica molto valida nella discriminazione, in alternativa alla biopsia T.A.C.-guidata che può essere aggravata da importanti crisi ipertensive ove sia stata eseguita in caso di feocromocitoma.

La TRMN è stata inoltre impiegata con successo nella ricerca di feocromocitomi a origine extrasurrenalica. Le immagini coronali consentono di studiare accuratamente la regione lombare e paraortica, ove tali formazioni sono riscontrate con maggiore frequenza.

Digitized by Google

Infine, la TRMN ha importanti applicazioni nella stadiazione e nel *follow-up* di neuroblastomi in età pediatrica. La massa e le lesioni linfonodali paraortiche sono studiate accuratamente senza necessità di introduzione del mezzo di contrasto. È così possibile dirimere l'estensione del processo nei confronti della linea mediana, elemento importante per la corretta stadiazione.

In questo gruppo di pazienti sono inoltre richiesti esami di controllo dopo iniziale chemioterapia. La TRMN consente di eseguire esami con estrema sicurezza grazie all'assenza di impiego di radiazioni ionizzanti.

Pelvi

La TRMN consente uno studio accurato degli organi pelvici per la virtuale assenza di movimenti respiratori a questo livello. La possibilità di ottenere immagini su piani di scansione diversi aiuta a sviluppare la complessa anatomia pelvica (fig. 30). Nello studio delle diverse patologie, occorre ricordare che la TRMN è un esame assolutamente innocuo e l'assenza di radiazioni ionizzanti consente esami ripetuti senza problemi di esposizione degli organi genitali.

Vescica

La *vescica normale* è identificata, nelle immagini RMN, con intensità del segnale diverso in rapporto al tipo di sequenza (Fisher *et al.*, 1985). Le sequenze pesate in T_2 permettono di valutare meglio lo spessore della parete per il contrasto esistente tra l'urina, con alta intensità del segnale, e la parete, a bassa intensità. È importante inoltre la valutazione dei contorni dell'organo e dei rapporti assunti con il tessuto adiposo pelvico, la prostata e le vescichette seminali.

Le condizioni di *ipertrofia della parete*, conseguente a ostruzione cronica, si caratterizzano per intensità di segnale bassa e spessore aumentato diffusamente. Le infiammazioni e l'edema della parete hanno invece segnale aumentato nelle immagini T_2-dipendenti.

Più importanti sono le applicazioni della TRMN nella stadiazione e nel *follow-up* di *tumori vescicali*. Le sequenze T_1-dipendenti offrono il contrasto migliore in questo caso, permettendo il riconoscimento di neoplasie di diametro maggiore di 1-2 cm.

Attualmente la TRMN non permette di differenziare tra loro neoplasie negli stadi T1 e T2, mentre consente di valutare l'invasione muscolare profonda (T3A [fig. 31]) e l'invasione del tessuto adiposo circostante (T3B) (v. VESCICA URINARIA).

Inoltre è possibile riconoscere precocemente l'estensione agli organi circostanti e, in particolare, alle vescichette seminali e al retto. La linfoadenopatia può essere riconosciuta solamente sulla base dell'aumento volumetrico, mentre non è attualmente possibile effettuare una caratterizzazione tessutale dei linfonodi volumetricamente normali, ma già coinvolti dal processo neoplastico.

L'accuratezza della TRMN è, in questo campo, superiore a quella della T.A.C.: soprattutto nella valutazione postoperatoria si possono riconoscere forme recidive, differenziandole sulla base dell'intensità del segnale, da aree fibrotiche.

Prostata

La prostata è analizzabile nelle immagini RMN sui tre piani dello spazio, permettendo un'ottima valutazione dell'anatomia normale e dei rapporti con gli organi viciniori (Bryan, 1986). L'intensità del segnale della porzione centrale della prostata ha, nelle immagini pesate in T_2, un'intensità minore della porzione periferica. Inoltre è spesso evidente, in tali immagini, un segnale intensamente elevato che circonda la ghiandola ed è da riferire al plesso venoso periprostatico.

L'*ipertrofia prostatica* (fig. 32) può essere quantizzata volumetricamente, rilevando inoltre la compressione ureterale e il ristagno urinario.

Nel caso di noduli di ipertrofia benigna intraghiandolare, il discorso si fa più complesso. Infatti, sulla base delle

Fig. 30. Anatomia normale della pelvi maschile. Intensità del campo magnetico 1,5 T. Immagine coronale a densità protonica (SE 2000/40). Si visualizza l'anatomia zonale della prostata, con differenziazione tra la zona centrale (c) e la zona periferica (p). V) vescica urinaria; o) muscolo otturatore interno.

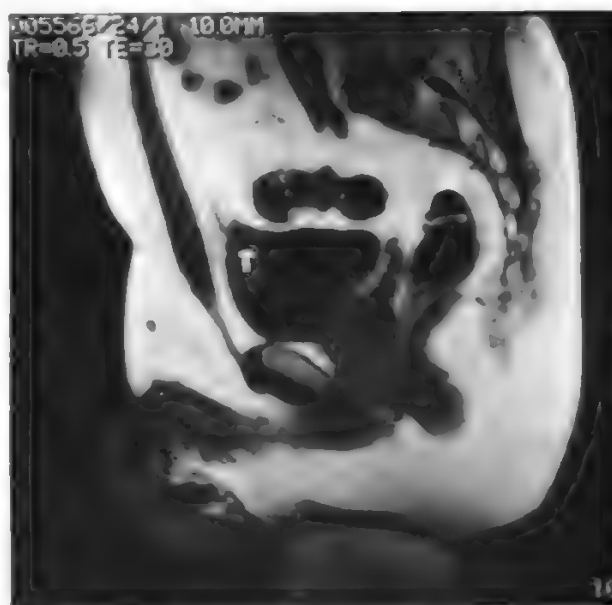



Fig. 31. Carcinoma a cellule transizionali della vescica. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine pesata in T_1 (SE 500/30). Il tumore papillare (T) della parete vescicale anteriore presenta media intensità del segnale. Non è evidente alcuna estensione perivescicale.

Digitized by Google

Fig. 32. Iperplasia benigna della prostata che determina notevole ostruzione urinaria. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine coronale pesata in T_1 (SE 500/30). La ghiandola prostatica (p) presenta aumento volumetrico della porzione intravescicale, che determina ostruzione urinaria ed è responsabile della marcata distensione vescicale (V) e dello sviluppo di una formazione diverticolare (D).

caratteristiche del segnale, non è attualmente possibile differenziare tali alterazioni da noduli neoplastici. In entrambi i casi si osserva un aumento dell'intensità del segnale nelle immagini pesate in T_2 e, ove non esistano chiari segni invasivi, indicativi di forma neoplastica, è impossibile eseguire la diagnosi differenziale.

La biopsia prostatica transrettale ecoguidata è l'unica metodica che offre un sicuro discernimento in questi pazienti (v. PROSTATA). Al contrario, nelle forme neoplastiche più avanzate, la TRMN si è dimostrata molto utile nell'accurata stadiazione del tumore. Si riconosce facilmente l'invasione extracapsulare al tessuto adiposo o al plesso venoso periprostatico, e l'estensione alle vescicole seminali. Le immagini su piani sagittali consentono di identificare l'estensione posteriore nello spazio presacrale, spesso senza invasione rettale per la delimitazione offerta dalla fascia di Denonvilliers. Infine, la linfoadenopatia consensuale locale è costantemente identificata sulla base dell'aumento volumetrico, e differenziata dalle immagini vascolari, che non presentano segnale rilevabile. Anche nel caso del tumore prostatico non è possibile chiarire il coinvolgimento di linfonodi non aumentati di volume.

Retto

La TRMN può affiancarsi validamente alla T.A.C. nella *stadiazione dei tumori del retto* (Butch, 1986).

La massa viene visualizzata dopo insufflazione di aria nel retto e si identifica l'estensione lungo le pareti rettali e nello spazio perirettale, elemento di notevole importanza nella stadiazione e non valutabile con il clisma opaco e con l'endoscopia. Il notevole contrasto esistente, nelle immagini pesate in T_1, tra il processo neoplastico e il tessuto adiposo, permette di identificare anche minime infiltrazioni neoplastiche perirettali. Come nelle altre neoplasie pelviche, la TRMN visualizza correttamente l'invasione agli organi adiacenti e ai linfonodi, ove gli stessi presentino aumento volumetrico significativo.

Nella valutazione dopo interventi di resezione addominoperineale non è ancora stato chiaramente dimostrato se la TRMN permetta di differenziare, sulla base dell'intensità del segnale, le masse presacrali dovute a recidive locali da aree fibrotiche.

Apparato genitale femminile

Nonostante l'elevata accuratezza ottenibile con l'ecografia pelvica, soprattutto nella valutazione dei processi espansivi, è indispensabile un ulteriore esame diagnostico che, meglio dell'ecografia, consenta un iniziale inquadramento anatomopatologico e una corretta stadiazione.

La TRMN è, a questo riguardo, superiore alla T.A.C., permettendo un'eccellente visualizzazione dell'apparato genitale femminile in condizioni normali e patologiche, evitando inoltre l'esposizione a radiazioni ionizzanti.

L'utero normale è evidente in modo peculiare nelle immagini ottenute secondo piani di scansione sagittali. Nelle sequenze pesate in T_2, più significative a questo livello, si identificano le diverse componenti strutturali dell'utero (Hricak *et al.*, 1983). L'endometrio ha segnale più intenso di quello relativo al miometrio e le due zone uterine sono separate da un terzo strato, la zona giunzionale, con intensità del segnale molto bassa. Anche, a livello cervicale si distingue, in base alla diversa intensità del segnale, il canale endocervicale dallo stroma. Lo stroma ha inoltre un'intensità minore di quella del miometrio, e ciò permette di identificare, nell'immagine sagittale, l'inizio del canale cervicale. I fornici anteriore e posteriore sono evidenti in oltre il 90% dei casi normali, mentre la vagina è presente nel piano di scansione in un numero minore di casi. Si visualizzano, inoltre, il setto vescicovaginale, quello rettovaginale e l'elevatore dell'ano, importanti reperi anatomici pelvici.

Gli annessi normali si riconoscono, nelle sezioni assiali, con aspetto di masse a intensità di segnale disomogeneo e di dimensioni variabili da 1,5 a 2,5 cm.

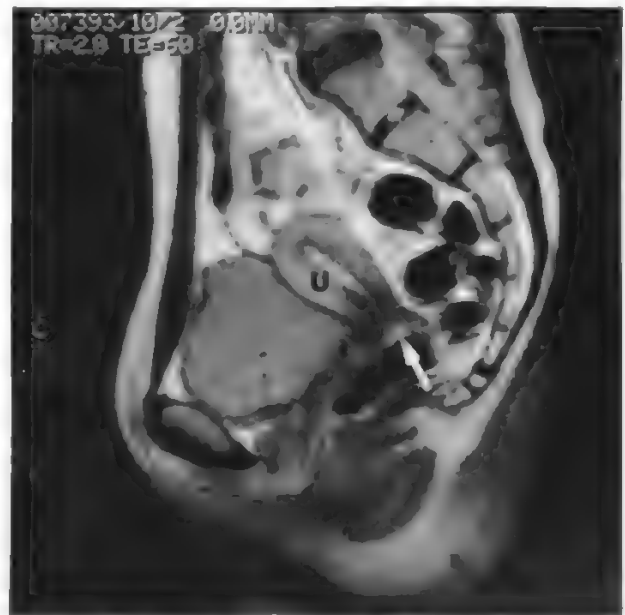



Fig. 33. Carcinoma cervicale, stadio IB. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine sagittale pesata in T_2 (SE 2000/60). Il corpo dell'utero non presenta alterazioni (U). Si dimostra una piccola lesione a media intensità del segnale (*freccia*) nella porzione cervicale posteriore.

Digitized by Google

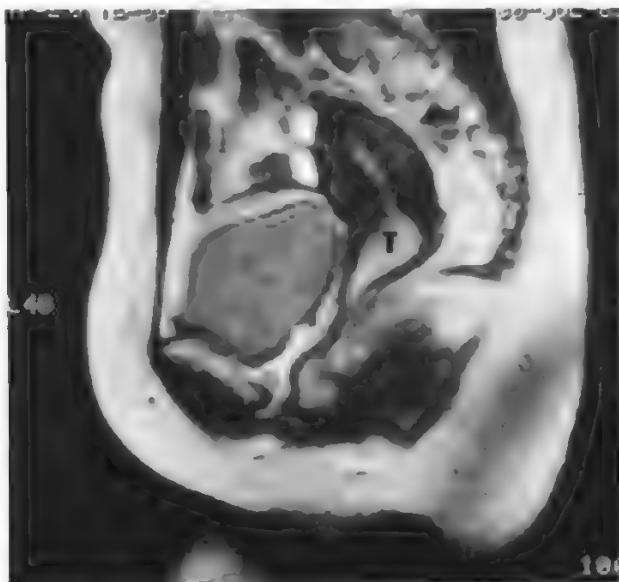



Fig. 34. Carcinoma cervicale, stadio IIA. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine sagittale pesata in T_2 (SE 2000/60). Il tumore (T), a media intensità del segnale, scompagina lo stroma cervicale e si estende nella porzione superiore della vagina.

Fig. 35. Carcinoma endometriale. Stadio II. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine sagittale pesata in T_2 (SE 2000/60). L'utero è ingrandito e il tumore (T) espande la cavità endometriale e invade il miometrio (m); C) cisti ovarica.

Gli studi condotti su soggetti nelle diverse fasi del ciclo mestruale e su donne che assumevano contraccettivi hanno dimostrato alterazioni corrispondenti delle zone uterine, con prevalenza dello spessore endometriale nella fase secretoria e quasi completa assenza di tale zona nelle donne che assumevano contraccettivi (Demas *et al.*, 1986). Anche la zona giunzionale è poco rappresentata in questi soggetti, mentre lo spessore miometriale appare immodificato.

Nello studio dei *tumori della cervice*, la TRMN visualizza alterazioni dell'intensità del segnale a livello della neoplasia. Il tumore ha un segnale maggiore relativamente allo stroma fibroso, più intenso anche del segnale miometriale, dal quale può essere così differenziato (Worthington *et al.*, 1986). Nelle forme più limitate si identificano le dimensioni del processo neoplastico anche in assenza di un aumento volumetrico della cervice uterina (fig. 33). Inoltre la TRMN visualizza l'invasione oltre i confini della cervice uterina (fig. 34).

Il *carcinoma endometriale* ha reperti altrettanto caratteristici in TRMN. La massa può presentarsi con un aumento dello spessore della zona endometriale, senza altre alterazioni. Più spesso coesiste un aumento volumetrico globale dell'utero (fig. 35) e, nel contesto del processo solido con elevata intensità del segnale, è possibile riconoscere noduli neoplastici ipointensi. La zona giunzionale può scomparire del tutto o presentare aree discrete di infiltrazione. È possibile inoltre rilevare l'espansione endocervicale.

Nei *sarcomi uterini* misti mülleriani la massa può presentare volume enorme, con scomparsa delle normali strutture uterine, o avere dimensioni minori; quando è limitata all'endometrio diviene difficile la distinzione dal tumore endometriale.

Nello studio della *patologia annessiale*, la TRMN ha un ruolo decisamente minore, tenuto conto del valore delle immagini ecografiche. Nelle *cisti ovariche* la TRMN consente, comunque, di caratterizzare il contenuto (sieroso o emorragico) e di valutare la regolarità delle pareti e la presenza di noduli neoplastici. L'*endometrioma dell'ovaio* presenta segnale intenso (fig. 36). I processi solidi sono caratterizzati da intensità del segnale intermedio.

Allo stato attuale non sembra possibile una corretta caratterizzazione tessutale delle diverse forme neoplastiche o una differenziazione tra forme benigne e maligne sulla base dell'intensità del segnale osservata, e quindi dei tempi di rilassamento. L'utili-

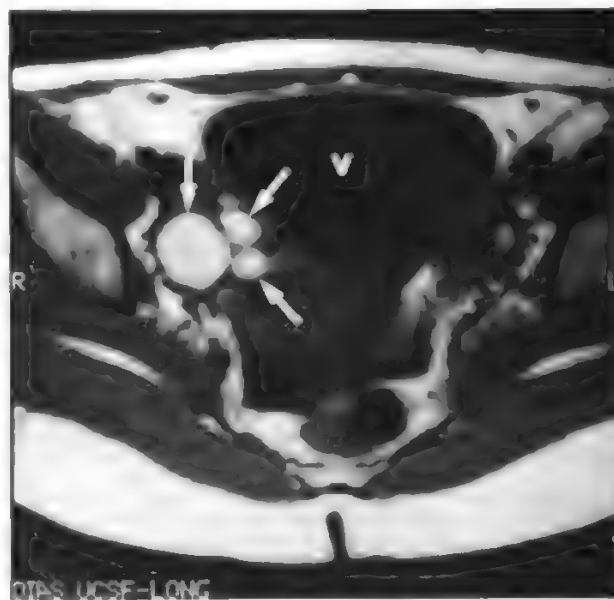



Fig. 36. Endometrioma dell'ovaio destro. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine assiale pesata in T_1 (SE 500/15). Nell'ovaio destro si dimostrano aree di forma irregolare (*frecce*) con elevata intensità del segnale. Aree simili, ma di dimensioni inferiori, sono presenti nell'ovaio sinistro. V) vescica.

Digitized by Google

tà della TRMN si rileva particolarmente nei casi di grossolani processi espansivi in cui non è possibile, con l'ecografia, chiarire correttamente l'origine annessiale, a causa del dislocamento e distorsione dell'utero. Le immagini in RMN consentono infatti di individuare il segnale caratteristico relativo alle componenti zonali uterine, evidente marginalmente alla lesione, nei piani assiali o coronali.

Le esperienze acquisite con la TRMN in ostetricia hanno confermato la sicurezza della tecnica e l'accuratezza nel visualizzare l'anatomia fetale e materna (fig. 37). Le possibilità offerte dall'ecografia limitano, ovviamente, le applicazioni della TRMN in questo settore.

È stato comunque dimostrato come la TRMN abbia una accuratezza maggiore nel rilevare leiomiomi uterini (fig. 38) e nell'identificare chiaramente patologie espansive intra- e parauterine insorte in corso di gravidanza. Inoltre, sulla base delle caratteristiche del segnale, è possibile ottenere informazioni addizionali, rispetto all'ecografia, riguardo alla natura del processo. Più chiaro risulta anche il rapporto anatomico con le strutture circostanti.

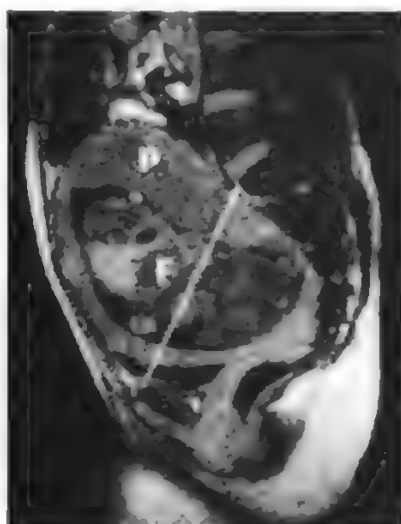



Fig. 37. Pelvimetria in paziente gravida. Intensità del campo magnetico 0,35 T. Immagine sagittale ottenuta con acquisizione rapida (TR = 130/TE = 12, angolo di deflessione 70°). Il feto (F) è ben delineato; p) placenta. *Tratteggio bianco* = coniugata ostetrica.

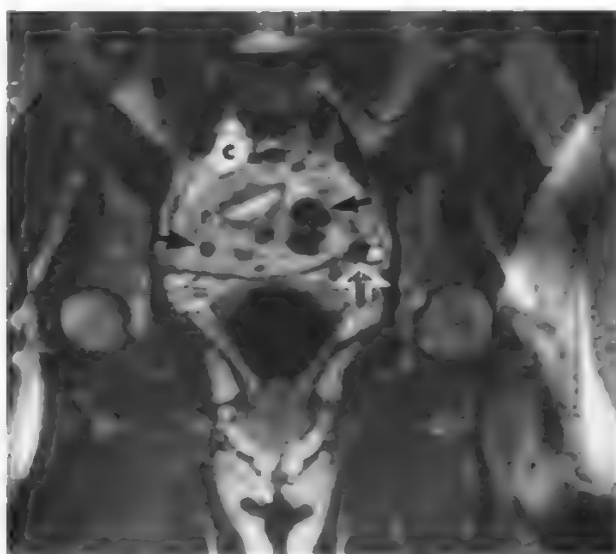



Fig. 38. Leiomioma non degenerativo. Intensità del campo magnetico 1,5 T. Immagine coronale pesata in T_2 (SE 1000/70). I leiomiomi multipli intramurali (*frecce*) ed il leiomioma sottosieroso (*freccia aperta*) presentano bassa intensità del segnale. Nell'ovaio destro è evidente una cisti follicolare (c).

La TRMN è stata finora impiegata con successo nella valutazione di cisti luteiniche, di gravidanze ectopiche, di endometriosi, di teratomi, di mole idatiformi e di corioangiomi (Weinreb *et al.*, 1986).

In patologia ostetrica, quindi, la TRMN può assumere un ruolo molto importante, anche se complementare a quello dell'ecografia nell'ulteriore protocollo diagnostico, evitando l'impiego di radiazioni ionizzanti.

Non sono ancora ben definite le possibili applicazioni della TRMN allo studio della patologia fetale, benché l'eccellente visualizzazione anatomica offerta da questa tecnica potrà sicuramente avere valore nel chiarire patologie non ben definite con l'esame ecografico.

Ossa, articolazioni e tessuti molli

Nonostante inizialmente vi fosse scetticismo nei confronti delle possibilità di impiego nella valutazione della patologia ossea e articolare, per l'assenza di segnale rilevabile a carico dell'osso compatto, le esperienze successive hanno dimostrato un'elevata sensibilità della TRMN nel riconoscimento di alterazioni strutturali iniziali dell'osso, per le caratteristiche alterazioni relative al segnale della spongiosa e per l'ottima individuazione delle strutture patologiche sui tre piani dello spazio.

Le ricerche eseguite dimostrano importanti applicazioni nello studio della patologia traumatica, infiammatoria e neoplastica sia dell'osso che dei tessuti molli e delle articolazioni. Va infatti rilevato come l'immobilità di tali strutture e, in alcuni casi, la posizione superficiale, consentano di ottenere, nella totalità dei casi, immagini di qualità eccellente, con ottima risoluzione spaziale, nonostante i lunghi tempi di esame.

Non verranno discusse in questa sede le applicazioni relative all'impiego nello studio della colonna e dei dischi intervertebrali, trattata nei capitoli dedicati alla patologia vertebromidollare (v. sopra, col. 2438).

Nello studio della *necrosi avascolare della testa femorale*, la TRMN ha dimostrato di avere una sensibilità superiore a quella della radiologia convenzionale (Mitchell *et al.*, 1986).

Le alterazioni dell'intensità del segnale, con riduzione relativa alle aree di spongiosa ossea interessata, si osservano già in fase precoce, quando le trabecole ossee non hanno ancora presentato alterazioni strutturali e non vi sono quindi alterazioni evidenti alla radiografia ossea. La TRMN si è anche dimostrata più sensibile della scintigrafia ossea e della T.A.C.

Nelle fasi più avanzate della malattia, la TRMN consente di delineare il segmento osseo interessato e di individuare alterazioni macroscopiche, quali le aree di sclerosi ossea e le fratture patologiche.

La stessa sensibilità è stata dimostrata nella necrosi avascolare delle ossa carpali e di altri distretti ossei.

Anche l'*osteomielite* è evidenziabile con alta sensibilità nelle immagini RMN, con inquadramento chiaro della estensione del processo infiammatorio.

Nello studio dei *tumori ossei*, la TRMN sembra svolgere un ruolo importante, riguardo sia all'identificazione che alla caratterizzazione e alla stadiazione. Le immagini, infatti, presentano sempre un elevato contrasto tra il tumore e le strutture normali ossee, articolari e muscolari contigue (Aisen *et al.*, 1986).

La caratterizzazione non ha ancora valore chiaro: sia le lesioni benigne che quelle maligne presentano un aumento dei valori

Digitized by Google

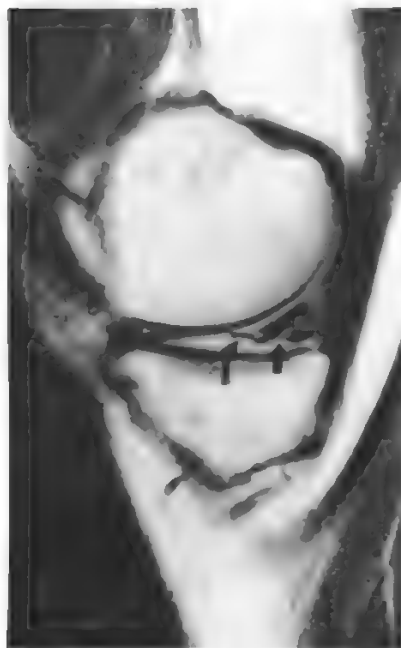



Fig. 39. Articolazione del ginocchio. Lesione del menisco mediale. Intensità del campo magnetico 1,5 T. Immagine sagittale a densità protonica (SE 1500/40). Si dimostra un'alterazione ad alta intensità di segnale che si estende dalla superficie articolare inferiore dentro la fissurazione del corno posteriore del menisco mediale (*freccia dritta*). La *freccia curva* indica la porzione interrotta e irregolare dell'apice del menisco.

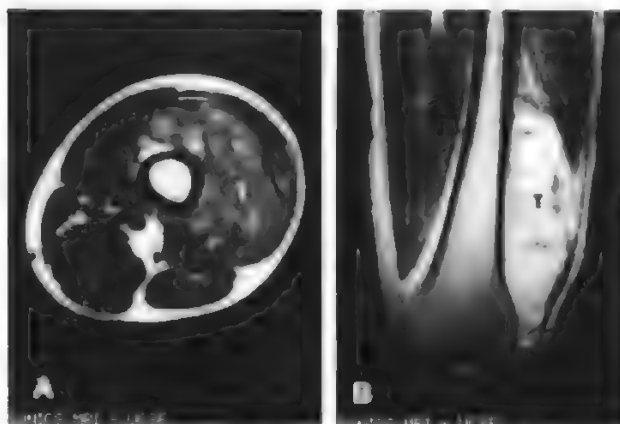



Fig. 40. Liposarcoma. Intensità del campo magnetico 0,35 T. *A*) Immagine assiale pesata in T_1 (SE 500/30). *B*) Immagine coronale pesata in T_2 (SE 2000/60). Esiste un processo espansivo (T) del gruppo muscolare laterale e anteriore al femore, con media intensità del segnale nelle immagini pesate in T_1 a elevata intensità nelle immagini pesate in T_2, tipica dei tumori a elevato contenuto adiposo.

dei tempi di rilassamento. Solo in caso di tumori a prevalente contenuto adiposo si osserva una riduzione del tempo di rilassamento T_1 abbastanza specifico. I dati morfologici, quali l'invasività, la regolarità dei contorni, l'omogeneità del segnale interno, consentono, comunque, una diagnosi di natura nella maggior parte dei casi.

Nella valutazione dell'estensione e dell'invasione locale, la TRMN offre notevoli vantaggi nei confronti delle altre tecniche di formazione di immagine (radiografia tradizionale, T.A.C., scintigrafia). Risulta superiore, infatti, l'identificazione del coinvolgimento dei piani muscolari e adiposi circostanti, dell'infiltrazione del midollo osseo e dell'interessamento articolare.

Le immagini sui piani coronali e sagittali consentono di definire, meglio che con la T.A.C., l'esatta estensione della lesione neoplastica e di pianificare correttamente gli interventi chirurgici di rimozione o le amputazioni.

Nello studio della *patologia articolare*, la TRMN presenta i consueti vantaggi relativi al contrasto intrinseco delle immagini. I muscoli, i tendini, le capsule e le ossa hanno segnale caratteristico in condizioni normali. Il liquido sinoviale è identificabile anche quando presente in modesta quantità.

Le applicazioni attuali riguardano soprattutto lo studio dell'articolazione del ginocchio, con buona valutazione delle lesioni traumatiche dei menischi (fig. 39) e dei legamenti crociati e delle sinoviti villonodulari, che presentano caratteristica assenza di segnale interno per l'elevato contenuto in ferro (Beltran *et al.*, 1986). Sono stati inoltre effettuati studi dell'articolazione della spalla, della caviglia e delle anche.

L'*anatomia muscolare* è evidenziabile nelle immagini RMN sui tre piani dello spazio. Il segnale muscolare è caratteristico e, per tale motivo, viene spesso impiegato come termine di riferimento nella valutazione dei segnali RMN relativi alle strutture parenchimali normali e patologiche addominali. Un incremento del contenuto in tessuto adiposo della massa muscolare determina un accorciamento del tempo di rilassamento T_1, con aumento del segnale nelle immagini ottenute con sequenza pesata in T_1. Tale dato consente di eseguire una precisa delimitazione dei segmenti muscolari coinvolti nelle distrofie muscolari, quantizzando l'interessamento nei rapporti dell'aumento dell'intensità del segnale (Murphy *et al.*, 1986). I risultati nello studio della distrofia muscolare di Duchenne e di altre forme più rare sono confortanti e sovrapponibili a quelli ottenuti con la T.A.C. Va inoltre ricordato il ruolo che la TRMN potrà assumere nella valutazione del metabolismo muscolare attraverso l'analisi degli spettri del fosforo-31.

Così come per i tumori ossei, anche le *neoplasie dei tessuti molli* (fig. 40) vengono identificate e correttamente stadiate in base all'estensione locale, evidente, in modo particolare, nelle immagini sui piani coronali e sagittali.

Bibliografia

Aisen A. M. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1986, **146**, 749.
Baumgartner B. R. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1986, **147**, 949.
Belt T. G. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1986, **146**, 955.
Beltran J. *et al.*, *Radiology*, 1986, **159**, 747.
Bryan P. J. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1986, **146**, 543.
Butch R. J. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1986, **146**, 115.
Dash N. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1986, **146**, 119.
De Dominicis R., Bartolozzi C., Dal Pozzo G., *La Diagnostica per immagini in Risonanza Magnetica*, 1987, USES, Firenze.
Demas B. E. *et al.*, *Radiology*, 1986, **159**, 123.
Dooms G. C. *et al.*, *Radiology*, 1986, **159**, 89.
Edelman R. R. *et al.*, *Radiology*, 1986, **161**, 125.
Fisher M. R. *et al.*, *Radiology*, 1985, **157**, 467.
Frahm J. *et al.*, *Radiology*, 1985, **156**, 441.
Heywang S. H., *MR Imaging of the Breast Using Gd-DTPA*, in *Proc. 72° Congr. Radiol. Soc. North Am.*, Chicago, 30 Nov.-5 Dic., 1986, vol. 161 (8), p. 178.
Higgins C. B. *et. al.*, *Radiology*, 1986a, **147**, 125.
Higgins C. B. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1986b, **146**, 907.
Hricak H. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1983, **141**, 1119.
Itai Y. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1985, **145**, 1195.
Lufkin R. B. *et al.*, *Radiology*, 1986, **158**, 747.
McNamara *et al.*, *Circulation*, 1985, **71**, 717.
Mitchell M. D. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1986, **147**, 67.
Murphy W. A. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1986, **146**, 565.
Musset M. *et al.*, *Radiology*, 1986, **160**, 607.
Nazarian G. K. *et al.*, *Mayo Clin. Proc.*, 1987, **62**, 573.
Reinig J. W. *et al.*, *Radiology*, 1986, **158**, 81.
Simeone J. F. *et al.*, *Radiology*, 1985, **157**, 437.
Stark D. D. *et al.*, *Radiology*, 1984, **150**, 469.
Stark D. D. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1986a, **146**, 1141.
Stark D. D. *et al.*, *Radiology*, 1986b, **158**, 327.
Schulthess G. K. *et al.*, *Radiology*, 1986, **158**, 289.
Weinreb J. C. *et al.*, *Radiology*, 1986, **159**, 717.
Worthington J. L. *et al.*, *Radiology*, 1986, **159**, 725.

PLINIO ROSSI, HEDVIG HRICAK,
ALEXANDER R. MARGULIS E PAOLO PAVONE

Digitized by Google

TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA (TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA)

F. *tomographie computerisée; tomodensitometrie.* - I. *computerized axial tomography (CAT); computed tomography (CT); computer-assisted tomography.* - T. *axiale ComputerTomographie.* - S. *tomografia computerizada.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Angio-T.A.C. o angio-TC	TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA
Apparato genitale femminile	OSTETRICO-GINECOLOGICO ESAME (XI, 308)
Apparato respiratorio	RESPIRATORIO APPARATO (XIII, 833); TORACE
Cuore	TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA
Encefalopatie vascolari	ENCEFALOPATIE VASCOLARI (V, 1846); TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA
Fegato	FEGATO E VIE BILIARI (VI, 1180)
Ghiandole surrenali	SURRENALI GHIANDOLE (XIV, 1653)
Immagine tomografica computerizzata	TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA; RADIODIAGNOSTICA (XII, 2366)
Ipofisi	IPOFISI (VIII, 394); TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA
Mediastino	MEDIASTINO, *tomografia assiale computerizzata* (IX, 580)
Mezzi di contrasto	TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA
Midollo spinale	TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA; MIELOGRAFIA (IX, 1479)
Milza	MILZA (IX, 1563)
Orbita	ORBITA (X, 1752); v. anche: TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA
Osso	OSSO (XI, 34; 36)
Ovaio	OVAIO (XI, 478)
Pancreas	PANCREAS (XI, 733)
Radiodiagnostica	RADIODIAGNOSTICA (XII, 2318; 2366)
Radiologia	RADIOLOGIA (XII, 2423)
Rene	RENE E BACINETTO (XIII, 409)
Sistema nervoso	TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA; ENDOCRANICI TUMORI (V, 1987); ENCEFALOPATIE VASCOLARI (V, 1846); MIELOGRAFIA (IX, 1479)
Timo	TIMO
Tiroide	TIROIDE
Tomografia computerizzata	TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA; RADIODIAGNOSTICA (XII, 2366)
Tumori endocranici	ENDOCRANICI TUMORI (V, 1987); TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA

SOMMARIO GENERALE

PRINCIPI FISICI E TECNICI DELLA TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA

SOMMARIO

INTRODUZIONE

La Tomografia Assiale Computerizzata (T.A.C.) ha rappresentato, a partire dagli inizi degli anni '70, il risultato più eclatante avutosi nel corso dell'evoluzione tecnologica concernente l'uso diagnostico delle radiazioni elettromagnetiche ionizzanti (raggi X), talché si possono definire attualmente con la dizione di Radiologia Convenzionale (R.C.) tutte le indagini radiologiche espletate con le metodiche realizzate antecedentemente alla disponibilità della T.A.C.

Non vi è ancora un accordo generale sulla denominazione: inizialmente la tecnica veniva indicata come Tomografia Assiale Computerizzata (T.A.C.), termine ora un poco desueto, anche se da noi adottato sia per ragioni «storiche» (infatti inizialmente si parlava solo di sezione *assiale* o *trasversale* [del resto la più largamente impiegata], cui poi si sono aggiunte la sezione *sagittale* o *laterale* e la sezione *frontale* o *coronale*), sia per l'impostazione data in altre voci di questa Enciclopedia; comunque ora la tecnica viene indicata sempre più universalmente con la dizione *tomografia computerizzata* e con la sigla TC (CT: *Computed Tomography*).

Non è possibile affrontare l'analisi della T.A.C. senza fare preliminare riferimento alle altre «nuove» metodologie di *imaging* (ultrasuoni [U.S.]; tomografia a risonanza magnetica nucleare [TRMN]); queste ultime, insieme alla T.A.C., hanno sostanzialmente e in brevissimo tempo rivoluzionato le «filosofie» di approccio della diagnostica mediante immagini.

Digitized by Google

Parametro valutativo

Il *parametro valutativo* idoneo a «pesare» qualitativamente le immagini morfologiche attualmente disponibili (R.C.; U.S.; TRMN; T.A.C.) può essere identificato nel carattere dell'*informazione* fornita.

a) L'informazione R.C. (come del resto anche quella morfologica radioisotopica, che peraltro non viene considerata nel prosieguo di questa trattazione [v. SCINTIGRAFIA]), è basata su una *immagine di «sommazione»* (v. RADIODIAGNOSTICA).

La immagine R.C. rappresenta il trasferimento sul detettore piano (pellicola radiografica) degli innumerevoli messaggi provenienti dalla totalità dello spessore corporeo, essendo ciò mediato dall'assorbimento differenziato dei fotoni X in rapporto a ben precise e reciproche caratteristiche energetiche (fascio radiante) e rispettivamente strutturali (bersaglio biologico).

b) Per contro, le informazioni delle «nuove» metodiche di *imaging* (U.S.; T.A.C.; TRMN; ma anche SPECT [*Single Photon Emission Computed Tomography*, di cui peraltro non si fa ulteriore cenno in questa trattazione, rimandando alla voce TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI SINGOLI FOTONI]) sono basate su di una *immagine di «selezione»*. Tutte indistintamente tali metodiche si avvalgono infatti di un procedimento tomografico, che consente loro di analizzare singole «fette» del volume corporeo, essendo le peculiarità di tali «fette» (disposizione spaziale, ortogonalità, spessore) dipendenti dalle caratteristiche tecniche delle singole macchine.

Concettualmente, le immagini tomografiche delle «nuove» metodiche di *imaging* non si differenziano da quelle ottenute con R.C., comunemente indicate con la dizione di «stratigrafia» ma ora, più propriamente, con la dizione di «tomografia». Anche nel tomogramma R.C. è infatti consentito un determinato «guadagno» informativo (immagine di «selezione») nei confronti dell'immagine di «sommazione» fornita dal radiogramma diretto. Peraltro, l'immagine di «selezione» tomografica R.C. è sensibilmente meno informativa nei confronti delle corrispondenti immagini di «selezione» tomografica fornita dalle «nuove» metodiche, ovviamente con riferimento a distretti corporei comparabili (v. TOMOGRAFIA).

c) Sebbene l'approccio tomografico consenta di per sé stessi miglioramenti informativi, il fattore essenziale, in tal senso, è rappresentato dalla più favorevole *soglia di discriminazione strutturale* consentita dalle «nuove» metodiche di *imaging* rispetto alla R.C. Ciò è direttamente dipendente dalla più articolata modalità di interazione spaziale che intercorre fra «sorgente energetica» e «bersaglio biologico».

Questo specifico comportamento è facilmente intuibile per le «sorgenti energetiche» ultrasoniche e da risonanza magnetica nucleare (v.) — le cui modalità di interazione con il «bersaglio biologico» sono del tutto peculiari, ma su cui non ci si sofferma in questa trattazione — mentre diviene più problematico per la «sorgente energetica» T.A.C., poiché quest'ultima, come si è detto, è costituita dallo stesso tipo di energia (radiazione elettromagnetica ionizzante) utilizzata nella R.C. In effetti, interviene qui una serie di accorgimenti tecnologici grazie ai quali, in pratica, la «soglia di discriminazione strutturale» risulta sensibilmente abbassata nella T.A.C., rispetto alla R.C., pur essendo in entrambe le metodiche, giova ripeterlo, del tutto identiche le modalità di interazione radiobiologica. A tali accorgimenti tecnologici è dedicata la successiva trattazione (v. sotto, col. 2485).

Potere informativo

Il miglioramento del *potere informativo*, consentito dalle «nuove» metodiche di *imaging*, prospetta anche riflessi operativi, sui quali è opportuno soffermarsi, non senza peraltro premettere che, quale che sia il livello dell'informazione ottenuta, questa è comunque di tipo macroscopico.

Al momento attuale, le informazioni sub-macroscopiche sono deducibili su base probabilistica (aspetti macroscopici collegati con bastevole frequenza a specifici substrati istologici) o su base indiretta, metabolica (PET: *Positron Emission Tomography*) (v. TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI) e rispettivamente chimica, come nel caso della risonanza magnetica nucleare (v.; v. anche: TOMOGRAFIA A RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE).

Pauci-esplorabilità

Sotto il profilo operativo, la R.C. presenta il grave limite della *pauci-esplorabilità*. In effetti, ad eccezione delle strutture dotate di alto assorbimento differenziato (osso) e rispettivamente di quelle a basso (adipe) e bassissimo assorbimento differenziato (contenuto gassoso), le restanti strutture corporee non sono fra loro distinguibili con R.C., ciò essenzialmente per la concorrenza di due condizioni negative, la prima costituita dal tipo di immagine (immagine di «sommazione»), la seconda dalla relativamente scarsa sensibilità del detettore usato in R.C. (sistema «schermi di rinforzo/pellicola radiografica»).

a) Per questo motivo, la utilizzazione clinica della R.C. richiede, in gran parte delle sue espressioni, che venga artificialmente creato *bastevole assorbimento differenziato* nei confronti dei fotoni X, unico modo per obiettivare radiologicamente moltissime delle componenti corporee. La storia della radiologia è, in effetti, segnata dallo sviluppo di «mezzi di contrasto» (m.d.c.) artificiali, a composizione sempre più sofisticata, così da essere tollerati dalle strutture nobili (v. CONTRASTO, MEZZI DI).

b) Non sfugge, peraltro, che — pur con l'ausilio dei m.d.c. artificiali — la R.C. resta pur sempre «pauci-esplorante»: è per esempio impossibile la *esplorazione contemporanea* delle vie biliari extra-epatiche (colangiografia endovenosa), delle vie escretrici urinarie (urografia), dell'aorta lombare (aortografia) e del colon (clisma opaco). In altre parole, la R.C. non consente la «isocronicità» dell'espletamento delle indagini dei vari distretti, ciò che si riflette sulla operatività del Servizio (prolungamento del «tempo diagnostico»).

c) Infine, va considerato lo spettro di *disagio e/o possibile danno* per il paziente collegato all'uso dei m.d.c., spettro che va dall'aggressione strumentale (ad es., rachicentesi per mieloradiculografia) al rischio di reazioni imprevedibili, anche mortali (ad es., crisi similanafilattica da m.d.c. idrosolubile organo-iodato).

Multi-esplorabilità

Per contro, le «nuove» metodiche di *imaging* sono caratterizzate dalla *multi-esplorabilità*, esprimendosi con tale dizione la idoneità a distinguere tessuti dotati di modeste differenze strutturali. Da ciò deriva che, nell'ambito dello spettro corporeo analizzabile da ciascuna delle «nuove» metodiche — gli U.S. prospettano in effetti il limite costituito dalle barriere ossee ed aeree — queste ultime, grazie al loro carattere multi-esplorante, sono in grado di garantire la «isocronicità» della esplorazione. Ne consegue la possibilità di esaminare contemporaneamente la totalità delle strutture contenute nella «fetta» esaminata. Poiché la T.A.C. e la TRMN non presentano alcun limite alla esplorazione delle varie aree corporee, queste due metodiche possono ben essere definite «pan-esploranti». Si comprende immediatamente il vantaggio in termini di riduzione del «tempo diagnostico» in ciascun paziente.

a) La informazione multi-esplorante delle «nuove» tecniche di *imaging* è fornita in *«tempo reale»*, ciò che

impone la immediata valutazione clinica delle successive immagini, a differenza dell'informazione «statica» fornita dalla R.C., la quale consente di tener separate la fase di approntamento dell'immagine da quella della sua successiva interpretazione medica.

Per contro, con le «nuove» metodologie di *imaging* si concretizza l'assemblamento della fase realizzativa e di quella interpretativa, entrambe condizionate dalla continuativa disponibilità della competenza professionale del medico radiologo. Ciò influenza sostanzialmente il modello lavorativo di un Servizio di diagnostica mediante immagini.

b) Infine, le «nuove» metodologie di *imaging* sono in gran parte svincolate dal supporto dei *mezzi di contrasto artificiali*, non previsti nell'indagine U.S., di tipo sussidiario nella indagine T.A.C. (dove peraltro è eccezionale l'approccio cruento per la loro somministrazione), ancora in fase sperimentale nell'indagine TRMN (composti paramagnetici).

Esplorazione multiplanare

Il potere informativo di una metodica di *imaging* è anche condizionato alla sua idoneità alla *esplorazione multiplanare*, ciò che facilita la valutazione volumetrico-spaziale delle strutture in esame.

a) La *radiologia convenzionale* (R.C.) è in grado di esplorare qualsiasi struttura sui piani ortogonale, frontale e sagittale, lungo tutto l'arco circonferenziale che li unisce, come pure, in determinate situazioni anatomiche, sul piano assiale. Nell'ambito delle strutture perfettamente analizzabili con R.C. — ad es., il cranio — è pertanto possibile procedere idealmente a una assai soddisfacente analisi volumetrico-spaziale.

b) La *metodica ultrasonografica* (U.S.) — nell'ambito dei territori da questa esplorabili — garantisce la migliore ricostruzione ideale volumetrico-spaziale, grazie alle pressoché infinite possibilità di àpproccio multiplanare.

c) Anche la *tomografia a risonanza magnetica nucleare* (TRMN) è in grado di garantire l'approccio volumetrico-spaziale mediante successive scansioni tridimensionali, tuttavia attualmente con maggiore indaginosità operativa rispetto alla metodica U.S.

d) Le informazioni volumetrico-spaziali della *tomografia assiale computerizzata* (T.A.C.) sono certamente le meno sofisticate, poiché si riferiscono al solo approccio trasversale; le informazioni relative agli altri piani dello spazio sono ottenibili in maniera indiretta (procedimenti di ricostruzione elettronica). Recentemente, si sono resi disponibili sofisticati processi di elaborazione elettronica in grado di fornire la ricostruzione tridimensionale diretta, tuttavia limitatamente alle strutture scheletriche e a quelle dei rivestimenti cutanei.

LA REALIZZAZIONE DELL'IMMAGINE IN TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA

Si è detto che le modalità di interazione del fascio radiante X con le varie componenti del corpo umano, alle quali si deve la formazione dell'immagine T.A.C., sono del tutto analoghe a quelle che intervengono nella realizzazione dell'immagine R.C.

Questa è la sostanziale differenza fra T.A.C. da un lato e U.S. e TRMN dall'altro, essendo le immagini di queste ultime realizzate con modalità di interazione «sorgente energetica-bersaglio biologico» del tutto differente da quelle della interazione radiobiologica. Deriva da ciò che, pur essendo ovviamente identico il substrato macroscopico analizzato dalle tre «nuove» metodiche, la «lettura» che queste ne danno può esprimersi con immagini anche sensibilmente diverse fra loro.

L'immagine T.A.C. «legge» la interazione radiobiologica alla luce dell'assorbimento differenziato cui il fascio radiante, emesso dalla targhetta anodica del tubo radiogeno, è sottoposto durante l'attraversamento del volume corporeo in esame, essendo tale «lettura» espletata dal detettore sensibile al quale pervengono i fotoni X non assorbiti durante il percorso.

Procedimento tomografico

Si è già rammentato che il conseguimento delle immagini di «selezione» — ciò che consente alle «nuove» metodiche di utilizzare al meglio la loro favorevole «soglia di risoluzione strutturale» — è ottenuto mediante il *procedimento tomografico*, del tutto analogo concettualmente, come si è già detto, a quello già da tempo utilizzato in R.C.

Vi sono, peraltro, due sostanziali differenze, a tale proposito, fra i procedimenti tomografici delle indagini U.S. e TRMN da un lato e quello della T.A.C. e della R.C. dall'altro.

a) Una prima differenza è costituita dalla *modalità di trasmissione del segnale* al detettore. Nelle scansioni U.S. e TRMN, la raccolta dei segnali provenienti dalla «fetta» esaminata (onde ultrasonore; impulsi di radiofrequenza) è basata sul principio della riflessione (fig. 1, *A-B*); per contro, nella T.A.C. e nella R.C. i segnali (cioè i fotoni X non assorbiti durante il percorso nella «fetta») pervengono al detettore dopo aver attraversato la totalità del volume corporeo in esame. Vi è peraltro sostanziale differenza fra i due sistemi di tomografia a raggi X (T.A.C. e R.C.): nella tomografia R.C. — i cui piani di scansione sono disposti di norma lungo l'asse cranio-caudale del corpo — la «cancellazione» fotografica delle strutture sopra- e sottostanti al piano fulcrale, consente di utilizzare i fotoni X che emergono perpendicolarmente al piano di sezione per realizzare la corrispondente immagine tomografica (fig. 1, *C*). Per contro, la scansione T.A.C. — che deve obbligatoriamente svolgersi sul piano trasversale del corpo, per i motivi che più oltre vengono illustrati — si trova in condizioni di netto svantaggio, rispetto alla scansione R.C., in quanto il segnale raccolto dal detettore è costituito dai fotoni X che hanno attraversato la totalità del diametro della «fetta» (fig. 1, *D*). In tali condizioni, si realizzerebbe, in realtà, una semplice immagine di «sommazione», relativa alla «fetta» esaminata. Ad ovviare a tale inconveniente è necessario il ricorso a molteplici accorgimenti che vengono successivamente descritti.

b) La seconda differenza è costituita dal *sistema geometrico* che regola le scansioni U.S. e TRMN da un lato, quella T.A.C. e R.C. dall'altro, e deriva dalla ora rammentata diversa modalità di raccolta dei segnali. Nelle prime due metodiche (raccolta mediante riflessione) la sonda di detezione — che svolge alternativamente funzione di sorgente energetica — può restare fissa, essendo bastevole il suo allineamento con i segnali riflessi (fig. 1, *A-B*); per contro, nella T.A.C. e nella R.C. (raccolta dei segnali mediante attraversamento) si richiede che il detettore sia contrapposto alla sorgente (fig. 1, *C-D*); e che, per ottenere l'effetto tomografico, il sistema «sorgente-detettore» sia in movimento, con le modalità specifiche della R.C. e della T.A.C.

Procedimento di scansione

Facendo specifico riferimento alla T.A.C., il *procedimento di scansione* si ottiene ottemperando a due condizioni tecnico-geometriche.

a) La condizione tecnica è rappresentata da un sistema meccanico che consenta la *rotazione del tubo radiogeno* lungo un'orbita circonferenziale, disposta perpendicolarmente all'asse cranio-caudale del corpo umano (fig. 2); l'irradiazione avviene durante la rotazione del tubo radiogeno. Con tale procedimento, il raggio centrale emesso dalla sorgente viene a incidere perpendicolarmente su ciascun punto successivo della superficie cutanea della «fetta».

Digitized by Google

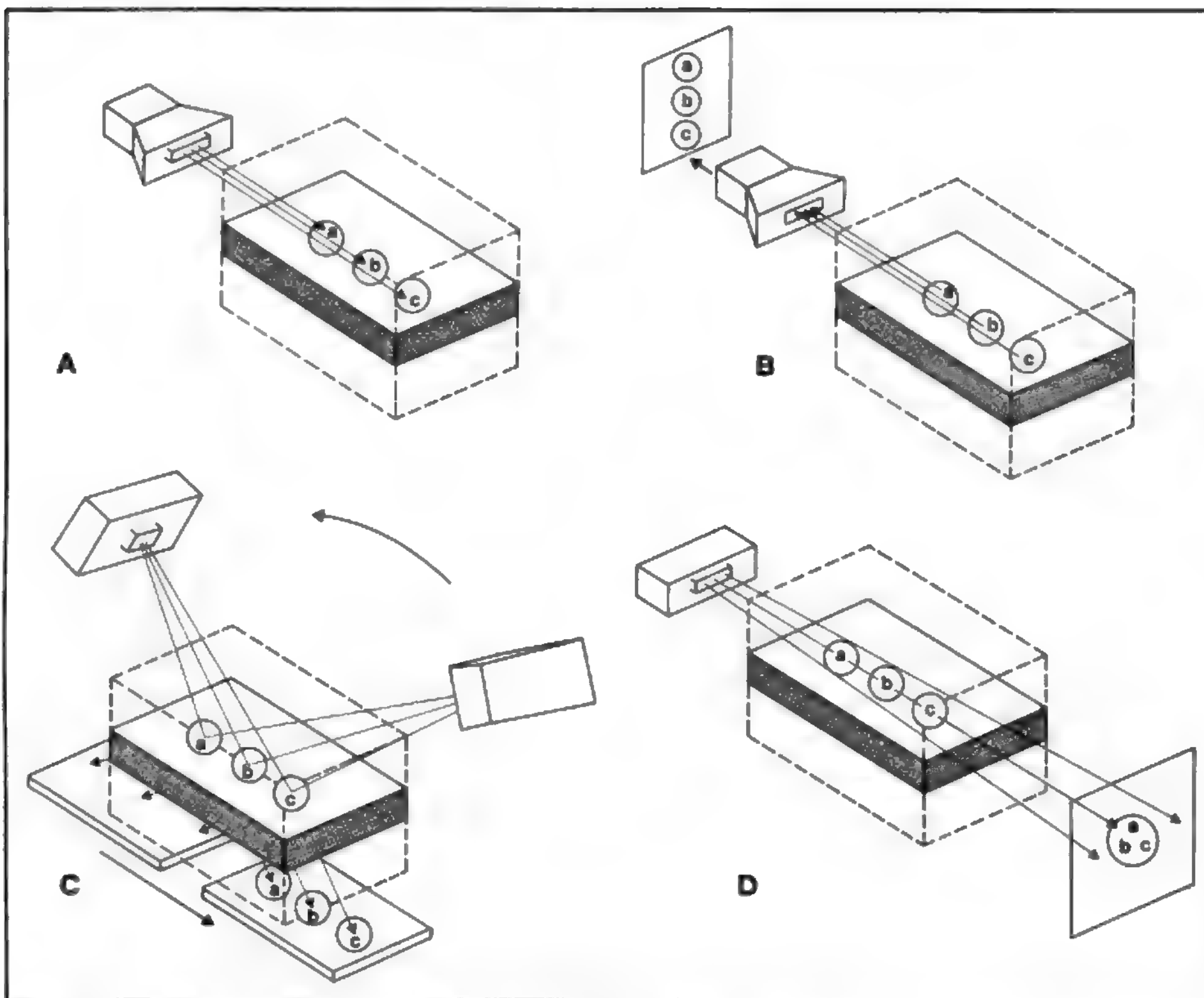



Fig. 1. Schema della realizzazione dei procedimenti tomografici nelle metodiche di *imaging*. *A-B*) L'approccio tomografico nelle indagini ultrasonografiche e a RMN (tomografia per riflessione) viene realizzato mediante emissione dell'impulso energetico da parte della sonda allineata alla «fetta» prescelta (*A*). La ricezione dei segnali riflessi è effettuata a opera della stessa sonda (*B*), e consente di realizzare l'immagine tomografica senza alcun movimento del sistema «sorgente-detettore». *C*) L'approccio tomografico nella indagine di radiologia convenzionale R.C. (tomografia per attraversamento) è ottenuto mediante dislocazione lineare della sorgente e del detettore, fra loro contrapposti; ne consegue «cancellazione» fotografica delle strutture contenute nei piani sopra- e sottostanti a quello fulcrale; le strutture di quest'ultimo (a,b,c) vengono ad essere, pertanto, le uniche rappresentate sul detettore (pellicola radiografica). *D*) Il procedimento tomografico nella indagine T.A.C. (tomografia per attraversamento) deve utilizzare l'approccio trasversale (v. testo), talché i fotoni X percorrono il maggior asse della «fetta» prescelta. Considerando il sistema in posizione statica, l'immagine della «fetta» attraversata dai fotoni X presenterebbe l'inconveniente della «sommazione» delle strutture (a,b,c) in questa contenute; la loro evidenziazione nella immagine T.A.C. richiede la rotazione circonferenziale del sistema «sorgente-detettore» (v. testo).

Esistono attualmente due modalità per realizzare la rotazione della sorgente radiogena:

α) contrapposizione del tubo a un *detettore conformato ad arco* (fig. 3, *A*), contenente una serie di rivelatori (circa 500). Per analizzare la totalità della «fetta», tale sistema «sorgente-detettore» è fatto consensualmente ruotare lungo un'orbita circolare generalmente completando l'intero percorso di 360°. A tale tipo di sistema, in assoluto il più diffuso, si fa prevalentemente riferimento nella descrizione che segue;

β) contrapposizione del tubo ad un *detettore conformato a corona circolare* (fig. 3, *B-F*), nella quale è disposta una serie di numerosi rivelatori (circa 1000). In questa realizzazione tecnica, il detettore a corona permane immobile, essendo in movimento rotativo la sola sorgente. A tale proposito, esistono due modalità tecniche: i) rotazione del tubo all'*interno* della corona che resta immobile: i fotoni X emessi dalla sorgente rotante sono raccolti dai detettori coronali che, in ogni successivo movimento di rotazione, vengono a trovarsi in posizione contrapposta alla sorgente (fig. 3, *B*);

ii) rotazione del tubo all'*esterno* della corona che resta immobile (fig. 3, *C-F*); a evitare l'impatto del fascio fotonico con la parte della corona prossima alla sorgente, è necessario che la corona oscilli continuamente sul suo asse trasversale (nutazione), così da lasciar pervenire il fascio fotonico ai detettori contrapposti.

b) La condizione geometrica è rappresentata dal *modellamento del fascio radiante*, ottenuto mediante acconcia collimazione, così da fargli assumere l'aspetto di «ventaglio» appiattito, il cui spessore corrisponde esattamente a quello della «fetta» prescelta (fig. 2).

Digitized by Google

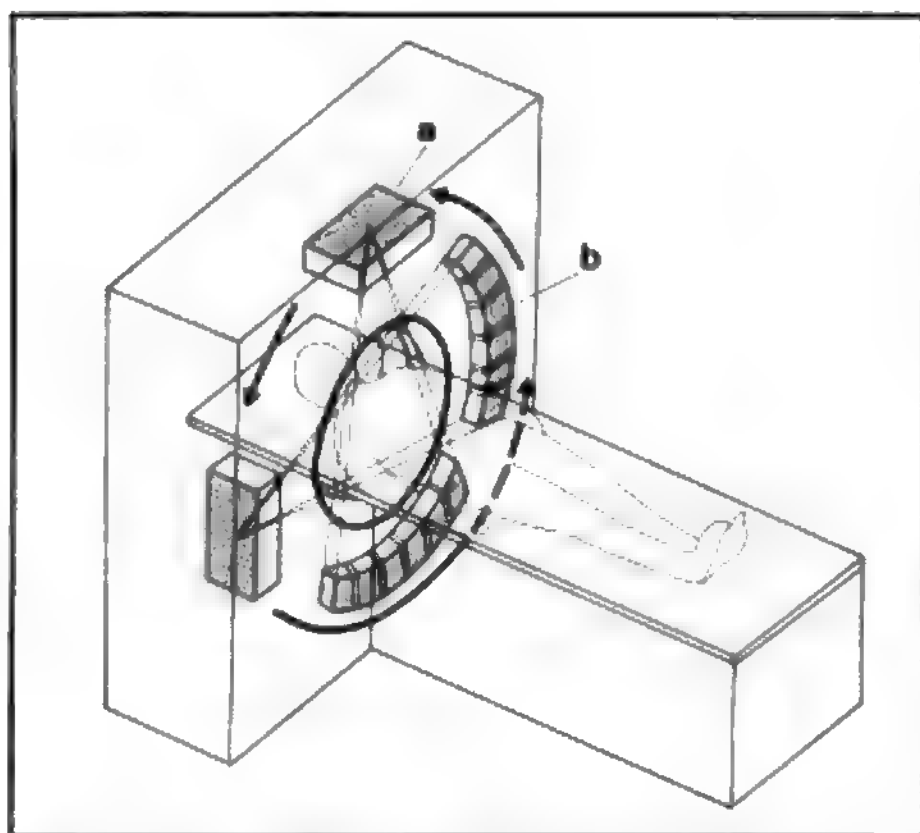



Fig. 2. Schema di funzionamento meccanico di una unità T.A.C. Il tubo radiogeno (a) e l'unità di detezione (b) ruotano consensualmente lungo un'orbita circonferenziale, perpendicolare all'asse cranio-caudale del corpo del paziente. La acconcia collimazione del fascio radiante, conformato a «ventaglio», consente la esclusiva «illuminazione» della «fetta» prescelta.

Fig. 3. Schema dei procedimenti di scansione T.A.C. *A*) Sistema di scansione con detettore conformato ad arco: la scansione viene realizzata facendo ruotare la sorgente (a) e il detettore (b), disposti in posizione contrapposta, lungo l'orbita circolare intorno al corpo (*frecce*). *B*) Sistema di scansione conformato a corona circolare e con sorgente disposta all'interno della corona: la scansione viene realizzata facendo ruotare (*frecce*) la sorgente (a) all'interno del detettore (b) che rimane fisso. *C-F*) Sistema di scansione con detettore conformato a corona circolare e con sorgente disposta all'esterno della corona: la scansione viene realizzata facendo ruotare (*frecce*) la sorgente (a) all'esterno del detettore (b) che rimane fisso. Affinché il fascio fotonico possa raggiungere l'arco di detettori contrapposti alla sorgente è necessario che la corona modifichi continuativamente la sua posizione (*D-F*), mediante un movimento di oscillazione sul suo asse trasversale (nutazione: *frecce*) onde evitare che il fascio radiante impatti su di essa.

Procedimento di detezione

Il *procedimento di detezione* — affidato ai rivelatori situati in posizione contrapposta rispetto al tubo radiogeno (figg. 2 e 3) — ha il compito di raccogliere e valutare quantitativamente i segnali (fotoni X) emergenti dalla «fetta» in esame, lungo i successivi punti della circonferenza, provvedendo altresì alla loro trasformazione in segnali elettrici di intensità proporzionale, dai quali — mediante le complesse modalità più oltre descritte — si viene a formare l'immagine T.A.C.

Formazione dell'immagine T.A.C.

La *formazione dell'immagine T.A.C.* rappresenta in effetti il punto di sofisticazione di questa metodica, essendo necessaria l'elaborazione mediante computer dei segnali raccolti dai rivelatori e sottoposti a preliminare trasformazione analogico-digitale.

Detezione

La *detezione dei fotoni X*, emersi dalla «fetta» corporea, è espletata dai singoli rivelatori, quale che sia la modalità tecnica prescelta. Il segnale raccolto da ciascun rivelatore esprime in maniera fedele l'entità dell'affievolimento del fascio di fotoni X dovuto all'assorbimento globale che si realizza durante il suo percorso nella «fetta».

Assorbimenti zonali

Peraltro, il rivelatore non fornisce alcuna notizia sulle modalità degli *assorbimenti zonali*, avvenuti lungo la traiettoria del fascio radiante. Poiché l'immagine radiologica — R.C. o T.A.C. che sia — dipende esclusivamente dalla obiettivazione degli assorbimenti differenziati che si manifestano nel volume tessutale attraversato dal fascio fotonico, ne consegue che i segnali raccolti dai rivelatori della T.A.C. non sono in alcun modo in grado di fornire una qualsiasi immagine anatomica. Affinché quest'ultima si concretizzi, è indispensabile l'intervento dell'elaboratore di cui qui ci si limita a sintetizzare il ruolo, con la riserva di darne più articolata descrizione nei capitoli successivi.

Computer

Il *computer* provvede ad analizzare matematicamente i «messaggi digitali» pervenutigli in successione cronologica dalla serie di rivelatori disposti sulla circonferenza orbitale della unità di scansione. Con una serie di operazioni — di cui oltre si dice — il computer è in grado di attribuire, a ciascun punto della «fetta» (vera e propria «unità di volume») lo specifico valore di assorbimento che in tale punto si è realmente verificato. Poiché — come più sotto si dice — l'assorbimento differenziato dipende essenzialmente dalla densità delle strutture tes-

Digitized by Google

sutali (g/cm³), ne deriva che l'immagine T.A.C. esprime la misurazione, espletata dal computer, dei valori di densità esistenti in ciascuna «unità di volume»; da ciò la definizione, in lingua francese, di «tomodensitometria» per la metodica T.A.C.

Mappa densitometrica

In pratica, il computer realizza matematicamente una *«mappa densitometrica»*, assegnando un valore numerico a ciascun valore di attenuazione fotonica riscontrato nelle singole «unità di volume». È ovvio che tanto più numerose sono le unità di volume» nell'ambito della «fetta» — ciò che significa riduzione delle loro dimensioni — tanto più accurate sono le informazioni ottenibili dalla immagine T.A.C.

Concretizzazione dell'immagine T.A.C.

Infine, la *concretizzazione dell'immagine T.A.C.* è facilmente realizzabile, assegnando a ciascun valore numerico, identificato nelle singole «unità di volume», una corrispondente tonalità di grigio sul tubo catodico del monitor.

La «mappa densitometrica» approntata dal computer è suscettibile di essere sottoposta a numerosi procedimenti di elaborazione (ad es., ricostruzione elettronica secondo piani ortogonali od obliqui rispetto alla scansione assiale; ricostruzione volumetrica tridimensionale), talché la capacità informativa della primordiale immagine può essere di molto magnificata. Le immagini T.A.C., comunque ottenute, possono essere obiettivate con molteplici procedimenti e consentono di essere archiviate in memoria magnetica.

LE COMPONENTI DELLA MACCHINA T.A.C.- LA UNITÀ DI SCANSIONE

Dopo aver fornito sintetica indicazione della «logica» di una macchina T.A.C. è opportuno analizzare in maggiore dettaglio la operatività delle singole componenti. Per quanto concerne l'unità di scansione, sono da considerare il tubo radiogeno, il fascio radiante e il sistema di detezione.

Tubo radiogeno

Il *tubo radiogeno* differisce da quelli usati in R.C. (v. RADIODIAGNOSTICA) esclusivamente per la maggiore capacità termica richiesta dalla prolungata e cospicua sollecitazione della piastrina anodica. In media, i tempi di scansione sono sensibilmente più prolungati (tempo minimo 1 s; tempi medi 3-7 s; tempo massimo 14 s). Durante la scansione, la erogazione del fascio radiante può avvenire con modalità pulsata o continua. I due differenti tipi di erogazione non condizionano le modalità operazionali utilizzate nel sistema di detezione T.A.C. (v. sotto).

a) Nella *modalità di emissione pulsata*, la durata delle singole esposizioni (mediamente 2 ms) può variare in rapporto inverso all'intensità (mA) del fascio radiante. Questo tipo di emissione viene preferenzialmente utilizzato negli apparecchi con detettore conformato ad arco.

b) Nella *modalità di emissione continua* la esposizione avviene senza interruzione durante tutto il periodo di rotazione della sorgente, con tempi di esposizione da 2 a 8 s; questo tipo di emissione viene utilizzato preferenzialmente negli apparecchi con detettore conformato a corona.

Fascio radiante

Il *fascio radiante* merita maggiore attenzione, poiché la sua conformazione geometrica e la sua composizione qualitativa e quantitativa sono specificatamente approntate per l'indagine T.A.C.

a) La *conformazione a stretto «ventaglio»* è richiesta dalla necessità di far coincidere le dimensioni del fascio sia con lo spessore della «fetta» (fig. 2), sia con la estensione del segmento d'arco dei rivelatori che debbono essere «illuminati» dal «ventaglio» (fig. 4, *A*).

Tale «modellamento» del fascio è ottenuto mediante doppio sistema di collimazione che agisce tanto all'uscita del fascio del tubo radiogeno quanto alla sua emergenza dal volume corporeo.

Lo spessore del «ventaglio» può essere modificato in rapporto alle esigenze dell'immagine T.A.C. (fig. 4, *B*); in effetti, quest'ultima è tanto più definita quanto più sottile è la «fetta», come più oltre si dice. Lo spessore delle «fette» può variare da 1 mm (analisi di strutture anatomiche assai delicate: ad es., orec-

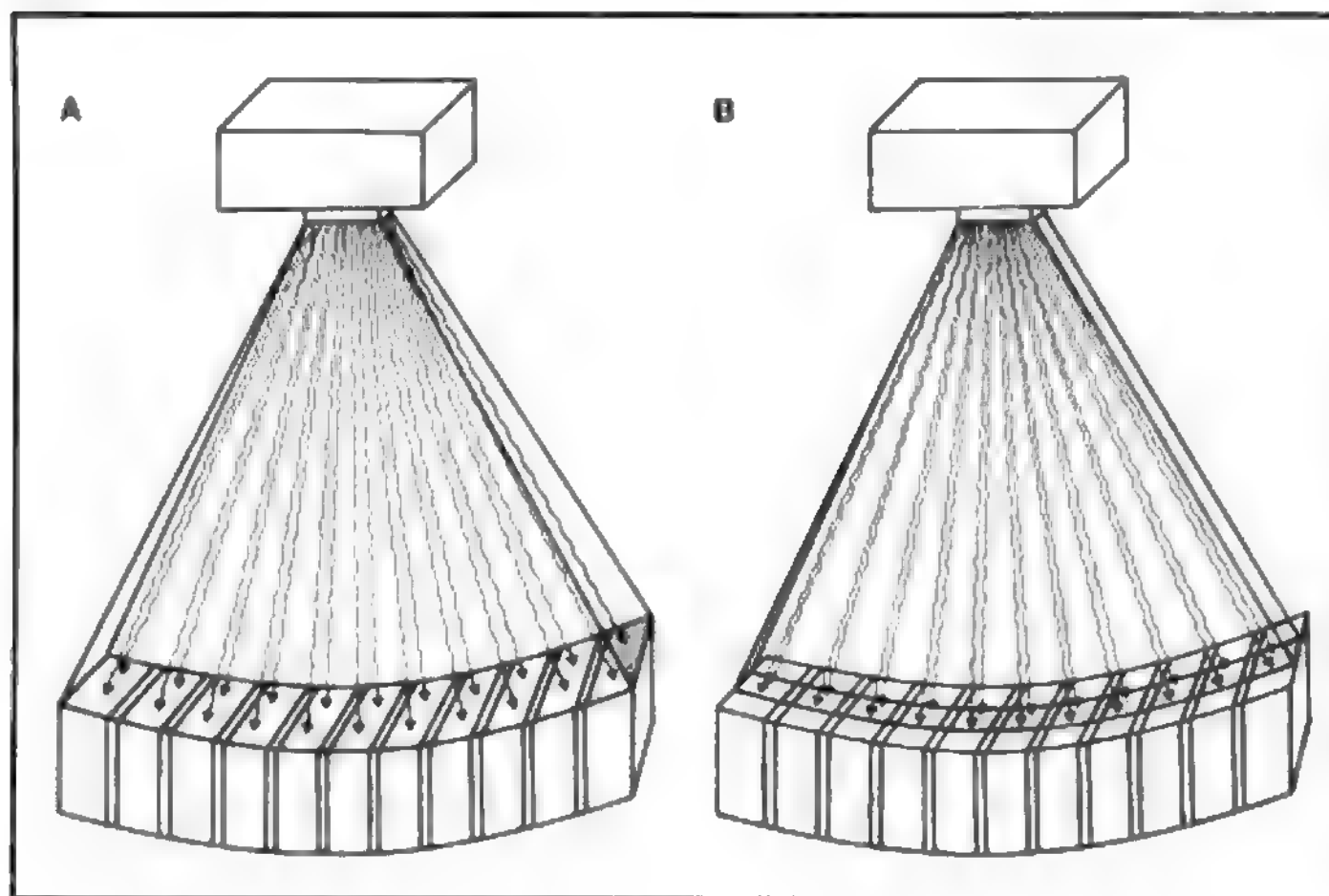
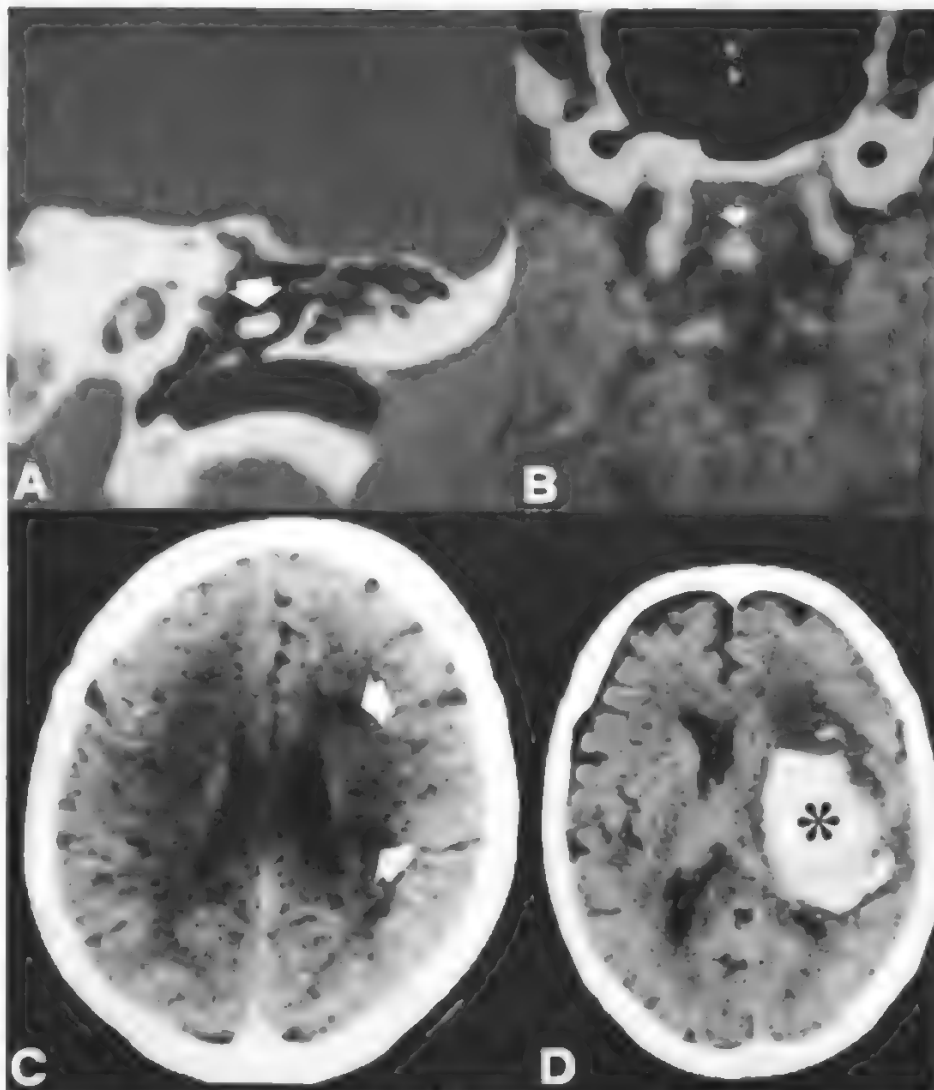



Fig. 4. Schema della conformazione a «ventaglio» del fascio radiante. *A*) I sistemi di collimazione modellano il fascio radiante che emerge dal tubo radiogeno, facendogli assumere aspetto a stretto «ventaglio», perfettamente coincidente con l'arco dei detettori e rispettivamente con lo spessore della «fetta» prescelta. *B*) Ulteriore collimazione del «ventaglio» per «fette» sottili.

Digitized by Google

Fig. 5 Giustificazione anatomo-clinica nella scelta della intensità del fascio radiante. *A*) L'indagine T.A.C. di strutture anatomiche caratterizzate da conformazione macroscopica assai minuta e complessa (sistema ossiculare dell'orecchio medio: *freccia*) richiede l'uso di «unità di volume» (*voxels*: vedasi testo) assai ridotte per garantire la congruità delle misure di densità: è richiesto elevato numero di fotoni X (alta intensità). *B*) L'indagine T.A.C. di strutture anatomiche caratterizzate da cospicue variazioni spaziali di assorbimento differenziale (peduncolo ipofisario [*freccia*] contenuto nell'involucro osseo della sella turcica), richiede analoghe condizioni: *voxels* con dimensioni minimali ed elevata erogazione fotonica. *C*) La indagine T.A.C. di aree corporee con lesioni spazialmente estese, ma a bassa differenza di assorbimento (focolai di demielinizzazione nella sclerosi a placche: *frecce*) richiede elevata intensità fotonica per la sua dimostrazione. *D*) Per contro, nella indagine T.A.C. di aree corporee con lesioni spazialmente estese e con alte differenze di assorbimento (focolaio emorragico cerebrale recente: asterisco) è bastevole bassa intensità del fascio fotonico.

chio medio ed interno) fino a 10 mm (analisi di strutture più grossolane e soprattutto soggette all'effetto del disturbo cinetico cardiovascolare, laddove l'aumento dello spessore della «fetta» può consentire il raccorciamento del tempo di scansione, per i motivi che più oltre vengono illustrati).

b) Le *caratteristiche quali-quantitative* del fascio radiante sono stabilite da precise necessità tecniche e cliniche.

α) Dal punto di vista dell'*energia fotonica*, è indispensabile che questa sia di regola bastevolmente elevata (90-140 kVp).

Ciò consente che una sufficiente quota di fotoni X superi la «fetta» così che il «ventaglio», radiante, pur pervenendo attenuato al rivelatore, non sia eccessivamente impoverito da troppo cospicuo assorbimento tessutale. Oltre a ciò, è opportuno che il fascio sia quanto più possibile prossimo alla monocromaticità, onde garantire l'omogeneità delle caratteristiche di assorbimento durante il percorso nella «fetta»: a ciò si provvede anche mediante l'ausilio di filtri in grado di assorbire i fotoni X a più bassa energia;

β) La esattezza delle misure di attenuazione del «ventaglio» fotonico, durante l'attraversamento della «fetta», è condizionata dalla *intensità* del fascio radiante.

Va premesso che esiste una quota di errore non correggibile («rumore quantico») espresso dalle variazioni istantanee del numero di fotoni X emessi dalla piastrina anodica. Tale «errore quantico» è tanto meno influente quanto maggiore è l'intensità del fascio radiante, ma ragioni radioprotezionistiche si oppongono evidentemente ad eccessivi aumenti di esposizione.

La scelta della intensità è influenzata dalla situazione anatomica che supporta il quesito clinico rivolto alla T.A.C. Quanto più complessa e delicata è la struttura corporea in esame (ad es. orecchio medio od ipofisi), tanto maggiore deve essere il numero di fotoni X che pervengono al sistema di detezione, in modo da garantire la accurata misura dei valori di attenuazione subiti dal «ventaglio» fotonico nell'attraversamento della «fetta».

Poiché, in queste evenienze, è altresì richiesto elevato potere di risoluzione (v. sotto), ne consegue la necessità di utilizzare «fette» di spessore assai esiguo: anche quest'ultima condizione si accompagna alla domanda di un maggior numero di fotoni X e quindi di maggiore intensità del fascio radiante emergente dal tubo radiogeno (fig. 5, *A-B*). Analogamente, laddove esistono aree tessutali anche estese, ma caratterizzate da modeste differenze di densità (e quindi modesto assorbimento differenziato nei

Digitized by Google

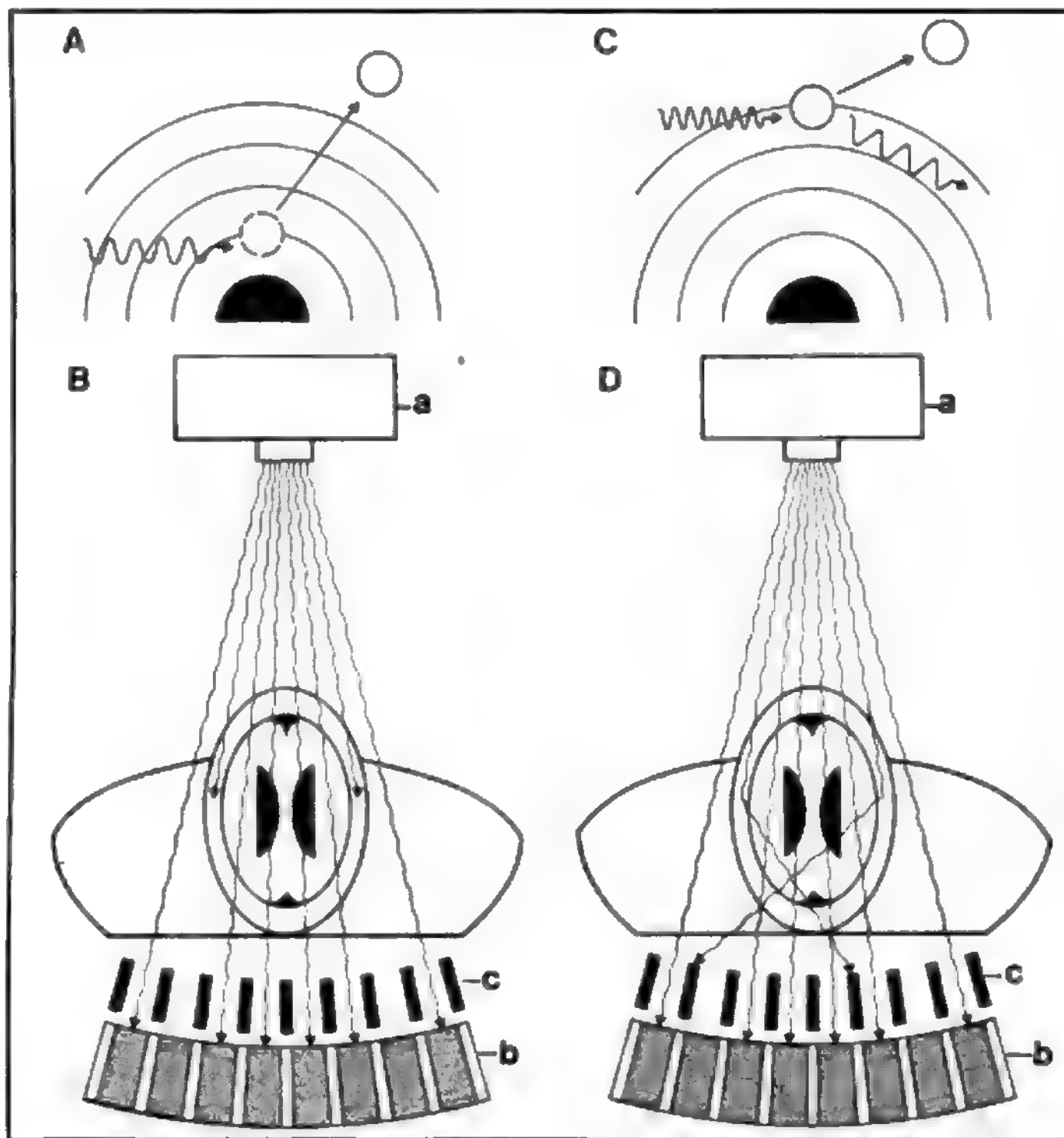



Fig. 6. Schema delle modalità di interazione radiobiologica. *A*) Bassa energia fotonica: assorbimento mediante effetto fotoelettrico. L'impatto del fotone X sull'elettrone di un orbitale interno ne determina l'espulsione, con trasferimento completo dell'energia e conseguente arresto del fotone X. *B*) Situazione ipotetica: immagine T.A.C. ottenuta con esclusiva interazione mediante effetto fotoelettrico: non formandosi radiazioni diffuse, non vi sarebbe necessità di griglia antidiffondente. a) Tubo radiogeno; b) detettori; c) griglia antidiffondente disposta innanzi ai detettori. *C*) Alta energia fotonica: assorbimento mediante effetto Compton. L'impatto del fotone X sull'elettrone di un orbitale esterno determina deviazione del fotone X incidente (fotone X «diffuso», con energia ridotta). *D*) Situazione reale: immagine T.A.C. ottenuta con prevalente interazione mediante effetto Compton: le radiazioni diffuse necessitano di essere arrestate dalle lamelle della griglia antidiffondente.

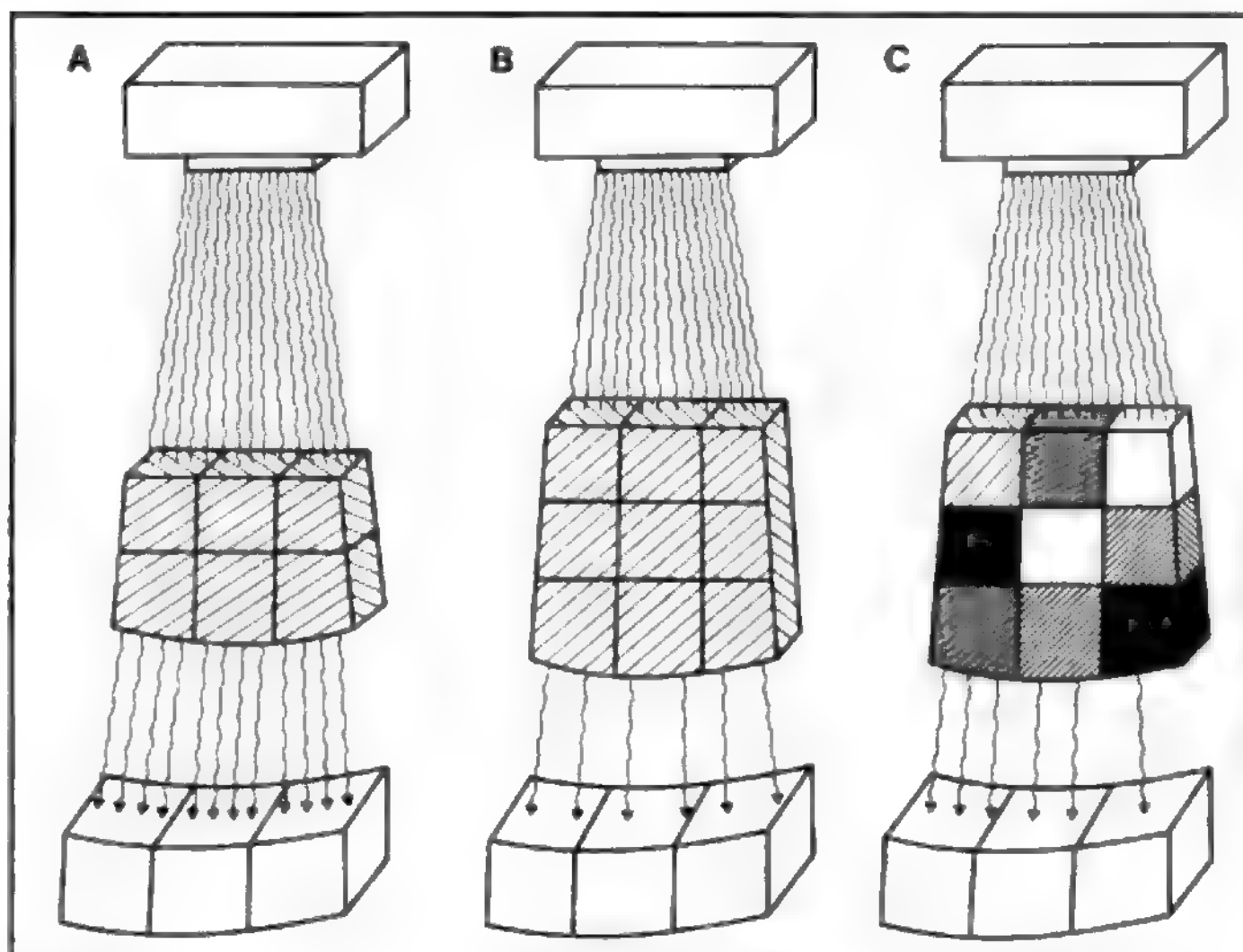



Fig. 7. Schema delle modalità di attenuazione del «ventaglio» radiante nell'attraversamento della «fetta» corporea. *A-B*) Ipotizzando una «fetta» corporea di densità uniforme, l'attenuazione ha carattere esponenziale, aumentando quindi con il numero di «unità di volume» attraversate dal fascio radiante. *C*) Nelle condizioni reali, l'attenuazione è influenzata dai coefficienti di attenuazione μ, specifici delle diverse «unità di volume», per cui il numero di fotoni X emergenti (a parità di percorso nella «fetta») dipende dalla somma dei coefficienti di attenuazione μ delle «unità di volume» attraversate.

Digitized by Google

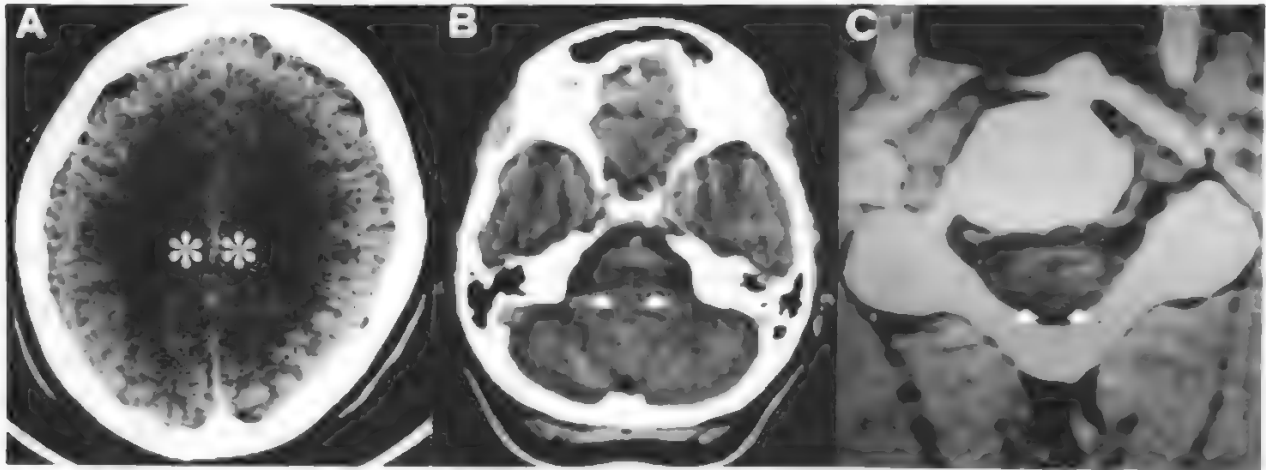



Fig. 8. Influenza dell'«indurimento» del «ventaglio» radiante sulla immagine T.A.C. *A*) Scansione condotta all'altezza dei centri semiovali dell'encefalo: accentuazione della differenza di attenuazione (*asterischi*) esistente di norma fra sostanza grigia (periferica) e sostanza bianca (centrale), a causa dell'«indurimento» del «ventaglio» radiante nell'attraversamento della teca cranica. *B*) Scansione condotta all'altezza della fossa cranica posteriore: «uniformizzazione» dei valori di densità in corrispondenza del tronco cerebrale, a causa dell'«indurimento» del «ventaglio» radiante durante l'attraversamento delle rocche petrose (cospicuo artefatto «a sbarra»: *frecce*). *C*) Scansione condotta all'altezza del rachide cervicale: il tratto cervicale del midollo (*frecce*) è mal riconoscibile in seguito all'«uniformizzazione» dei valori di densità all'interno dello speco vertebrale, dopo l'attraversamento dell'astuccio osseo da parte del «ventaglio» radiante.

confronti dei fotoni X) è opportuno disporre di elevata intensità fotonica (ad es., identificazione dei focolai di demielinizzazione nella sclerosi a placche: fig. 5, *C*). Non vi è, per contro, necessità di elevata erogazione fotonica qualora l'assorbimento differenziato nei tessuti attraversati dal «ventaglio» radiante sia cospicuo, in rapporto alle elevate variazioni di densità nelle strutture in esame (ad es., focolaio emorragico recente nel parenchima cerebrale: fig. 5, *D*).

c) Le modalità della *interazione radiobiologica* debbono essere tenute presenti, poiché nell'ambito energetico utilizzato per la realizzazione dell'immagine T.A.C. si vengono a creare condizioni in grado di ostacolare o falsare il procedimento di misurazione a livello dei detettori, le quali richiedono pertanto di essere eliminate.

α) Come è noto, il tipo di attenuazione ottimale per ottenere la migliore immagine R.C. è rappresentato dall'*effetto fotoelettrico* (fig. 6, *A-B*), nel quale non è prevista la formazione di radiazioni elettromagnetiche diffuse. I fotoni X emergenti dal «bersaglio biologico» sono esclusivamente di tipo primario, quindi in grado di realizzare sulla pellicola radiografica una immagine dotata della più elevata definizione consentita dal sistema.

β) Purtroppo, l'effetto fotoelettrico è limitato alla interazione dei fotoni X di bassa energia; nell'ambito delle elevate energie fotoniche — quali quelle in giuoco nell'indagine T.A.C. — almeno l'85% delle attenuazioni fotoniche nel tessuto avviene mediante *effetto Compton* (fig. 6, *C-D*) (v. anche: RADIODIAGNOSTICA [XII, 2334]).

È noto che quest'ultimo ha duplice effetto negativo sull'immagine R.C. Il primo è collegato al sensibile appiattimento dell'assorbimento differenziato, talché le strutture dotate di densità molto prossime fra loro non sono messe in evidenza sul detettore radiografico, stante che le modestissime variazioni quantitative dei fotoni X emergenti non sono bastevoli a realizzare il necessario annerimento differenziato sulla pellicola. Il secondo effetto negativo è collegato alla produzione di radiazioni X diffuse, che vengono a «inquinare» le immagini realizzate sulla pellicola radiografica, rendendo incerto il riconoscimento dei più fini dettagli.

La elevata sensibilità dei rivelatori del sistema di detezione T.A.C. è in grado di ridurre il primo dei due effetti negativi; in altre parole, il modesto assorbimento differenziato esistente nella attenuazione Compton è bastevole ad essere rilevato dai detettori della T.A.C. Per contro, le radiazioni diffuse sono altrettanto disturbanti nella T.A.C. quanto lo sono nella R.C., per cui è indispensabile provvedere alla loro eliminazione mediante griglia antidiffondente, conformata in maniera da essere adattata alla disposizione, circonferenziale o ad arco, dei detettori.

Il sistema delle lamelle antidiffondenti assorbe tuttavia anche una certa quota di fotoni X primari, validi per la misurazione: ciò implica la riduzione dell'efficienza di detezione del rivelatore e per conseguenza richiede l'aumento della erogazione radiante, come viene detto sotto.

d) Rammentate sommariamente le caratteristiche dell'interazione fra i fotoni X incidenti e il «bersaglio biologico» sono ora da stabilire le *modalità della attenuazione del «ventaglio» radiante* durante l'attraversamento della «fetta» corporea analizzata dalla T.A.C. Intervengono qui tre parametri.

α) Il primo parametro di attenuazione è espresso dal *diametro trasversale* della «fetta», essendo l'assorbimento direttamente proporzionale al percorso intratessutale espletato dal fascio radiante (fig. 7, *A-B*).

β) Il secondo parametro di attenuazione — essenziale per la formazione dell'immagine T.A.C. — è rappresentato dai *coefficienti di attenuazione* μ esistenti nelle singole «unità di volume», in rapporto alle caratteristiche strutturali dei tessuti quivi contenuti (fig. 7, *C*), in primo luogo la loro densità (g/cm^3).

Per questo motivo, per inciso, si prevede, anche nell'indagine T.A.C., il ricorso all'artificiale variazione della densità delle strutture mediante somministrazione di m.d.c. (v. sotto), inteso il più delle volte ad aumentare, ma talora anche a diminuire l'intrinseco coefficiente di attenuazione delle strutture.

γ) Il terzo parametro da considerare, nel globale assorbimento del «ventaglio» radiante, è rappresentato dal-

Digitized by Google

l'«indurimento» del fascio radiante (*beam hardening*), la cui ineliminabile presenza è causa di una certa quota di errore nei procedimenti di misurazione densitometrica nell'ambito delle «unità di volume» della «fetta». L'effetto di «indurimento» è essenzialmente collegato alla configurazione non monocromatica dello spettro di radiazioni X che incidono sulla «fetta» corporea. In tali condizioni, i fotoni X meno energetici sono rimossi precocemente dal fascio radiante durante l'attraversamento della «fetta», talché la composizione qualitativa del fascio va progressivamente deviando verso le lunghezze d'onda più brevi.

A tale proposito, sono da considerare due fattori:

i) il *diametro della «fetta»*: in una struttura di densità omogenea, l'attenuazione del «ventaglio» è maggiore all'inizio del percorso, cosicché alla fine del percorso il «ventaglio» viene a essere costituito solo dai fotoni X più energetici che, in rapporto alla loro minore lunghezza d'onda, subiscono attenuazione relativamente minore. Ne consegue che la immagine T.A.C. di una struttura perfettamente omogenea può presentare comportamento densitometrico non uniforme. Nel cranio, ad es., le aree centrali presentano densità inferiore rispetto a quelle più periferiche (fig. 8, *A*). In effetti, mentre in queste ultime, la rotazione della sorgente viene a compensare l'effetto di «indurimento» del fascio, nella parte centrale vi è costantemente la minore attenuazione legata alle modificazioni qualitative del «ventaglio»;

ii) le *caratteristiche delle strutture attraversate*: l'«indurimento» del fascio radiante è maggiore nelle strutture ad alto coefficiente di attenuazione, minore in quelle a basso coefficiente di attenuazione. Ne deriva che il ventaglio, «indurito» in seguito all'attraversamento delle strutture a maggiore coefficiente di attenuazione (ad es., osso), giunge su quelle dotate di minore coefficiente di attenuazione (ad es. parenchima cerebrale) con capacità di penetrazione più elevata, facendo rilevare quindi una attenuazione inferiore rispetto a quella che si rileverebbe se il fascio non fosse stato «indurito». Ciò si verifica, ad es., nella fossa cranica posteriore, laddove la composizione strutturale del parenchima encefalico localizzato fra le due rocche petrose viene «uniformizzata» a causa dell'«indurimento» che il ventaglio subisce nell'attraversamento del cospicuo spessore osseo delle rocche (fig. 8, *B*). Analogo è il comportamento del midollo (fig. 8, *C*).

In entrambe le esemplificazioni l'indagine T.A.C. non è in grado di fornire informazioni concernenti la composizione strutturale delle componenti a più basso coefficiente di attenuazione (encefalo; midollo; involucro meningeo-liquorale).

Sistema di detezione

La raccolta dei fotoni X emergenti dalla «fetta» corporea richiede un *sistema di detezione* in grado di trasformare istantaneamente la valutazione quantitativa della energia radiante quivi pervenuta in un proporzionale segnale elettrico da avviare al computer dopo la sua preliminare trasformazione analogico-digitale. Ciò esclude, in partenza, la possibilità di utilizzazione del più comune detettore dei fotoni X, vale a dire la pellicola radiografica: descriveremo quindi i procedimenti a tale scopo utilizzati.

Fascio fotonico emergente

È opportuno rammentare che le caratteristiche quantitative del *fascio fotonico emergente* dai singoli punti della circonferenza della «fetta» corporea esprimono esclusivamente la entità globale della attenuazione lineare subita dal «ventaglio» radiante durante l'attraversamento della «fetta». Dalle misurazioni di tali valori — effettuata dai rivelatori — si deve risalire al valore della attenuazione che avviene in ciascuna «unità di volume», poiché solo in tale maniera è possibile «costruire» la immagine T.A.C. Questo compito è affidato al computer, di cui diremo dopo aver analizzato il ruolo operativo del sistema di detezione.

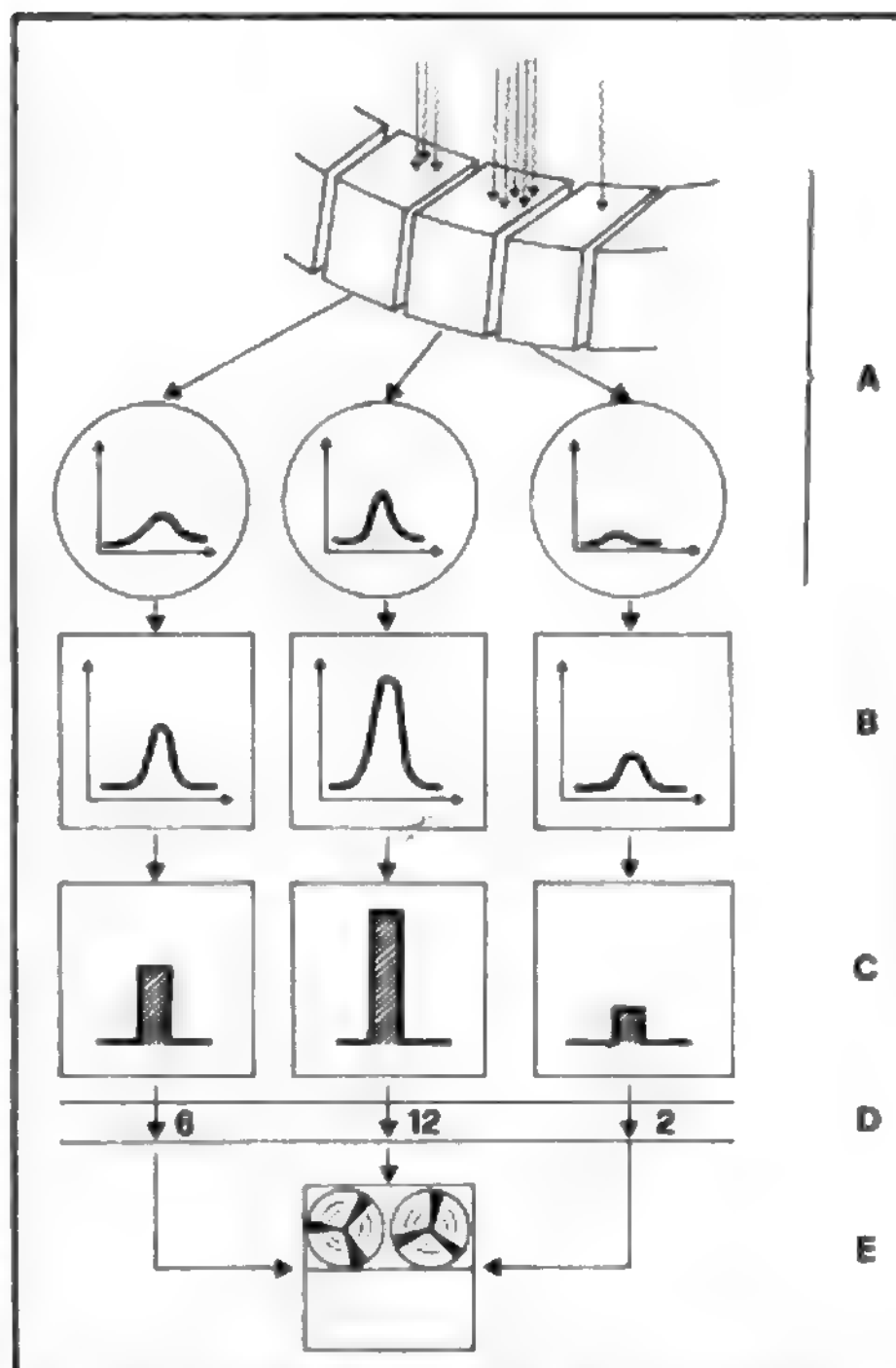



Fig. 9. Schema di funzionamento del sistema di detezione dei fotoni emergenti dalla «fetta» corporea. *A*) I rivelatori — raggiunti dai fotoni emergenti dalla «fetta» corporea in quantità inversamente proporzionale alla attenuazione quivi avvenuta — ne quantizzano l'entità e provvedono a produrre un segnale elettrico di intensità proporzionale. *B-D*) Nell'unità di acquisizione avvengono le seguenti operazioni: amplificazione dei segnali elettrici provenienti dai singoli rivelatori (*B*); integrazione dello spettro dei valori elettrici di ciascun rivelatore in un unico segnale con valore medio (*C*); trasformazione analogico-digitale del segnale elettrico amplificato e integrato, con espressione di un corrispondente valore numerico (*D*). *E*) Tale valore numerico è successivamente inviato all'elaboratore.

Composizione del sistema di detezione

Nella *composizione del sistema di detezione* si distinguono due unità disposte in serie: i veri e propri rivelatori e la unità di acquisizione (fig. 9).

a) Il ruolo del *rivelatore* è, come si è detto, quello di raccogliere i fotoni X emergenti dalla circonferenza della «fetta» corporea, di valutarne la quantità ed infine di trasformare quest'ultima in segnale elettrico di intensità proporzionale. Le soluzioni tecniche sono riconducibili a due scelte, le quali dipendono dalla «filosofia» perseguita dall'industria costruttrice.

α) I *rivelatori allo stato solido* contengono cristalli in grado di trasformare i fotoni X in fotoni luminosi (effetto di scintillazione o luminescenza); attualmente i rilevatori più utilizzati sono quelli che impiegano lo ioduro di sodio o lo ioduro di cesio (attivati con il tallio) od il germanato di bismuto. In questo tipo di rivelatori, i fotoni X emergenti dalla «fetta» vengono trasformati in

Digitized by Google

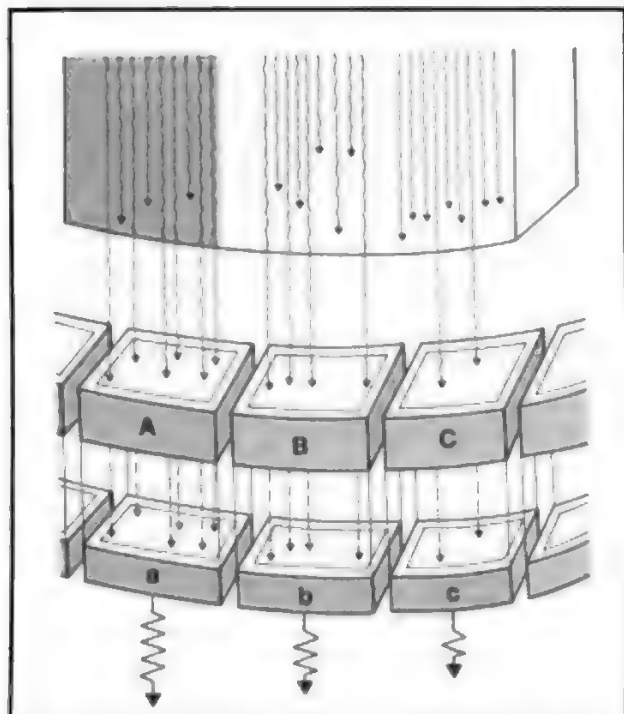



Fig. 10. Schema del funzionamento dei rivelatori allo stato solido. Ciascun rivelatore (A,B,C) dispone di un cristallo (ioduro di sodio attivato al tallio), su cui incidono i fotoni X emergenti dalla «fetta» del volume corporeo, dopo l'assorbimento differenziato subito dal «ventaglio» radiante. Il riassetto architetturale del cristallo, che fa seguito alla momentanea sollecitazione impressagli dall'impatto fotonico X, si esprime con l'emissione di fotoni luminosi (*effetto di luminescenza*), la cui intensità è proporzionale a quella dei fotoni X incidenti sul cristallo. Il fotodiodo (a,b,c) di ciascun rivelatore trasforma infine i fotoni luminosi in segnali elettrici che sono pertanto direttamente proporzionali all'intensità dei fotoni X.

fotoni luminosi; questi ultimi sono a loro volta trasformati, per mezzo di un fotodiodo, in segnale elettrico la cui intensità è proporzionale a quella dei fotoni X incidenti su ciascun rivelatore (fig. 10).

β) I *rivelatori allo stato gassoso* contengono gas inerte (xenon) ad alta pressione (8-10 atm) in grado di ionizzarsi quando interagisce con fotoni X (effetto di ionizzazione). In questo tipo di rivelatori, i fotoni X emergenti dalla «fetta» determinano ionizzazione delle molecole di xenon contenute nella cavità del rivelatore, le cui pareti laterali (elettrodi) sono caricate elettricamente con segno opposto. La ionizzazione parziale del gas consente la istituzione di flusso di corrente elettrica (spostamento delle cariche positive e negative verso gli elettrodi di segno opposto), con formazione di un segnale elettrico nel circuito collegato con il rivelatore, la cui intensità è proporzionale a quella dei fotoni X (fig. 11).

b) Quale che sia la soluzione tecnica utilizzata per la trasformazione dei fotoni X emergenti in segnali elettrici, questi ultimi vengono avviati alla *unità di acquisizione* (*Data Acquisition System*: D.A.S.), il cui compito è triplice (fig. 9).

α) In primo luogo, la unità di acquisizione garantisce la *amplificazione* del segnale elettrico fornitole dal rivelatore (fig. 9, *B*), così da rendere più agevole le successive operazioni sul segnale.

β) In secondo luogo l'unità di acquisizione provvede alla *integrazione* del segnale elettrico prodotto dal rivelatore.

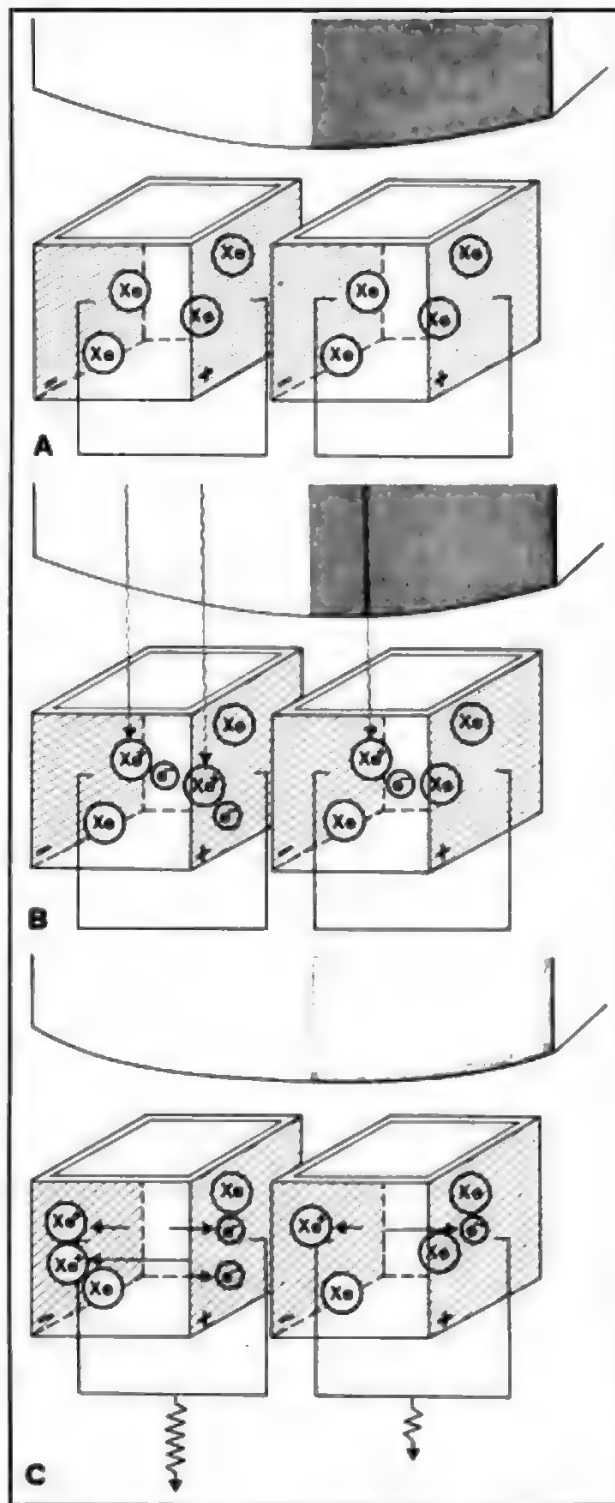



Fig. 11. Schema di funzionamento dei rivelatori allo stato gassoso. *A*) In condizioni di inattività, le pareti dei rivelatori sono caricate con segno opposto (positivo e negativo); la presenza del gas inerte (xenon) nella cavità del rivelatore impedisce che vi sia flusso di energia elettrica. *B*) I fotoni X, emergenti dalla «fetta» corporea, provocano processi di ionizzazione degli atomi di xenon, in numero proporzionale alla intensità fotonica. *C*) L'attrazione degli ioni di Xe^+ ed e^- sulle pareti del rivelatore consente flusso di energia elettrica, la cui intensità è direttamente proporzionale a quella dei fotoni X pervenuti al rivelatore.

Digitized by Google

A

B

C

D

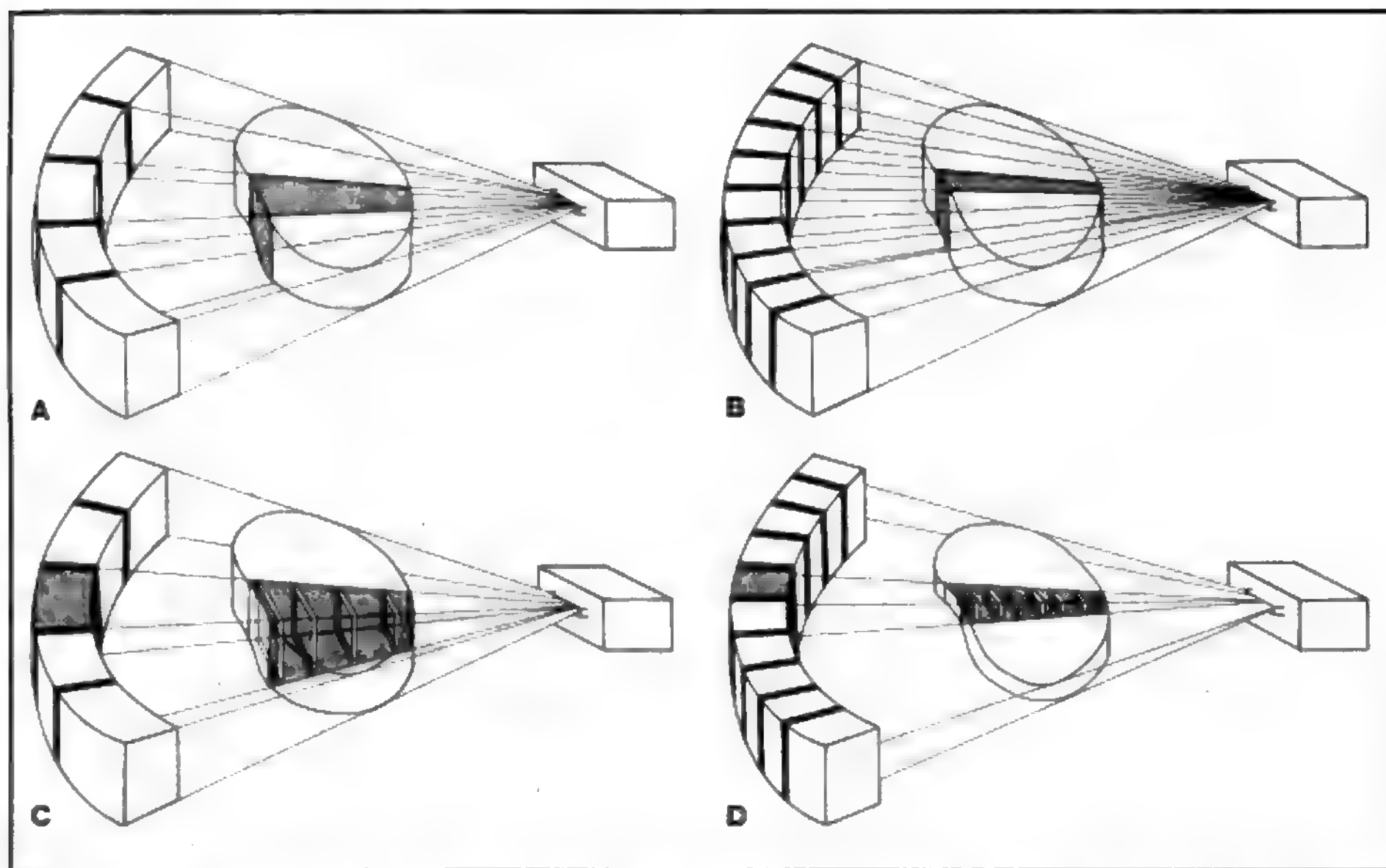



Fig. 12. Schema dell'influenza della «ampiezza attiva» del rivelatore sulle dimensioni delle «unità di volume» della «fetta» corporea. *A-B*) La larghezza del rivelatore influenza le dimensioni dello «spicchio» del «ventaglio» radiante: con rivelatore largo, lo «spicchio» è grosso (*A*); con rivelatore stretto, lo «spicchio» è sottile (*B*). *C-D*) Le dimensioni delle «unità di volume», cui si riferisce il computer per l'attribuzione matematica del valore di attenuazione ai corrispondenti *voxels* della «matrice», sono regolate dallo spessore della «fetta» corporea e dalla larghezza dello «spicchio». Con «fetta» e «spicchio» grossi (*C*), le «unità di volume» sono di notevoli dimensioni (informazione T.A.C. scarsamente selettiva); con «fetta» e «spicchio» sottili (*D*), le «unità di volume» sono di dimensioni contenute (informazione T.A.C. maggiormente selettiva).

Al riguardo, si deve rammentare che, indipendentemente dal tipo di erogazione radiante utilizzata — pulsata o continua — la stimolazione dei rivelatori avviene per un determinato tempuscolo (frazione di secondo) durante il quale la sorgente radiante è in movimento. Ciò comporta una pur minima variazione spaziale dei singoli «pennelli» radianti che compongono il «ventaglio». Pertanto le modalità di attenuazione durante il percorso nella «fetta» si modificano in rapporto alle diverse strutture che i singoli «pennelli» incontrano durante la loro rotazione. Ne consegue che la valutazione del rivelatore (fig. 9, *A*) rappresenta la somma degli assorbimenti globali intervenuti nella singola frazione di secondo durante lo spostamento del «ventaglio», non riferendosi mai pertanto a una valutazione densitometrica statica. La unità di acquisizione provvede a integrare tali valori elettrici, così da ottenere per ciascun rivelatore un unico segnale «compattato» (fig. 9, *C*).

γ) In terzo luogo, infine, la unità di acquisizione provvede, mediante il convertitore analogico-digitale, alla *conversione* in valore numerico del valore elettrico integrato (fig. 9, *D*).

c) In sintesi, il sistema di detezione — considerato nelle sue quattro fasi successive: rivelazione, amplificazione, integrazione, conversione analogico-digitale — richiede un *tempo medio* di circa 10 ms dei quali, come si è detto 2 ms sono in media occupati dalla «illuminazione» del rivelatore; durante i restanti 8 ms, necessari per l'operatività dell'unità di acquisizione, il sistema di detezione resta «cieco», non essendo quindi in grado di recepire successivi stimoli fotonici.

Efficienza di un sistema di detezione T.A.C.

Il giudizio sulla *efficienza di un sistema di detezione T.A.C.* si basa su parametri geometrici e rispettivamente fisici.

a) I *parametri geometrici* sono essenziali per la qualità dell'immagine T.A.C., poiché da questi dipendono le caratteristiche tridimensionali delle «unità di volume». In effetti — come più oltre si dice — le informazioni elaborate matematicamente dal computer sono tanto più articolate e dettagliate quanto più elevata sia la loro «densità» spaziale, cioè tanto più piccole — e quindi numerose — siano le «unità di volume».

I parametri geometrici sono esclusivamente collegati alle caratteristiche del «ventaglio» radiante e soprattutto a quelle dei rivelatori, dove si considerano due fattori:

α) il primo è determinato dallo *spessore della «fetta»*, quest'ultimo regolato dalla collimazione del «ventaglio» radiante (fig. 4);

β) il secondo, essenziale, è determinato dalla *larghezza del rivelatore* (fig. 12) e, più precisamente, dalla sua «ampiezza attiva», la quale indica l'area sensibile del detettore, delimitata dalle lamelle della griglia antidiffondente. Quanto più sottile è l'«ampiezza attiva» del rivelatore, tanto più ristretto è lo «spicchio» di «ventaglio» che viene analizzato. In altre parole, le dimensioni della «unità di volume» non sono fissate dal computer, ma al contrario sono prestabilite dai fattori ora descritti, dei quali, sotto il profilo tecnico costruttivo, quello concer-

Digitized by Google

nente la larghezza del rivelatore (valore minimo ottenibile: 0,6 mm) è certamente il più critico (fig. 12, *C-D*).

b) I *parametri fisici* garantiscono della efficacia del procedimento di trasformazione dei fotoni X in segnali elettrici. In effetti, si richiede che il sistema di detezione risponda a molteplici requisiti.

α) *Massima sensibilità* nel segnalare l'entità globale dei fotoni X incidenti su ciascun rivelatore.

Ciò è garantito dal grado di «efficienza di conversione» che, nei rivelatori attuali è compresa tra il 60% (rivelatori allo stato gassoso) e il 100% circa (rivelatori allo stato solido). Il significato di tale livello di sensibilità risulta apprezzabile appieno quando si consideri che l'efficacia di conversione del sistema «schermo di rinforzo-pellicola radiografica» raggiunge a mala pena il valore del 20% (schermi alle terre rare); ciò giustifica, in pratica, il sensibile abbassamento della «soglia di differenziazione strutturale» che la T.A.C. garantisce rispetto alla R.C., consentendo di evidenziare quelle modeste differenze di assorbimento tessutale che sfuggono invece all'immagine R.C.

β) *Massima precisione* nell'obiettivare i rilevamenti effettuati, quale che sia il sistema a tale scopo utilizzato (effetto di luminescenza o di ionizzazione).

Anche a questo proposito è opportuno rammentare che la obiettivazione R.C. ottenuta con il sistema tradizionale (pellicola radiografica), è assai meno accurata di quella T.A.C., a causa della grossolanità del sistema utilizzato (cristalli di sale d'argento con distribuzione spazialmente casuale nella emulsione di gelatina). Al contrario, nella T.A.C. la complessa trasformazione del «messaggio» fotonico (amplificazione, integrazione, trasformazione analogico-digitale) garantisce che il valore quantitativo obiettivato dal rivelatore sia fedelmente riportato nel segnale numerico. Le possibilità di errore del sistema di detezione, peraltro limitate, sono legate sia alla eventuale compromissione delle caratteristiche del rivelatore (costanza nel tempo della risposta agli stimoli fotonici; uniformità di risposta di tutti i rivelatori; refrattarietà alla influenza reciproca dei rivelatori adiacenti) sia a quelle del sistema di acquisizione («rumore» elettronico legato alla interferenza di correnti elettriche). L'entità dell'errore del sistema di detezione influenza la risoluzione densitometrica (v. sotto).

γ) *Minima «inerzia»* del rivelatore fra una stimolazione e la successiva. In pratica, l'intervallo compreso fra due successive stimolazioni non è sostenuto dal periodo di inerzia — che nei rivelatori più recenti è di soli 2 ms — ma invece dal restante tempo (circa 8 ms) richiesto, come si è detto, dalla unità di acquisizione per completare le operazioni che dalla rivelazione conducono all'emissione del segnale numerico. Pertanto, si richiede che l'inerzia del rivelatore, dopo la sua stimolazione, non sia superiore a 8 ms. In quest'ultima eventualità, il ritmo delle rivelazioni si abbasserebbe eccessivamente e l'immagine T.A.C. sarebbe proporzionalmente più grossolana.

Modalità operazionali

Analizzate le caratteristiche geometriche e fisiche del sistema di detezione, è opportuno procedere a considerare le *modalità operazionali*.

a) La realizzazione dell'immagine T.A.C. richiede, come si è detto, che il *sistema meccanico di rotazione* consenta al fascio radiante di percorrere la totalità della circonferenza (360°) della «fetta» corporea in esame, cosicché ciascuna «unità di volume» di quest'ultima sia vista sotto tutte le successive incidenze angolari.

A questo proposito, fatta eccezione per il diverso tipo di movimento meccanico, non vi sono differenze sostanziali tra i sistemi con detettore conformato a corona fissa (fig. 13, *A*) e quelli con detettore conformato ad arco (fig. 13, *B*): in entrambi, infatti, il «ventaglio» radiante durante la rotazione viene ad incidere sui rivelatori in posizione contrapposta.

b) Per quanto concerne la *detezione* si è detto che ciascun rivelatore valuta la quantità di fotoni compresi nello «spicchio» del «ventaglio» che a tale rivelatore perviene (fig. 12, *A-B*). Poiché il sistema è in movimento rotazionale, è indispensabile evitare che la misurazione relativa a uno «spicchio» si assommi a quella dello «spicchio» che perviene successivamente sullo stesso rivelatore. In altri termini, è necessario conseguire il «frazionamento» della rivelazione dei fotoni X emergenti dalla «fetta» corporea.

Il «frazionamento» viene realizzato con due diverse modalità, che dipendono dal tipo del sistema meccanico di rotazione.

α) Nella rotazione con *corona fissa di detettori* (emissione radiante continua) il «frazionamento» è ottenuto utilizzando il periodo «cieco» del sistema di detezione, di cui prima si è detto.

β) Nella rotazione con *arco mobile di detettori* (emissione radiante pulsata), il «frazionamento» è per l'appunto garantito dalla ritmica interruzione dell'erogazione radiante.

c) La misurazione dell'apporto fotonico relativo alle diverse posizioni assunte da ciascuno «spicchio» durante la rotazione, consente di ottenere una serie di *proiezioni* (o «viste fotoniche») della «fetta» corporea.

In accordo al teorema di Radon, è noto che la rappresentazione geometrica di un qualsiasi oggetto è tanto più fedele quanto più numerose sono le proiezioni secondo le quali viene esaminato. In effetti, in rapporto alla rotazione della sorgente lungo i 360° della circonferenza della «fetta» corporea, ciascun rivelatore riceve una serie di «viste fotoniche» proiettivamente diffe-

Fig. 13. Schema del sistema meccanico di rotazione. Durante la rotazione del tubo radiogeno, il «ventaglio» radiante viene ad incidere sui rivelatori (in tratteggio), situati in posizione contrapposta alla sorgente, sia nel sistema con detettore mobile conformato ad arco (*A*) che nel sistema con detettore statico conformato a corona circolare (*B*); nella esemplificazione, il tubo radiogeno ruota all'esterno della corona, che deve pertanto «basculare» sull'asse trasversale per consentire il passaggio del fascio radiante (*sistema di nutazione*).

Digitized by Google

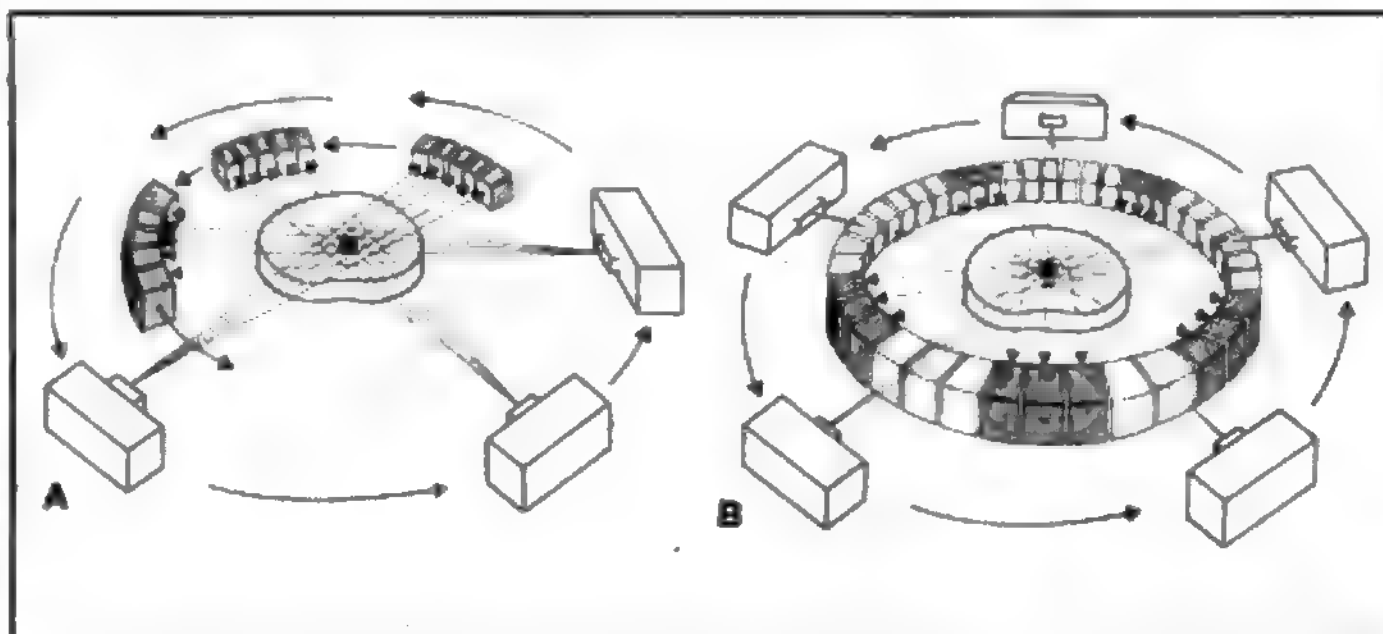
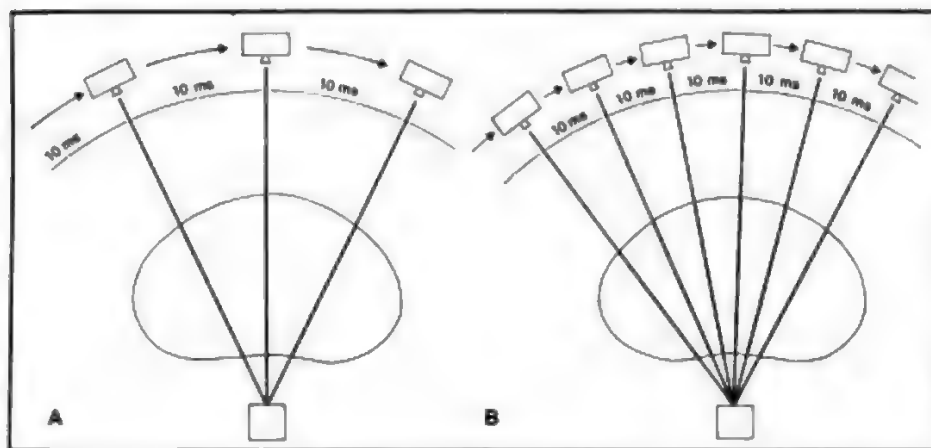



Fig. 14. Schema della influenza della velocità di rotazione della sorgente radiogena sul numero delle «viste fotoniche». *A*) Con elevata velocità di rotazione, il numero delle «viste fotoniche» è ridotto, poiché all'intervallo temporale (10 ms) richiesto dal periodo «cieco» del sistema di detezione corrisponde cospicuo avanzamento del tubo radiogeno lungo la circonferenza della «fetta» corporea. *B*) Con bassa velocità di rotazione, il numero delle «viste fotoniche» è elevato poiché l'avanzamento del tubo radiogeno lungo la circonferenza della «fetta», durante l'intervallo «cieco» del sistema di detezione, è minimo.

renti, stante che il movimento della sorgente modifica continuamente la posizione angolare del singolo «spicchio» radiante.

In teoria, il numero delle «viste fotoniche» realizzabile lungo l'orbita circolare è praticamente infinito; tale condizione ideale non è ottenibile nella T.A.C., stante la necessità del «frazionamento».

d) In effetti, il *numero totale delle «viste fotoniche»* espletabili durante l'intero percorso circonferenziale di 360° dipende sia dall'entità temporale del periodo «cieco» del sistema di detezione, conseguente a ciascuna rilevazione, sia dalla velocità di rotazione della sorgente radiante (*tempo di scansione*).

α) Il tempo richiesto per la *quantificazione del «messaggio» fotonico* a livello del sistema di detezione — e quindi la sua influenza sul numero delle «viste fotoniche» — può essere considerato costante (tempo medio di circa 10 ms), date le irrilevanti differenze esistenti fra i diversi tipi di unità di acquisizione.

β) Per contro, il numero delle «viste fotoniche» è profondamente influenzato dalla *velocità di rotazione della sorgente radiogena* (tempo di scansione). Va premesso che, quale che sia il tempo di rotazione del sistema — che, come si è detto, può variare da 1 a 14 s, in rapporto ad esigenze tecniche, ma soprattutto cliniche — la sorgente radiogena espleta una sola rivoluzione orbitale.

Poiché la durata dell'esposizione radiante richiesta per illuminare un singolo rivelatore è pressoché fissa (2 ms), è evidente che l'aumento della velocità di rotazione della sorgente radiogena (rotazione di 1 s) distanzia fra loro, sulla superficie circonferenziale della «fetta» corporea, i punti di ingresso dei singoli «spicchi» (fig. 14, *A*). Per contro, il rallentamento della velocità di rotazione della sorgente radiogena (rotazione di 14 s), assembla fra loro i punti di ingresso dei singoli «spicchi» (fig. 14, *B*). Ne consegue che il numero di «viste fotoniche» è massimo per le più basse velocità (circa 1400 «viste fotoniche» in scansione di 14 s), minimo per la più alta velocità di rotazione del sistema (circa 200 «viste fotoniche» in scansione di 1 s).

e) Il sistema «sorgente-detettori», anziché operare con movimento rotatorio, può essere utilizzato in posizione statica, realizzando quindi un *radiogramma digitale*. Il sistema utilizzato è quello della «fessura» — rappresentata dal «ventaglio» radiante — con spostamento a velocità uniforme del paziente lungo l'asse cranio-caudale. In tal modo, il volume corporeo in esame viene illuminato dal «ventaglio» radiante, ottenendosi un radiogramma digitale nella proiezione prescelta (fig. 15), il cui contrasto è superiore a quello della corrispondente immagine R.C., grazie alla maggiore sensibilità del sistema di detezione T.A.C.

Il radiogramma digitale (*topogramma*) trova molteplici giustificazioni:

α) *scelta del piano di scansione* adeguato: ad es., lo studio dello speco vertebrale, per la ricerca di un'eventuale ernia discale posteriore, richiede l'allineamento del piano di scansione con quello del disco intervertebrale (fig. 16);

β) *espletamento di sottrazione digitale*, allo scopo di sfruttare la più elevata risoluzione densitometrica del topogramma.

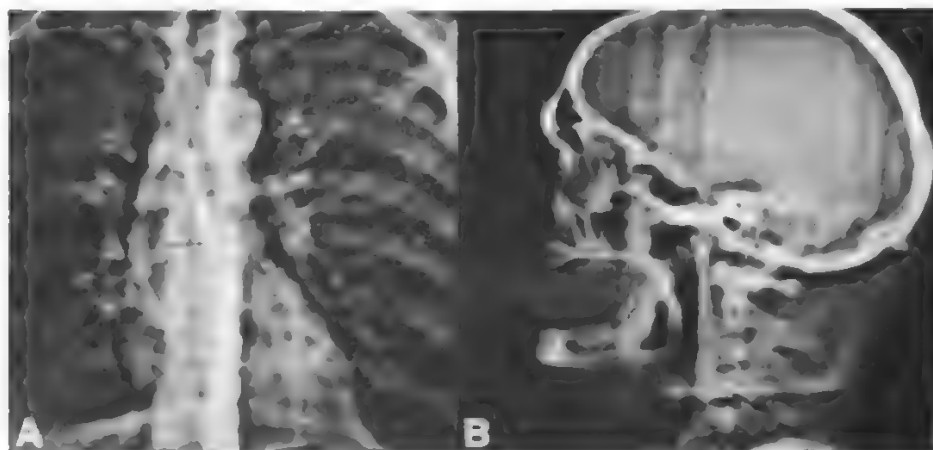
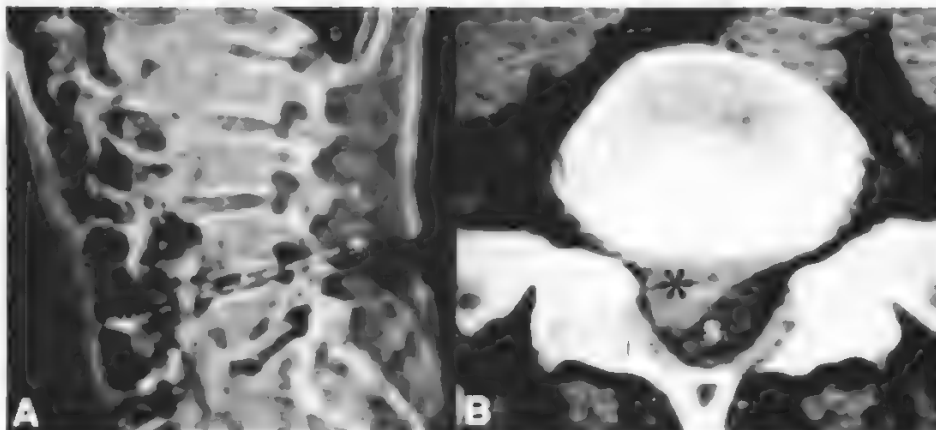



Fig. 15. Radiogramma digitale realizzato con apparecchio per tomografia computerizzata. *A*) Topogramma del torace in proiezione antero-posteriore. *B*) Topogramma del cranio in proiezione laterale.

Digitized by Google

Fig. 16. Giustificazione clinica alla realizzazione del radiogramma digitale. *A*) Il radiogramma digitale della colonna lombare in proiezione laterale consente di disporre il piano di scansione in posizione corretta (*linea tratteggiata*) per lo studio del disco intervertebrale. *B*) Scansione T.A.C. realizzata lungo il piano indicato in *A*): voluminosa ernia discale (*asterisco*) con impronta sul sacco durale (s).

A quest'ultimo proposito, sono utilizzabili due modalità di analisi: i) *sottrazione temporale*, confronto fra due topogrammi della stessa regione, espletati rispettivamente prima e dopo la somministrazione di m.d.c. La perfetta sovrapposizione delle due immagini T.A.C. statiche, realizzata dall'elaboratore, consente l'accurata «cancellazione» delle strutture di uguale densità, mettendo quindi in evidenza solo quelle comunque opacizzate dal m.d.c.; ii) *sottrazione energetica* (*Dual Energy*): confronto fra due topogrammi della stessa regione, eventualmente dopo somministrazione di m.d.c., utilizzando «ventagli» radianti di diversa energia (100 kVp; 140 kVp). Nella sottrazione che segue, si sfrutta la diversa attenuazione subita dalle singole strutture durante le due esposizioni, rispettivamente a bassa (100 kVp) ed elevata (140 kVp) energia. Nell'immagine risultante compaiono solo le strutture che hanno fatto rilevare assorbimento differenziato, essendo «cancellate» quelle caratterizzate da identici valori di assorbimento.

f) Il tempo di scansione — legato essenzialmente agli attuali sistemi di rotazione meccanica e di detezione — rappresenta il limite della strumentazione T.A.C.; sono state pertanto proposte delle ipotesi di *evoluzione tecnologica*, basata su differenti concezioni.

α) Una prima soluzione prevede di utilizzare (fig. 17) una serie di tubi radiogeni disposti a semicerchio, con *erogazione sequenziale* di «ventagli» fotonici collimati su rivelatori, anch'essi fissi, disposti sul semicerchio contrapposto e costituiti da una serie di amplificatori di immagini, accoppiati con catena televisiva, il cui segnale elettrico può quindi essere digitalizzato;

β) la seconda soluzione è decisamente rivoluzionaria (fig. 18), poiché prevede di assegnare la funzione di *targhetta anodica* a tutta la circonferenza del tunnel (*gantry*) in cui è allogato il paziente. Facendo pervenire sulla maxi-targhetta anodica circolare un pennello di elettroni accelerati, si ottengono fotoni X con lo stesso meccanismo utilizzato in un comune tubo radiogeno (radiazioni di frenamento).

Poiché il pennello elettronico può percorrere con elevatissima velocità la circonferenza anodica, i «ventagli» fotonici che vi sono prodotti sono in grado di effettuare la completa rivoluzione circonferenziale in tempi estremamente brevi (frazioni di secondo), illuminando in successione la corona dei rivelatori, anch'essi fissi.

In entrambe le soluzioni proposte, essendo eliminata la componente meccanica (rotazione), è consentito di superare il limite invalicabile che la T.A.C. «convenzionale» prospetta alla ulteriore contrazione del tempo di esposizione. A fronte di tale innegabile e fondamentale vantaggio, è da considerarsi l'altrettanto pesantissimo limite del costo di tali realizzazioni.

LE COMPONENTI DELLA MACCHINA T.A.C. - LA UNITÀ DI ELABORAZIONE

Il compito della unità di elaborazione è di quantificare l'assorbimento fotonico verificatosi in ciascuna delle «unità di volume» (*voxels*) di cui è costituita la «fetta» corporea. In tale maniera è possibile realizzare il «mosaico» dell'immagine T.A.C. È evidente che quanto più piccoli sono i «tasselli» del «mosaico» e quanto più affinata è la valutazione densitometrica dei singoli *voxels*, tanto più informativa (in quanto ricca di dettagli) è l'immagine T.A.C.

Fig. 17. Schema della unità T.A.C. con sorgenti multiple (*dynamic spatial reconstructor*). *A*) A ciascuno dei tubi radiogeni, disposti in semicerchio (a), corrisponde un detettore, costituito da un amplificatore di brillanza (b) collegato ad una camera televisiva (c); la emissione del «ventaglio» fotonico e la sua raccolta da parte del corrispondente detettore (tubo e detettore in tratteggio) procede in maniera sequenziale. *B*) La rotazione del ventaglio fotonico viene ottenuta con sorgenti e detettori immobili.

Digitized by Google

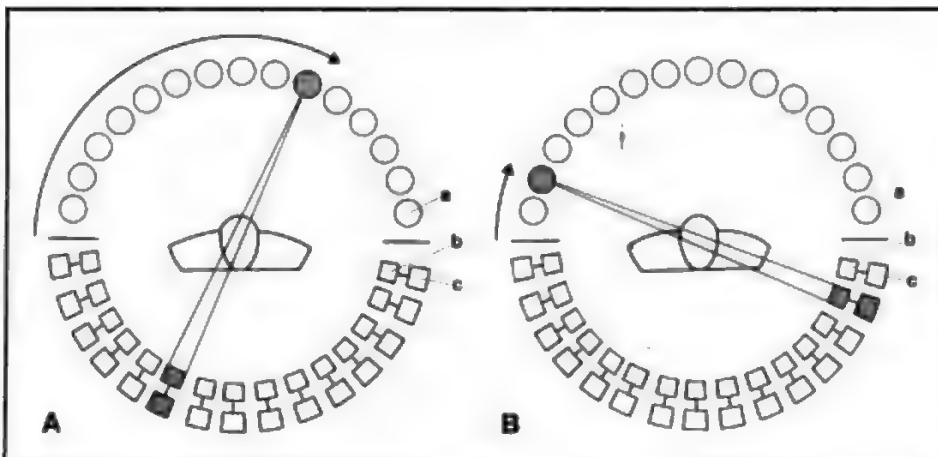
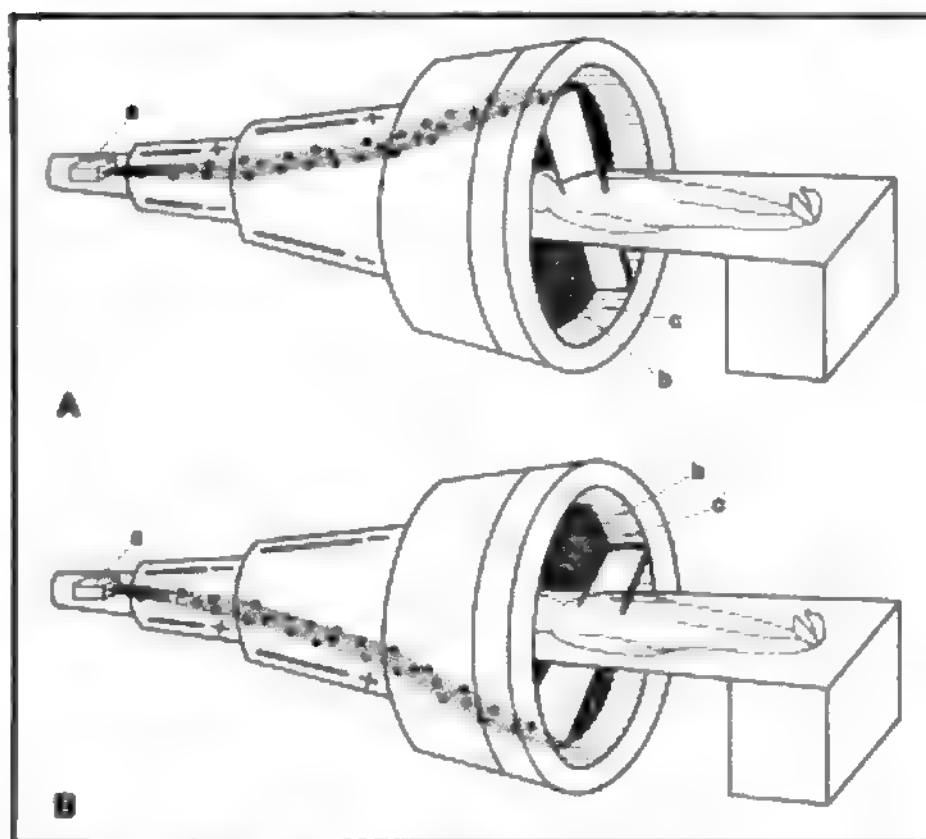



Fig. 18. Schema della unità T.A.C. con maxi-anodo circolare (*cardio-vascular computed tomography*). *A*) Un cannoncino elettronico (a) emette il «pennello» elettronico che viene indirizzato sull'anodo circolare (b) ad opera degli elettrodi magnetici posti ai lati; il frenamento del «pennello» elettronico sulla superficie del maxi-anodo circolare determina la emissione della «lama» fotonica che, attraversata la superficie corporea, viene raccolta dall'anello dei detettori (c). *B*) La deviazione del «pennello» fotonico da parte degli elettrodi magnetici disposti ad anello nelle pareti del cannoncino determina la sollecitazione sequenziale di tutti i segmenti del maxi-anodo circolare, con emissione di multiple «lame» fotoniche lungo l'orbita circolare. La rotazione della «lama» fotonica è ottenuta evitando il movimento della sorgente e dei detettori.

Suddivisione della «fetta» corporea

La *suddivisione della «fetta» corporea* in «unità di volume» e nel corrispondente *voxel* concretizza la realizzazione della «matrice».

a) Le *dimensioni* di ciascun elemento della «matrice» non possono essere stabilite a piacimento: esse sono strettamente condizionate dalle caratteristiche del «ventaglio» radiante e soprattutto da quelle del sistema di detezione.

In particolare l'altezza del *voxel* è condizionata dallo spessore del «ventaglio» radiante (v. sopra fig. 4), mentre la superficie del *voxel* (*pixel*) è condizionata dalla «ampiezza attiva» del rivelatore (v. sopra fig. 12). Quanto più ridotta è quest'ultima, tanto più piccola è la superficie del *pixel*: in altri termini non vi possono essere «unità di volume» con dimensioni inferiori alla «ampiezza attiva» del rivelatore.

b) Facendo riferimento ad una qualsiasi delle «unità di volume» così definite, si può immaginare che lo «spicchio» radiante, teoricamente riconducibile ad un lungo e stretto parallelepipedo, venga ad incidere sulla «unità di volume» secondo i successivi valori angolari del percorso circonferenziale attorno alla «fetta» corporea (fig. 19, *A-B*); ne risulta per ciascuna «unità di volume» una *figura geometrica* (fig. 19, *A*) con morfologia cilindrica (vera e propria «carota»).

Se si considera la superficie della «fetta», il valore areale di ciascuna «carota» (fig. 19, *C*) viene a corrispondere a quello del *pixel*. Quest'ultimo viene realizzato con conformazione quadrangolare per molteplici motivi (rappresentazione omogenea dell'immagine T.A.C., costituita dall'assemblamento dei *pixels*; semplificazione del procedimento di calcolo), ma il valore del suo lato corrisponde esattamente al diametro della «carota» (fig. 19, *D*).

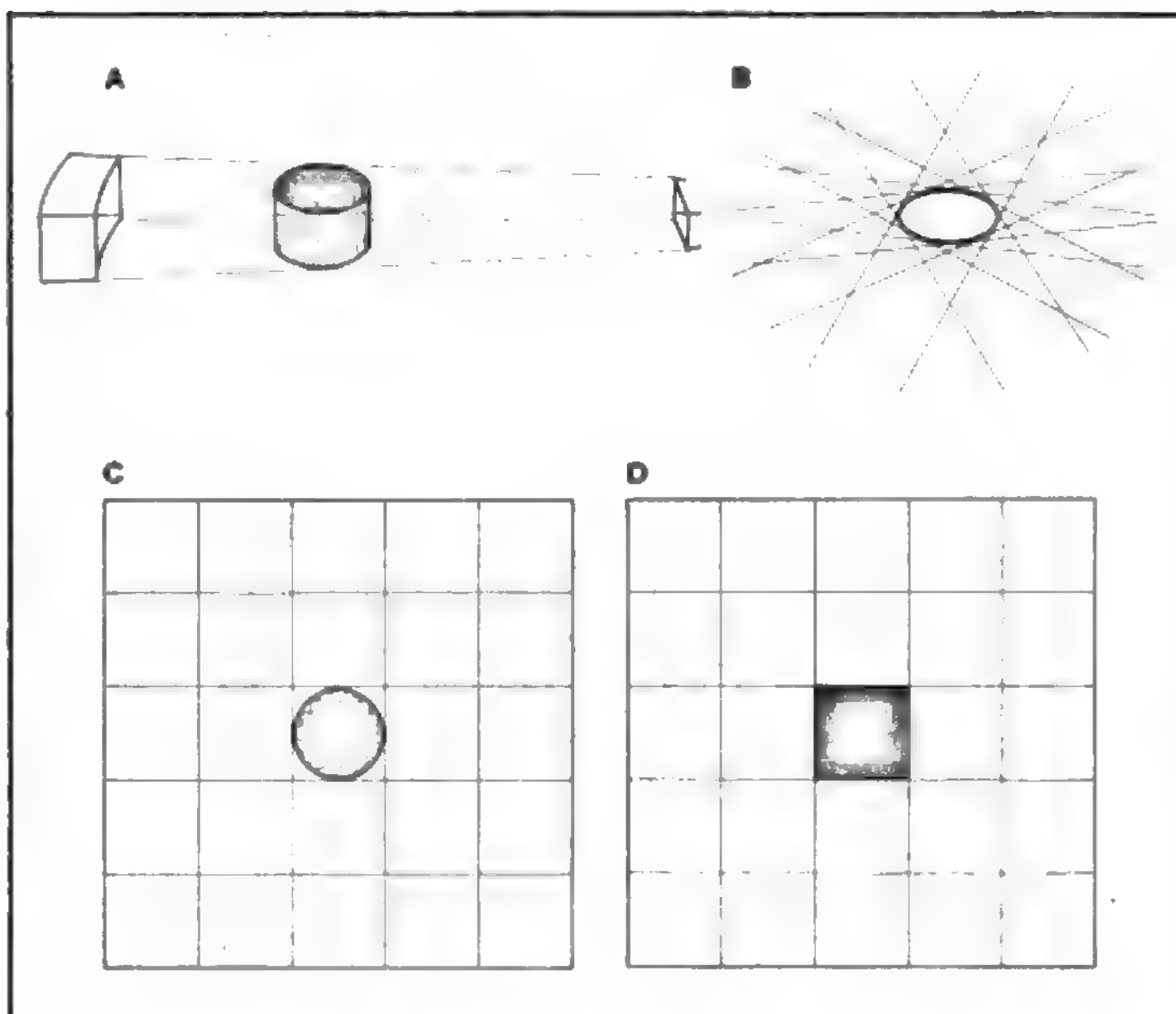



Fig. 19. Schema della formazione della «unità di volume» nella «fetta» corporea e del corrispondente *voxel* nella «matrice». *A-B*) La configurazione spaziale della «unità di volume» è stabilita dallo «spicchio» radiante; si realizza una figura geometrica che acquisisce morfologia cilindrica (*A*) nel corso della rotazione circonferenziale: la curvatura della parete del cilindro è da riferirsi alle successive incidenze angolari dello «spicchio» (*B*). Il diametro del cilindro corrisponde alla «ampiezza attiva» del detettore e la sua altezza allo spessore dello «spicchio» radiante. *C*) La superficie areale del cilindro regola le dimensioni del *pixel* nella «matrice»; il lato del *pixel* coincide con il diametro del cilindro. *D*) Il cilindro viene rappresentato nella «matrice» con conformazione quadrangolare.

Digitized by Google

Quantificazione dell'assorbimento

Stabilita la dimensione delle «unità di volume» costituenti la specifica «matrice», è ora necessario descrivere le modalità operative con cui è possibile ottenere dal computer la *quantificazione dell'assorbimento* intervenuto in ciascuna di esse. Come si è più volte detto, ciascun rivelatore segnala soltanto l'entità dell'assorbimento globale intervenuto nel corrispondente «spicchio»; l'elaboratore, partendo da tali valori globali è in grado di attribuire mediante calcolo, a tutte le «unità di volume», i corrispondenti valori di assorbimento. A tale proposito vengono utilizzate due modalità di calcolo.

Calcolo iterativo

Il *calcolo iterativo*, utilizzato in passato nelle macchine T.A.C. così dette di «prima generazione», si articolava in due momenti operativi.

Il primo era costituito dal rilevamento dei valori dei successivi assorbimenti globali verificatisi negli «spicchi» durante la rotazione circonferenziale. Il secondo, dedicato all'attribuzione matematica dei valori di assorbimento ai singoli *voxels* della «matrice», corrispondenti alle «unità di volume» della «fetta», poteva iniziare solo dopo che l'elaboratore fosse venuto in possesso di tutti i dati di assorbimento globale.

Il calcolo iterativo è stato completamente abbandonato in quanto non idoneo alle esigenze delle macchine più recenti. Sono infatti da considerare due caratteristiche tecnico-operative che non si dimostrano compatibili con la relativa lentezza del calcolo iterativo. In primo luogo l'elevato numero di «unità di volume» — e quindi di *voxels* — che deve essere analizzato dal computer: le «matrici» delle macchine T.A.C. di «prima generazione» disponevano di 128 *voxels* per lato (globalmente, 11.264 *voxels*) a fronte dei 512 *voxels* per lato (globalmente, 262.144 *voxels*) delle attuali «matrici». L'analisi di tale cospicuo numero di *voxels* dilaterebbe in maniera intollerabile il tempo richiesto dal calcolo iterativo. In secondo luogo, il vantaggio realizzato con il raccorciamento del tempo di scansione (passato dalle esposizioni di qualche minuto a quelle di 1-2 s) verrebbe praticamente annullato dal lunghissimo tempo di calcolo.

Calcolo retro-proiettivo

La tecnica di *calcolo retro-proiettivo* (fig. 20) ottempera alle esigenze attuali dell'indagine T.A.C., poiché è in grado di fondere in un unico tempo i due momenti del calcolo iterativo; in tale maniera l'attribuzione del valore densitometrico ai singoli *voxels* inizia ed è portato a termine contemporaneamente allo svolgimento della scansione, cioè a dire «in parallelo» alla raccolta dei valori di assorbimento effettuata dai rivelatori.

a) La *retro-proiezione* si basa su di un procedimento di calcolo che concretizza la suddivisione in parti uguali dei valori di assorbimento globale, distribuendoli tra tutte le

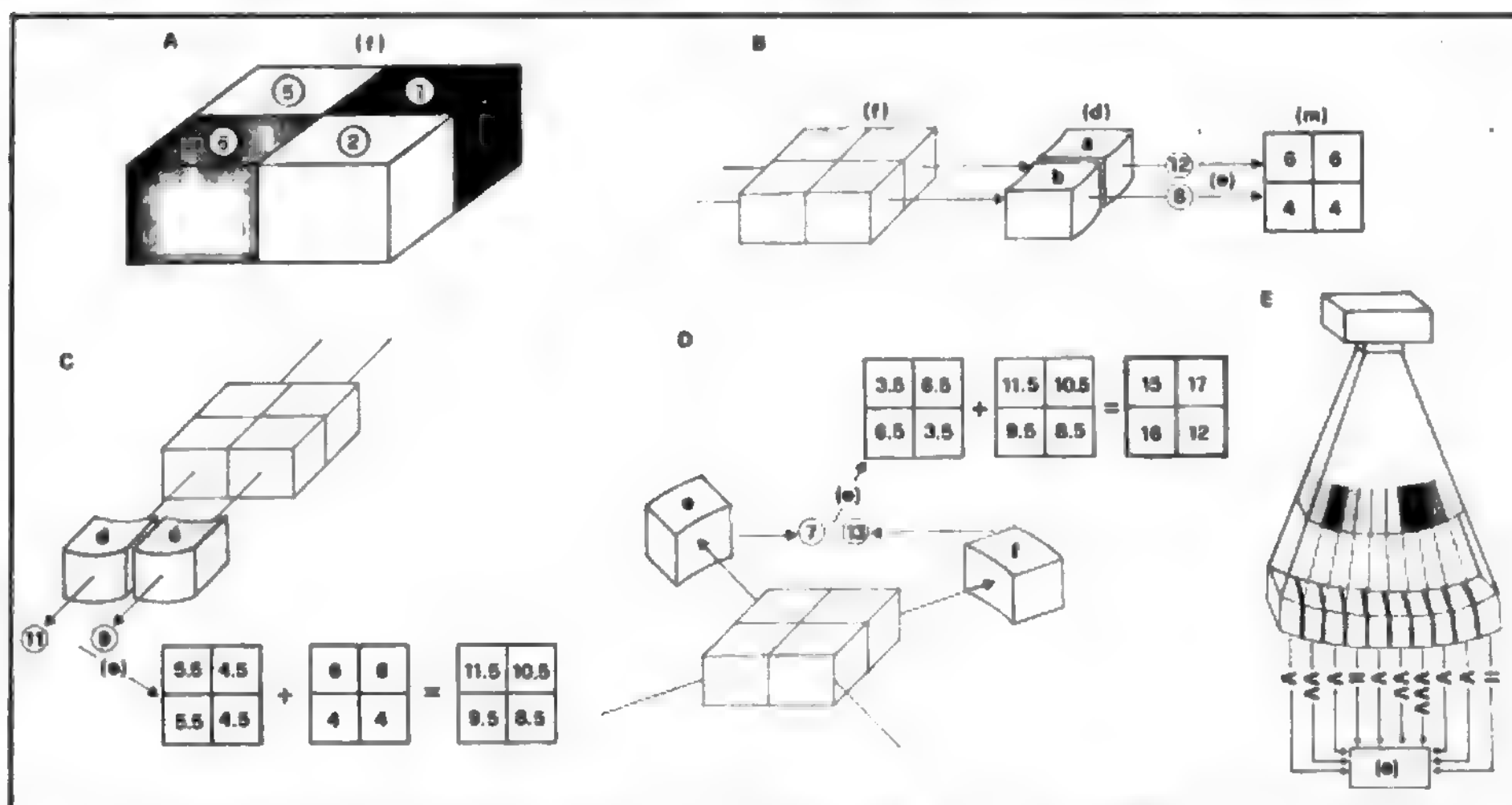



Fig. 20. Schema della modalità di attribuzione dei valori di assorbimento alle «unità volumetriche» (calcolo retro-proiettivo). *A*) Si suppone che la «fetta» (f) sia costituita da quattro «unità di volume», ciascuna delle quali con differente assorbimento, esemplificato con i valori numerici di 5, 7, 6, 2. *B*) I valori globali di assorbimento rilevati dai rivelatori (d) nella proiezione orizzontale (rivelatore a: valore 12; rivelatore b: valore 8) sono avviati all'elaboratore (e), che li distribuisce in ugual misura fra i *voxels* della «matrice» (m), spazialmente corrispondenti alle «unità di volume» della «fetta». I valori attribuiti dal computer ai *voxels* non corrispondono ancora alle vere condizioni di assorbimento nelle «unità di volume». *C*) Analogo procedimento viene effettuato nella proiezione verticale: i valori assegnati ai *voxels* della «matrice» vengono sommati a quelli corrispondenti alla precedente proiezione orizzontale. Non vi è ancora corrispondenza con i valori di assorbimento reale nelle «unità di volume». *D*) Con la ulteriore suddivisione dei valori di assorbimento lungo le proiezioni oblique, termina l'operazione di calcolo del computer. I valori assegnati ai singoli *voxels* non sono però ancora corrispondenti a quelli reali. *E*) Si ricorre pertanto alla «filtrazione»: i segnali di assorbimento globale, emessi da ciascuno dei rivelatori componenti il «ventaglio» e isocronicamente stimolati sono attenuati (<) in misura proporzionale alla differenza di assorbimento globale esistente in ciascun «spicchio». Tale armonizzazione è modificabile dall'operatore in rapporto alla composizione strutturale nota della regione in esame.

Digitized by Google

«unità di volume» interessate dallo «spicchio» (fig. 20, *B*); l'operazione viene ripetuta per ciascun successivo avanzamento angolare (fig. 20, *C-D*).

Completato il percorso circonferenziale dello «spicchio» intorno alla «fetta» corporea, il valore finale assegnato a ciascun *voxel* è costituito dalla somma di tutti i valori attribuitigli matematicamente nella successione di spostamenti angolari sul percorso circonferenziale (fig. 20, *D*). I valori così assegnati ai singoli *voxels* della «matrice» non esprimono ancora le caratteristiche densitometriche delle strutture nelle corrispondenti «unità di volume», non risultando pienamente dimostrate le differenze di assorbimento esistenti fra ciascuna di queste. Si avrebbe, in pratica, un'immagine T.A.C. di scadente qualità informativa; in particolare, tanto maggiore è la differenza di assorbimento fra «unità di volume» contigue, tanto più «inquinata» ne risulterebbe la corrispondente traduzione T.A.C.

b) Per ridurre gli inconvenienti del calcolo retro-proiettivo — conservandone l'essenziale requisito della velocità operativa — viene utilizzata la tecnica di *filtrazione* (calcolo retro-proiettivo filtrato), la quale consente di correggere preliminarmente i valori di assorbimento rilevati per ciascun avanzamento angolare durante la rotazione (fig. 20, *E*). L'intervento della filtrazione è tanto più sensibile quanto maggiore è la differenza esistente fra i valori di assorbimento di tutti gli «spicchi» che compongono il «ventaglio» (fig. 20, *E*). Poiché le informazioni provenienti da ciascuno degli «spicchi» compresi nel «ventaglio» sono raccolte in isocronismo, ogni informazione regola automaticamente le filtrazioni degli altri «spicchi». In questo modo viene minimizzata l'influenza che in caso contrario le «unità di volume» ad alta densità verrebbero a determinare sui valori densitometrici che il computer assegna ai *voxels* corrispondenti ad «unità di volume» a minore densità.

Multiplanarità e tridimensionalità

La immagine T.A.C. — qual è realizzata dal computer mediante il suddescritto calcolo retro-proiettivo — è rigidamente *monoplanare*, perché fornisce esclusivamente informazioni concernenti la «fetta» trasversale; è tuttavia possibile — partendo dalle stesse acquisizioni e mediante successivo calcolo — ottenere informazioni tomografiche con carattere di *multiplanarità* e, pur se limitatamente, di *tridimensionalità*.

Ricostruzione multiplanare

La *ricostruzione multiplanare* condotta secondo qualsiasi piano corporeo cranio-caudale (fig. 21) richiede la preliminare scansione di una serie sovrapposta di «fette», (mediamente da 10 a 15), di spessore sottile in modo da realizzare un «pacchetto» di «fette», ciascuna delle quali assai sottili (2-5 mm), adiacenti o addirittura parzialmente sovrapposte: ciò allo scopo di evitare che fra le successive «fette» vi siano spessori tessutali non esplorati dal «ventaglio» radiante, poiché in tal caso la immagine ricostruita elettronicamente risulterebbe assai grossolana. Realizzato tale «pacchetto», l'operatore può prescegliere il piano cranio-caudale (coronale, sagittale, obliquo) lungo il quale si ha necessità clinica di praticare la ricostruzione elettronica. Seguendo tale piano di ricostruzione

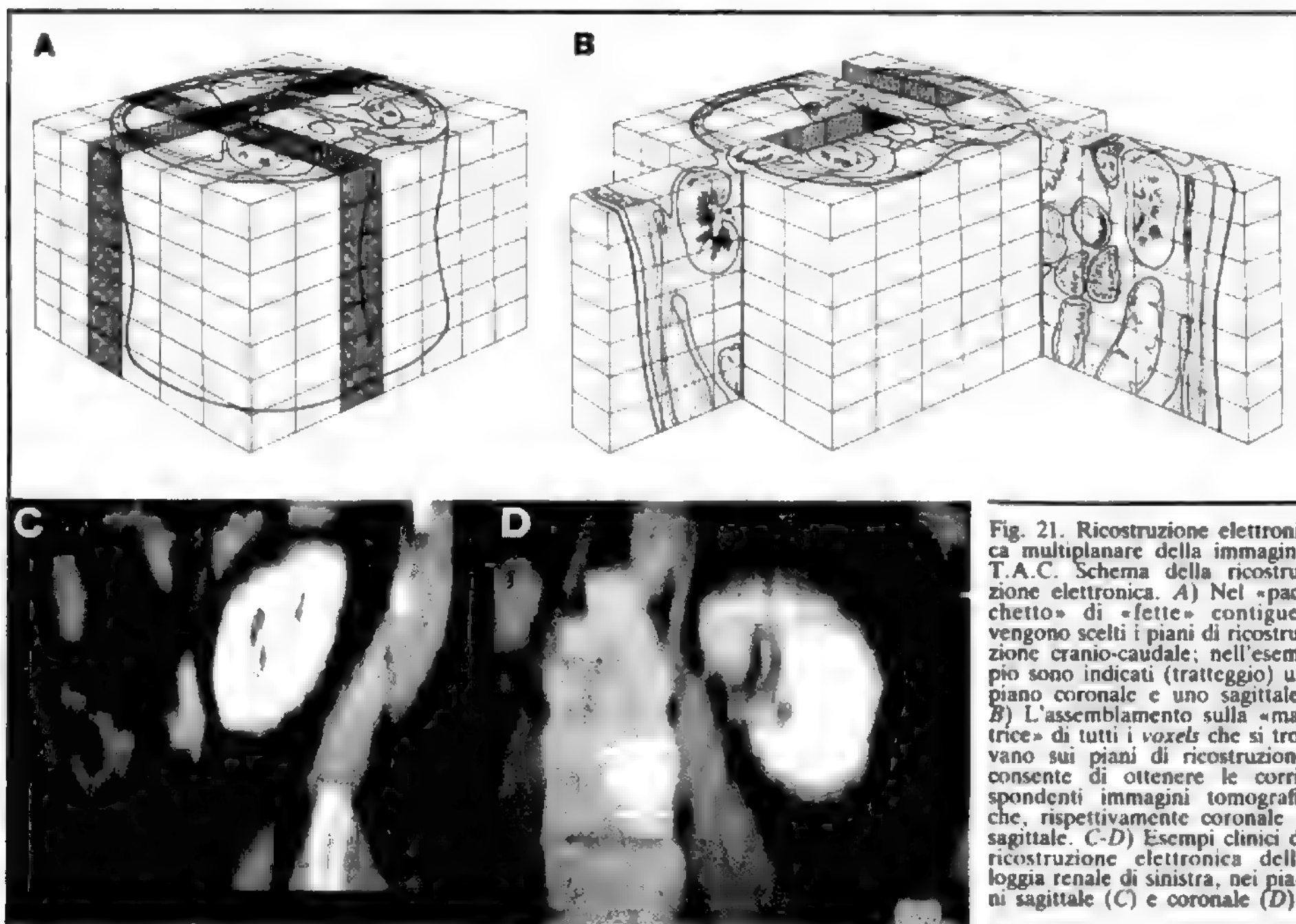
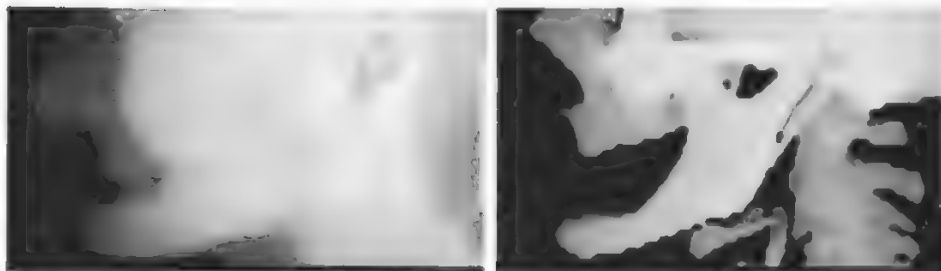



Fig. 21. Ricostruzione elettronica multiplanare della immagine T.A.C. Schema della ricostruzione elettronica. *A*) Nel «pacchetto» di «fette» contigue, vengono scelti i piani di ricostruzione cranio-caudale; nell'esempio sono indicati (tratteggio) un piano coronale e uno sagittale. *B*) L'assemblamento sulla «matrice» di tutti i *voxels* che si trovano sui piani di ricostruzione consente di ottenere le corrispondenti immagini tomografiche, rispettivamente coronale e sagittale. *C-D*) Esempi clinici di ricostruzione elettronica della loggia renale di sinistra, nei piani sagittale (*C*) e coronale (*D*).

Digitized by Google

Fig. 22. Ricostruzione tridimensionale delle superfici facciali. *A*) Ricostruzione elettronica della superficie cutanea. *B*) Ricostruzione elettronica della superficie ossea.

cranio-caudale, il quale si comporta veramente come la lama di una «ghigliottina elettronica», il computer può identificare i *voxels* che, nelle successive «fette» del «pacchetto», vengono a essere sezionate dalla «ghigliottina elettronica». I valori densitometrici di tali *voxels* — in precedenza identificati dal calcolo retro-proiettivo — sono assemblati nella «matrice», dando quindi luogo alla immagine tomografica elettronicamente ricostruita lungo il piano cranio-caudale prescelto. Il potere informativo di questa immagine è direttamente proporzionale alla sottigliezza e alla embricatura delle «fette» da cui prende origine: è tuttavia di regola inferiore a quello dell'immagine tomografica assiale.

Ricostruzione tridimensionale

La *ricostruzione tridimensionale* (3D) dovrebbe, al momento attuale, essere considerata una «ricostruzione di superficie», poiché possono essere sottoposti a tale ricostruzione tridimensionale solo quei profili corporei — quale che sia la loro profondità — in corrispondenza dei quali esista cospicua differenza di assorbimento nei confronti delle strutture sopra- e sottostanti (fig. 22). Ottemperano a questa condizione le superfici ossee (ad es., cingolo pelvico, rachide, cranio) come pure la superficie cutanea (ad es., quella del volto), poiché nella prima evenienza la necessaria differenza di assorbimento è garantita dai tessuti molli che delimitano i profili delle ossa in esame, nella seconda (rivestimento cutaneo) tale condizione è sostenuta dall'involucro trasparente dell'aria. Il «pacchetto» delle «fette», da considerarsi quale figura geometrica, può essere analizzato sotto tutti gli angoli di visuale. Il computer procede alla lettura delle colonne verticali di «unità di volume» nelle successive «fette» corporee, identificando quelle i cui valori densitometrici rappresentano il punto di passaggio fra le densità che contraddistinguono rispettivamente la superficie in studio (ad es., profili ossei del massiccio facciale) e la superficie a questa sovrapposta (ad es., rivestimento cutaneo). Soltanto tali *voxels* sono riportati nelle molteplici «matrici» che corrispondono ai successivi angoli di visuale; la posizione più o meno profonda di tali *voxels* nel volume del «pacchetto» viene indicata con differente tonalità di grigio, così da consentire l'acquisizione del rilievo.

Graduazione dei valori densitometrici

Quale che sia la utilizzazione dei valori di assorbimento identificati dal computer nelle singole «unità di volume» delle «fette corporee» esaminate (approntamento della classica immagine T.A.C. assiale; successiva elaborazione del «pacchetto» di «fette» per i procedimenti di ricostruzione elettronica più sopra descritti), l'elaboratore ha il compito di procedere alla *graduazione dei valori densitometrici* da assegnare a ciascun *voxel*.

I valori densitometrici sono espressi secondo una scala di densità (*scala di Hounsfield*) che comprende un *range* di 2000 valori (unità Hounsfield: U.H.), i cui estremi (U.H.: +1000/−1000) sono rappresentati dai valori di assorbimento rilevati nell'osso e rispettivamente nell'aria, essendo assegnato all'assorbimento dell'acqua il valore mediano (U.H.: 0). Convenzionalmente vengono attribuiti i valori positivi (U.H. > 0) a tutte le strutture solide e al sangue, i valori negativi (U.H. < 0) alle strutture adipose e a quelle contenenti aria.

I valori densitometrici così graduati possono essere trasferiti [previa trasformazione in segnale elettrico ad opera di un convertitore digitale-analogico (fig. 23)] all'unità di visualizzazione (consolle diagnostica collegata alla unità di scansione) o alle unità di archiviazione (registrazione su nastro o disco magnetico, su disco ottico).

LE COMPONENTI DELLA MACCHINA T.A.C.- LA UNITÀ DI VISUALIZZAZIONE

Il compito dell'*unità di visualizzazione* è quello di riprodurre le immagini T.A.C. sullo schermo televisivo, trasformando i valori di densità di ciascun *voxel* in corrispondente tono di grigio. Il segnale elettrico prodotto dal convertitore digitale-analogico raggiunge infatti il tubo catodico che provvede alla sua trasformazione in segnale luminoso (fig. 23).

10	5	20
15	45	-5
70	85	-30

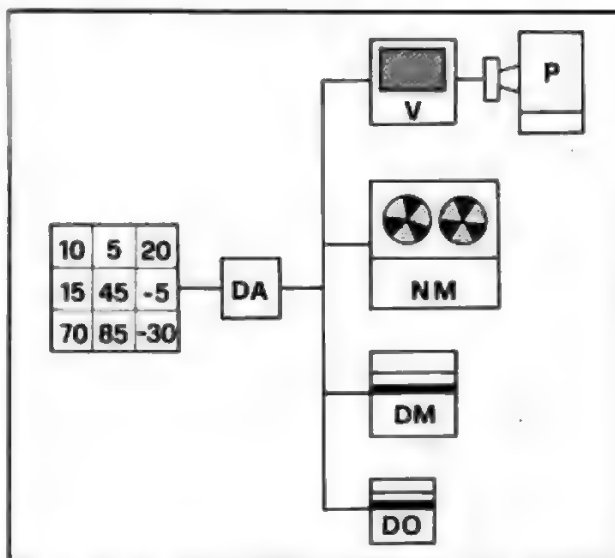



Fig. 23. Schema della modalità di trasferimento dei valori densitometrici (graduati secondo la scala di Hounsfield) dalla «matrice» alle unità di registrazione e di visualizzazione. La trasformazione, ad opera del convertitore digitale-analogico (DA), dei valori numerici della «matrice» in segnali elettrici, consente la realizzazione dell'immagine T.A.C. sul video (visualizzazione diretta [V] e/o riproduzione su pellicola [P]), come pure il suo trasferimento ai sistemi di registrazione (NM: nastro magnetico; DM: disco magnetico; DO: disco ottico).

Digitized by Google

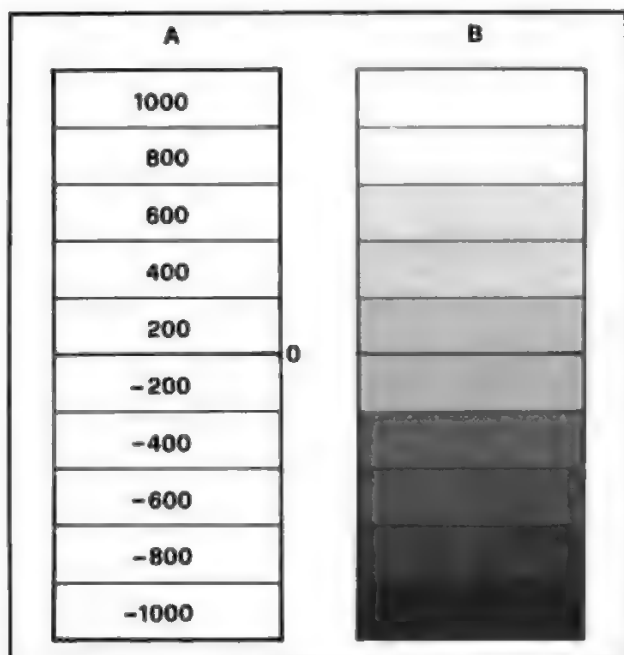



Fig. 24. Schema della modalità di abbinamento della scala numerica delle densità (unità Hounsfield: U.H.) alla scala dei grigi. *A*) Scala delle unità densitometriche: 2000 U.H. *B*) Scala dei grigi: 10 tonalità. A ciascun livello di grigio corrispondono pertanto 200 U.H.

Scala dei grigi

Il monitor televisivo è provvisto di una *scala dei grigi* composta da 256 differenti toni, dei quali l'occhio umano è purtroppo in grado di distinguerne solo 64. Per la riproduzione della intera scala densitometrica (2000 U.H.), si rende necessaria la suddivisione del numero totale delle U.H. in una serie di gruppi a ciascuno dei quali viene attribuito un differente tono di grigio (fig. 24): in pratica, ciascun tono di grigio rappresenta 8 U.H. (2000 U.H.: 256). L'immagine T.A.C., riprodotta utilizzando questo tipo di abbinamento, risulterebbe tuttavia priva di sufficiente «contrasto». In particolare, strutture caratterizzate da modesta differenza di densità, verrebbero rappresentate con toni di grigio troppo simili fra loro per essere differenziati.

«Finestra»

Per ovviare all'inconveniente sopra citato si utilizza un artificio elettronico, la *«finestra»*, il cui compito è quello di selezionare il *range* di valori densitometrici nell'ambito di quelli di interesse clinico nella singola area corporea.

L'ampiezza della «finestra» esprime il *range* dei valori densitometrici che si intende visualizzare nell'immagine. Riducendo l'ampiezza della «finestra», ciascun tono di grigio viene a rappresentare un minor numero di U.H. o addirittura una sola U.H. Tutte le strutture con densità al di fuori del *range* densitometrico prescelto sono rappresentate con i due toni estremi della scala dei grigi (bianco e nero).

La scelta della «finestra» è di importanza fondamentale per il corretto studio delle strutture anatomiche, sia normali che patologiche. Ad es., la modesta differenza di densità che solitamente caratterizza una lesione focale epatica di piccole dimensioni nei confronti del parenchima normale potrebbe essere responsabile del suo misconoscimento qualora la «finestra» utilizzata fosse troppo ampia, tanto da uniformizzare la lesione al comportamento densitometrico del parenchima normale adiacente (fig. 25).

LE CARATTERISTICHE DELL'IMMAGINE T.A.C.

Si è detto, all'inizio di questa trattazione, che il «salto di qualità» garantito dalle nuove metodiche di *imaging* — nei confronti della R.C. — è da attribuirsi al loro caratte-

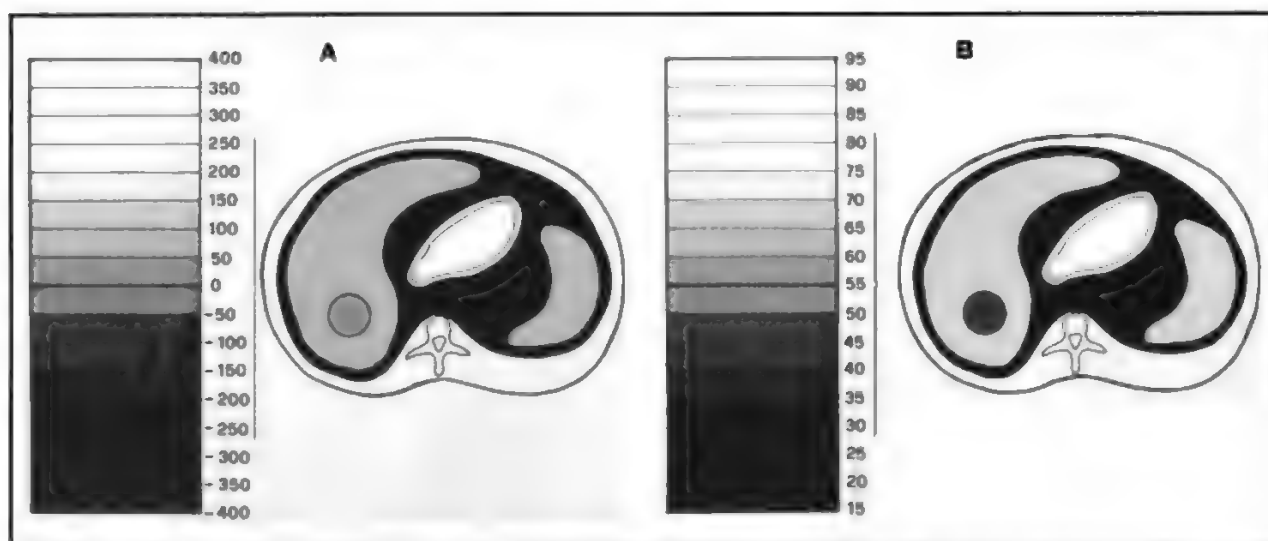
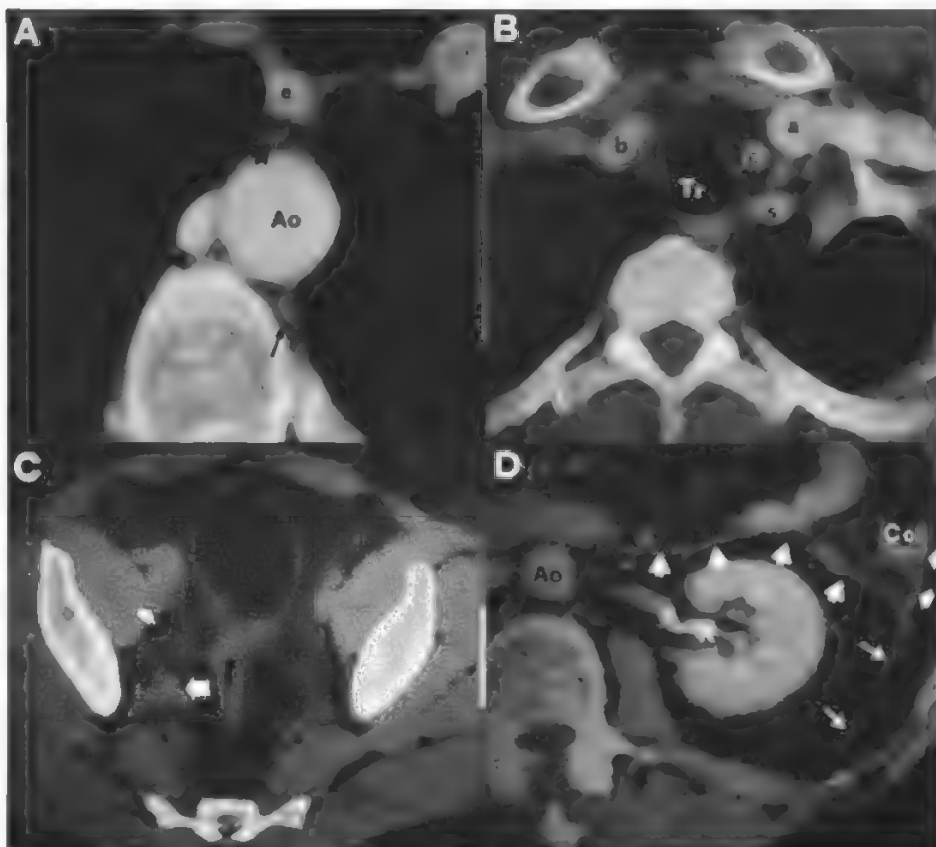



Fig. 25. Schema di utilizzazione della «finestra». Dimostrazione di strutture con bassa differenza di densità (parenchima epatico: 60 U.H.; lesione focale epatica: 45 U.H.). *A*) «Finestra» inidonea. La eccessiva ampiezza del *range* densitometrico prescelto (da +250 U.H. a −250 U.H.) assegna a ciascuno dei 10 valori di grigio ben 50 U.H. La differenza densitometrica fra parenchima epatico e lesione focale (15 U.H.) non può quindi essere dimostrata. *B*) «Finestra» idonea. La riduzione dell'ampiezza del *range* densitometrico, selezionato sui livelli di densità delle due strutture (da +80 U.H. a +30 U.H.), consente di assegnare a ciascun tono di grigio solo 5 U.H., ciò che permette di differenziare la lesione focale dal parenchima adiacente.

Digitized by Google

Fig. 26. Soglia di identificazione anatomica. *A-B*) Strutture vascololinfatiche mediastiniche di minime dimensioni. Scansione T.A.C. all'altezza della biforcazione tracheale (*A*): evidenti la vena azygos (*freccia larga*), la vena emi-azygos (*freccia*) e il dotto toracico (*testa di freccia*); aorta (Ao); esofago (e). *B*) Scansione T.A.C. all'altezza dell'imbocco mediastinico: evidente la confluenza del dotto toracico (*testa di freccia*) nella vena anonima di sinistra (a); succlavia (s); arteria carotide di sinistra (c); tronco brachio-cefalico (b); trachea (Tr). *C*) Identificazione di adenopatie metastatiche di modeste dimensioni. Scansione T.A.C. all'altezza dello scavo pelvico: evidenti adenopatie di piccole e medie dimensioni lungo la catena iliaca interna (*freccia larga*) e quella iliaca esterna (*freccia*) di destra. *D*) Identificazione delle fasce pararenali. Scansione T.A.C. all'altezza dell'ilo renale di destra (R): evidenti la fascia pararenale anteriore (*testa di freccia*), la fascia pararenale posteriore (*frecce*) e la fascia latero-conale (*frecce larghe*). Aorta (Ao); colon (Co).

re di pan-esplorabilità. Nel caso specifico della T.A.C., ciò dipende dall'abbassamento sensibile della soglia di rilevamento nei confronti degli assorbimenti differenziati di modesta entità esistenti fra le varie strutture corporee, tali da non essere identificabili con R.C., a meno di non ricorrere all'ausilio dei molteplici m.d.c. artificiali.

Discriminazione densitometrica

La elevata *discriminazione densitometrica* — cioè a dire la idoneità a «risolvere» fra loro due strutture caratterizzate da assai modesta differenza di assorbimento differenziato — rappresenta infatti il carattere essenziale dell'immagine T.A.C., tanto che a quest'ultimo sono in pratica legate le indicazioni cliniche della metodica. Tuttavia non si può sottacere che tale elevata idoneità alla identificazione dei comportamenti densitometrici spaziali richiede di essere supportata dall'obiettivazione morfologico-volumetrica della struttura o dell'organo a cui tali comportamenti vanno riferiti. Ciò equivale a riconoscere la necessità di stabilire — accanto a quella densitometrica — anche la soglia di identificazione morfologica attribuibile alla T.A.C., cioè a dire la idoneità di questa metodica a «risolvere» oggetti minimali e fra loro pressoché contigui (fig. 26): in altre parole, il potere di risoluzione spaziale di cui più oltre si dice. Tanto il potere di risoluzione densitometrica quanto quello di risoluzione spaziale fanno riferimento alle «unità di volume» della «fetta» corporea e, dal punto di vista del calcolo, ai corrispondenti *voxels* della «matrice».

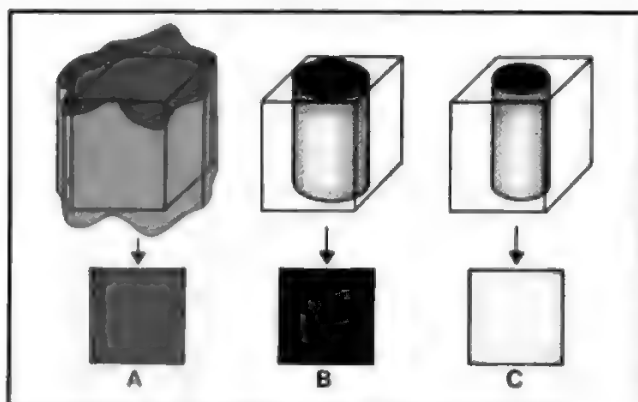



Fig. 27. Schema della influenza delle condizioni volumetriche di una struttura a densità omogenea sulla valutazione densitometrica e morfologica della T.A.C. *A*) Una struttura con volume superiore a quello del *voxel* considerato, consente fedele misurazione densitometrica poiché la totalità della «unità di volume» nella «fetta» corporea — cui corrisponde il *voxel* della «matrice» — è occupata dalla struttura. *B*) Una struttura a morfologia cilindrica — di analoga densità della precedente — i cui diametro corrisponda al lato del *voxel*, consente fedele misurazione densitometrica ma è gravata da errore morfologico, poiché è espressa con l'aspetto quadrangolare del *pixel*. *C*) Una struttura a morfologia cilindrica, di analoga densità precedenti — il cui diametro sia inferiore al lato del *voxel* — è gravata da errore morfologico, ma anche densitometrico (effetto di «volume parziale»).

Digitized by Google

Valutazione densitometrica

Focalizzando l'attenzione alla valutazione densitometrica, si possono identificare tre condizioni in grado di influenzarne la obiettivazione T.A.C.

a) Le *condizioni volumetriche* della struttura, di cui si valutano mediante T.A.C. le caratteristiche densitometriche (fig. 27), incidono sensibilmente sui risultati della misura quando le sue dimensioni siano inferiori a quelle del *voxel* in cui è contenuta (fig. 27). In questa evenienza, la valutazione densitometrica relativa a tale *voxel* rappresenta un valore medio, tantoché, nel caso la struttura sia più densa dei tessuti circostanti, oltre ad aversi la deformazione morfologica della struttura — che è obbligata ad appalesarsi con l'aspetto quadrangolare e con le dimensioni del *pixel* (fig. 27, *C*) se ne ha anche erronea traduzione densitometrica, apparendo di densità minore di quella reale, poiché solo parte del volume del *voxel* è occupato dalla struttura (*effetto di «volume parziale»*).

b) La *composizione* della struttura in esame rappresenta evidentemente il fattore essenziale per consentire il riconoscimento T.A.C., poiché ne condiziona la densità. Tuttavia, la soglia di rilevazione densitometrica non rappresenta un valore assoluto, poiché è influenzata dalle condizioni volumetriche della struttura. La soglia è infatti relativamente elevata per una struttura con volume esiguo, talché si richiede che la sua densità naturale sia sensibile (fig. 28), mentre una struttura con volume discreto può essere identificata anche se la sua densità è molto bassa (fig. 28). Ciò è tipicamente esemplificato, nella pratica clinica, dalla catena ossiculare dell'orecchio medio (fig. 5, *A*), la cui notevole densità consente il superamento della soglia di risoluzione densitometrica, anche se la morfologia delle componenti ossee viene deformata in rapporto alle loro dimensioni assai esigue (fig. 27, *C*). Per contro, una lesione secondaria epatica, caratterizzata da bassa densità, richiede di raggiungere sensibile volume prima di poter superare la soglia densitometrica e di venire quindi dimostrata sull'immagine T.A.C. (fig. 29).

c) Infine sono da considerare, nell'ambito delle condizioni che possono influenzare negativamente la obiettivazione dei caratteri densitometrici, i molteplici *«rumori»* dovuti alla macchina T.A.C. i quali, comunque prodotti, vengono ad «inquinare» le misurazioni densitometriche a livello dei rivelatori e rispettivamente il trattamento dei segnali a livello dell'unità di acquisizione. Ne consegue errata attribuzione di U.H. ai singoli *voxels*. Si fa qui solo cenno ai principali di tali «rumori».

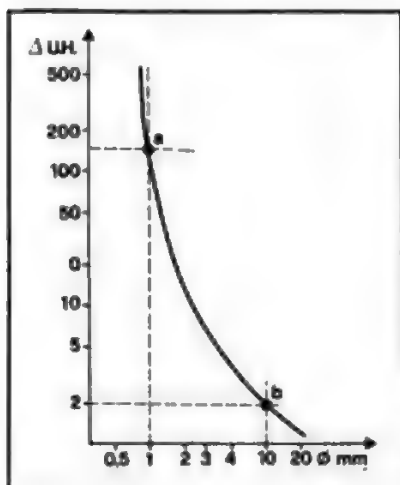



Fig. 28. Influenza delle condizioni volumetriche sulla soglia di risoluzione densitometrica della T.A.C. Una struttura con volume esiguo deve possedere elevata densità naturale per superare la soglia di rilevamento densitometrico; per contro, una struttura con volume sensibile presenta più bassa soglia di rilevamento densitometrico.

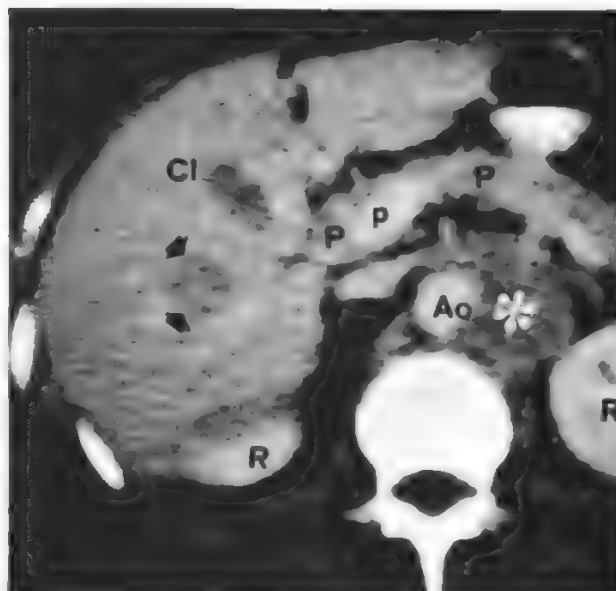



Fig. 29. Influenza delle dimensioni sulla risoluzione densitometrica di una lesione focale. In corrispondenza del lobo epatico di destra, in sede centrale, area tenuemente ipodensa (*frecce*) rispetto al parenchima la cui densità è stata artificialmente incrementata (infusione di m.d.c. organo-iodato idrosolubile). La identificazione della lesione è consentita grazie alle sue cospicue dimensioni. Voluminoso conglomerato linfonodale (asterisco) a ridosso dell'aorta (Ao). Colecisti (Cl); pancreas (P); vena porta (p); reni (R).

α) Il *«rumore» quantico*, il più importante, è sostenuto dalle fluttuazioni statistiche nella produzione dei fotoni X dalla targhetta anodica del tubo radiogeno. Tale «rumore» è tanto meno evidente quanto maggiore è la quantità di fotoni X che pervengono ai rivelatori. Peraltro, è evidente che ragioni radioprotezionistiche impediscono di accrescere l'intensità del fascio radiante oltre determinati valori di dose somministrati al paziente. Ciascuna scansione T.A.C. eroga, mediamente, alla superficie cutanea, una dose di 0,16 rad (0,0016 Gy).

β) Il *«rumore» elettronico*, collegato al funzionamento dei rivelatori e delle unità di acquisizione, è in rapporto inverso alla loro sensibilità e precisione.

d) La *valutazione* della idoneità densitometrica di una macchina T.A.C. è obiettivabile secondo due linee.

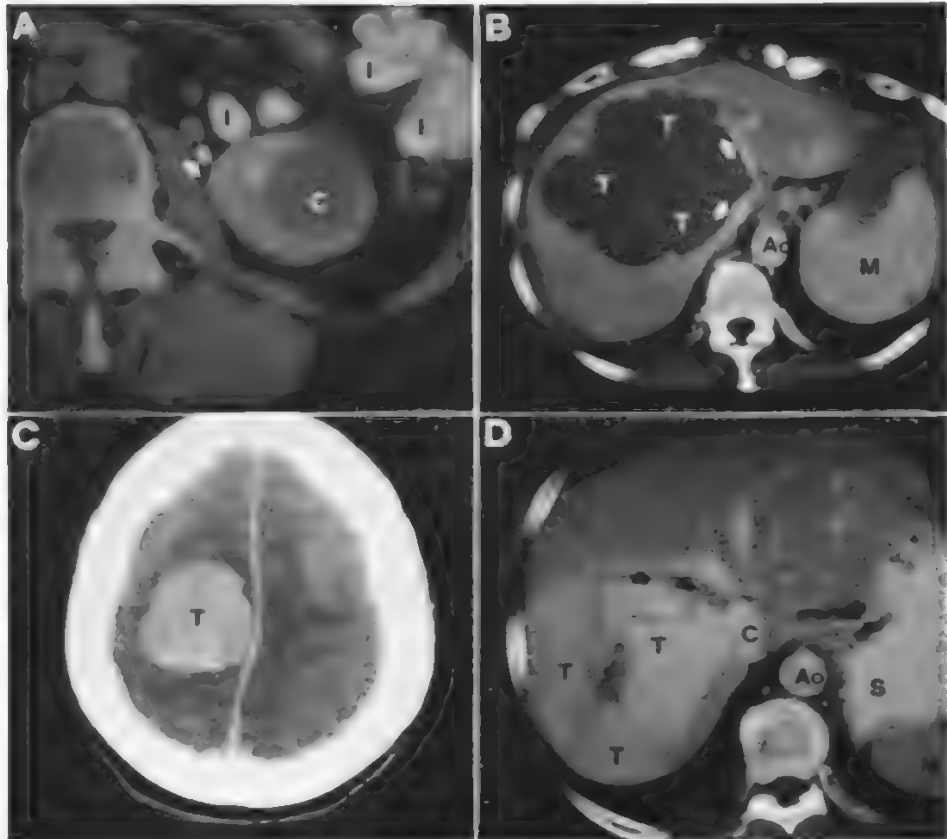
α) *Precisione* del procedimento densitometrico: tale giudizio è espresso facendo riferimento all'immagine T.A.C. espletata su di un fantoccio di acqua distillata: in condizioni ottimali, non dovrebbero osservarsi rilievi densitometrici differenti dal valore 0 di U.H. (acqua).

β) Entità del *potere di risoluzione densitometrica*: tale giudizio è espresso valutando il minimo volume di un campione contenente miscela di acqua e alcol e inserito in un fantoccio (polietilene), di densità di poco diversa da quella del campione, che possa essere ancora dimostrato sull'immagine T.A.C.

Incremento artificiale del contrasto

Sebbene la potenzialità densitometrica della T.A.C. sia di per se stessa assai elevata, pur tuttavia vi è l'opportunità, e talora la necessità, di ricercare l'*incremento artificiale* del contrasto naturale delle varie strutture che compongono l'immagine: ciò allo scopo di mettere meglio in evidenza le differenze di assorbimento che le caratterizzano nei confronti dei fotoni X. In tale maniera è possibile evidenziare con maggiore sicurezza differenze

Digitized by Google

Fig. 30. Utilizzazione del m.d.c. per lo studio T.A.C. di lesioni focali in visceri solidi (*tecnica di perfusione*). *A-B*) Con effetto parenchimografico, miglior evidenza della lesione focale. *A*) Cisti del rene di sinistra. Formazione espansiva (c), a limiti netti, con valore densitometrico del contenuto tipico per componente acquosa (U.H.: +5). Uretere (*freccia*); anse intestinali (I). *B*) Epatoma del lobo di destra. Cospicua formazione espansiva (T) con carattere di marcata ipodensità. Impronta sulla vena cava inferiore (*freccia*) e sulla vena sovraepatica di sinistra (*freccia*); presenza di ascite; milza (M); aorta (Ao). *C-D*) Effetto di impregnazione (*enhancement*). *C*) Meningioma della falce cerebrale: voluminosa formazione espansiva (T), uniformemente iperdensa; dolce impronta sulla falce cerebrale. *D*) Angioma del lobo epatico di destra: voluminosa formazione espansiva (T) iperdensa; dolce impronta sulla vena sovraepatica di destra (*frecce*). Vena cava inferiore (c); aorta (Ao); stomaco (S); milza (M).

densitometriche modeste od addirittura metterle in evidenza.

In linea generale, l'uso dei m.d.c. artificiali è raramente proposto per la identificazione di un'eventuale lesione (solitamente conseguita fin dall'esame «diretto»), mentre è più spesso necessario per la sua tipizzazione e soprattutto per il bilancio di estensione. È opportuno cercare di mettere in evidenza la «filosofia» che guida l'uso del m.d.c. nello studio T.A.C. delle varie patologie d'organo o di apparato.

a) Nell'ambito dei *visceri solidi*, il ricorso all'incremento artificiale della loro densità ed eventualmente di quella delle lesioni in essi contenute è molto frequente: se ne distinguono due modalità.

α) L'*effetto parenchimografico* (ottenuto con l'infusione di notevole quantità [300-400 ml] di m.d.c. organo-iodato idrosolubile a bassa concentrazione: *tecnica di perfusione*) è ricercato per esaltare la differenza di assorbimento, nei confronti dei fotoni X, fra il tessuto parenchimale indenne e la lesione ivi contenuta (il che è utile nella evenienza di focolai avascolarizzati [ad es., cisti del rene: fig. 30, *A*] od ipovascolarizzati [ad es., carcinoma del fegato: fig. 30, *B*]), più raramente per meglio dimostrare una lesione riccamente vascolarizzata che in tal caso viene a dimostrarsi intensamente densa (ad es., meningioma: fig. 30, *C*; angioma cavernoso del fegato: fig. 30, *D*).

β) Più raramente, può risultare utile analizzare le successive fasi dell'*apporto arterioso e dello scarico venoso* di lesioni focali (fig. 31); a tale scopo l'introduzione del m.d.c. per via venosa viene espletata assai rapidamente (*tecnica di «angio-T.A.C.»*), eseguendo scansioni rapide sull'area in esame.

Fig. 31. Utilizzazione del m.d.c. per lo studio T.A.C. di lesioni focali in visceri solidi (*tecnica di angio-T.A.C.*). *A-B*) Tumore del rene di destra. *A*) L'esame «diretto» dimostra voluminosa formazione espansiva (T) in corrispondenza del bordo anteriore. *B*) Scansione durante la fase «arteriosa»: ipovascolarizzazione della massa, nel cui contesto si apprezza circolo neoformato. Bene evidenti la corticale, intensamente opacizzata, e la midollare del rene. Fegato (F); milza (M); anse intestinali (I); aorta (Ao).

Digitized by Google

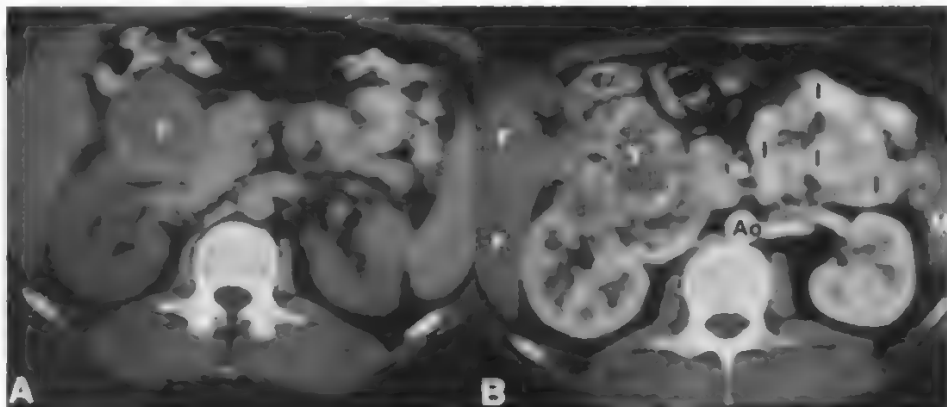
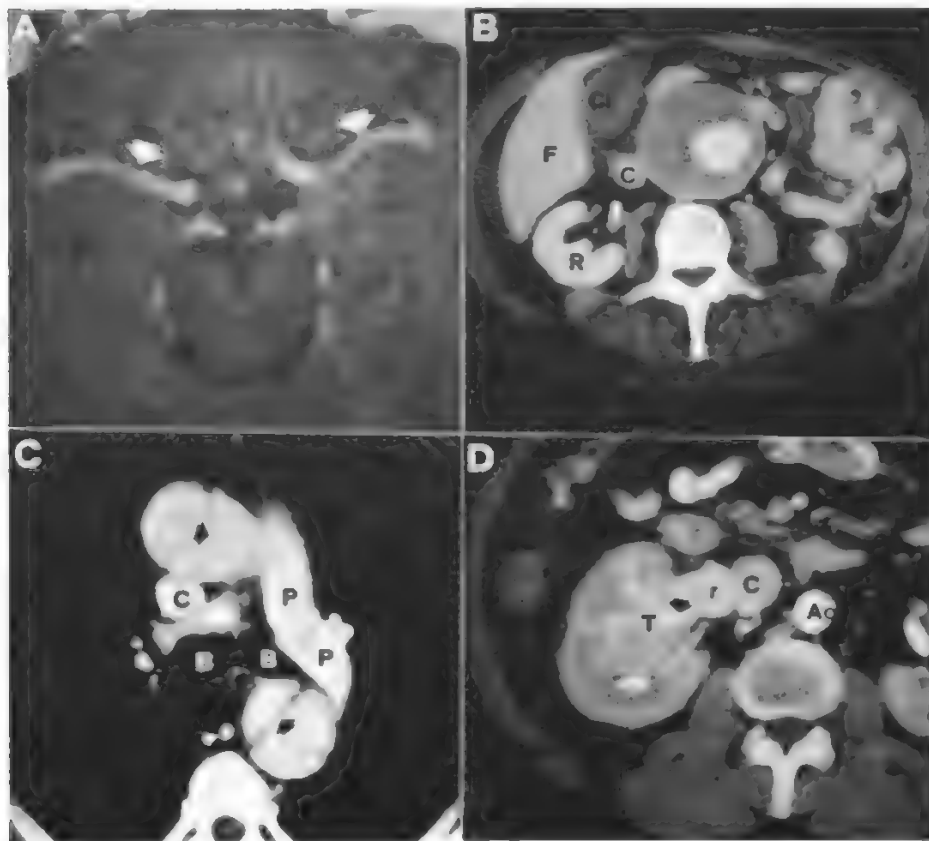



Fig. 32. Utilizzazione del m.d.c. per lo studio delle strutture vascolari. *A-B*) *Tecnica di perfusione*: *A*) Poligono di Willis normale: bene evidenti le arterie cerebrali medie (*frecce*). *B*) Aneurisma dell'aorta addominale: notevole ispessimento della parete, conseguente a trombosi. Presenza di ascite, che contorna il lobo epatico di destra (F). Colecisti (Cl); rene (R); vena cava inferiore (C). *C-D*) *Tecnica di angio-T.A.C.* *C*) Aneurisma dissecante coinvolgente l'aorta ascendente, l'arco e l'aorta discendente: bene riconoscibile il lembo intimale (*freccia*) nel lume dell'aorta ascendente e discendente. Vena cava superiore (C); arteria polmonare di sinistra (P); bronchi comuni (B); vena azygos (*testa di freccia*). *D*) Tumore del rene di destra con colonizzazione tumorale della vena renale omolaterale. La massa (T) zaffa il lume della vena renale (r); circolo neoformato (*freccia*) nel trombo tumorale. Indenne la vena cava inferiore (C); aorta (Ao).

b) La opacizzazione delle *strutture vasali* è solo eccezionalmente ottenuta con approccio arterioso transcutaneo essendo il più delle volte bastevole la via venosa (infusione): sono in tal maniera esplorabili i distretti arteriosi cerebrali (fig. 32, *A*) e toracoaddominali (fig. 32, *B*). La dimostrazione di rilievi più delicati, quali, ad es., il lembo intimale scollato di un aneurisma dissecante (fig. 32, *C*) oppure il coinvolgimento neoplastico di un ramo venoso (fig. 32, *D*), può richiedere la tecnica di «angio-T.A.C.».

c) La opacizzazione delle *vie escretrici urinarie* è ottenuta costantemente, nel corso di indagini parenchimografiche o vascolari, poiché tali m.d.c. si eliminano totalmente attraverso l'emuntorio renale (fig. 33, *A*). Molto più raro il ricorso ai m.d.c. colangiografici per la visualizzazione delle *vie escretrici biliari*, stante il modesto apporto informativo (fig. 33, *B*).

d) La contrastografia degli *spazi liquorali* può utilizzare talora m.d.c. trasparente (in particolare per lo studio della cisterna ponto-cerebellare nei tumori dell'VIII nervo cranico), il più di frequente m.d.c. opaco organo-iodato idrosolubile a bassa osmolarità, ciò che consente lo studio degli spazi liquorali endocranici (fig. 34) e di quelli endorachidei cervico-dorsali (fig. 35). Le informazioni ottenibili si riferiscono ad affezioni endotecali come pure a lesioni che secondariamente coinvolgono le strutture nervose, elettivamente a livello del sacco durale e delle sue tasche radicolari.

e) La contrastografia dei *visceri cavi* riguarda soprattutto le alte vie digestive (m.d.c. idrosolubile organo-ioda-

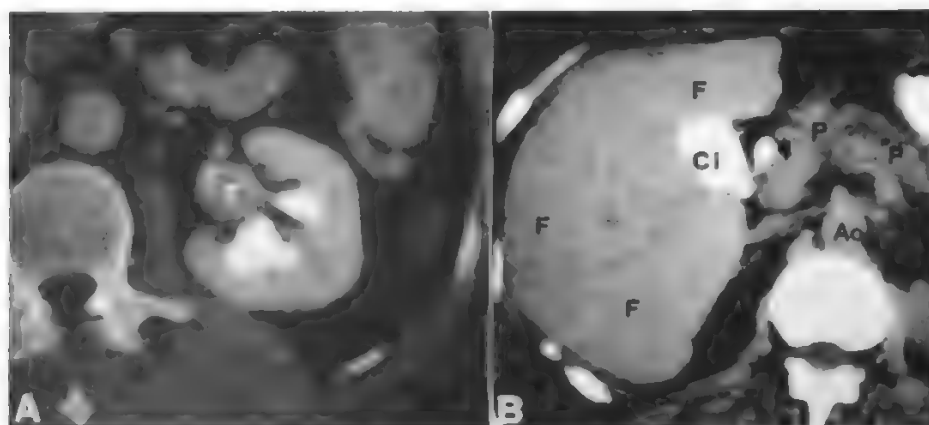



Fig. 33. Utilizzazione del m.d.c. per lo studio T.A.C. delle vie escretrici urinarie e biliari. *A*) Perfusione endovenosa di m.d.c. organo-iodato idrosolubile: caliectasia secondaria a tumore uroteliale della pelvi renale (T). *B*) Perfusione endovenosa di m.d.c. organo-iodato idrosolubile colangiografico: intensa opacizzazione della colecisti (Cl) e del coledoco sovrepatico (*freccia*). Fegato (F); pancreas (P); aorta (Ao).

Digitized by Google

Fig. 34. Utilizzazione del m.d.c. organo-iodato idrosolubile per lo studio degli spazi liquorali. Sella vuota. *A-B*) Perfusione endovenosa di m.d.c. *A*) Aumento dei diametri sellari; densità di tipo liquido in sede endosellare. *B*) Ricostruzione elettronica sul piano sagittale mediano: il peduncolo ipofisario è avvolto dal contenuto liquido endosellare; la ghiandola è compressa contro il pavimento. *C-D*) Cisterno-T.A.C. soprasellare. *C*) Opacizzazione del liquor endosellare. *D*) Ricostruzione elettronica sul piano sagittale mediano: bene evidente l'impegno della cisterna nel cavo sellare; il peduncolo ipofisario è avvolto dal liquor opacizzato.

to), essenzialmente allo scopo di meglio delimitare processi espansivi ad esse adiacenti, ad es. nell'ambito dell'area pancreatica. Più raramente si ha la necessità di opacizzare il retto o la vescica (m.d.c. oleoso a bassa densità: fig. 36) ed infine la vagina.

Discriminazione morfologica

La *discriminazione morfologica* dell'immagine T.A.C. è indubbiamente inferiore a quella dell'immagine R.C. ovviamente in condizioni comparabili: ciò dipende dalle caratteristiche dimensionali dei detettori usati per ottenere le due immagini: microscopici cristalli di sali di argento nella emulsione radiografica e rispettivamente macroscopici rivelatori nel sistema di detezione T.A.C. Nessuna struttura, che abbia dimensioni inferiori alla superficie sensibile del rivelatore (in pratica, al di sotto di 0,5 cm), può essere fedelmente dimostrata nell'immagine T.A.C. (fig. 27, *C*).

Ciò non toglie che la T.A.C. possa identificare la presenza di una piccola struttura (fig. 26) — pur deformata dall'*effetto di «volume parziale»* — la quale, a causa del suo insufficiente assorbimento differenziato nei confronti dei fotoni X, può essere misconosciuto alla R.C. Peraltro, a pari rilevabilità, non vi ha dubbio che la soglia di risoluzione spaziale della R.C. è assai più favorevole di quella della T.A.C.: ad es., la trabecolatura della tela spugnosa della diafisi di una falange della mano è dimostrabile al meglio con R.C.

Fig. 35. Utilizzazione del m.d.c. per lo studio degli spazi liquorali. *A*) Cisti siringomielica post-traumatica del midollo cervicale; mielo-T.A.C.: scansione T.A.C. all'altezza di Cv, dopo 8 h dall'introduzione di m.d.c. nello spazio subdurale; opacizzazione della cavità siringomielica (*freccia*), in posizione eccentrica; atrofia del midollo spinale. *B*) Neurinoma cervicale a livello di Civ; mielo-T.A.C.: evidente la massa (n) con sensibile slargamento del forame intervertebrale; modesta impronta (*teste di freccia*) sul sacco durale.

Digitized by Google

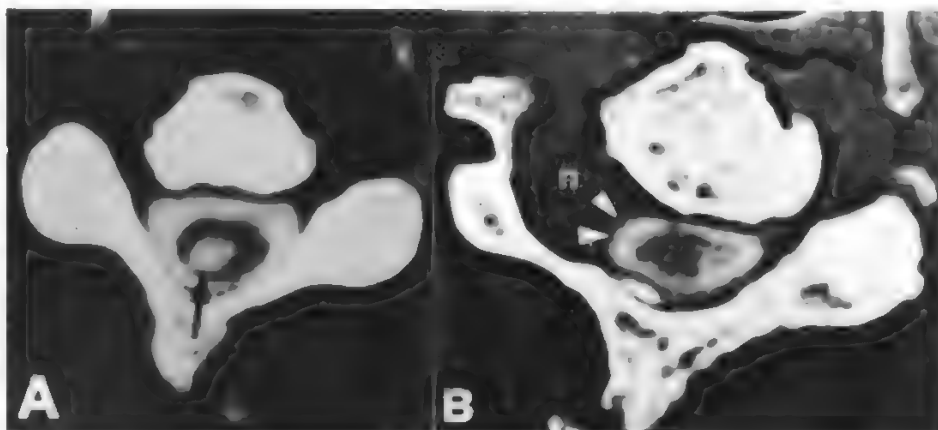
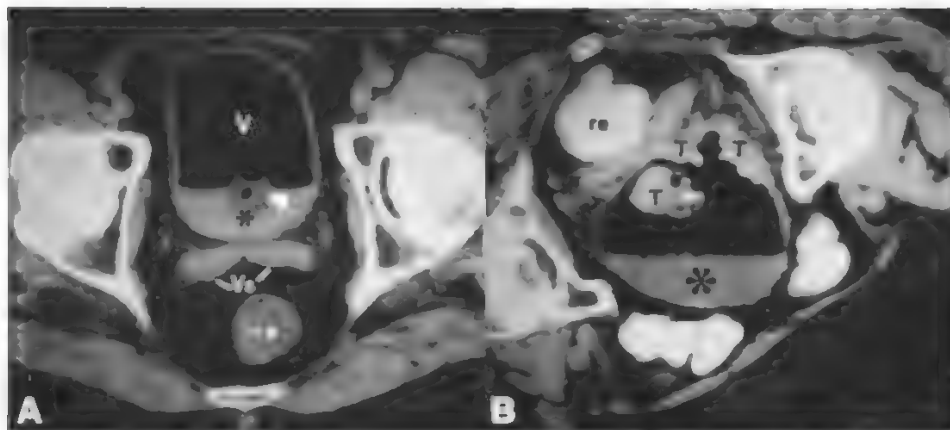



Fig. 36. Utilizzazione del m.d.c. per lo studio T.A.C. dei visceri cavi. *A*) Opacizzazione del lume vescicale (V) con m.d.c. a bassa densità (olio di arachidi): urina nella porzione più declive (*asterisco*); perfetta identificazione della parete vescicale. Vescicole seminali (Vs); catetere vescicale (*testa di freccia*); ampolla rettale (re). *B*) Tumore della vescica; scansione T.A.C. in decubito prono; opacizzazione con olio di arachidi: estensione in superficie del tumore infiltrante (T). Conservato lo strato grassoso fra vescica e utero (tumore non sconfinato).

Va anche detto che — pur nell'ambito delle dimensioni comprese entro la soglia della risoluzione spaziale della T.A.C. — la riproduzione anatomica che questa metodica è in grado di fornire di una qualsiasi struttura è sempre morfologicamente meno fedele di quella della R.C., stante che l'immagine T.A.C. è obbligata ai moduli quadrangolari dei *pixels*. Un profilo curvilineo, nell'immagine T.A.C. è in realtà sempre costituito da un andamento a «scalini», anche se i toni di grigio e la relativa piccolezza dei *pixels* non fanno rilevare tale aspetto, che peraltro era ben chiaro nelle immagini T.A.C. di prima generazione, caratterizzate da *pixels* di cospicua dimensione.

Focalizzando più specificamente l'attenzione sul potere di risoluzione spaziale della T.A.C. — cioè l'idoneità di distinguere separatamente fra loro due strutture alla minima distanza possibile — sono da prendere in considerazione essenzialmente tre fattori, dei quali i primi due collegati alle caratteristiche costruttive dei rivelatori («ampiezza attiva») e rispettivamente alla geometria del «ventaglio» radiante (spessore), il terzo alle condizioni operative (velocità della scansione).

Ampiezza attiva del rilevatore

L'*ampiezza attiva* del rivelatore è, in assoluto, il fattore essenziale. In condizioni sperimentali, quanto più sottile è la superficie attiva del rivelatore (v. sopra, fig. 19), tanto più prossime possono essere le due strutture «risolvibili» fra loro: in effetti, se la distanza fra le due strutture è uguale od inferiore all'«ampiezza attiva» del rivelatore, le due strutture risultano fuse fra loro (fig. 37, *C-D*).

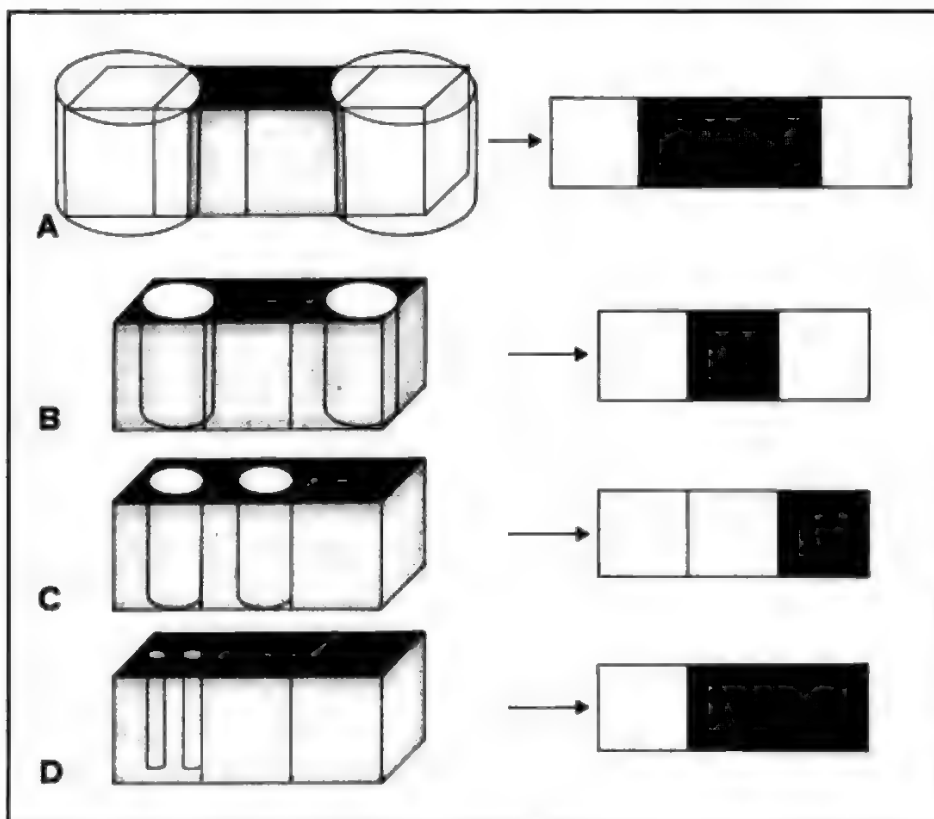



Fig. 37. Ruolo dei *voxels* nella risoluzione spaziale della T.A.C. *A-B*) L'interposizione di almeno un *voxel* fra le due strutture ne consente la distinzione. *C*) La assenza della interposizione di almeno un *voxel* fra le due strutture occupanti un *voxel* ciascuna, ne determina la fusione nell'immagine T.A.C.: apparentemente vi è una unica struttura con dimensioni corrispondenti alla somma dei volumi di entrambe le strutture. *D*) Due minutissime strutture, contenute in un unico *voxel*, appaiono fra loro fuse, con dimensioni apparentemente analoghe a quelle del *voxel* (effetto di «volume parziale»). Questo rilievo giustifica la possibilità di identificare con la T.A.C. la presenza di strutture assai delicate — purché di densità discreta — che potrebbero non essere dimostrabili con R.C.

Digitized by Google

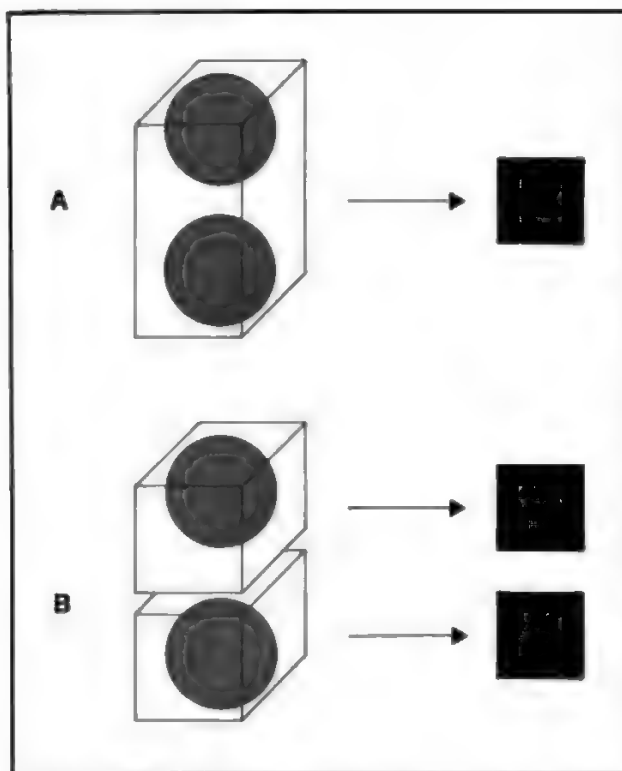



Fig. 38. Schema della influenza dello spessore del «ventaglio» radiante sulla risoluzione spaziale della T.A.C. *A*) Due strutture, sovrapposte in verticale, sono fra loro «fuse» se lo spessore di un solo «ventaglio» radiante le contiene entrambe. *B*) Le stesse strutture possono essere «risolte» in due «fette» adiacenti se lo spessore del «ventaglio» radiante è sottile.

Spessore del ventaglio radiante

Lo spessore del «ventaglio» radiante è indirettamente proporzionale alla risoluzione di due strutture contenute su piani verticali.

Con spessore cospicuo, le due strutture vengono comprese nelle medesime «fette» e pertanto non sono «risolvibili» fra loro; per contro, con spessori sottili, le due strutture possono essere analizzate in due «fette» diverse e pertanto essere fra loro «risolte» (fig. 38).

Valutazione del potere di risoluzione

La valutazione del potere di risoluzione T.A.C. è ottenibile utilizzando un fantoccio costituito da una serie di campioni cilindrici di ugual densità, con diametro progressivamente decrescente (fig. 39).

Velocità della scansione

La *velocità della scansione* interviene a modificare sensibilmente il potere di risoluzione dell'immagine T.A.C.

a) Non vi è dubbio che la migliore condizione operativa, a tale scopo, è garantita dalla *scansione lenta*, poiché in tale evenienza lo «spicchio» radiante è sottile — ciò che consente di «risolvere» gli oggetti più piccoli (fig. 40, *A*) — e le «viste fotoniche» più fitte — ciò che consente la documentazione fedele della maggior parte di tali oggetti (fig. 40, *B*). Tuttavia, la scansione lenta può essere utilizzata nella pratica clinica solo per lo studio delle aree corporee con assenza di attività cinetica involontaria (cranio; arti). Nelle altre aree corporee (torace, addome) l'attività cinetica involontaria (pulsazioni cardiovasali, peristalsi dei visceri cavi) impone, in rapporto alla sua entità, di ridurre il tempo di esposizione, aumentando quindi la velocità di scansione.

b) La *scansione veloce* è certamente in grado di correggere l'effetto disturbante dell'attività cinetica, ad eccezione di quella del cuore, per il cui studio si è dovuto realizzare — prima che l'ecocardiografia sostituisse largamente la T.A.C. cardiaca — la sincronizzazione delle scansioni a singole e prestabilite fasi della rivoluzione cardiaca (*gating*). Peraltro, la scansione veloce va a scapito della soglia di identificazione morfologico-volumetrica degli oggetti: poiché lo «spicchio» ha dimensioni superiori — data la maggiore velocità di traslazione del tubo radiogeno (fig. 40, *C*) — e si riduce il potere di risoluzione spaziale — dato l'aumento della spaziatura fra le singole «viste fotoniche» (fig. 40, *D*).

Bibliografia

AA. VV., *Contemporary Issues in Computed Tomography*, varie date, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh.
Brooks R. A., Di Chiro G., *Radiology*, 1975, **117**, 561.
Brooks R.A., Di Chiro G., *Phys. Med. Biol.*, 1976, **21**, 689.
Cittadini G., *Manuale di radiologia medica*, 1983, EGIG, Genova.
Davison M., *X-Ray Computed Tomography*, in *Scientific Basis of Medical Imaging*, 1982, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh.
Dean P. B., Kivisaan L., Kormano M., *Invest. Radiol.*, 1978, **13**, 583.
Delorme G., Tessier J. P., *Manuel d'electroradiologie. Bases physiques et biologiques*, 1978, Masson, Paris.
Duerinckx A. J., Macovski A., *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1979, **3**, 519.
Dutreix J., Bismuth V., Laval-Jeantet M., *L'image radiologique*, in *Traité de radiodiagnostic*, I, 1969, Masson, Paris.
Gifford D., *A Handbook of Physics for Radiologists and Radiographers*, 1984, Wiley, Chichester, New York.
Grainger R. G., Allison D. J. eds., *Diagnostic Radiology: an Anglo-American Textbook of Imaging*, 1986, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh.
Hendee W. R., *The Physical Principles of Computed Tomography*, 1983, Little, Brown, Boston.
Hounsfield G. N., Ambrose J., Perry B. J., *Br. J. Radiol.*, 1973, **46**, 1016.
Hounsfield G. N., *Science*, 1980, **210**, 22.
Hubener K. H., *Digital Radiography Using a Computed Tomography Instrument*, in Baert A. L., Boijsen E., Fuchs W. A.,

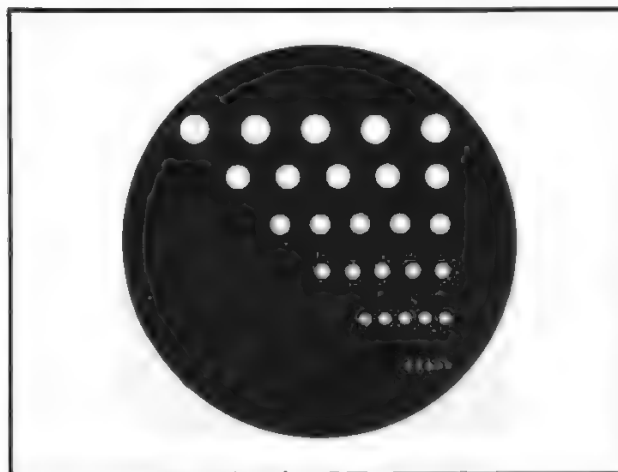



Fig. 39. Schema della valutazione della risoluzione spaziale della T.A.C. Fantoccio costituito da una serie di campioni cilindrici, di densità nota, con diametro progressivamente decrescente, fra loro spaziati di spessore analogo al diametro. La risoluzione spaziale è tanto più elevata quanto più piccoli sono i campioni che la macchina è in grado di «risolvere».

Digitized by Google

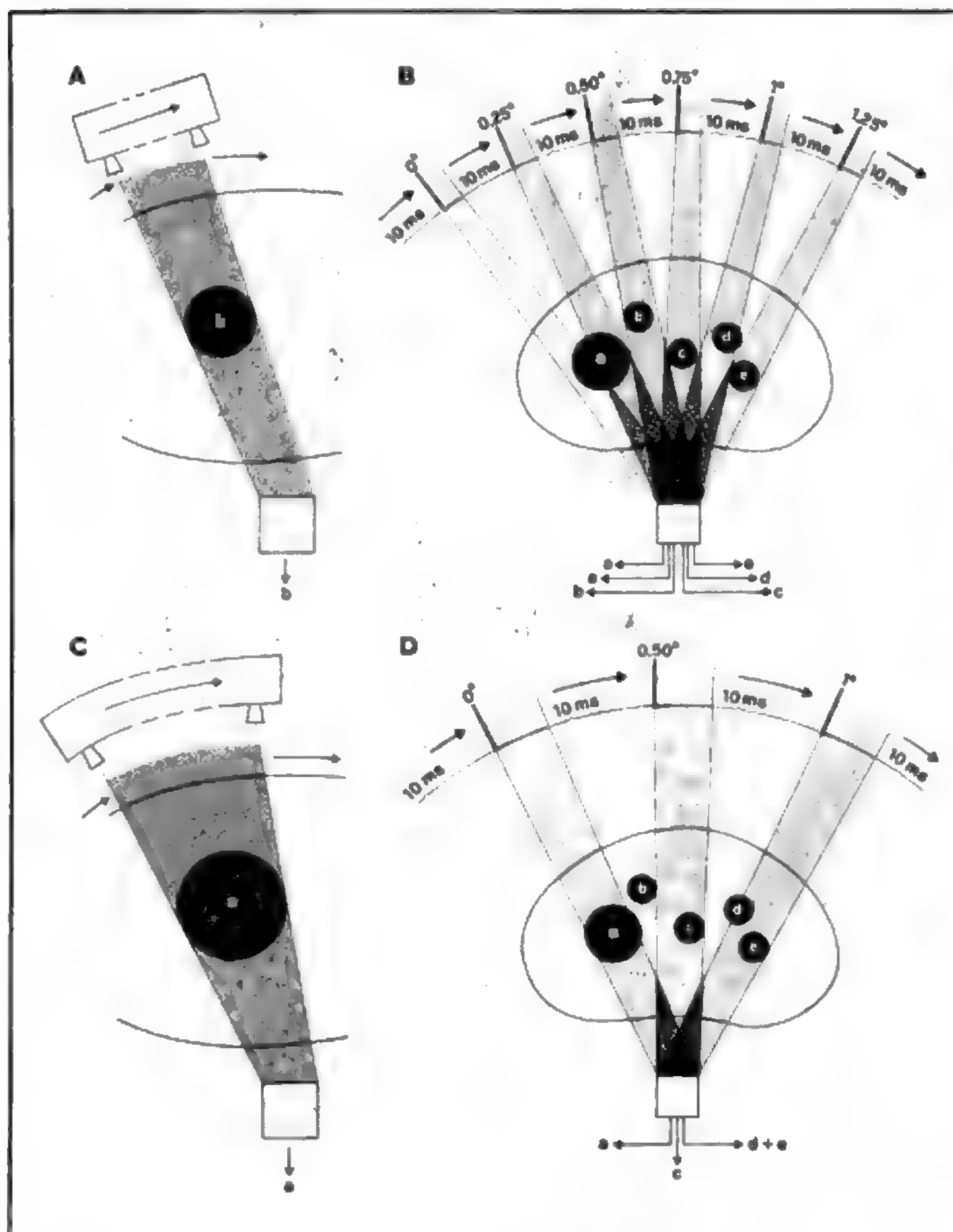



Fig. 40. Schema della influenza della velocità di scansione sulla risoluzione spaziale della T.A.C. *A-B)* Scansione lenta. *A)* Lo «spicchio» descritto durante la erogazione radiante è relativamente sottile: pertanto le «unità di volume» sono le minime compatibili con la «ampiezza attiva» del rivelatore. Il più piccolo oggetto identificabile (b) può pertanto avere analoghe dimensioni e venir fedelmente recepito dal rivelatore. *B)* Il lento avanzamento del tubo radiogeno riduce la spaziatura fra le singole «viste fotoniche», consentendo di risolvere fra loro oggetti con dimensioni analoghe a quelle delle «unità di volume» (b, c, d, e). *C-D)* Scansione veloce. *C)* Lo «spicchio» descritto durante la erogazione radiante è relativamente grosso: pertanto le «unità di volume» sono più ampie di quanto compatibile con la «ampiezza attiva» del rivelatore. Le dimensioni del più piccolo oggetto identificabile sono superiori a quelle teoricamente previste. *D)* Il rapido avanzamento del tubo radiogeno aumenta la spaziatura fra le singole «viste fotoniche», consentendo di «risolvere» solo oggetti di maggiori dimensioni (a), mentre per gli oggetti più piccoli sono da prevedersi mancata dimostrazione (b), deformazione morfologica da «volume parziale» (c) e fusione di singoli oggetti (d, e).

Heuck F. H. W., *Frontiers in European Radiology*, 1982, Springer, Berlin, p. 124.
Lee S. H., Rao K. C. G., *Cranial Computed Tomography and MRI*, 1983, McGraw-Hill, New York.
Lee S. H., Rao K. C. G., *Cranial Computed Tomography and MRI*, 1987, McGraw-Hill, New York.
Maldague B., Malghem J., Abbeels J., *Principes de fonctionnement et d'utilisation d'un scanner aux rayons X*, in Morvan G., Massare C., Frija G., *Le scanner osteo-articulaire. Techniques d'utilisation, indications, resultats*, 1986, Vigot, Paris, p. 1986.
Newton T. H., Potts D. G., *Radiology of the Skull and Brain. Technical Aspects of Computed Tomography*, 1981, Mosby, St. Louis.
Newton T. H., Potts D. G., *Advanced Imaging Techniques*, 1983, Clavadel, San Anselmo.
Noz M. E., Maguire G. Q., *Radiation Protection in the Radiologic and Health Science*, 1985, Lea & Febiger, Philadelphia.
Pistolesi G. F., Padovani R., Benetti P., Caudana R., Forese C., Tacconi A., *Radiodiagnostica*, in *Enciclopedia Medica Italiana*, XIII, 1985, USES, Firenze.
Rindi A., *Rischio di radiazioni ionizzanti in diagnostica medica*, in *Medicina-Riv.* E.M.I., 1981, **1**, 72.
Ruggiero C., Sabattini L., Scialfa G., *Tomografia computerizzata del cervello*, 1979, Pensiero Scientifico, Roma.
Schmidt Th., Stieve T. E., *Ann. Radiol.*, 1980, **23**, 143.
Scielzo G., *La tomografia assiale computerizzata*, in *Medicina-Riv.* E.M.I., 1981, **1**, 241.
Ter-Pogossian M. M., *The Physical Aspects of Diagnostic Radiology*, 1969, Harper & Row, New York.
Ter-Pogossian M. M., *Physical principles and instrumentation* in: Lee J. K., Sagel S. S., Stanely R. J. eds., *Computed body tomography*, 1983, Raven Press, New York.
Vannier M. W., Marsh J. L., Warren J. O., *Radiology*, 1984, **150**, 179.
Williams A. L., Haughton V. M., *Cranial Computed Tomography. A Comprehensive Text*, 1985, Mosby, St. Louis.
Wittenberg J., Fineberg H. V., Ferrucci J. T. jr. *et al.*, *Am. J. Radiol.*, 1980, **134**, 1111.
Wittenberg J., *N. Engl. J. Med.*, 1983, **309**, 1160.
Yester M. V., Barnes G. T., *Appl. Opt. Instrum. in Med. SPIE*, 1977, **127**, 296.
Zatz L. M., Alvarez R. E., *Radiology*, 1977, **124**, 91.

GIAN FRANCO PISTOLESI, CARLO PROCACCI, ROBERTO CAUDANA, PAOLO TINAZZI MARTINI, GIANCARLO MANSUETO, PIER LUIGI MOZZO E LORETTA ZONTA

Digitized by Google

LA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA NELLA PATOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

SOMMARIO

Introduzione

La tomografia computerizzata (TC) riveste nella diagnostica neurologica un ruolo di primaria importanza poiché offre la possibilità di valutare con precisione l'anatomia dell'encefalo (fig. 41) (Hounsfield, 1973), la presenza di alterazioni morfostrutturali del sistema ventricolare e degli spazi subaracnoidei e, tramite la diretta misura della densità, anche le alterazioni del parenchima cerebrale (Ambrose, 1973). Con la TC è inoltre possibile, soprattutto eseguendo l'esame durante somministrazione rapida di mezzo di contrasto per via e. v. (*angio-TC*), ottenere anche importanti informazioni sulle strutture vascolari. La continua evoluzione tecnologica ha permesso di ottenere, oltre a una sempre migliore qualità d'immagine, sezioni molto sottili, dello spessore di 2 mm, indispensabili per un corretto studio di particolari strutture cerebrali (regione sellare, orbita), possibilità di ricostruzioni sui piani sagittali, coronali e obliqui e dell'esecuzione di studi mirati di singole regioni tramite riferimenti precisi dettati da una radiografia del cranio o della colonna vertebrale eseguita direttamente con il tomografo computerizzato che serve da riferimento alla corretta condotta dell'esame tomografico.

Le possibilità diagnostiche della TC sono molto incrementate dall'uso dei mezzi di contrasto iniettati per via e. v. che, determinando un aumento di densità nei tessuti patologici con vascolarizzazioni neoformate o con alterazioni della barriera ematoencefalica, permettono una più corretta tipizzazione dei tessuti patologici (Bozzao *et al.*, 1982). La somministrazione e. v. di mezzo di contrasto con iniezione ripetuta di piccoli boli (20-25 ml), tecnica definita *angio-T.A.C.* o *angio-TC*, è particolarmente utile nello studio delle malformazioni vascolari.

L'efficienza diagnostica dell'esame tomografico computerizzato può essere inoltre potenziata in alcune patologie con l'introduzione endorachide di piccole quantità di mezzo di contrasto idrosolubile.

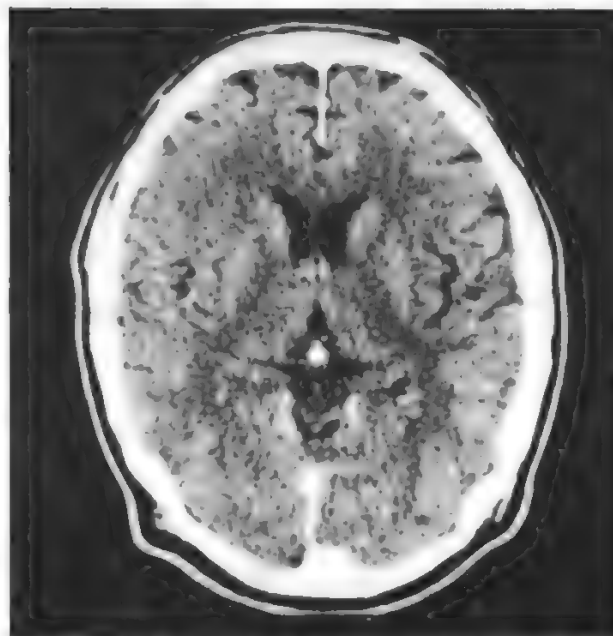



Fig. 41. Quadro tomografico computerizzato normale dell'encefalo: sezione assiale a livello dei ventricoli laterali e dei nuclei della base.

Patologia cerebrovascolare

Lesioni cerebrovascolari ischemiche

Il danno provocato dall'anossia tessutale conseguente a un'ischemia può essere di natura quasi esclusivamente funzionale (TIA: *Transient Ischemic Attack*), e in questo caso, non essendo presente un danno anatomico, la TC risulta normale; se l'anossia perdura per un tempo più lungo ne deriva un danno anatomico con un corrispettivo aspetto tomodensitometrico ben definito e valutabile anche per estensione ed evoluzione temporale (Ladurner *et al.*, 1979).

La lesione diviene evidente all'esame tomografico computerizzato in genere dopo 24-48 h manifestandosi come un'area ipodensa con effetto massa sul sistema ventricolare adiacente ed è espressione di sofferenza edemigena (fig. 42) (Wall *et al.*, 1982).

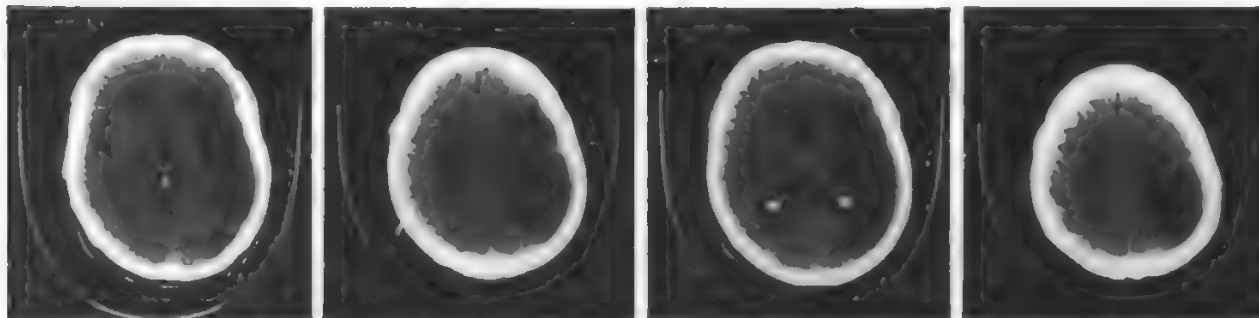



Fig. 42. Ischemia cerebrale in fase acuta: la TC (sezioni assiali) evidenzia la presenza di una vasta area ipodensa interessante il territorio di distribuzione superficiale della arteria cerebrale media di destra. Gli spazi subaracnoidei della convessità e il ventricolo laterale a destra sono compressi per la presenza dell'edema cerebrale.

Digitized by Google

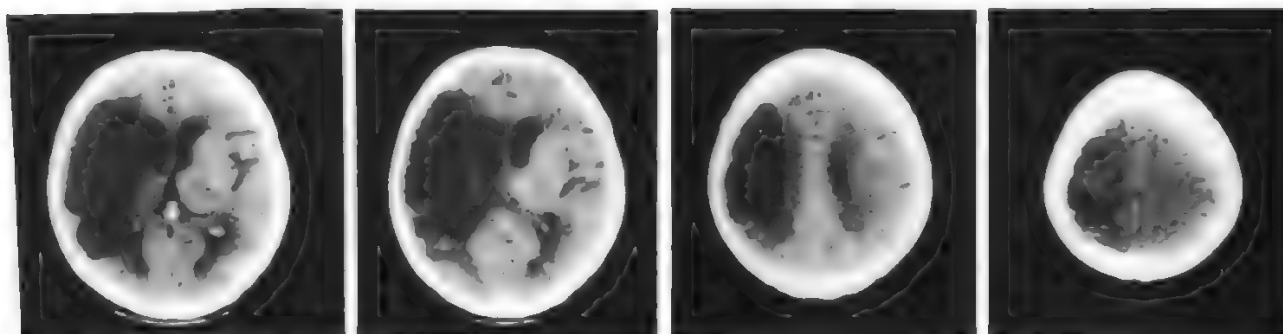



Fig. 43. Ischemia cerebrale in fase cronica: la TC evidenzia la presenza di una vasta area di ipodensità interessante il territorio di distribuzione dell'arteria cerebrale media, espressione di esito di pregressa lesione cerebrovascolare ischemica.

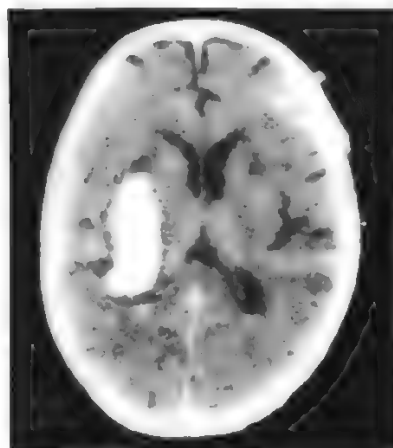



Fig. 44. Ematoma intracerebrale: presenza di un'area iperdensa di morfologia ovoidale localizzata a sinistra a livello del corpo striato e della capsula esterna.

L'eventuale presenza di aree iperdense nel contesto della lesione è da mettere in relazione a un infarcimento emorragico.

La somministrazione di mezzo di contrasto provoca spesso la comparsa di aree, di morfologia variabile, di aumentata densità, espressione di alterazione della barriera ematoencefalica. All'incirca in 3ª settimana si può assistere a un fenomeno di mascheramento dell'area ipodensa (effetto *fogging*) dovuto all'infiltrazione di macrofagi nell'area ischemica.

Successivamente inizia la progressiva regressione dell'edema, che viene sostituito da una lesione necrotica irreversibile, con una reazione gliale, evidente alla TC come un'area ipodensa con bassi valori di assorbimento (fig. 43).

A una significativa perdita di sostanza fanno seguito una dilatazione del sistema ventricolare sovratentoriale adiacente e un'atrofia settoriale.

Ematomi intracerebrali

La diagnosi di emorragia cerebrale con la TC si presenta semplice e immediata (Weisberg, 1979). In fase acuta l'ematoma si presenta come una zona di aumentata densità circondata, di solito, da un orletto ipodenso, espressione di edema. Il sistema ventricolare adiacente è compresso e deformato (fig. 44) (Drury *et al.*, 1984). Nei giorni successivi l'ematoma appare alla TC sempre meno denso, fino a raggiungere una densità simile a quella del parenchima circostante pur esercitando ancora un effetto massa. Tutto ciò avviene in genere nell'arco di 4-6 settimane.

Successivamente l'ematoma può assumere un aspetto pseudocistico con un'ipodensità centrale circondata da un cercine di densità parenchimale, espressione di un tessuto di granulazione con vasi neoformati costituiti di solo endotelio; ciò comporta un'alterazione della barriera ematoencefalica con la comparsa di un'area di iperdensità a tipo cercine dopo somministrazione del mezzo di contrasto.

Angiomi e aneurismi

Gli angiomi possono essere evidenziati direttamente dalla TC per la presenza di trombi, calcificazioni o di gliosi reattiva, come aree irregolarmente iperdense (Numaguchi *et al.*, 1983). Il tessuto circostante può presentare alterazioni ipodense per la presenza di fenomeni necrotici. Dopo introduzione e. v. di mezzo di contrasto si rileva un netto aumento di densità della lesione, che presenta un

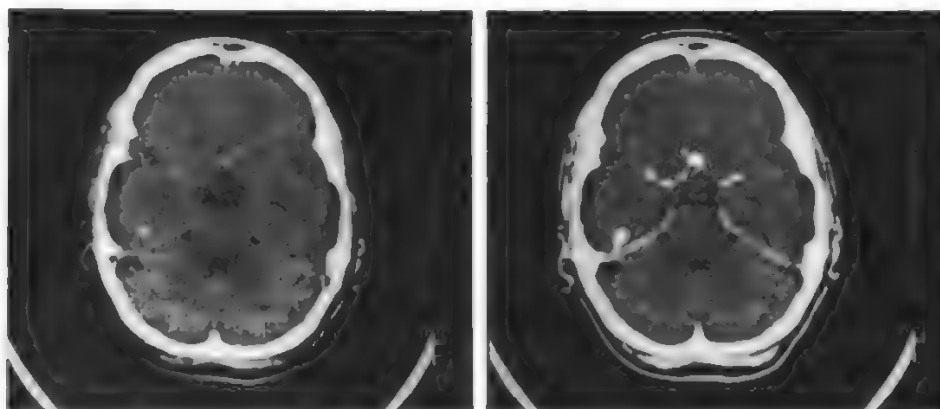



Fig. 45. Aneurisma dell'arteria comunicante anteriore: esame TC prima (*a sinistra*) e durante (*a destra*) la somministrazione del mezzo di contrasto. Presenza di un nucleo di aumentata densità rotondeggiante, in sede temporale sinistra più evidente dopo somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto, da riferire ad aneurisma cerebrale.

Digitized by Google

aspetto serpiginoso nelle malformazioni arterovenose e rotondeggiante negli aneurismi (Kido *et al.*, 1979).

Gli aneurismi sono evidenziabili correttamente quando sono di dimensioni superiori agli 8-10 mm come aree di aumentata densità, soprattutto dopo somministrazione e.v. di mezzo di contrasto (Vonofakos *et al.*, 1983). Utile per questo tipo di patologia può essere lo studio del primo transito del mezzo di contrasto con tecnica angio-TC (fig. 45). La mancata visualizzazione di un aneurisma con la TC non ne esclude comunque la presenza e nel sospetto di malformazione vascolare rimane fondamentale l'esame angiografico.

Tumori cerebrali

Tumori emisferici della serie gliale

Gli *astrocitomi* si presentano come aree ipodense che possono comprimere le cisterne o i ventricoli e che presentano scarse o assenti modificazioni dopo mezzo di contrasto (Baker *et al.*, 1980).

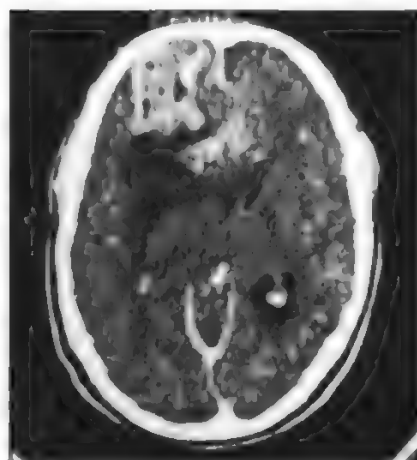



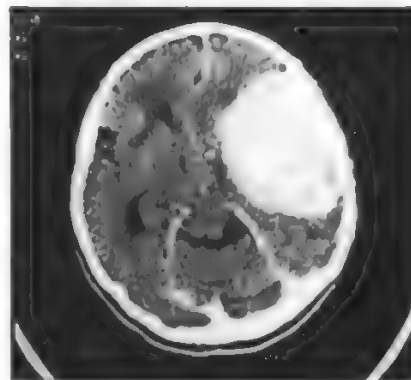
Fig. 46. Glioblastoma localizzato in sede frontale. Esame TC eseguito dopo somministrazione e. v. di mezzo di contrasto. Si rileva la presenza di un'estesa area di aumentata densità, disomogenea contenente nel suo contesto aree ipodense necrotiche. Il sistema ventricolare sovratentoriale è dislocato posteriormente e verso destra.

Gli *oligodendrogliomi* si caratterizzano per la presenza di calcificazioni, nel contesto dell'area ipodensa; anche in queste lesioni scarse sono le modificazioni dopo mezzo di contrasto.

I *gliomi* sono riconoscibili come aree di densità disomogenea, circondate da edema perifocale, che comprimono gli spazi liquorali e che presentano un incremento di densità delle parti solide e della periferia dopo somministrazione di mezzo di contrasto (fig. 46) (Daumas-Duport *et al.*, 1984). Le aree marcatamente ipodense nelle forme più avanzate sono da mettere in relazione a fenomeni necrotici o a pseudocisti, mentre le aree iperdense prima della somministrazione e. v. di mezzo di contrasto possono essere espressione di calcificazioni o di eventuali emorragie (Leeds *et al.*, 1984).

Meningiomi

Appaiono come lesioni occupanti spazio di morfologia rotondeggiante od ovalare, iperdense, rispetto al parenchima circostante e possono contenere nel loro contesto calcificazioni (Daniels *et al.*, 1982); sono localizzate o lungo la base o sulla volta cranica e in continuità con la dura madre. L'edema perifocale è in genere di modesta entità anche se talvolta può essere molto evidente. Tali neoplasie subiscono un marcato e omogeneo potenziamento dopo somministrazione di mezzo di contrasto (fig. 47) (Rosenbaum e Rosenbloom, 1984).

Fig. 47. Meningioma fronto-temporale. Esame TC dopo mezzo di contrasto: presenza di voluminosa area omogeneamente iperdensa di morfologia rotondeggiante localizzata in sede frontotemporale da riferire a voluminoso meningioma. È presente una reazione ossea iperostosica di appoggio.

Metastasi

Sono lesioni frequentemente multiple, rotondeggianti, di piccole dimensioni, che presentano un'aspetto densitometrico variabile (fig. 48): a volte si presentano come aree iperdense con un'ipodensità centrale di natura necrotica, altre volte come aree omogeneamente ipo- o iperdense. Metastasi con aspetti differenti possono essere presenti nello stesso paziente. Costante è la presenza di un edema perifocale e di un potenziamento dopo mezzo di contrasto.

Tumori ventricolari

1. *Ependimomi*. – Appaiono alla TC come masse di alterata densità, lievemente aumentata o con caratteri misti, occupanti in genere il IV ventricolo e che aumentano nettamente di densità dopo iniezione e. v. di mezzo di contrasto; presentano spesso nel loro contesto piccole calcificazioni puntiformi (Swartz *et al.*, 1982).

2. *Papilloma dei plessi corioidei*. – L'aspetto TC di questa neoplasia è quello di una massa aggettante nel sistema ventricolare (più spesso nel IV ventricolo), a contorni irregolari, di densità aumentata e con frequente presenza di calcificazioni nel proprio contesto.

3. *Cisti colloide del III ventricolo*. – È visibile alla TC come una massa iperdensa di morfologia rotondeggiante, localizzata a livello del III ventricolo, che appare deformato (Ganti *et al.*, 1981). Ai tumori ventricolari si associa spesso un idrocefalo ostruttivo che viene correttamente documentato dalla TC.

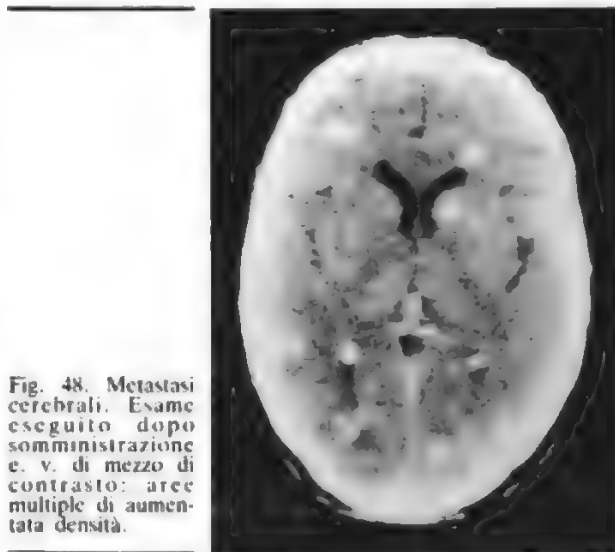



Fig. 48. Metastasi cerebrali. Esame eseguito dopo somministrazione e. v. di mezzo di contrasto: aree multiple di aumentata densità.

Digitized by Google

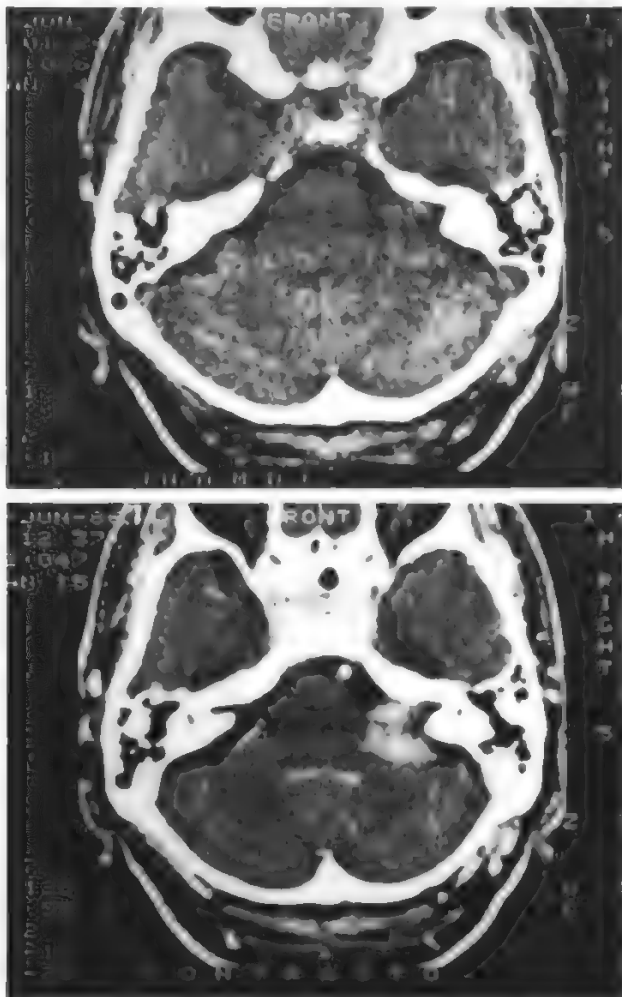



Fig. 49. Neurinoma dell'acustico: esame TC prima (*in alto*) e dopo mezzo di contrasto (*in basso*). Dopo somministrazione e. v. di mezzo di contrasto a livello dell'angolo pontocerebellare di destra si nota la presenza di un'area iperdensa da riferire a un neurinoma dell'VIII nervo cranico. Il meato acustico interno appare slargato.

Tumori della linea mediana

1. *Pinealoma.* – Si presenta come un'area ipodensa, rotondeggiante, con frequenti calcificazioni e con modificazione dopo mezzo di contrasto variabile a seconda del tipo istologico.

2. *Lipoma del corpo calloso.* – Si presenta come un tessuto di densità molto bassa (−80/−100 U.H.), talora con piccole calcificazioni periferiche e non si modifica dopo mezzo di contrasto.

3. *Glioma del corpo calloso.* – Presenta un aspetto uguale a quello dei gliomi emisferici.

Tumori della fossa cranica posteriore

Vengono definiti come *intrassiali*, quando siano solo localizzati nel contesto del tronco dell'encefalo o negli emisferi cerebellari, ed *extrassiali* nelle altre localizzazioni.

1. *Tumori intrassiali.* – Oltre ai papillomi e agli ependimomi, già descritti precedentemente, e alle metastasi, i cui aspetti non differiscono da quelli delle altre localizzazioni, troviamo i seguenti tumori.

a) *Medulloblastomi.* – Appaiono alla TC come aree iperdense localizzate più frequentemente a livello del verme cerebellare, che aumentano di densità dopo somministrazione di mezzo di contrasto. Si associano frequentemente a idrocefalo sovratentoriale.

b) *Gliomi.* – Si presentano alla TC come aree di densità irregolarmente diminuita, con potenziamento irregolare dopo somministrazione e. v. di mezzo di contrasto. Si localizzano a livello del ponte e del mesencefalo che risultano aumentati di volume; l'idrocefalo, in queste forme, è più tardivo (Kasantikul *et al.*, 1981).

c) *Astrocitomi.* – Si localizzano più frequentemente a livello degli emisferi cerebellari e sono visibili alla TC come aree di ipodensità. Possono presentare un potenziamento periferico dopo somministrazione di mezzo di contrasto.

d) *Emangioblastomi.* – Sono neoplasie localizzate a livello degli emisferi cerebellari e si presentano in due forme: cistica e solida. La forma cistica appare ipodensa e può contenere un piccolo nodulo di densità parenchimale localizzato perifericamente con un netto potenziamento dopo somministrazione di mezzo di contrasto, mentre la forma solida, più rara, appare iperdensa soprattutto dopo mezzo di contrasto.

2. *Tumori extrassiali.*

a) *Neurinomi dell'acustico.* – Presentano uno scarso contrasto con il normale parenchima cerebrale e un costante aumento della densità dopo somministrazione di mezzo di contrasto (fig. 49). Per evidenziare lesioni di piccole dimensioni e a sviluppo endocanalicolare si può ricorrere all'introduzione endorachide di mezzo di contrasto idrosolubile o gassoso (meatocisternocanalografia) (Huete e Corrales, 1981; Johnson, 1985).

b) *Meningiomi.* – Si comportano all'esame TC come i meningiomi a localizzazione emisferica (Valavanis *et al.*, 1982).

c) *Colesteatomi, epidermoidi e teratomi.* – Appaiono come aree di densità generalmente diminuita, in relazione al variabile contenuto lipidico di questi tumori.

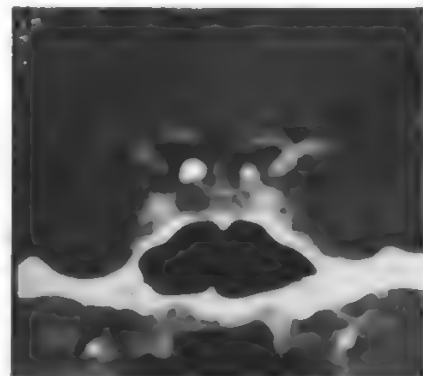
Patologia della regione sellare

Tumori

Per il corretto studio di questa regione, particolarmente ricca di strutture ossee, è necessario eseguire tomogrammi a strato sottile direttamente su piani coronali.

Gli *adenomi ipofisari* possono essere di piccole dimensioni e contenuti completamente all'interno della cavità sellare (microadenomi) o più voluminosi, con estrinsecazione nello spazio episellare (macroadenomi). Gli adenomi più voluminosi possono presentare aspetti tomodensitometrici variabili con componenti ipodense, iperdense o

Fig. 50. Microadenoma ipofisario. Tomogramma coronale della regione sellare eseguito durante somministrazione e. v. di mezzo di contrasto. All'interno del cavo sellare è presente una piccola area ipodensa, espressione di microadenoma ipofisario.

Digitized by Google

più frequentemente miste e con potenziamento delle componenti iperdense dopo somministrazione e. v. di mezzo di contrasto (Xingrong *et al.*, 1982). La maggior parte dei microadenomi e soprattutto quelli prolattinosecernenti si manifestano invece alla TC durante la somministrazione e. v. di mezzo di contrasto come aree di relativa ipodensità rispetto al marcato potenziamento del tessuto ipofisario normale (fig. 50).

A livello della regione episellare si riscontrano più comunemente i *craniofaringiomi*, che appaiono alla TC come aree di alterata densità, con frequenti calcificazioni e con un aumento della densità dopo somministrazione e. v. di mezzo di contrasto (Banna *et al.*, 1981).

Sono anche riscontrabili *gliomi* del chiasma e *meningiomi* del *tuberculum sellae*, che presentano gli aspetti caratteristici di questi tumori, precedentemente descritti e, raramente, *cordomi* che, localizzati in sede retrosellare, si evidenziano come aree iperdense, spesso con calcificazioni e con aumento della densità dopo mezzo di contrasto. Di possibile riscontro l'erosione del *dorsum sellae* dove il cordoma si localizza.

Sella vuota

È una patologia di frequente riscontro, generalmente benigna, dovuta all'erniazione della cisterna chiasmatica all'interno del cavo sellare, che, conseguentemente, appare aumentato di volume e contenente nel suo interno liquor. L'ipofisi appare appiattita sul fondo. Alla TC appare quindi una cavità sellare più ampia, con valori di densità caratteristici del liquor; l'ipofisi appare compressa sul fondo sellare (Guibert-Tranier *et al.*, 1981). Per la conferma della diagnosi può essere utile, in qualche caso, ripetere l'esame dopo somministrazione endorachide di mezzo di contrasto che si raccoglie nel cavo sellare (Hoffman e Tindal, 1980). V. anche: IPOFISI (VIII, 395, fig. 40).

Atrofie cerebrale e cerebellare. Idrocefalo ostruttivo e normoteso

Nell'atrofia cerebrale la TC presenta aspetti diversi in relazione alla sede dell'atrofia. La forma diffusa si evidenzia come una dilatazione delle cavità ventricolari, degli spazi corticali e delle cisterne silviane (idrocefalo *ex vacuo*) (fig. 51) (Roberts *et al.*, 1976); nella forma a prevalente espressione corticale il sistema ventricolare è normale o soltanto leggermente dilatato, mentre vi è una dilatazione dei solchi cerebrali più evidente a livello dei lobi frontali e temporali; infine, la forma a prevalente espressione sottocorticale si caratterizza per una dilatazione dei ventricoli senza un aumento dei solchi cerebrali.

Atrofia cerebellare: è facilmente documentabile con la tomografia computerizzata l'aumento dei solchi emisferici e vermiani, del IV ventricolo e delle cisterne dell'angolo pontocerebellare, espressione di atrofia cerebellare (Koller *et al.*, 1981).

L'*idrocefalo ostruttivo* si manifesta come una dilatazione del sistema ventricolare a monte dell'ostruzione e può pertanto interessare diverse porzioni del sistema ventricolare sovratentoriale. In questa forma è spesso presente un'ipodensità periventricolare, espressione di riassorbimento liquorale per via transependimale.

Nell'*idrocefalo normoteso*, causato da un difficoltato riassorbimento del liquor a livello dei villi aracnoidei e delle granulazioni del Pacchioni, l'aumento di volume interessa tutte le cavità ventricolari, mentre sono scarsamente visualizzati gli spazi subaracnoidei del mantello (Rudick e Joynt, 1981; Vassilouthis, 1985); anche in questa forma è presente un'ipodensità periventricolare, espressione di riassorbimento transependimale del liquor.

Malattie demielinizzanti

Le caratteristiche tomodensitometriche di queste alterazioni consistono in una diminuzione della densità della sostanza bianca, mentre la sostanza grigia corticale e profonda è normale. Tale aspetto è probabilmente determinato da diversi fattori: l'infiltrazione, da parte del liquido interstiziale, delle fibre mieliniche e anche un'intrinseca attenuazione dei valori densitometrici della mielina alterata.

Sclerosi a placche. – È caratterizzata dalla presenza di aree ipodense di dimensioni variabili, isolate o diffuse, localizzate a livello della sostanza bianca più spesso in sede periventricolare (Reisner e Maida, 1981). Un aumento della densità della placca dopo introduzione e. v. di mezzo di contrasto, soprattutto con la tecnica della doppia dose, indica un'alterazione della barriera ematoencefalica, espressione di attività della placca (Spiegel *et al.*, 1985).

Patologia infettiva

Ascesso cerebrale

Nella fase che precede la formazione della capsula l'aspetto è caratterizzato dalla presenza di un'ipodensità disomogenea, mal definita, dovuta alla presenza di edema, necrosi tessutale ed emorragie petecchiali. Tale lesione esercita un marcato effetto massa. Scarso o assente il potenziamento dopo introduzione e. v. di mezzo di contrasto.

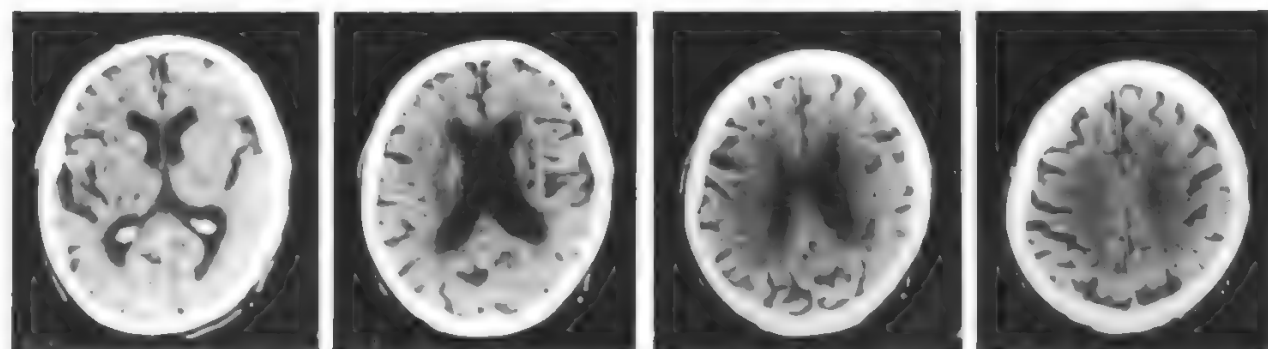



Fig. 51. Atrofia cerebrale. L'esame TC dimostra, oltre a un quadro di atrofia cerebrale diffusa e dilatazione delle cavità ventricolari, multiple aree ipodense di piccole dimensioni localizzate bilateralmente, espressione di patologia multinfartuale.

Digitized by Google

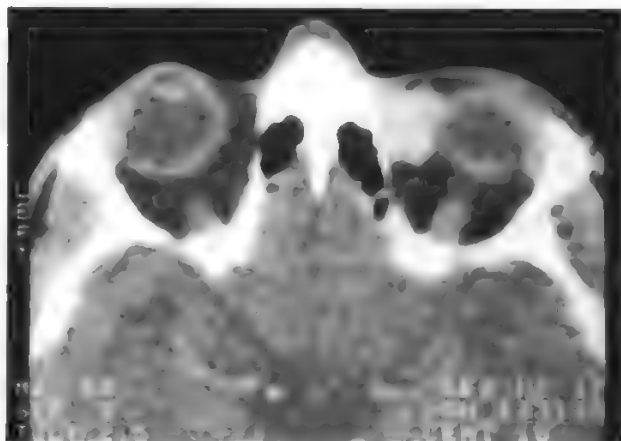



Fig. 52. Neurinoma ad insorgenza dal nervo oculomotore. Tessuto di aumentata densità dopo somministrazione e. v. di mezzo di contrasto, localizzato a destra sulla parte superomediale dell'orbita.

Dopo la formazione della capsula, l'ascesso appare come un'area disomogenea con una componente ipodensa centrale e una parte periferica di lieve aumentata densità e che presenta un marcato potenziamento dopo somministrazione e. v. di mezzo di contrasto (Britt e Enzmann, 1984).

Meningite

Nelle forme virali acute non complicate il quadro è generalmente normale. Nelle forme batteriche a prevalente localizzazione basale, e soprattutto nelle forme tubercolari, la TC evidenzia la presenza di strie iperdense negli spazi cisternali, soprattutto dopo introduzione e. v. di mezzo di contrasto a causa dell'alterazione di barriera nel contesto del tessuto flogistico reattivo (Packer *et al.*, 1983). Un processo meningitico può provocare una ependimite o una ventriculite. Con la TC è possibile documentare bene la gliosi ependimale e l'ostruzione ventricolare che possono derivare da queste complicanze della meningite.

Encefalite

Le forme erpetiche sono evidenti come ipodensità disomogenee in sede frontotemporale con scarse modificazioni dopo mezzo di contrasto (Benator *et al.*, 1985).

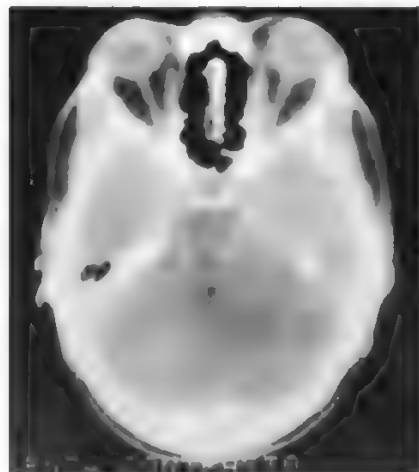



Fig. 53. Esoftalmo disendocrino. È presente un notevole aumento di spessore della muscolatura estrinseca bilateralmente, particolarmente evidente a livello del retto interno di destra.

Patologia orbitaria

La TC si dimostra di grande utilità anche nello studio delle cavità orbitarie poiché permette di mettere in evidenza i tessuti molli in esse contenuti e non apprezzabili con la radiologia tradizionale.

Con i moderni tomografi è possibile individuare correttamente le pareti ossee, il globo oculare, il nervo ottico, i nervi oculomotori (fig. 52), le strutture vascolari e la patologia propria dei muscoli estrinseci dell'occhio, come nel caso dell'esoftalmo disendocrino (fig. 53).

Patologia vertebromidollare

Nello studio della patologia vertebromidollare la TC risulta particolarmente utile nell'individuare la presenza di ernie discali o di produzioni osteofitosiche che possono determinare stenosi dei forami di coniugazione o del canale vertebrale, più comuni a livello del segmento cervicale inferiore o del tratto lombosacrale.

Per un corretto studio di questa patologia è necessario che vengano eseguiti tomogrammi a strato sottile (2 mm) dopo corretta localizzazione della struttura da esaminare previa radiografia digitale (*topogramma*). Utili sono anche le ricostruzioni sui piani sagittale e coronale.

L'ernia del disco si evidenzia come un tessuto di densità parenchimale che occupa lo spazio epidurale anteriore in sede mediana o laterale con conseguente compressione della *cauda* o delle radici (fig. 54) (Firooznia *et al.*, 1984).

La stenosi del canale vertebrale e dei forami di coniugazione è evidenziabile alla TC con la documentazione diretta dei processi osteofitosici responsabili della lesione (Ciric *et al.*, 1984).

Nel sospetto di patologia discale o spondiloartrosica la TC rappresenta oggi l'accertamento di elezione e solo in rari casi è necessario far ricorso all'accertamento radicografico (Williams, 1983; Gado *et al.*, 1983).

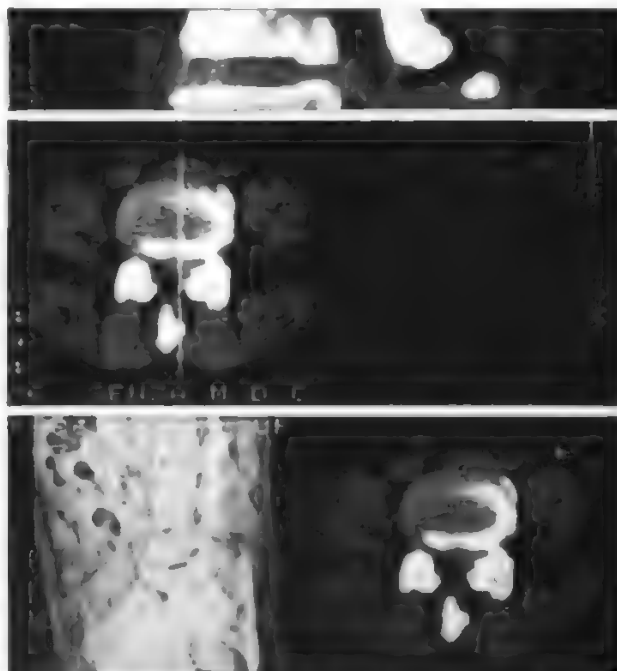



Fig. 54. Ernia discale. Esame TC della colonna lombare integrato con ricostruzioni sui piani sagittali. L'esame evidenzia la presenza di un'ernia discale Liv-Lv laterale destra.

Digitized by Google

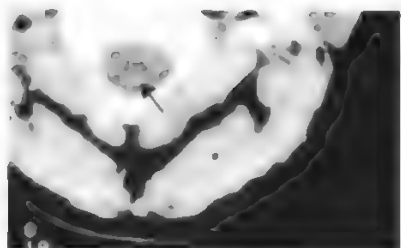



Fig. 55. Siringomielia: presenza di area di ipodensità (*freccia*) localizzata all'interno del midollo spinale a livello cervicale.

Nella patologia del midollo spinale (tumori intramidollari) o dei suoi involucri (meningiomi) la TC può evidenziare in singoli casi la presenza del tessuto patologico, ma non può essere considerata come esame di elezione (Tadmor *et al.*, 1983). Secondo le prime esperienze, maggior efficienza diagnostica sembra avere, in queste patologie, la tomografia a risonanza magnetica nucleare.

Per quanto riguarda la patologia endomidollare, la TC si è rivelata utile nella diagnosi di quelle condizioni patologiche caratterizzate dalla presenza di una netta e marcata ipodensità, quali la siringomielia (fig. 55) e il lipoma endomidollare.

Nelle lesioni endomidollari di tipo gliale o nella patologia infiammatoria o vascolare ischemica, che determinano una modesta alterazione della densità, la TC non ha fornito, sino a oggi, chiarimenti diagnostici determinanti e sicuri.

Incoraggianti risultati si sono ottenuti in alcune lesioni extramidollari, quali i meningiomi e i neurinomi (fig. 56); che, soprattutto dopo somministrazione e. v. di mezzo di contrasto, aumentano nettamente di densità.

Bibliografia

Ambrose J., *Br. J. Radiol.*, 1973, **46**, 1023.
Baker H. L. jr., Houser O. W., Campbell J. H., *Radiology*, 1980, **136**, 91.
Banna M., Baker H. L. jr., Houser O. W., *Radiology*, 1981, **140**, 280.
Benator R. M., Magill H. L. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1985, **6**, 539.
Bozzao L., Antonelli M. *et al.*, *Medicina-Riv. EMI*, 1982, **2**, 149.
Britt R. H., Enzmann D. R., *Radiology*, 1984, **152**, 853.
Ciric I. S., Mikhael M. A. *et al.*, *Radiology*, 1981, **139**, 536.
Daniels D. L., Williams A. L. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1982, **3**, 181.
Daumas-Duport C., Meder J. F. *et al.*, *Radiology*, 1984, **150**, 861.
Drury I., Whisnant J. T., Garraway M., *Neurology*, 1984, **34**, 653.
Firooznia H., Benjamin V. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1984, **5**, 91.
Gado M. H., Patel J., Hodges F. J. III, *Am. J. Neuroradiol.*, 1983, **4**, 598.
Ganti S. R., Antunes J. L. *et al.*, *Radiology*, 1981, **138**, 385.
Guibert-Tranier F., Elie G. P. *et al.*, *Radiology*, 1981, **140**, 280.
Hoffman J. C., Tindal G. T., *Radiology*, 1980, **136**, 273.
Hounsfield G., *Br. J. Radiol.*, 1973, **46**, 1016.
Huete I., Corrales M., *Radiology*, 1981, **138**, 264.
Johnson D. W., *Radiology*, 1985, **151**, 401.
Kasantikul V., Palmer J. O. *et al.*, *Radiology*, 1981, **138**, 764.
Kido D. K., Le May M. *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1979, **3**, 221.
Koller W. C., Glatt S. L. *et al.*, *Radiology*, 1981, **141**, 581.
Ladurner G., Sager W. D. *et al.*, *Eur. Radiol.*, 1979, **18**, 281.
Leeds N. E., Elkin C. M., Zimmerman R. D., *Seminars in Roentgenology*, 1984, **19**, 27.
Numaguchi V., Kitamura K. *et al.*, *Radiology*, 1983, **147**, 907.
Packer R. J., Bilaniuk L. T., Zimmerman R. A., *Radiology*, 1983, **148**, 593.
Reisner T., Maida E., *Radiology*, 1981, **138**, 528.
Roberts N. A., Caird F. L. *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psichiatry*, 1976, **39**, 909.
Rosenbaum A. E., Rosenbloom S. B., *Seminars in Roentgenology*, 1984, **19**, 8.
Rudick R. A., Joynt R. J., *Radiology*, 1981, **140**, 275.
Spiegel S. M., Vinuela F. V. *et al.*, *Am. J. Neuroradiol.*, 1985, **6**, 533.
Swartz J. D., Zimmerman R. D., Bilaniuk L. T., *Radiology*, 1982, **143**, 97.
Tadmor R., Cacayorin E. D., Kieffer S. A., *Am. J. Neuroradiol.*, 1983, **4**, 618.
Valavanis A., Schubiger O. *et al.*, *Radiology*, 1982, **144**, 974.
Vassilouthis J., *Radiology*, 1985, **155**, 553.
Vonofakos D., Hacker H., Grau H., *Am. J. Neuroradiol.*, 1983, **4**, 425.
Wall S. D., Brant-Zawadski M. *et al.*, *Am. J. Radiol.*, 1982, **138**, 307.
Weisberg L. A., *Arch. Neurol.*, 1979, **36**, 422.
Williams A. L., *Radiol. Clin. North Am.*, 1983, **21**, 289.
Xingrong C., Tianzhen S. *et al.*, *Radiology*, 1982, **142**, 566.

LUIGI BOZZAO

Fig. 56. Neurinoma cervicale dopo mezzo di contrasto. Presenza di tessuto di aumentata densità, di morfologia polilobata (1), che disloca il midollo (2) verso destra e determina un marcato allargamento del forame di coniugazione sinistro.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA NELLO STUDIO DEL CUORE

SOMMARIO

Premessa

La tomografia computerizzata (TC) ha trovato inizialmente scarso impiego nello studio dell'apparato cardiovascolare a causa dei lunghi tempi di esposizione non adatti alla documentazione di organi in movimento continuo. L'evoluzione tecnica, tuttavia, ha messo a disposizione apparecchi che consentono tempi di esposizione più brevi. Le apparecchiature più moderne e sofisticate consentono esposizioni nell'ordine del centesimo di secondo, dalle quali è possibile ricostruire sequenze cinematografiche (*cine-TC*) (Lipton *et al.*, 1984; 1985).

I contributi nella letteratura sono ormai abbastanza numerosi e riguardano il cuore sia in condizioni sperimentali (ad es. cfr. Garnic *et al.*, 1983; Guthaner *et al.*, 1984; Sinak *et al.*, 1984) che nelle varie applicazioni cliniche (ad es. cfr. Di Guglielmo *et al.*, 1982; 1983;

Digitized by Google

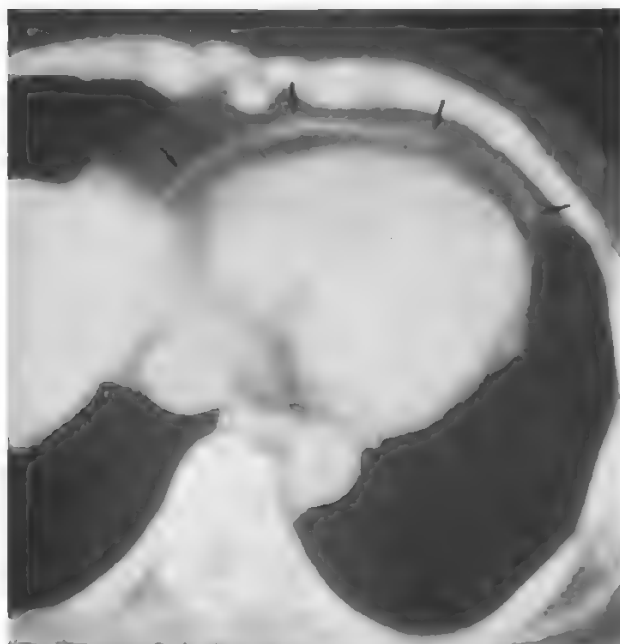



Fig. 57. Visibilità diretta con la TC (senza mezzo di contrasto) del pericardio (*frecce*).

Fig. 58. Angio-TC. Dimostrazione della progressione del bolo opaco nelle cavità cardiache. La sequenza si svolge in 21 s. AD) Atrio destro; VD) ventricolo destro; AS) atrio sinistro; VS) ventricolo sinistro.

Fig. 59. Anatomia delle strutture cardiache all'esame TC. AD) Atrio destro; VD) ventricolo destro; AS) atrio sinistro; VS) ventricolo sinistro. Sono inoltre visibili i setti interventricolare e interatriale (*frecce grandi*), le valvole tricuspide e mitrale (*frecce piccole*), il solco atrioventricolare (*frecce bianche*).

1985a; 1985b; Heuser *et al.*, 1984; Lackner e Thurn, 1981; Rienmüller *et al.*, 1983).

La maggior parte di questi contributi riguarda risultati ottenuti con apparecchi il cui tempo di scansione si aggira tra 4 e 5 s.

Nozioni di tecnica

L'esame TC diretto (senza mezzo di contrasto) offre una buona visibilità del cuore e dei grandi vasi nel loro insieme, del pericardio, che abitualmente è sempre visibile fra lo strato del grasso epicardico e quello del grasso paracardiaco (fig. 57), e di eventuali calcificazioni. Si può dire che per queste ultime la tomografia computerizzata sia il metodo più sensibile e più preciso a nostra disposizione.

Tuttavia la dimostrazione delle singole cavità cardiache e del lume dei grandi vasi richiede l'impiego del mezzo di contrasto iodato. Le metodiche proposte sono numerose, ma si possono ricondurre a due tipi fondamentali.

1) *Angio-TC = TC sequenziale dinamica.* – Iniezione rapida, in forma di bolo, di 100-150 ml di mezzo di contrasto con ripresa seriata dei tomogrammi. Gli apparecchi in commercio permettono di eseguire fino a 7 scansioni/min; i dati di ciascuna scansione possono essere suddivisi in 3 immagini successive; si ottengono in tal modo fino a 21 immagini in 1 min (fig. 58). Durante l'indagine è possibile lo spostamento rapido del lettino e quindi lo studio del cuore a differenti livelli. Con questo metodo si ottiene una buona dimostrazione della progressione del mezzo di contrasto e della morfologia delle singole cavità cardiache (fig. 59) e dei grandi vasi.

2) *Cardio-TC o TC sincronizzata con ECG (ECG-gated CT).* – Esistono dispositivi che permettono di inviare al calcolatore i dati del tomografo simultaneamente a quelli di un elettrocardiografo. È possibile pertanto richiedere al calcolatore i dati che si riferiscono a un singolo momento del ciclo cardiaco. Se, ad es., la distanza compresa tra due onde R viene convenzionalmente divisa in 100 punti (fig. 60), i punti intorno a 35 corrispondono alla telesistole e quelli intorno a 95 corrispondono alla telediastole. Nella pratica siamo abituati a prendere in considerazione

Digitized by Google

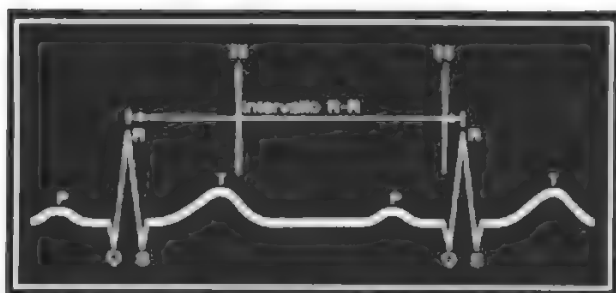



Fig. 60. Schema della sincronizzazione dell'esame TC con l'ECG (cfr. testo).

le immagini che si riferiscono a: diastole, telediastole, sistole, telesistole (fig. 61). Con questo metodo è possibile dimostrare non solo le cavità cardiache, ma anche la parete miocardica, i setti interventricolare e interatriale, i piani valvolari. È possibile valutare le modificazioni di spessore del miocardio e del setto, dalla diastole alla sistole; analogamente si possono conoscere le differenze di aree e quindi di volumi nelle varie fasi del ciclo cardiaco. L'impiego dei programmi opportunamente preparati al calcolatore rende di facile e rapida acquisizione una serie di importanti parametri morfofunzionali, quali la gettata sistolica, la frazione di eiezione e la cinetica segmentaria dei ventricoli.

Con questa metodica occorrono in media 150-200 ml di mezzo di contrasto. In tutti questi esami è consigliabile ricorrere ai mezzi di contrasto non ionici che sono meglio tollerati; ciò permette una migliore collaborazione da parte del paziente e riduce notevolmente le interferenze con la funzionalità cardiaca, con il risultato di immagini più nitide e di migliore qualità.

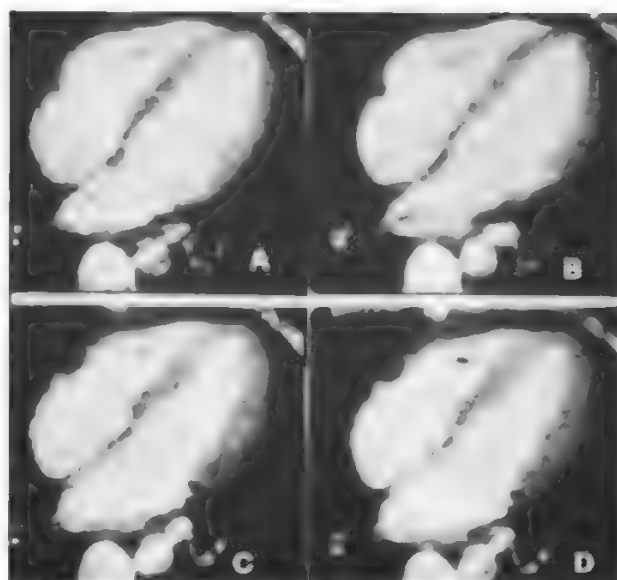



Fig. 61. Cardio-TC (sincronizzata con l'ECG): *A*) diastole; *B*) telediastole; *C*) sistole; *D*) telesistole.

Indicazioni

Gli AA. hanno esaminato con TC cardiaca 940 pazienti; 490 con tecnica cardio-TC e 654 con tecnica angio-TC; 57 con il solo esame diretto trattandosi di indagini

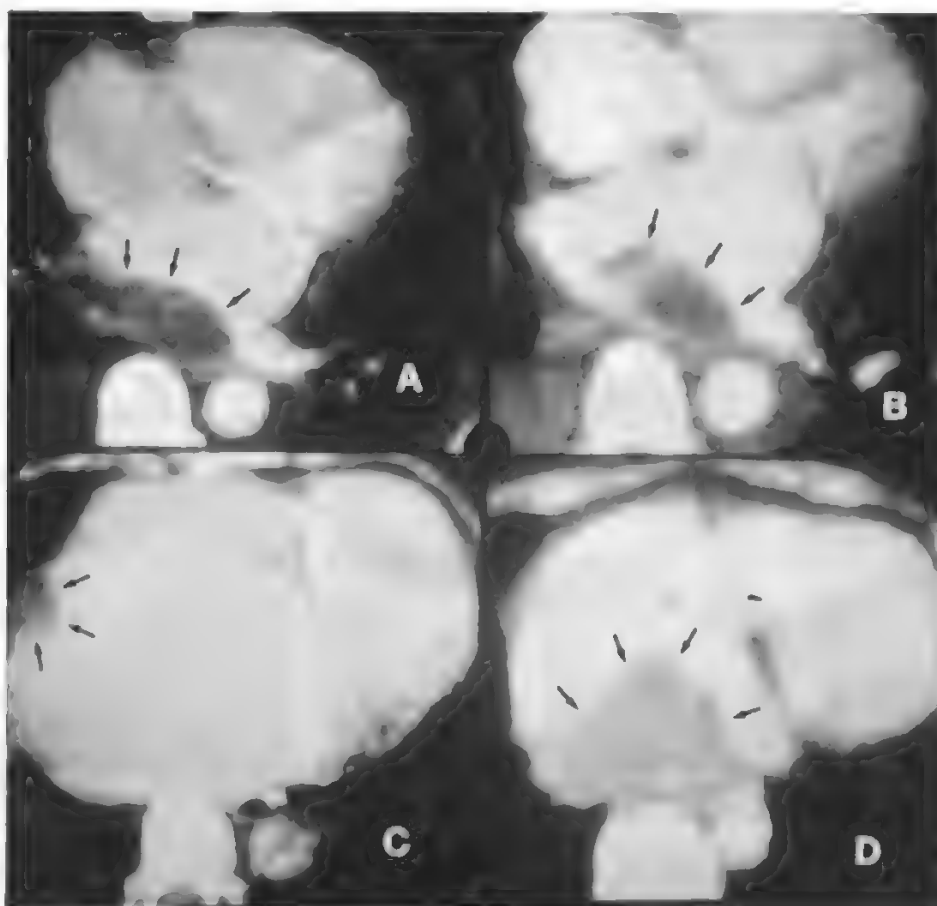



Fig. 62. Stenosi mitralica. Dimostrazione di trombi nell'atrio sinistro di differenti pazienti: *A* e *B*) voluminosi trombi che dall'atrio sinistro si estendono nelle vene polmonari; *C*) piccolo trombo parietale; *D*) trombo molto voluminoso sulla parete posteriore dell'atrio sinistro.

Digitized by Google

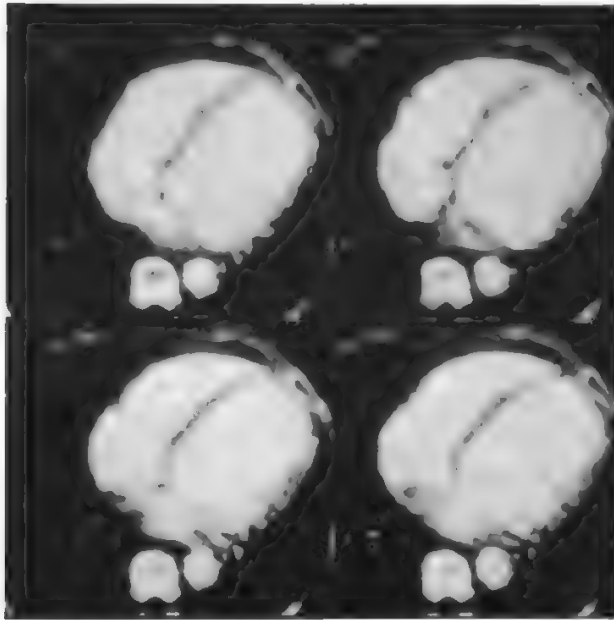



Fig. 63. Cardiomiopatia primitiva dilatativa. Dalla fase di diastole a quella di telesistole le modificazioni del volume dei ventricoli sono insignificanti.

d'urgenza. Le malattie per le quali i pazienti sono stati esaminati erano: valvulopatie acquisite (95 casi), cardiomiopatie primitive (140), cardiopatia ischemica (380), tumori cardiaci (13), cisti da echinococco (11), malattie del bulbo aortico (72), malattie dell'arteria polmonare (22), trapianti cardiaci (17), varie (62).

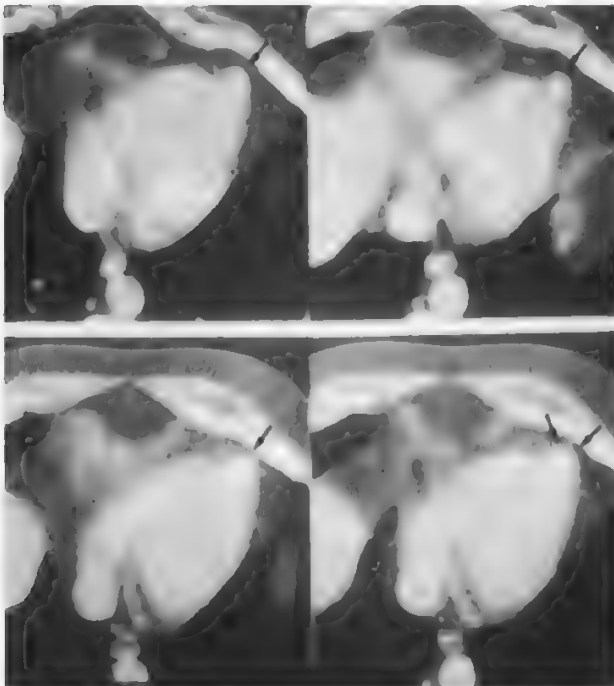



Fig. 64. Aneurisma alla punta del ventricolo sinistro (*frecce*). Sebbene la dilatazione aneurismatica sia piuttosto piccola, risulta bene evidente in tutte le fasi del ciclo cardiaco.

In tutte le malattie ora elencate la TC trova utile impiego. Tuttavia ve ne sono alcune in cui essa è necessaria o addirittura indispensabile: in questa sede ci limitiamo a ricordare le indicazioni più importanti.

1. *Valvulopatie acquisite*. – La TC trova utile impiego per la dimostrazione di: *a*) trombi intracardiaci (fig. 62), abitualmente localizzati nell'atrio sinistro e più raramente nell'atrio destro per vizi mitralici o tricuspidali. Da un'indagine sistematica (Di Guglielmo *et al.*, 1982) è risultato che la TC è il metodo più valido ed affidabile per la dimostrazione dei trombi; *b*) calcificazioni nell'ambito dell'apparato valvolare, della parete miocardica o dei trombi; *c*) modificazioni dello spessore miocardico per i sovraccarichi di volume o di pressione; *d*) rotazione del cuore sull'asse longitudinale.

2. *Cardiomiopatie primitive*. – Il metodo trova utile impiego per: *a*) documentazione dei differenti tipi: dilatativo (fig. 63), ipertrofico (ostruttivo e non), restrittivo; *b*) diagnosi differenziale con altre malattie; in questo senso la TC è essenziale nella differenziazione tra forme restrittive e pericardite costrittiva; *c*) valutazione densitometrica della componente grassa in alcune forme aritmogene (Di Guglielmo *et al.*, 1986).

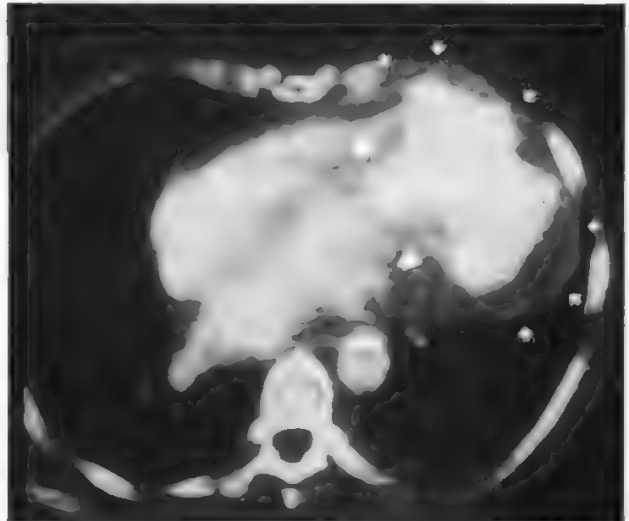



Fig. 65. Doppio pseudoaneurisma (*frecce piccole*) che comunica con il ventricolo sinistro attraverso un ampio colletto (*frecce grandi*).

3. *Cardiopatia ischemica*. – Fra le numerose indicazioni, quelle più importanti sono: *a*) dimostrazione e valutazione delle turbe cinetiche della parete ventricolare e del setto, globali o segmentarie; *b*) alterazioni dello spessore della parete e del setto; *c*) aneurismi (fig. 64), dei quali è possibile definire l'ampiezza e l'esatta localizzazione, anche per quanto riguarda quelli della superficie inferiore e del setto interventricolare; *d*) pseudoaneurismi (fig. 65) (rottura del miocardio con formazione di aderenze pericardiche e conseguentemente di una sacca che comunica con la cavità ventricolare attraverso un colletto; la dimostrazione del colletto è essenziale per la diagnosi); *e*) trombi intracavitari (fig. 66): possono esserne definiti il numero, la grandezza, la localizzazione, le eventuali calcificazioni, l'evoluzione dopo la terapia; *f*) controlli postoperatori: si riferiscono in particolare ai *bypasses* aorto-coronarici (fig. 67) (Cornalba *et al.*, 1984) e all'aneuri-

Digitized by Google

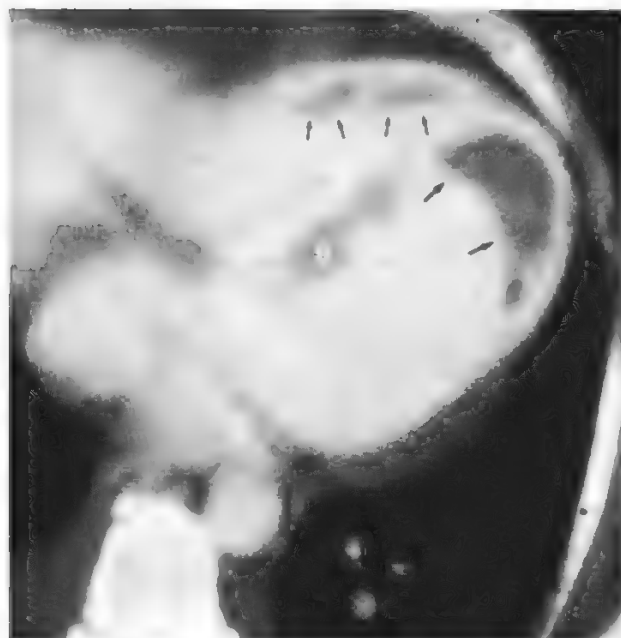



Fig. 66. Cardiopatia ischemica con aneurisma del ventricolo sinistro e interessamento del ventricolo destro. Voluminoso trombo (*frecce grandi*) nel ventricolo sinistro; trombi più piccoli, ma bene evidenti (*frecce piccole*), nel ventricolo destro. S) Setto interventricolare.

smectomia; *g*) complicazioni postoperatorie (dissezione dell'aorta, versamenti pericardici, sanguinamenti, ascessi, fistole).

4. *Tumori cardiaci.* – Possono essere: *a*) maligni (in questo caso si documentano infiltrazione e distruzione delle cavità cardiache); *b*) benigni (mixomi [Tsuchya *et al.*, 1984], rabdomiomi, etc.): appaiono come difetti di riempimento di varia grandezza localizzati prevalentemente negli atri con possibile *enhancement* proprio); *c*) metastatici (per contiguità o da tumori a distanza).

È possibile documentare l'invasione del cuore da parte di linfomi maligni, sia nel quadro della malattia sistemica che come manifestazione primitiva (fig. 68).

5. *Cisti da echinococco.* – La dimostrazione della localizzazione intramiocardica, che può essere difficile con altre metodiche, è agevole e rapida con la TC.

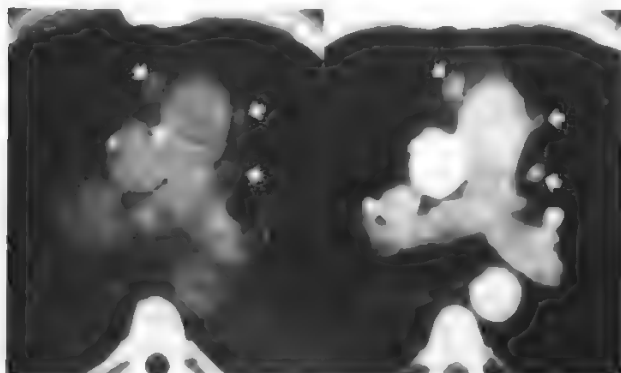



Fig. 67. Triplice *bypass* aortocoronarico. Le frecce indicano i *bypasses* prima e dopo l'iniezione del mezzo di contrasto.

Fig. 68. Invasione del cuore da parte di un linfoma maligno: estesa infiltrazione dell'atrio destro, del setto interatriale e del ventricolo destro. La localizzazione era primitiva e unica (controllo bioptico).

6. *Malattie del pericardio.* – Rappresentano una delle indicazioni più importanti all'impiego della TC. Si possono documentare: *a*) malformazioni (agenesia parziale o totale del pericardio); *b*) versamenti, dei quali, sulla base dei rilievi densitometrici, si può specificare la natura (essudato, trasudato, emopericardio, piopericardio [fig. 69], chilopericardio); *c*) pneumopericardio; *d*) esiti di

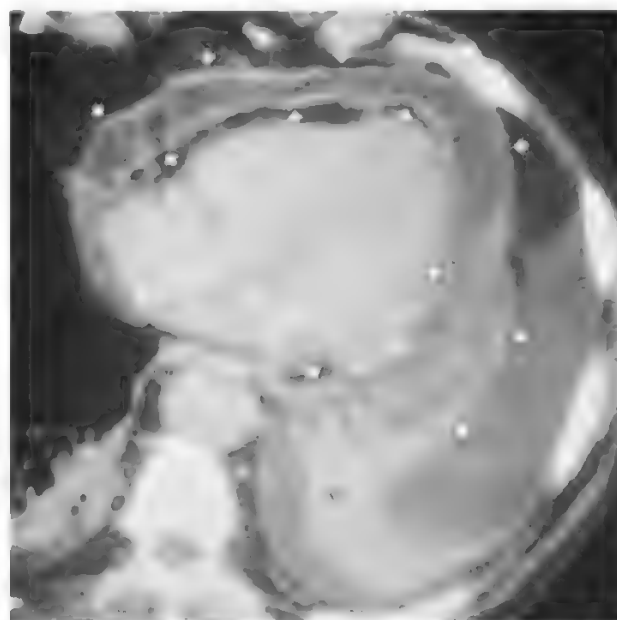



Fig. 69. Piopericardio. Versamento pericardico con forte *enhancement* flogistico di entrambi i foglietti del pericardio (*frecce*).

Digitized by Google

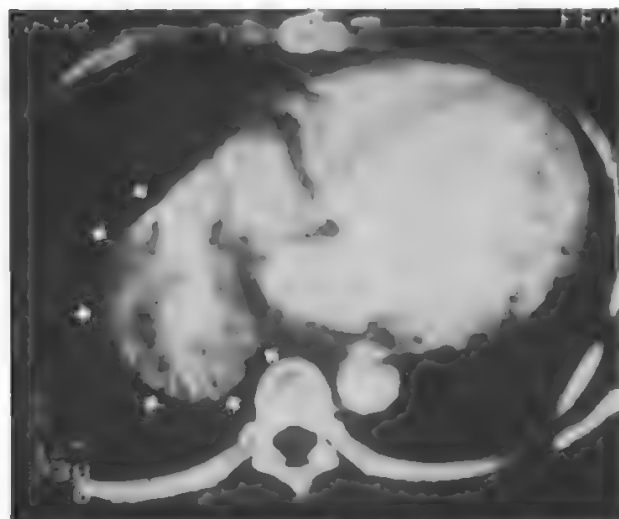



Fig. 70. Trapianto eterotopico. Buona dimostrazione della posizione e rapporti del cuore donato (*frecce*) con quello nativo.

pericardite (ispessimento diffuso o circoscritto, calcificazioni, aderenze con le strutture circostanti); *e*) lesioni traumatiche; *f*) cisti e diverticoli; *g*) tumori primitivi e metastatici.

7. *Trapianti cardiaci*. – L'indagine è utile: *a*) nei trapianti ortotopici (dimostrazione della configurazione del cuore e dei suoi rapporti con il pericardio); *b*) nei trapianti eterotopici (fig. 14) (valutazione dei rapporti di posizione fra i due cuori e dimostrazione delle connessioni create chirurgicamente); *c*) nella diagnosi delle complicanze postoperatorie e di quelle legate alla terapia di immunosoppressione (Di Guglielmo *et al.*, 1986).

8. *Malattie del bulbo dell'aorta*. – Si possono documentare: *a*) aneurismi congeniti o acquisiti dei seni di Valsalva e dell'aorta ascendente; *b*) dissezioni.

9. *Malattie dell'arteria polmonare*. – Si possono documentare: *a*) dilatazioni del tronco comune e dei rami principali, sia congenite che acquisite; *b*) stenosi; *c*) embolie polmonari.

Bibliografia

Cornalba G. P., Di Guglielmo L. *et al.*, *Ital. Curr. Radiol.*, 1984, **3**, 259.
Di Guglielmo L., Cornalba G. P. *et al.*, *Fed. Med.*, 1982, **35**, 126.
Di Guglielmo L., Montemartini C. *et al.*, *Computed Tomography of the Heart*, in *Radioisotopes in Cardiology*, 1983, Plenum, New York, p. 199
Di Guglielmo L., Montemartini C. *et al.*, *La tomografia computerizzata del cuore e dei grandi vasi*, in Pistolesi G. F., Thiene G., Casolo F., *L'imaging diagnostico del cuore*, 1985a, Cortina, Verona.
Di Guglielmo L., Montemartini C. *et al.*, *Ann. Radiol.*, 1982, **25**, 491.
Di Guglielmo L., Montemartini C. *et al.*, *Radiol. J. CEPUR*, 1985b, **5**, 151.
Di Guglielmo L., Montemartini C. *et al.*, *Ann. Radiol.*, 1986, **29**, 185.
Di Guglielmo L., Villa A. *et al.*, *Radiol. Med.*, 1986, **72**, 350.
Garnic J. D., Moore S. C. *et al.*, *Invest. Radiol.*, 1983, **18**, 419.
Guthaner D. F., Nassi M., Bradley B., *Radiology*, 1984, **151**, 429.
Heuser I., Neufang K. F. R., Jansen W., *Fortschr. Rontgenstr.*, 1984, **140**, 435.
Lackner K., Thurn P., *Radiology*, 1981, **140**, 413.
Lipton M. J., Higgins C. B. *et al.*, *Radiology*, 1984, **152**, 579.
Lipton M. J., Higgins C. B., Boyd D. P., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1985, **5/1** Suppl., 55S.
Rienmuller R., Ontyd J. *et al.*, *Fortschr. Röntgenstr.*, 1983, **138**, 403.
Sinak L. J., Hoffman E. A. *et al.*, *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 1984, **7**, 124.
Tsuchya F., Kohno A. *et al.*, *Radiology*, 1984, **151**, 139.

LUCIO DI GUGLIELMO, CARLO MONTEMARTINI E ANDREA VILLA

TOMOGRAFIA A ULTRASUONI: v. ULTRASUONI (con relativo quadro sistematico); ECOGRAFIA (V, 745).

FINE DEL QUATTORDICESIMO VOLUME

BIBLIOTECA NAZIONALE CENTRALE ROMA
2343439
DIRITTO STAMPA
COPIA PREFETTURA

Digitized by Google